

呼吸机相关性肺炎实施大剂量盐酸氨溴索治疗对其感染控制及病情预后的影响分析

康睿¹, 呼彩莲^{1△}, 杨宁² (延安大学附属医院: 1. 呼吸内科; 2. 老年病科, 陕西延安 716000)

【摘要】目的 探讨大剂量盐酸氨溴索治疗呼吸机相关性肺炎(VAP)对其感染控制情况及病情预后的影响, 为临床用药方案的制定提供数据支撑。**方法** 选取延安大学附属医院急危重症科 2009 年 2 月至 2014 年 6 月收治的 VAP 患者 78 例, 采用随机数字表法进行分组, 分别设为研究组和对照组, 每组各 39 例。2 组患者均开展常规对症支持治疗, 即根据药敏试验结果给予相应抗生素、营养支持、氧疗等措施, 研究组在此基础上采取大剂量盐酸氨溴索方案治疗, 对照组则采取小剂量盐酸氨溴索方案治疗。比较 2 组患者在治疗前及治疗后第 1、2 周后炎症控制、病情预后及用药安全性情况。**结果** 2 组治疗前白细胞计数、中性粒细胞分类、临床肺部感染(CPIS)评分及氧合指数差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后第 1、2 周后, 研究组白细胞计数、中性粒细胞分类、CPIS 评分均低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 氧合指数高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组住院时间及机械通气时间均短于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 再次插管发生率及病死率均低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。2 组给药期间不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 大剂量盐酸氨溴索方案治疗 VAP 能有效改善其临床症状, 利于炎症控制, 且能降低病死率, 值得在临床上进一步推广。

【关键词】 呼吸机相关性肺炎; 氨溴索; 感染; 病情预后

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.15.018 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)15-2185-03

Analysis on influence of implementing large dose of ambroxol hydrochloride on infection control and prognosis in ventilator associated pneumonia KANG Rui¹, HU Cai-lian^{1△}, YANG Ning² (1. Department of Respiration; 2. Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Shaanxi 716000, China)

【Abstract】Objective To explore the influence of large dose of ambroxol hydrochloride in treating ventilator-associated pneumonia(VAP) on the infection control and prognosis to provide the data support for formulating the clinical medication scheme. **Methods** 78 with VAP in the emergency department of our hospital from February 2009 to June 2014 were selected and divided into the study group and the control group by adopting the random number table method, 39 cases in each group. Two groups were carried out the conventional symptomatic and supportive treatment, i. e. giving the corresponding measures of antibiotics, oxygen therapy and nutrition support according to the results of drug susceptibility test. On this basis the study group took the large dose of ambroxol hydrochloride therapy, while the control group adopted the small dose of ambroxol hydrochloride therapy. Records of patients the inflammation control, disease prognosis and medication safety situation before treatment and at the end of 1, 2 weeks after treatment in the two groups were recorded for making a comparison. **Results** The white blood cell count, neutrophil classification, clinic pulmonary infection score(CPIS) score and oxygenation index before treatment had no statistical difference between the two groups($P>0.05$); which at the end of 1, 2 weeks after treatment in the study group were lower than the those in the control group($P<0.05$), while the oxygen index was higher than that of the control group($P<0.05$). The hospital stay and duration of mechanical ventilation in the study group were shorter than those in the control group($P<0.05$), moreover the reintubation incidence rate and mortality rate were lower than those in the control group($P<0.05$). The incidence rates of adverse reactions during medication period had no statistically significant difference between the two groups($P>0.05$). **Conclusion** The large dose of ambroxol hydrochloride regimen for treating VAP can effectively improve the clinical symptoms, conduces to the control of inflammation, and can reduce the mortality rate and deserves to be popularized in clinic.

【Key words】 ventilator associated pneumonia; ambroxol; infection; disease prognosis

呼吸机相关性肺炎是重症监护室(ICU)常见病及多发病, 它好发于行机械通气的急危重症患者, 是院内获得性感染的主要类型^[1]。该病起病急骤、病程较长, 不仅会延长患者住院时间, 增加医疗费用, 而若任其病情发展, 将会严重威胁患者生命安全, 最终引起死亡^[2]。据文献指出, 呼吸机相关性肺炎在欧美等国的病死率高达 23%~71%, 在我国的患病率可达 43.7%, 而病死率高达 52.7%^[3-4]。由于该病与普通肺炎在致

