

Dugernier et al. *Critical Care* (2017) 21:264
DOI 10.1186/s13054-017-1844-5

Critical Care

RESEARCH

Open Access

Aerosol delivery during invasive mechanical ventilation: a systematic review



Cung cấp khí dung trong khi thở máy xâm lấn: một đánh giá hệ thống

Jonathan Dugernier, Stephan Ehrmann, Thierry Sottiaux, Jean Roeseler, Xavier Wittebole, Thierry Dugernier, François Jamar, Pierre-François Laterre, and Gregory Reyhler

Crit Care. 2017; 21: 264.

Published online 2017 Oct 21. doi: 10.1186/s13054-017-1844-5

Dịch: BS. Đặng Thanh Tuấn

Tóm tắt

Bối cảnh

Tổng quan hệ thống này nhằm đánh giá việc cung cấp thuốc qua đường hô hấp ở bệnh nhân thở máy hoặc trên mô hình động vật. Sự lắng đọng ([deposition](#)) toàn bộ phổi và khu vực, và tác động của bộ dây máy thở, đường thở nhân tạo và kỹ thuật để cung cấp khí dung đã được phân tích.

Phương pháp

Các nghiên cứu in vivo đánh giá lắng đọng phổi trong thở máy xâm lấn đã được lựa chọn dựa trên một tìm kiếm có hệ thống giữa bốn cơ sở dữ liệu. Hai nhà điều tra độc lập đánh giá đủ điều kiện và nguy cơ sai lệch.

Các kết quả

Hai mươi sáu nghiên cứu lâm sàng và mười nghiên cứu đã được đưa vào. Từ 30% đến 43% liều thuốc danh nghĩa ([nominal drug dose](#)) đã bị mất vào bộ dây máy thở ở bệnh nhân thở máy. Lắng đọng toàn bộ phổi lên đến 16% và 38% liều danh nghĩa (tỷ lệ thuốc được sạc trong thiết bị) đã được báo cáo với máy phun khí dung ([nebulizers](#)) và thuốc dạng hít định liều ([metered-dose inhalers](#)) tương ứng. Một chỉ số thâm nhập ([penetration index](#)) thấp hơn 1 được quan sát trong các nghiên cứu xạ hình ([scintigraphic](#)) chỉ ra sự lắng đọng gần nhất. Tuy nhiên, nồng độ kháng sinh đáng kể được đo trong dịch lót biểu mô (887 (406-12819) µg/mL amikacin) của bệnh nhân bị nhiễm bệnh và trong bệnh phẩm dưới màng phổi (ví dụ, 197 µg/g amikacin) được mổ xẻ từ heo con bị nhiễm bệnh,

gợi ý lắng đọng xa đáng kể. Kỹ thuật sử dụng khác nhau giữa các nghiên cứu và có thể giải thích một mức độ thay đổi của sự lắng đọng đã được quan sát.

Kết luận

Lắng đọng phổi thấp hơn 20% liều danh nghĩa được cung cấp với máy phun khí dung và chủ yếu xảy ra ở đường thở gần. Các nghiên cứu tiếp theo là cần thiết để liên kết nồng độ kháng sinh đáng kể trong dịch phổi bị nhiễm với lắng đọng phổi. Kỹ thuật sử dụng với máy phun khí dung nên được cải thiện ở bệnh nhân thở máy để đảm bảo một kỹ thuật hiệu quả nhưng an toàn, khả thi và có thể tái tạo.

Bối cảnh

Liều pháp khí dung thường được sử dụng trong các đơn vị chăm sóc tích cực. Ba nhóm thuốc chính được phân phối bằng đường hô hấp cho bệnh nhân thở máy: thuốc giãn phế quản, corticosteroid và kháng sinh [1]. Hiệu quả của thuốc phụ thuộc vào liều lượng và vị trí lắng đọng. Lợi ích lâm sàng của thuốc giãn phế quản đạt mức cao của liều hiệu quả tùy thuộc sự lắng đọng, và việc tăng liều sẽ khiến bệnh nhân gặp phải các tác dụng phụ tiềm ẩn (ví dụ: ho, nhịp tim nhanh và run) [2, 3]. Đối với kháng sinh đường hô hấp, nồng độ nên được tối đa hóa tại vị trí phổi bị nhiễm bệnh để đạt được hiệu quả diệt khuẩn theo đặc điểm dược động học - dược lực học của chúng [4].

