

阿米卡星不同给药方式治疗呼吸机相关性肺炎的临床观察

李 依*, 邓 磊(四川省医学科学院/四川省人民医院急诊ICU, 成都 610072)

中图分类号 R453 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)27-3780-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.27.12

摘要 目的:观察阿米卡星不同给药方式治疗呼吸机相关性肺炎的疗效和安全性。方法:回顾性收集109例呼吸机相关性肺炎患者资料,按给药方式的不同分为观察组(58例)和对照组(51例)。两组患者均给予注射用头孢曲松钠3.0 g,加入0.9%氯化钠注射液100 ml中,静脉滴注,q12 h。在此基础上,对照组患者给予硫酸阿米卡星注射液7.5 mg/kg,每日1次;观察组患者给予硫酸阿米卡星注射液7.5 mg/kg,加入0.45%氯化钠注射液20 ml,雾化吸入,每日2次。两组疗程均为7 d。观察两组患者治疗前后的临床肺部感染评分(CPIS)、丙氨酸转氨酶(ALT)、血清肌酐(Cr)、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、白细胞介素(IL)-10、IL-6、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、治疗后3个月累积死亡率及不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者CPIS评分、ALT、Cr、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、IL-10、IL-6、CRP、TNF- α 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者CPIS评分、TNF- α 、IL-6、CRP水平均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗前后IL-10水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 及对照组ALT、Cr、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 均显著高于同组治疗前,且观察组 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 高于对照组,但观察组ALT、Cr均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者治疗后3个月累积死亡率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗期间均未见严重不良反应发生。结论:雾化吸入阿米卡星治疗呼吸机相关肺炎的疗效优于静脉用药,可有效降低患者炎症因子水平和死亡率,且不增加不良反应的发生。

关键词 呼吸机相关肺炎;阿米卡星;雾化吸入;给药方式;鲍曼不动杆菌

Clinical Observation of Amikacin Different Administrations Route in the Treatment of Ventilator-associated Pneumonia

LI Yi, DENG Lei (Dept. of Emergency ICU, Sichuan Academy of Medical Sciences/Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of amikacin different administrations in the treatment of ventilator-associated pneumonia. METHODS: Data of 109 patients with ventilator-associated pneumonia were divided into observation group (58 cases) and control group (51 cases) based on different administrations. All patients received 3.0 g Ceftriaxone sodium for injection, adding into 100 ml 0.9% Sodium chloride injection, intravenously, once every 12 h. Based on it, control group received 7.5 mg/kg Amikacin sulfate injection, once a day. Observation group received 7.5 mg/kg Amikacin sulfate injection, adding into 20 ml 0.45% Sodium chloride injection, aerosol inhalation, twice a day. The treatment course for both groups was 7 d. Clinical pulmonary infection score (CPIS), alanine aminotransferase (ALT), serum creatinine (Cr), oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), IL-10, IL-6, C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor (TNF)- α , cumulative mortality after 3 months of treatment and the incidence of adverse reactions before and after treatment in 2 groups were observed. RESULTS: Before treatment, there were no significant differences in the CPIS score, ALT, Cr, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, IL-10, IL-6, CRP and TNF- α levels in 2 groups ($P>0.05$). After treatment, CPIS score, TNF- α , IL-6 and CRP levels in 2 groups were significantly lower than before, observation group was lower than control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$), and there was no significant difference in IL-10 before and after treatment in 2 groups ($P>0.05$). $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ in observation group and ALT, Cr and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ in control group were significantly higher than before, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ in observation group was higher than control group, ALT and Cr were significantly lower than control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The cumulative mortality after 3 months of treatment in observation group was significantly lower than control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). And there were no severe adverse reactions during treatment. CONCLUSIONS: The efficacy of amikacin by aerosol inhalation is superior to by intravenous infusion in the treatment of ventilator-associated pneumonia, it can effectively reduce inflammatory cytokine levels and mortality rate, do not increase the incidence of adverse reactions.