病菌群、诊断方式及治疗手段均有所不同, 再加上其高致死率特点, 近年来已成为医学界较为棘手的医疗难题, 并日益受到国内外专家学者的广泛重视^[5]。目前该病在临床上的治疗原则为抗炎、止咳、吸氧及排痰, 而氨溴索正是具备较好的化痰、抗氧化及抑制炎症介质释放的药理特性, 近年来已成为慢性阻塞性肺疾病及呼吸窘迫综合征的治疗一线药物, 但就该药应用于呼吸机相关性肺炎方面的研究却鲜有报道^[6]。本研究旨在

探究大剂量与常规剂量氨溴索给药方案分别应用于呼吸机相关性肺炎所呈现出的疗效差异,以丰富临床数据,为临床合理用药方案积累经验。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009 年 2 月至 2014 年 6 月延安大学附属医院急危重症科收治的行呼吸机辅助通气治疗,且后续被诊断为呼吸机相关性肺炎患者 78 例,其中男 42 例,女 36 例,年龄 26~78 岁,平均(62.1±5.9)岁。所有患者均经胸线片、支气管镜支气管肺泡灌洗及血常规检查,确诊为呼吸机相关性肺炎,诊断依据参照人民卫生出版社第 7 版《内科学》教材中关于该病的诊断标准。纳入标准:(1)患者经心、肝、肾功能检查,各项指标均无异常;(2)均行气管插管治疗,经呼吸机通气 48 h 后发病;(3)无自身免疫系统疾患;(4)家属对本研究知悉并同意签订知情书。本次调研经本院伦理委员会审核通过。采用随机数字表法进行分组,分别设为研究组和对照组,每组各 39 例。2 组在性别、年龄、急性生理与慢性健康(APACHE II)评分方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 2 组患者均采取常规对症支持治疗,即根据呼吸道痰培养结果予以针对性的抗生素治疗,同时实施吸氧、雾化操作,并给予营养支持疗法。(1)对照组:本组患者采取常规剂量盐酸氨溴索(由山东益康药业股份有限公司生产,国药准字 H20065840)给药方案,将 30 毫克/次盐酸氨溴索以静脉推注的方式实行给药,3 次/天,持续时间为 2 周。(2)研究组:本组患者采取大剂量氨溴索给药方案,即将 300 mg 氨溴索以静脉泵的方式实行给药,要求在 6 h 内泵入完毕,1 次/天,持续时间为 2 周。

1.3 观察项目 (1)记录 2 组患者治疗前及治疗后第 1、2 周末的白细胞计数、中性粒细胞分类、临床肺部感染(CPIS)评分及氧合指数。(2)记录 2 组患者住院时间、机械通气时间、再次气管内插管发生率及病死率。(3)记录 2 组患者用药期间不良症状发生率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理及统计学分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者治疗前后感染控制情况及病情改善情况比较 2 组治疗前白细胞计数、中性粒细胞分类、CPIS 评分及氧合指数差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后第 1、2 周后研究组白细胞计数、中性粒细胞分类、CPIS 评分均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),氧合指数高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者治疗前后感染控制情况及病情改善情况比较($\bar{x}\pm s$)			
观察指标	时间	研究组	对照组
白细胞计数($\times 10^9/L$)	治疗前	11.37±2.81	10.89±2.50
	治疗 1 周时	7.34±1.63 ^Δ	10.52±1.94
	治疗 2 周时	7.15±1.28 ^Δ	9.15±1.78
中性粒细胞分类(%)	治疗前	79.42±8.91	80.24±9.31
	治疗 1 周时	68.47±7.35 ^Δ	76.39±8.32
	治疗 2 周时	66.34±6.12 ^Δ	74.56±6.84
CPIS 评分(分)	治疗前	8.54±1.28	8.31±1.22
	治疗 1 周时	4.93±0.82 ^Δ	9.35±1.67

续表 1 2 组患者治疗前后感染控制情况及病情改善情况比较($\bar{x}\pm s$)			
观察指标	时间	研究组	对照组
氧合指数(mm Hg)	治疗 2 周时	3.58±0.73 ^Δ	8.42±1.38
	治疗前	163.26±18.39	160.17±17.93
	治疗 1 周时	235.06±38.92 ^Δ	209.11±34.16
	治疗 2 周时	328.93±43.17 ^Δ	231.84±37.67

