

不同剂量盐酸氨溴索治疗急性呼吸窘迫综合征合并呼吸机相关性肺炎的临床观察

蔡兴芬^{1*}, 陈龙胜²(1.浙江德清县第三人民医院药剂科, 浙江 德清 313201; 2.浙江德清县第三人民医院内科, 浙江 德清 313201)

中图分类号 R563.8 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)44-4187-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.44.21

摘要 目的:观察应用不同剂量盐酸氨溴索治疗急性呼吸窘迫综合征(ARDS)合并呼吸机相关性肺炎(VAP)的临床疗效和安全性。方法:回顾性分析我院124例ARDS合并VAP且使用盐酸氨溴索治疗的患者的临床资料,按照药物的应用剂量,将患者分为高剂量组(将300 mg 盐酸氨溴索加入250 ml 0.9%氯化钠注射液中静脉滴注,bid)与低剂量组(将30 mg 盐酸氨溴索加入250 ml 0.9%氯化钠注射液中静脉滴注,bid),两组均为62例,疗程均为1周,且均给予相同的抗感染治疗和对症处理。比较两组患者治疗前后肺通气功能指标和细菌清除率,并观察不良反应情况。结果:治疗前两组患者肺通气功能各项指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$),而治疗后两组患者肺通气功能各项指标均较治疗前显著改善,且高剂量组患者的改善优于低剂量组,组内及组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。高剂量组患者细菌清除率显著高于低剂量组,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。所有患者均成功脱机,高剂量组患者机械通气的平均时间显著短于低剂量组,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:应用高剂量盐酸氨溴索治疗ARDS合并VAP相比应用低剂量盐酸氨溴索能够更显著地改善患者的肺通气功能,并能提高细菌清除率,缩短机械通气的时间,安全性相似。

关键词 盐酸氨溴索;不同剂量;急性呼吸窘迫综合征;呼吸机相关性肺炎;疗效;安全性

Clinical Observation of Different Doses of Ambroxol Hydrochloride in the Treatment of Acute Respiratory Distress Syndrome Complicating with Ventilator-associated Pneumonia

CAI Xing-fen¹, CHEN Long-sheng²(1.Dept. of Pharmacy, Deqing County Third People's Hospital of Zhejiang Province, Zhejiang Deqing 313201, China; 2.Dept. of Internal Medicine, Deqing County Third People's Hospital of Zhejiang Province, Zhejiang Deqing 313201, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of different doses of ambroxol hydrochloride in the treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) complicating with ventilator-associated pneumonia (VAP). METHODS: The clinical data of 124 cases of ARDS complicating with VAP receiving ambroxol hydrochloride in our hospital were analyzed retrospectively. According to drug dose, the patients were divided into high dose group (intravenous infusion 300 mg ambroxol hydrochloride added into 0.9% Sodium chloride injection 250 ml, bid) and low dose group (intravenous infusion of 30 mg ambroxol hydrochloride added into 0.9% Sodium chloride injection 250 ml, bid) with 62 cases in each group. Treatment course of 2 groups lasted for 1 week, and both were given the same anti-infection treatment and symptomatic treatment. The pulmonary function indexes and bacterial clearance rate were compared between 2 groups before and after treatment, and the occurrence of ADR was observed. RESULTS: There was no statistical significance in pulmonary ventilation function indexes between 2 groups before treatment ($P>0.05$); while pulmonary ventilation function indexes of 2 groups were improved significantly, and the improvement of high dose group was better than that of low dose group; the intra and inter group differences were statistically significance ($P<0.05$). The bacterial clearance rate of high dose group was significantly higher than that of low dose group; there were statistically significant differences between 2 groups ($P<0.05$). All patients underwent successful offline, and the average time of mechanical ventilation in high dose group was significantly shorter in low dose group; there were statistically significant differences between 2 groups ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: High dose of ambroxol hydrochloride in better than low dose of ambroxol hydrochloride in the treatment of ARDS complicating with VAP in improving pulmonary ventilation function, promoting bacterial clearance rate and shortening the mechanical ventilation time, and shows similar safety.