Nhiều yếu tố ảnh hưởng đến việc đưa khí dung vào phổi trong quá trình thở máy và có liên quan đến thuốc, thiết bị, bệnh nhân, bộ dây máy thở, đường thở nhân tạo và cài đặt máy thở [5]. Những yếu tố này đã được nghiên cứu chủ yếu trong phòng thí nghiệm [6-8]. Trong 30 năm qua,

các nghiên cứu lâm sàng và thực nghiệm đã điều tra lắng đọng phổi của thuốc dạng hít trong khi thở máy xâm lấn bằng kỹ thuật hình ảnh dựa trên lắng đọng aerosol đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ (*radiolabeled*), lấy mẫu mô phổi và phân tích dược động học [5, 9, 10]. Một tổng quan hệ thống toàn diện tóm tắt dữ liệu *in vivo* liên quan đến phân phối khí dung trong quá trình thở máy xâm lấn chưa bao giờ được công bố.

Mục đích của tổng quan này là đánh giá các nghiên cứu đánh giá việc cung cấp thuốc dạng hít vào cơ thể cho bệnh nhân thở máy hoặc mô hình động vật dưới dạng nồng độ thuốc tuyệt đối hoặc lắng đọng định lượng liên quan đến liều danh nghĩa để: (1) cung cấp kiến thức hiện tại về lắng đọng toàn bộ phổi; (2) kiểm tra sự phân phối và thâm nhập của thuốc dạng hít vào các vùng khác nhau của đường hô hấp; (3) xác định cách bộ dây máy thở và đường thở nhân tạo tác động đến việc cung cấp khí dung và (4) thảo luận về các kỹ thuật sử dụng được áp dụng trong các nghiên cứu này.

Phương pháp

Nghiên cứu này đã được đăng ký trong Sổ đăng ký triển vọng quốc tế về đánh giá hệ thống (PROSPERO CRD42016047186) và được thực hiện theo Hướng dẫn báo cáo ưu tiên cho các đánh giá hệ thống và phân tích tổng hợp (PRISMA) [11].

Chiến lược tìm kiếm và trích xuất dữ liệu

Chiến lược tìm kiếm, tiêu chí lựa chọn, trích xuất dữ liệu và đánh giá chất lượng nghiên cứu được trình bày chi tiết trong Tệp bổ sung 1. Việc tìm kiếm có hệ thống được thực hiện trong cơ sở dữ liệu Pubmed, Science Direct, Scopus và PeDRO của một nhà điều tra (JD) đã kiểm tra các

ấn phẩm từ năm 1985 đến tháng 9 năm 2016 Các bài báo nghiên cứu ban đầu được đưa vào theo tiêu chí thu nhận dựa trên những người tham gia, can thiệp, so sánh, kết quả và thiết kế nghiên cứu (PICOS) ([Bảng 1 – xin xem bài gốc](#)). Các bài báo được xuất bản bằng một ngôn ngữ khác tiếng Anh và tiếng Pháp, đã bị loại trừ. Thang đo Downs và Black được sử dụng để xác định chất lượng phương pháp luận của các nghiên cứu đủ điều kiện [12].

Trình bày dữ liệu

Dữ liệu được biểu thị dưới dạng độ lệch trung bình hoặc độ lệch chuẩn trung bình (phạm vi liên mã hóa - [interquartile range](#) 25-75%). Dữ liệu lắng đọng phổi được biểu thị bằng phần trăm của liều danh nghĩa (% ND, nghĩa là lượng thuốc được đặt trong bể chứa của máy phun khí dung hoặc được chứa trong ống hít của thuốc dạng hít liều đo lúc bắt đầu thí nghiệm) hoặc là phần trăm của liều hít vào (% ID, nghĩa là lượng thuốc đạt đến phần xa nhất của đường thở nhân tạo). Sự xâm nhập của các hạt aerosol vào phổi được đánh giá bằng chỉ số thâm nhập. Chỉ số thâm nhập được tính toán bằng cách sử dụng tỷ lệ vùng lắng đọng giữa bên ngoài với bên trong ([the outer to the inner](#)) của phổi được chuẩn hóa theo thể tích phổi như được mô tả trước đây [13]. Sự biến đổi giữa các chủ thể cho dữ liệu lắng đọng phổi được đặc trưng bằng cách sử dụng hệ số biến đổi (CV, được biểu thị bằng phần trăm) hoặc độ phân tán xung quanh trung vị.