注:与对照组比较,^Δ $P<0.05$ 。

2.2 2 组患者病情预后及转归情况比较 研究组住院时间及机械通气时间均短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),再次插管发生率及病死率均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者病情预后及转归情况比较					
分组	<i>n</i>	住院时间($\bar{x}\pm s,d$)	机械通气时间($\bar{x}\pm s,h$)	再次插管发生率[<i>n</i> (%)]	病死率[<i>n</i> (%)]
研究组	39	25.65±6.31	18.07±3.26	3(7.7)	2(5.1)
对照组	39	41.83±9.07	26.93±6.12	5(12.8)	4(10.3)
χ^2/t		13.279	8.261	9.092	11.354
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 2 组用药安全性比较 研究组出现皮疹 2 例,纳差 2 例,腹泻 1 例,不良反应发生率为 12.8%(5/39),对照组出现皮疹 1 例,纳差 1 例,腹泻 2 例,不良反应发生率为 10.3%(4/39),差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨 论

伴随着现代化医疗仪器设备在临床治疗中的普及,借助呼吸机辅助通气的干预手段近年来已广泛应用于呼吸衰竭患者的诊疗当中^[7]。与此同时,呼吸机相关性肺炎成为院内获得性感染的常见病种^[8]。由于行呼吸机治疗的患者均为急危重症者,各项生理机能均处于病理状态,而一旦并发呼吸机相关性肺炎,无疑会增加临床诊疗难度,并加大患者病死率^[9]。所以,如何在早期控制呼吸机相关性肺炎病情进展,对促进病情向阳性方向转归,尽可能降低难以逆转的潜在风险事件发生具有重要意义^[10]。当前在临床上就该病的治疗方案主要涉及营养物质的供给、抗生素的使用,除此之外,有效促进机体排痰对其炎症感染的控制将大有裨益^[11]。其中盐酸氨溴索是一类新型的痰液溶解剂,它属于溴己胺的衍生物,对肺泡组织具有较佳的保护效果,并能与抗生素一同发挥协同抗菌疗效,其药理学机制是通过增强气道内抗生素的生理活性,进而强化局部抗菌成效^[12]。据相关文献指出,氨溴索亦能与肺泡Ⅱ型细胞表面受体相结合,使该细胞合成及分泌大量的肺表面活性物质,这样能避免肺泡因局部张力过强而引起肺萎缩导致肺不张的出现,进而能促进纤毛运动,将深部痰液排出体外^[13]。基于盐酸氨溴索所具备的消炎、抗氧及促进肺泡表面活性物质分泌等特性,使其成功应用于临床上各类肺部炎性的辅助治疗,且均取得一定成效^[14]。笔者亦认为该药对呼吸机相关性肺炎具有较佳的潜在治疗效果,故设计本次研究,拟进一步验证不同剂量盐酸氨溴索所发挥的疗效差异。

本次研究结果显示,2 组患者在治疗前的白细胞计数及中性粒细胞分类差异无统计学意义($P>0.05$),这表明 2 组患者治疗前的炎性反应程度相当,具有可比性,为其后续结论的下定提供了可信度。研究组治疗后的白细胞计数、中性粒细胞分

类、CPIS 评分均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),氧合指数高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),这表明大剂量氨溴索给药方案更有利于控制炎性,促进患者肺功能水平的改善。其中 CPIS 是国际上适用于肺部炎性感染严重程度的评价指标,它主要包括体温、白细胞计数、氧合指数及气管分泌物的培养结果等子项目的测评,总分为 12 分,分值越高表明患者肺部炎性越为严重^[15]。而白细胞计数与中性粒细胞分类则是另一项反映患者呼吸道炎性程度的临床指标,氧合指数情况则是反映患者肺功能改善的重要指标^[16]。2 组患者经治疗后,白细胞计数、中性粒细胞分类及 CPIS 评分均有较为明显的下降趋势,氧合指数则有较为明显的上升趋势,这表明氨溴索在抗感染及改善呼吸困难程度这方面确有成效,这与有关学者的文献报道结果一致^[17]。另外,就大剂量氨溴索给药方案而言,上述指标的改善幅度明显高于小剂量氨溴索,这可能与高浓度的氨溴索能协助抗生素破坏致病菌群的细胞膜,进而使细菌数量降低,并能减少细胞炎性因子的分泌水平,促进痰液外排以减轻肺组织相关病理学改变等药理作用相关^[18]。

对 2 组患者住院时间、机械通气时间及再次气管插管率、病死率方面进行比较,发现研究组上述指标均优于对照组,这再次表明大剂量氨溴索能促进患者病情预后,降低病死率,这与国外的研究报道结果大致相符^[19-20]。在传统的临床诊疗方案当中,氨溴索若给予常规剂量,则患者在拔管 48 h 内再次发生气管内插管的概率较高,且其住院时间及病死率均有延长趋势,而借助大剂量氨溴索给药,上述不良转归趋势均有所逆转,表明该类治疗方案的临床效益更高。