KEYWORDS Ambroxol hydrochloride; Different doses; Acute respiratory distress syndrome; Ventilator-associated pneumonia; Therapeutic efficacy; Safety

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是以顽固性低氧血症与进

* 主管药师。研究方向:内科呼吸疾病。电话:0572-8444109。
E-mail: CXF13587258661@163.com

行性呼吸困难以及X线检查呈双肺浸润为特点的一组临床危重症,治疗上常应用机械通气来辅助呼吸从而确保机体的供氧^[1]。而严重的基础疾病,加之气管插管以及机械通气等临床

有创操作,易导致呼吸机相关性肺炎(VAP)的发生,其已经成为ARDS较常见的一种并发症,发生率达到30%以上^[2]。据文献报道,盐酸氨溴索作为黏痰溶解剂能够有效改善ARDS合并VAP患者的肺通气功能^[3]。本研究回顾性分析了该院近年收治的124例使用盐酸氨溴索治疗的ARDS合并VAP患者的临床资料,旨在探讨应用不同剂量盐酸氨溴索治疗该病的临床疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入我院自2011年1月—2013年12月收治的124例使用盐酸氨溴索治疗的ARDS合并VAP患者。排除标准:患者ARDS持续时间>72 h;在机械通气实施1周内死亡;明确出现左心衰竭;既往有呼吸系统严重疾病史;近期予以其他种类祛痰药治疗;患者对盐酸氨溴索过敏。按照盐酸氨溴索的应用剂量,将患者分为高剂量组和低剂量组,两组均为62例。高剂量组男性34例,女性28例,年龄22~61岁,平均(37.5±12.3)岁;低剂量组男性37例,女性25例,年龄25~64岁,平均(36.2±9.8)岁。两组患者性别、年龄、病情等方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究所有患者或其家属均签署了知情同意书。

1.2 诊断标准

1.2.1 ARDS 急性起病;胸部X线检查提示,双肺呈弥漫浸润,其血氧分压 $[p_{\text{bt}}(\text{O}_2)]$ 与吸入氧浓度 (FiO_2) 的比值(即氧合指数)在200 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)以下,肺动脉楔压(PCWP)<18 mm Hg,并排除其他系统疾病。

1.2.2 VAP 患者机械通气在48 h以上,或者脱机在72 h内,胸部X线提示,新发以及进展期肺内的浸润阴影,并发生肺实变体征,同时符合以下至少1项:体温>37.5℃;白细胞计数> $12 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 或者< $4 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$;患者痰定量培养可分离出致病菌,以及条件致病菌的浓度在 10^7 CFU/ml 以上。

1.3 治疗方法

两组患者均予基础治疗,包括青霉素静脉滴注抗感染治疗及相应的对症处理。在此基础上,低剂量组患者应用30 mg盐酸氨溴索(德国勃林格殷格翰公司,规格:2 ml:15 mg)加入250 ml 0.9%氯化钠注射液中静脉滴注,bid;高剂量组患者应用300 mg盐酸氨溴索加入250 ml 0.9%氯化钠注射液中静脉滴注,bid。两组患者均治疗1周。

1.4 观察指标

检测两组患者的肺通气功能指标,包括 $p_{\text{bt}}(\text{O}_2)$ 、 $p_{\text{bt}}(\text{O}_2)/\text{FiO}_2$ 、气道阻力(RAW)、气道峰压(PIP)、肺顺应性(CL)。比较两组患者的细菌清除率(包括革兰阴性菌和革兰阳性菌)、脱机例数及机械通气的平均时间。同时,观察和记录所有患者治疗过程中的不良反应发生情况。

1.5 细菌学疗效判定

将治疗完成时患者病原菌培养的结果进行分级,包括清除、未清除、替换3种情况。细菌清除率=细菌清除株数/细菌株数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法

使用SPSS 19.0软件对数据予以统计学处理。计量资料

用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间及组内比较采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后肺通气功能改善情况比较

治疗前两组患者肺通气功能各项指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$),而治疗后两组患者肺通气功能各项指标均较治疗前显著改善,且高剂量组患者的改善优于低剂量组患者,组内及组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者治疗前后肺通气功能指标改善情况比较($\bar{x} \pm s$)
Tab 1 Comparison of the improvement of pulmonary ventilation function indexes between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	$p_{\text{bt}}(\text{O}_2)/\text{FiO}_2$, mm Hg	$p_{\text{bt}}(\text{O}_2)$, mm Hg	PIP, cmH ₂ O	RAW, cmH ₂ O(L·s)	CL, ml/cmH ₂ O
低剂量组	治疗前	123±38	66±8	35±6	45±5	36±7
	治疗后	248±26*	83±10*	28±6*	38±7*	64±14*
高剂量组	治疗前	118±40	65±7	34±6	43±6	38±9
	治疗后	356±29**	95±11**	21±6**	32±5**	87±18**