KEYWORDS Ventilator-associated pneumonia; Amikacin; Aerosol inhalation; Administration route; Acinetobacter baumannii

随着重症医学的发展,呼吸功能障碍可通过机械通气得到有效治疗,但机械通气可导致患者并发呼吸机相关性肺炎(Ventilator-associated pneumonia, VAP),目前VAP已成为医院内感染的主要原因之一^[1-2]。接受机械通气的患者往往合并基

础疾病,加之感染,使患者的预后有可能进一步恶化的可能^[3-4]。鲍曼不动杆菌是医院内感染主要致病菌之一,对于该致病菌的治疗主要为静脉给予氨基糖苷类药物,但存在细菌耐药情况,使临床疗效并不理想^[5]。雾化吸入药物可直达肺部,提高肺部药物浓度,可能会提高药物的抗菌效果^[6]。为此,在本研究中笔者观察了阿米卡星不同给药方式治疗VAP的疗效和安

* 主治医师。研究方向:急诊急救。电话:028-87769262。
E-mail: liyi7941@163.com

全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性收集2013年1月—2015年1月我院收治的109例VAP患者资料,将所有患者按给药方式的不同分为观察组(58例)和对照组(51例)。两组患者性别、年龄、体质量指数(BMI)等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过。

表1 两组患者基本资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of basic information between 2 groups ($\bar{x}\pm s$)

项目	观察组(n=58)	对照组(n=51)
男性/女性,例	36/22	35/16
年龄,岁	65.3±4.5	66.1±4.9
BMI,kg/m ²	22.6±1.5	22.3±1.6
吸烟史,例		
是	23	26
否	35	25
饮酒史,例		
是	19	23
否	39	28

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)缺血性脑卒中合并呼吸功能障碍并接受机械通气;(2)经肺泡灌洗液细菌鉴定为鲍曼不动杆菌感染;(3)药敏试验证实对阿米卡星及头孢曲松过敏。排除标准:(1)对头孢菌素类、氨基糖苷类药物过敏;(2)严重肝、肾功能障碍;(3)合并恶性肿瘤等终末期疾病。

1.3 治疗方法

两组患者均给予注射用头孢曲松钠(海口市制药厂有限公司,规格:1.0g,批准文号:国药准字H46020652)3.0g,加入0.9%氯化钠注射液100ml中,静脉滴注,q12h。在此基础上,对照组患者给予硫酸阿米卡星注射液(福建三爱药业有限公司,规格:2ml:0.2g,批准文号:国药准字H35020161)7.5mg/kg,每日1次;观察组患者给予硫酸阿米卡星注射液7.5mg/kg,加入0.45%氯化钠注射液20ml,雾化吸入,每日2次。两组疗程均为7d。

1.4 观察指标

观察两组患者治疗前后的临床肺部感染(CPIS)评分^[7]、丙氨酸转氨酶(ALT)、血清肌酐(Cr)、氧合指数(PaO₂/FiO₂)、白细胞介素(IL)-10、IL-6、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子(TNF)-α、治疗后3个月累积死亡率及不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 23.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;死亡率以Kaplan-Meier曲线分析,采用Log-rank检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后CPIS评分比较

治疗前,两组患者CPIS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者CPIS评分均显著低于同组治疗

前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后CPIS评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

Tab 2 Comparison of CPIS scores between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, score)

项目	观察组(n=58)		对照组(n=51)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CPIS评分	8.5±1.9	3.2±1.2**	8.1±2.1	3.9±1.5*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,** $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后ALT、Cr、PaO₂/FiO₂比较

治疗前,两组患者ALT、Cr、PaO₂/FiO₂比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组患者PaO₂/FiO₂及对照组ALT、Cr、PaO₂/FiO₂均显著高于同组治疗前,且观察组PaO₂/FiO₂高于对照组,但观察组ALT、Cr均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3(1mmHg=0.133kPa)。