综上所述,大剂量盐酸氨溴索应用于呼吸机相关性肺炎的临床治疗,能有效控制感染,并促进患者病情预后转归,且能降低医疗花费,可以作为该病重要的辅助备选方案。

参考文献

- [1] Cataldi M, Sblendorio V, Leo A. Biofilm-dependent airway infections; a role for ambroxol[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2014, 28(2): 98-108.
- [2] 姚艳青, 王子威, 丁瑛雪, 等. 支肺合剂联合西药对支原体肺炎患儿症状及体征的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(5): 522-525.
- [3] Chang CC, Cheng AC, Chang AB. Over-the-counter (OTC) cough medications for acute pneumonia in adults and children (Protocol)[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2006, 12(3): 1-5.
- [4] Li Q, Yao G, Zhu X. High-dose ambroxol reduces pulmonary complications in patients with acute cervical spinal cord injury after surgery[J]. Neurocrit Care, 2012, 16(2): 267-272.
- [5] Dreger H, Schaumann B, Gromann T. Fast-track pulmonary conditioning before urgent cardiac surgery in patients with insufficiently treated chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Cardiovasc Surg, 2011, 52(4): 587-591.
- [6] Gao X, Huang Y, Han Y. The protective effects of Ambroxol in Pseudomonas aeruginosa-induced pneumonia in rats[J]. Arch Med Sci, 2011, 7(3): 405-413.
- [7] Li F, Wang W, Hu L. Effect of ambroxol on pneumonia caused by Pseudomonas aeruginosa with biofilm formation

in an endotracheal intubation rat model[J]. Chemotherapy 2011, 57(2): 173-180.

- [8] Schumann C, Kropf C, Rüdiger S. Removal of an aspirated foreign body with a flexible cryoprobe[J]. Respir Care, 2010, 55(8): 1097-1099.
- [9] Sharafkhaneh A, Velamuri S, Badmaev V. The potential role of natural agents in treatment of airway inflammation[J]. Ther Adv Respir Dis, 2007, 1(2): 105-120.
- [10] 唐红平, 李家财. 沐舒坦射流雾化辅助治疗新生儿重症肺炎的临床研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2006, 8(3): 249-250.
- [11] Zhao SP, Guo QL, Ai YH. Prophylactic effect of ambroxol on acute hydrochloric acid aspiration-induced lung injury[J]. Chin Critic Care Med, 2005, 17(6): 364-366.
- [12] Kido H, Okumura Y, Yamada H. Secretory leukoprotease inhibitor and pulmonary surfactant serve as principal defenses against influenza A virus infection in the airway and chemical agents up-regulating their levels may have therapeutic potential[J]. Biol Chem, 2004, 385(11): 1029-1034.
- [13] Perings SM, Hennersdorf M, Koch JA. Lipoid pneumonia following attempted suicide by intravenous injection of lamp oil[J]. Med Klin, 2001, 96(11): 685-688.
- [14] Cattaneo C. Neltexine tablets in smoking and non-smoking patients with COPD. A double-blind, randomised, controlled study versus placebo[J]. Minerva Med, 2001, 92(4): 277-284.
- [15] Schmalisch G, Wauer RR, Böhme B. Effect of early ambroxol treatment on lung functions in mechanically ventilated preterm newborns who subsequently developed a bronchopulmonary dysplasia (BPD) [J]. Respir Med, 2000, 94(4): 378-384.
- [16] Aihara M, Dobashi K, Akiyama M. Effects of N-acetylcysteine and ambroxol on the production of IL-12 and IL-10 in human alveolar macrophages[J]. Respiration, 2000, 67(6): 662-671.
- [17] Kawecki P, Kusmierski D, Petryński R. Use of Tienam in a 50-year old male with respiratory failure caused by multiple congenital bronchogenic cysts infected with bacteria with significant antibiotic resistance [J]. Przegl Lek, 1998, 55(3): 136-137.
- [18] Wauer RR, Schmalisch G, Böhme B. Randomized double blind trial of Ambroxol for the treatment of respiratory distress syndrome[J]. Eur J Pediatr, 1992, 151(5): 357-363.
- [19] Colombo ML, Dogliani P, Ulla L. Use of ambroxol in the therapy of neonatal respiratory insufficiency[J]. Minerva Pediatr, 1988, 40(6): 333-338.
- [20] Principi N, Zavattini G, Daniotti S. Possibility of interaction among antibiotics and mucolytics in children[J]. Int J Clin Pharmacol Res, 1986, 6(5): 369-372.