

呼吸机相关性肺炎治疗 雾化吸入多黏菌素有前景

▲复旦大学附属华东医院呼吸与危重症医学科 朱迎钢

我国呼吸机相关性肺炎(VAP)致病菌耐药形势严峻,其中鲍曼不动杆菌高达35.7%~50.0%,铜绿假单胞菌在老年人群中多见。2017年WHO公布一份急需新型抗菌药物的重点病原体清单,将碳青霉烯类耐药革兰阴性杆菌(CRO)列为严重威胁的耐药细菌。

多黏菌素类属于窄谱抗菌药物,对大部分需氧革兰阴性杆菌和需氧不发酵糖细菌具有强大抗菌活性,目前国内临床上市产品主要有三种:硫酸多黏菌素B、甲磺酸多黏菌素E及硫酸多黏菌素E等。近年来包括《中国成人HAP/VAP诊断和治疗指南(2018年版)》《成人抗感染药物下呼吸道局部应用专家共识(2021)》及《中国多黏菌素类抗菌药物临床合理应用多学科专家共识(2021)》等多部国内权威的指南及专家共识指出,对于疑似或者确诊严重耐药革兰阴性菌感染的HAP/VAP患者,若因药物毒性无法增加全身用药剂量,可考虑静脉联合雾化吸入多黏菌素治疗,联合吸入多黏菌素可提高细菌的清除率。

多黏菌素雾化吸入的体内代谢特征

新证据表明,在肺炎变区域内,单纯多黏菌素雾化后的肺组织浓度依然高于最低抑菌浓度,从某种程度上说单独给予雾化治疗也具有合理性。但多重耐药菌引起的菌血症性VAP由于雾化药物的全身扩散浓度达不到血液中有效抑菌浓度,需要雾化联合静脉使用。

雾化吸入多黏菌素B的PK/PD特征包括:吸入后的多黏菌素B通过炎症

部位的血气屏障扩散;与蛋白结合率高(80%);属于浓度依赖性抗菌素,在危重患者中可快速达到所需的肺实质和血浆浓度;肾毒性低于甲磺酸多黏菌素E;吸入后的有效剂量远高于指南及共识推荐的剂量,是否会造成肺泡上皮损伤及支气管痉挛等不良反应仍需更多循证医学证据支持。

雾化吸入甲磺酸多黏菌素E的PK/PD特征相

较于多黏菌素B,蛋白结合率较低(54%),且大部分药物以原形从肾脏排出(70%),肾毒性高于多黏菌素B。鉴于单独静脉给予甲磺酸多黏菌素E在肺内的扩散度较低,辅助雾化吸入治疗可增加肺组织浓度而不降低血浆浓度,雾化甲磺酸多黏菌素E在CRE引起的呼吸机相关支气管炎(VAT)中具有很高的治疗价值。

多黏菌素雾化吸入的注意事项

支气管痉挛和可逆性低氧血症是雾化吸入多黏菌素最常见的不良事件,少见的不良事件包括呼吸机管路阻塞、心脏骤停及ARDS等。

有研究探讨不同雾化稀释液体积对治疗效果的差异发现,使用振动筛孔雾化器可有效缩短雾化时间,且6ml稀释液可获得更好的黏菌素稳定性。机械通气患者在雾化期间应

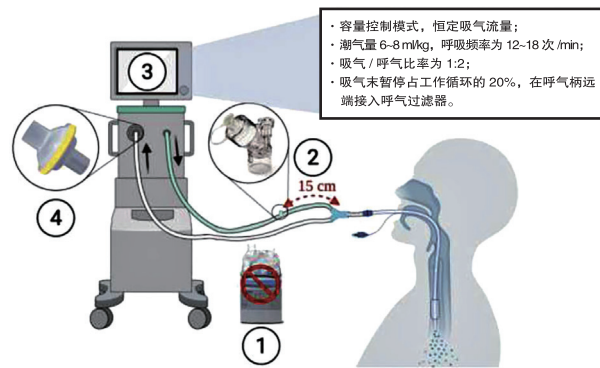


图1 机械通气患者雾化时的呼吸机参数设置

避免使用吸气同步雾化模式。连续雾化模式有助于向远端肺输送高浓度的气溶胶。机械通气患者在每次雾化前需要吸痰,暂时撤除或关闭加湿器,同时优化呼吸机参数设置,尽可能减少潜在的气流干扰(图1)。若患者与呼吸机不同步,可使用丙泊酚或咪唑安定进行镇静。当患者存在严重低氧血症时,需减短雾化吸入时间。另外,每次雾化完成前需检查储液罐是否存在药液残留现象。

雾化替代静脉治疗还是雾化联合静脉的辅助治疗是未来关注的焦点。近

期Meta分析显示,甲磺酸多黏菌素E替代疗法显著降低血浆浓度,毒性风险减少。此外还需比较多重耐药革兰阴性杆菌引起的VAP或VAT患者,雾化吸入甲磺酸多黏菌素E与静脉注射新型头孢菌素酶抑制剂间的疗效差异等。而呼吸机相关性气管-支气管炎作为机械通气患者的细菌气道定植及VAP的中间过程,也是需要关注的方向。



关联阅读全文
扫一扫

中年男性头痛、鼻炎伴呼吸困难,之后意识障碍 看不见的毛霉“杀手”