表3 两组患者治疗前后ALT、Cr、PaO₂/FiO₂比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of ALT, Cr, PaO₂/FiO₂ between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

项目	观察组(n=58)		对照组(n=51)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ALT,U/L	51.8±9.7	53.1±8.2*	53.9±8.6	61.2±9.5*
Cr,mol/L	101.4±12.6	108.3±11.9*	102.8±12.3	118.9±10.9*
PaO ₂ /FiO ₂ ,mmHg	162.9±13.9	238.7±15.6**	165.3±14.9	206.8±17.2*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,** $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后IL-10、IL-6、CRP、TNF-α水平比较

治疗前,两组患者IL-10、IL-6、CRP、TNF-α水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者IL-6、CRP、TNF-α水平均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗前后IL-10水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表4。

表4 两组患者治疗前后IL-10、IL-6、CRP、TNF-α水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of IL-10, IL-6, CRP, TNF-α between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

项目	观察组(n=58)		对照组(n=51)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TNF-α,ng/L	31.21±8.25	19.17±6.21**	29.79±8.96	23.15±5.28*
IL-6,ng/L	19.35±5.29	13.17±4.13**	20.03±6.12	16.89±5.12*
CRP,mg/L	33.67±11.13	17.36±9.98**	35.12±12.18	25.32±11.09*
IL-10,ng/L	13.98±4.19	14.11±5.16	13.69±4.35	13.85±4.87

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,** $P<0.05$

2.4 两组患者治疗后3个月累积死亡率比较

观察组患者治疗后3个月累积死亡率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表5、图1。

2.5 不良反应

两组患者治疗期间均未见严重不良反应发生,也均未有因发生不良反应而终止治疗的患者。

3 讨论

抗菌药物是VAP的主要治疗药物^[8]。以往医院内感染主

表5 两组患者治疗后3个月累积死亡率比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of cumulative mortality after 3 months of treatment between 2 groups [case(%)]

组别	n	累积死亡率
观察组	58	12(20.69)*
对照组	51	20(39.22)

注:与对照组比较,*P<0.05

Note:vs. control group,*P<0.05

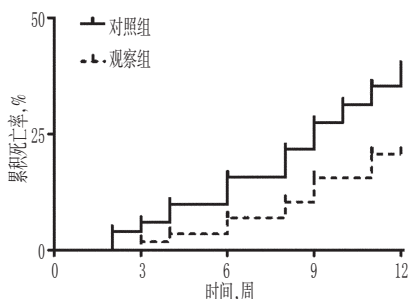


图1 两组患者治疗后3个月累积死亡率

Fig 1 Curves of cumulative mortalities after 3 months of treatment in 2 groups

要以革兰阳性菌为主,但随着医疗器械、物品的种类和数量不断增多,医院内感染的病原菌开始向革兰阴性菌为主的趋势发展^[9]。其中,鲍曼不动杆菌在VAP中的检出率不断增多,已成为该病的主要致病菌。多数第三代头孢菌素类抗菌药物对此类致病菌的疗效较好,但临床应用中却发现耐药情况严重。阿米卡星是一种氨基糖苷类抗菌药物,可作用于细菌核糖体的30S亚单位,抑制细菌合成蛋白质,与半合成青霉素类或头孢菌素类合用常可获得协同抗菌作用,但其毒副作用较大,具有较强的耳、肾毒性^[10-11]。雾化吸入方式给药可直接将药物吸入至感染灶,在局部形成高浓度药物累积效应,相较全身用药所需剂量较小,不良反应相对较少。