Kết quả

Sơ đồ quy trình lựa chọn nghiên cứu được mô tả trong Hình 1 (xin xem bản gốc). Trong số 234 bài báo được đánh giá đủ điều kiện, 36 nghiên cứu được bao gồm và bao gồm 26 nghiên cứu lâm sàng (xem Tập tin bổ sung 2: Bảng S1)

và 14 nghiên cứu thử nghiệm (xem thêm tập 2: Bảng S2) [39-48]. Điểm số Downs và Black lần lượt là 20 ± 2 và $18,5 \pm 0,5$ cho các nghiên cứu lâm sàng và thực nghiệm (xem tập tin bổ sung 2: Bảng S3). Hai mươi nghiên cứu lâm sàng đã đánh giá các bệnh nhân thở máy nghiêm trọng, những người đặc biệt bị nhiễm trùng phổi bệnh viện (viêm khí quản liên quan đến máy thở (VAT) hoặc viêm phổi do thở máy (VAP)) hoặc được thở máy vì các lý do khác như bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS) hoặc các loại nhiễm trùng đường hô hấp khác. Sáu nghiên cứu đã được thực hiện ở những bệnh nhân thở máy mà không mắc bệnh hiểm nghèo. Những bệnh nhân này bị ung thư phổi hoặc đang trong giai đoạn hậu phẫu sau phẫu thuật tim, bụng hoặc thần kinh. Nghiên cứu thực nghiệm được thực hiện trên heo con thông khí (9 trong số 10 nghiên cứu) hoặc chó (1 trong 10 nghiên cứu). Hai phần ba các nghiên cứu được đưa vào tổng quan hệ thống này là so sánh (25 trong số 36 nghiên cứu) (các quần thể, thiết bị hoặc kỹ thuật sử dụng khác nhau) và hầu hết không được chọn ngẫu nhiên (18 trong số 25 nghiên cứu) và không được nghiên cứu (21 trong số 25 nghiên cứu). Chỉ có 6 trong số 36 nghiên cứu báo cáo tính toán kích thước mẫu, thay đổi từ 5 đến 69 bệnh nhân và từ 6 đến 36 động vật [15, 18, 20, 24, 34, 38]. Cung cấp phổi được đánh giá bằng cách sử dụng các kỹ thuật cân bằng khối lượng, lấy mẫu mô phổi, kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh hoặc được động học trong các nghiên cứu lần lượt là 9, 9, 10 và 16. Thuốc quan tâm được chi tiết trong [Bảng 2](#).

Thuốc đạt đến phần xa nhất của đường thở nhân tạo

Sử dụng kỹ thuật cân bằng khối lượng (tức là rửa bộ dây máy thở), các tác giả đã báo

cáo 22% đến 66% ND kháng sinh đến đầu xa của ống mở khí quản hoặc ống nội khí quản [36, 39, 41, 46, 48]. Các nghiên cứu lắng đọng hình ảnh cho thấy khí quản và phế quản lớn đại diện cho vị trí lắng đọng thuốc chính (Hình 2) [18, 25, 29, 35, 37]. Nghiên cứu của Klockare et al. [24] đã báo cáo 49% ID thuốc phóng xạ được lắng đọng trong khí quản và phế quản chính của chín bệnh nhân bị bệnh nặng trong khi 51% được phân phối ở cả hai phổi với 14% ở phế quản thùy và phân thùy bằng sử dụng chụp cắt lớp phát xạ đơn photon kết hợp với chụp cắt lớp phát xạ đơn máy chụp cắt lớp (SPECT-CT).