▲中国医科大学附属盛京医院重症医学科 王睿 臧彬

病例简介

患者,男性,40岁,以“头痛7d,呼吸困难伴神志改变4d,昏迷2d”为主诉入院。患者7d前无诱因自觉剧烈头痛伴恶心,有流涕,为黄绿色脓性分泌物。当地医院行鼻镜检查,口服鼻窦炎药物治疗,症状未见好转。4d前头痛加剧伴精神萎靡、呼吸急促于我院急诊就诊,经血气离子分析、血糖(34.92 mmol/L)、尿酮体(4+)等化验,考虑患者存在糖尿病酮症酸中毒(DKA),收入EICU,予大量补液扩容、胰岛素降糖、纠正内环境离子紊乱、美

罗培南联合利奈唑胺抗感染等治疗。鼻窦CT提示双侧上颌窦、蝶窦、筛窦炎症(图2)。

急诊治疗期间患者意识障碍加重2d前突发心跳呼吸骤停予以行心肺复苏,同时考虑颅内感染,予以腰椎穿刺,留取相关培养。结核T-spot阴性,细菌培养(4套)均阴性,腰椎穿刺脑脊液检查抗酸染色、墨汁染色均阴性,细菌涂片、细菌培养均阴性。后收入重症监护病房复查脑脊液mNGS:真菌感染,毛霉科根霉属根霉感染。入院后考虑患者颅

内感染诊断明确,脑脊液化验提示化脓性脑膜炎可能性大,继续予以美罗培南1.0g q8h联合利奈唑胺0.6g q12h静点覆盖细菌,更昔洛韦抗病毒。患者心肺复苏术后,伴有MODS,予以强有力器官功能支持治疗,予以呼吸机支持通气;大剂量血管活性药物维持血压,维持各器官灌注;CRRT肾脏替代,维持内环境稳定。mNGS提示米根霉真菌感染后,给予泊沙康唑抗毛霉菌。患者MODS,器官功能难以维持,入院第四天抢救无效死亡。

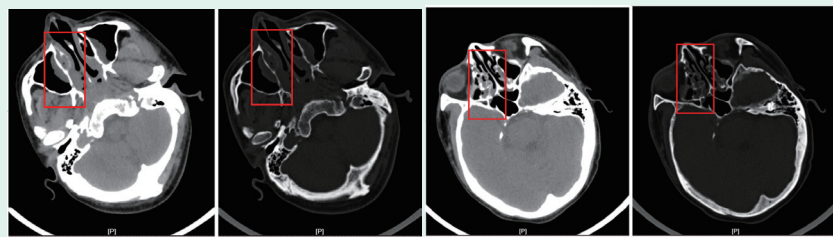


图2 鼻窦CT提示双侧上颌窦、蝶窦、筛窦炎症

mNGS对培养阴性的罕见病原体检测有优势

患者中年男性,急性起病,虽然否认糖尿病病史,但依据近半年体重下降、糖化血红蛋白16.1%等信息,推测患者糖尿病病史达半年以上。患者无长期广谱抗生素应用,否认激素

应用及血液系统恶性肿瘤、HIV等病史,故考虑糖尿病为此次感染及发病的首要原因。

患者颅内感染合并DKA,早期纠正DKA的同时更应注重病原微生物的确诊,经验性

抗菌药物覆盖,很不容易首先想到真菌可能,尤其是罕见侵袭性毛霉菌感染。mNGS对于检测培养阴性的罕见病原体,尤其是中枢神经系统感染有显著优势。

鼻-眼-脑型是最常见的毛霉病类型

毛霉菌病是一种发病急、进展快、病死率极高的系统性条件致病性真菌感染。鼻-眼-脑型(ROCM)是最常见的一种类型,约占(24%~39%),是因毛霉菌菌丝通过机械性作用或释放毒性物质破坏血管,尤其是动脉血管的内弹力膜,引起血管栓塞。在机体免疫功能衰退时,尤其在酸性环境下,毛霉侵袭力变强,菌丝也可通过血液循环发生播散,进而造成组织缺血、缺氧甚至坏死,早期可出现鼻塞、流涕等类似急性鼻窦炎的症状,

可伴有发热甚至头痛。当感染由鼻腔蔓延至眼眶时,会出现上睑下垂、眼睑红肿、眼球运动受限、球结膜水肿、视力下降等类似眶蜂窝织炎的表现。

对于鼻-眼-脑型毛霉菌病的治疗,国内外文献报道统计显示,早期确诊后,及时手术清创联合全身药物治疗,可挽救患者生命。一线用药为两性霉素B及其脂质体静脉制剂。二线药物为泊沙康唑缓释片和静脉制剂以及艾沙康唑。

本例患者起病进展迅速,确诊鼻-眼-

脑型毛霉菌病至死亡仅为2d,确诊后患者已处于不可逆多器官衰竭状态,失去了外科手术清创的手术时机,虽然予以泊沙康唑抗毛霉菌补救治疗,但仍不可逆转患者结局。故强调早期确诊,早期外科干预,积极有效抗真菌药物应用,以及积极控制原发病(高血糖、DKA、粒缺、免疫抑制状态),以获得患者更好的临床结局。



关联阅读全文
扫一扫