本研究结果显示,治疗后两组患者CPIS评分均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义。这提示,雾化吸入阿米卡星的疗效优于静脉用药。ALT是一种较为敏感的肝功能指标,其水平升高提示肝脏实质细胞受损。Cr是经典肾功能指标,其水平升高提示肾功能受损,且该指标并不受尿量影响。治疗后,观察组患者PaO₂/FiO₂及对照组ALT、Cr、PaO₂/FiO₂均显著高于同组治疗前,且观察组PaO₂/FiO₂高于对照组,ALT、Cr均显著低于对照组,差异均有统计学意义。这提示,雾化吸入给药可有效降低阿米卡星的肝、肾毒性。TNF-α、IL-6及CRP均为经典的非特异性促炎因子,其水平可在一定程度上反映全身炎症因子水平,而炎症因子是危重病患者发生多器官功能障碍的诱发因素^[12]。本研究结果显示,治疗后两组患者TNF-α、IL-6、CRP水平均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义。这提示,雾化吸入给药可有效降低炎症因子水平,控制肺部感染,其机制可能为通过降低体内炎症因子水平而达到改善预后的目的。观察组患者治疗后3个月累积死亡率显著低于对照组,差异有统计学意义。该结果可能与全身炎症因子水平与肺部感染的有效控制有关,但具体机制有待进一步研究。

综上所述,雾化吸入阿米卡星治疗VAP的疗效优于静脉用药,可有效降低患者炎症因子水平和死亡率,且不增加不良反应的发生。由于本研究纳入的样本量较小,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] Almomani BA, McCullough A, Gharaibeh R, et al. Incidence and predictors of 14-day mortality in multidrug-resistant acinetobacter baumannii in ventilator-associated pneumonia[J]. *J Infect Dev Ctries*, 2015,9(12):1 323.
- [2] Shabot MM, Chassin MR, France AC, et al. Using the targeted solutions tool(R) to improve hand hygiene compliance is associated with decreased health care-associated infections[J]. *Jt Comm J Qual Patient Saf*, 2016,42(1):6.
- [3] Wolkewitz M. Estimating the risk of ventilator-associated pneumonia as a function of time[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015,192(5):640.
- [4] Wheeler KE, Cook DJ, Mehta S, et al. Use of probiotics to prevent ventilator-associated pneumonia: a survey of pharmacists' attitudes[J]. *J Crit Care*, 2016,31(1):221.
- [5] 武芳,张叶毛,赵建平,等.医院2012—2014年鲍曼不动杆菌耐药性监测分析[J]. *中国医药*, 2015,10(10):1 537.
- [6] Lee JH, Cheng KT, Malinin V, et al. (99m)Tc-labeled therapeutic inhaled amikacin loaded liposomes[J]. *J Liposome Res*, 2013,23(4):336.
- [7] Bickenbach J, Marx G. Diagnosis of pneumonia in mechanically ventilated patients: what is the meaning of the CPIS?[J]. *Minerva Anestesiol*, 2013,79(12):1 406.
- [8] Gottesman T, Yossepowitch O, Lerner E, et al. The accuracy of gram stain of respiratory specimens in excluding staphylococcus aureus in ventilator-associated pneumonia [J]. *J Crit Care*, 2014,29(5):739.
- [9] Rogers AD, Deal C, Argent AC, et al. Ventilator associated pneumonia in major paediatric burns[J]. *Burns*, 2014,40(6):1 141.
- [10] Pitance L, Reyckler G, Leal T, et al. Aerosol delivery to the lung is more efficient using an extension with a standard jet nebulizer than an open-vent jet nebulizer[J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2013,26(4):208.
- [11] Chi SY, Kim TO, Park CW, et al. Bacterial pathogens of ventilator associated pneumonia in a tertiary referral hospital[J]. *Tuberc Respir Dis:Seoul*, 2012,73(1):32.
- [12] Ozkan A, Silan F, Uludag A, et al. Tumour necrosis factor alpha, interleukin 10 and interleukin 6 gene polymorphisms of ischemic stroke patients in south Marmara region of Turkey[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015,8(10):13 500.

(收稿日期:2016-01-08 修回日期:2016-07-04)

(编辑:陈 宏)