与低剂量组比较: * $P<0.05$;与本组治疗前比较: ** $P<0.05$

vs. low dose group: * $P<0.05$; vs. before treatment: ** $P<0.05$

2.2 两组患者细菌清除率比较

低剂量组患者有116株病原菌被检出,经治疗共78株病原菌被清除,其细菌清除率仅67.24%;高剂量组患者有120株病原菌被检出,经治疗共106株病原菌被清除,其细菌清除率达88.33%,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者革兰阴性菌和革兰阳性菌清除率比较详见表2、表3。

表2 两组患者革兰阴性菌清除率比较

Tab 2 Comparison of Gram-negative bacteria clearance rate between 2 groups

组别	病原菌	革兰 阴性菌	铜绿假 单胞菌	鲍氏不动 杆菌	大肠 埃希菌	肺炎 克雷伯菌	嗜麦芽 寡养单胞菌
低剂量组	株数	74	18	16	12	18	10
	清除株数	50	10	8	12	16	4
	清除率,%	67.57	55.56	50.00	100.00	88.89	40.00
高剂量组	株数	74	20	14	18	16	6
	清除株数	66	16	10	18	16	6
	清除率,%	89.19*	80.00	71.43	100.00	100.00	100.00

与低剂量组比较: * $P<0.05$

vs. low dose group: * $P<0.05$

表3 两组患者革兰阳性菌清除率比较

Tab 3 Comparison of Gram-positive bacteria clearance rate between 2 groups

组别	病原菌	革兰阳性菌	金黄色葡萄球菌	表皮葡萄球菌	肺炎链球菌	其他
低剂量组	株数	42	24	6	12	0
	清除株数	28	14	2	12	0
	清除率,%	66.67	58.33	33.33	100.00	0.00
高剂量组	株数	46	22	10	10	4
	清除株数	40	18	8	10	4
	清除率,%	86.96*	81.82	80.00	100.00	100.00

与低剂量组比较: * $P<0.05$

vs. low dose group: * $P<0.05$

2.3 两组患者成功脱机情况和机械通气的平均时间比较

两组所有患者均成功脱机。高剂量组患者机械通气的平均时间是 (7.1 ± 2.6) d,低剂量组患者机械通气的平均时间是 (12.8 ± 3.2) d,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 两组患者不良反应比较

高剂量组与低剂量组各有2例患者出现高热,经对症处理后体温恢复正常。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

目前研究发现,ARDS患者病理生理早期改变主要为肺泡Ⅱ型上皮细胞受损,导致肺泡表面的活性物质合成减少;此外,患者ARDS时出现低氧血症的持续状态,导致过度通气。而肺泡的巨噬细胞被激活,也加速清除患者肺泡表面的活性物质,引起肺泡表面的活性物质呈严重不足状态^[4]。同时,炎性介质于患者ARDS整个病程中同样具有重要作用。因此,及时予以肺泡表面活性物质补充,快速降低机体促炎细胞因子水平,有效控制已经失衡的机体免疫状态,是恢复患者肺通气功能的前提,同时也是对VAP进行治疗的关键。

盐酸氨溴索作为静脉用痰液溶解剂,主要功效是能够促进患者气道的分泌细胞呈浆液性分泌,从而稀释黏液,并促进其顺利排出,同时还能够降低患者肺泡的表面张力,从而有利于预防和治疗VAP^[5]。据文献报道,患者肺组织中盐酸氨溴索浓度较高时,能够有效降低其炎性因子的水平,促进机体合成IL-10,从而减轻患者肺组织受到的损伤。此外,盐酸氨溴索同抗菌药物还具有相互协同的功效,应用大剂量盐酸氨溴索,能够使胞外多糖的分泌减少,从而使生物膜合成降低,进而加强抗菌药物功效^[6]。本研究结果显示,治疗后高剂量组患者肺通气功能各项指标的改善优于低剂量组患者,组间比较差异均有统计学意义。