Bảng 2. Các thuốc quan tâm

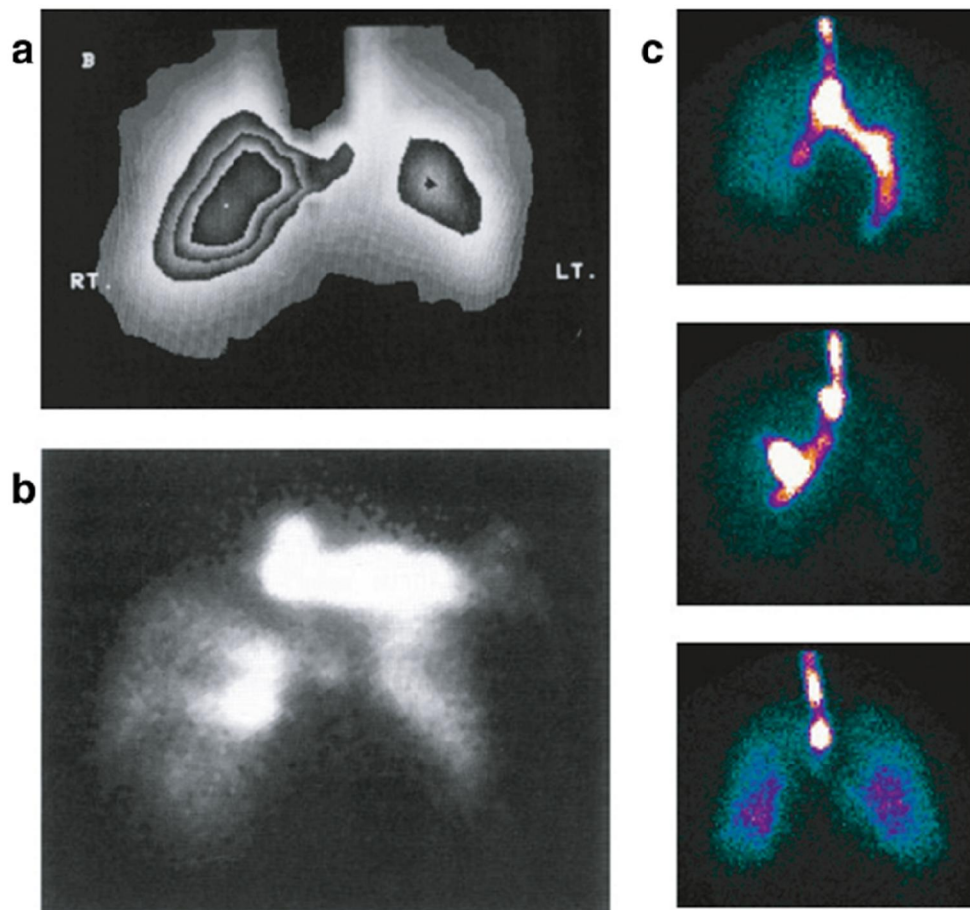
Thuốc	
Kháng sinh	Amikacin và amikacin sulfate [27, 28, 32, 34, 39, 40, 43, 44, 49], colistin hoặc colistimethate natri [14, 16, 46], ceftazidime [38, 41, 42, 48, 49], pentamidine [21], gentamycin [31, 36], tobramycin [15, 25], vancomycin [31], fosfomycin [32], imipenem [15] hoặc teicoplanin [45]
Đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ technetium-99 m	Diethylenetriaminepentaacetic acid [18, 24, 25, 29], pertechnetate [19], keo lưu huỳnh [19], albumin [22, 23, 35, 37] hoặc fenoterol [20]
Thuốc giãn phế quản	Albuterol [17, 30], fenoterol [20] hoặc ipratropium bromide [26, 33]
Khác	Cisplatin [47]

Cung cấp khí dung đến phổi

Liều thuốc cao nhất được lắng đọng vào phổi (từ rốn phổi đến ngoại vi, 38% ND) đã thu được bằng cách sử dụng ống hít liều đo (MDI) kết hợp với buồng hít ở đoạn nối chữ Y [30]. Liều phổi từ 3 đến 7% ND và 1 đến 16% ND đã được báo cáo với máy phun khí dung phản lực cung lượng hằng định (*constant-output jet nebulizers*) [25, 29] và máy phun khí dung phản lực đồng bộ hít vào (*inspiratory synchronized*) [19, 22, 23, 29, 37] trong khi báo cáo 5% ND với một máy phun khí dung siêu âm cung lượng hằng định (*constant-output ultrasonic nebulizer*) [23]. Chỉ có một nghiên cứu về xạ hình đánh giá việc cung cấp khí dung ở bệnh nhân sử dụng máy phun khí dung dạng lưới rung cung lượng hằng định (*constant-output vibrating-mesh nebulizer*) và đo liều phổi chỉ 10-15% ND [18].