当ARDS发生时,患者处于病情危重状态,加之并发VAP,情况往往更加危急。据文献报道,患者VAP出现在应用机械通气96 h以内时,机体致病菌多数为革兰阴性杆菌,而出现在96 h以上时,多为革兰阳性球菌,临床多出现混合感染情况^[7]。在本文研究当中,全部患者在发病前,其机械通气的平均时间均在96 h以上。治疗后高剂量组患者细菌清除率与低剂量组

比较,差异有统计学意义,提示在抗感染治疗的基础上应用大剂量的盐酸氨溴索表现出显著的抑菌作用。

ARDS患者出现VAP时,其机械通气的平均时间3倍于未出现患者。此外,患者应用机械通气时间过长,本身也是发生VAP的高危影响因素^[8]。本研究结果显示,高剂量组患者机械通气的平均时间与低剂量组相较,差异有统计学意义。

另外,两组患者均未见严重不良反应发生,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。表明高剂量或低剂量应用盐酸氨溴索安全性均较好。

综上所述,应用高剂量盐酸氨溴索治疗ARDS合并VAP相比应用盐酸氨溴索能够更显著地改善患者的肺通气功能,并能提高细菌清除率,缩短机械通气的时间,同时安全性也较好。由于纳入观察的样本量较小,此结论还有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 谢汉华,黄谦,顾学仁.盐酸氨溴索与异丙托溴铵雾化吸入治疗对慢性阻塞性肺病患者肺功能及病程的影响[J].中国现代医学杂志,2012,19(17):46.
- [2] 王晓枫.盐酸氨溴索治疗老年社区获得性肺炎的疗效[J].中国现代药物应用,2014,8(2):12.
- [3] 崔忠生,郭占锋,魏智东.山莨菪碱对急性肺损伤作用机制研究进展[J].中国药房,2005,16(18):1425.
- [4] 罗伟彬,吴国栋,彭学锋.不同剂量盐酸氨溴索对肺部手术患者肺部并发症的影响[J].中国医药导报,2013,10(1):71.
- [5] 郑玉兰,曹锋生.大剂量氨溴索对外伤所致肺损伤患者临床疗效的研究[J].临床急诊杂志,2013,14(1):24.
- [6] 易军.大剂量盐酸氨溴索治疗恶性肿瘤患者呼吸机相关性肺炎的疗效[J].实用癌症杂志,2014,22(3):352.
- [7] 马卫星,向辉,薛骅,等.盐酸氨溴索序贯治疗创伤性急性呼吸窘迫综合征的临床研究[J].浙江创伤外科,2013,18(3):313.
- [8] 陈黎,陈霞.盐酸氨溴索不同给药方式辅治小儿肺炎的疗效比较[J].临床合理用药杂志,2013,6(8B):39.

(收稿日期:2014-4-22 修回日期:2014-10-24)

国家卫生计生委副主任崔丽出席第四届中美健康峰会

本刊讯 2014年10月17日,国家卫生计生委副主任崔丽在江苏南京出席了第四届中美健康峰会开幕式并致辞。

崔丽表示,2009年以来,中国医改坚持保基本、强基层、建机制的基本原则,在建立覆盖全民的基本医疗保障制度、建立国家基本药物制度和基层医疗卫生机构运行新机制、健全基层医疗卫生服务体系、健全公立医院管理制度、建立基本公共卫生服务均等化制度上,取得了明显的阶段性成效。今后,将继续深入推进公立医院改革,完善分级诊疗模式,加快发展社会办医,扎实推进全民医保体系建设,进一步巩固完善基本药物制度和基层运行新机制,加强卫生人才培养,大力加强医疗卫生全行业监管领域的医改重点工作。她表示,中国将加强

与美国以及世界各国的卫生交流与合作,为促进各国人民的健康福祉而不懈努力。

自2011年起,中美健康峰会轮流在中美两国举办。作为第六轮中美战略经济对话成果之一,本届会议为期两天,以“改革重构医疗体制,创新发展健康产业”为主题,就深化医药卫生体制改革相关价格支付、食品安全与健康、慢病防治、伤残与老龄化、医院发展与创新、卫生信息化等领域的挑战和应对展开讨论,探讨医疗与健康服务业的发展策略和创新举措,促进医药卫生交流与合作。来自中美两国卫生领域的200多位政府、医疗卫生机构、学术界和企业界的代表参加了本次会议。