Phân phối khí dung giữa hai phổi

Hai nghiên cứu so sánh việc sử dụng khí dung bằng cách sử dụng một máy phun khí dung cung lượng hằng định hoặc nhỏ giọt (*instillation*) trực tiếp vào ống nội khí quản đã quan sát thấy sự phân phối thuốc đồng nhất hơn với máy phun khí dung [15, 24]. Sử dụng SPECT-CT, Klockare et al. [24] đo được 33% và 17% ID thuốc đánh dấu phóng xạ ở bên phải và phổi trái sau khi dùng khí dung so với 67% và 7% ID sau khi nhỏ giọt thuốc. Một sự phân phối tương tự của thuốc đánh dấu phóng xạ được đo ở cả phổi của bệnh nhân sau phẫu thuật thần kinh, với xu hướng tỷ lệ lắng đọng phổi phải/trái nhiều hơn (từ 1,39 đến 3,33) [18]. Bốn nghiên cứu ghi nhận bệnh nhân bị bệnh nghiêm trọng hoặc sau phẫu thuật sau phẫu thuật tim hở đã quan sát thấy sự lắng đọng phổi dưới bên trái so với phổi phải [22-24, 37].



Hình 2

Hình ảnh theo tư thế trước sau khi sử dụng xạ hình phẳng để đánh giá lắng đọng aerosol được đánh dấu phóng xạ ở bệnh nhân được đặt nội khí quản sau phẫu thuật tim hở (từ Thomas và cộng sự [37]) (a), một bệnh nhân bị bệnh nghiêm trọng do khí quản (từ O'Riordan et al. 35]) (b) và ba bệnh nhân phẫu thuật thần kinh được đặt nội khí quản ở chế độ kiểm soát thể tích (từ Dugernier và cộng sự [18]) (c). Ngay cả khi hình ảnh phổi cho thấy thuốc dạng hít vào ngoại vi phổi, những hình ảnh này minh họa rằng phần lớn các thuốc bị ảnh hưởng gần như ở đường thở nhân tạo và đặc biệt là ở khí quản và phế quản lớn. Lắng đọng cao trong ống nội khí quản, khí quản và phế quản chính đã được che dấu để cải thiện định nghĩa phổi (a)

Sự xâm nhập hạt khí dung vào phổi

Ferrari và cộng sự [41] đã báo cáo 10% ND ceftazidime trong các mẫu bệnh phẩm dưới màng phổi (tức là, tiểu phế quản và phế nang) của heo con khỏe mạnh trong khi 50% ND được lắng đọng ở khí quản và đường thở gần. Nồng độ amikacin tương tự được đo trong các mẫu bệnh

phẩm dưới màng phổi từ cả hai phổi, các thùy khác nhau và các vùng phụ thuộc và không phụ thuộc từ thùy dưới của heo con khỏe mạnh vào ngày đầu tiên đặt nội khí quản [44]. Tuy nhiên, đã giảm đáng kể nồng độ ở các vùng phổi phụ thuộc sau khi thở máy kéo dài (50 đến 400 $\mu\text{g/g}$ sau 24 giờ so với 20 đến 60 $\mu\text{g/g}$ sau 72 giờ thở

máy, $p < 0,05$) [40]. Hơn nữa, năm nghiên cứu trên heo con bị nhiễm bệnh cho thấy giảm đáng kể sự lắng đọng kháng sinh trong bệnh phẩm dưới màng phổi của vùng phổi bị viêm phế quản phổi nặng đặc trưng bởi mất thông khí lớn so với vùng phổi được súc khí một phần với viêm phế quản phổi nhẹ [39, 42, 43, 46, 48].

Các nghiên cứu về xạ hình sau phẫu thuật đã báo cáo một chỉ số thâm nhập (tỷ lệ O/I bình thường hóa) ở những bệnh nhân từ 0,32 đến 0,75, trong đó chỉ ra sự lắng đọng chủ yếu [18, 37]. Tám nghiên cứu được động học đã báo cáo một lượng đáng kể kháng sinh trong dịch tiết khí quản và nồng độ dịch lót biểu mô (ELF) đáng kể [14, 15, 27, 28, 31, 32, 34, 36].

Sự biến thiên trong lắng đọng phổi

Độ biến thiên của lắng đọng phổi dao động từ 9 đến 62% CV trong các nghiên cứu về xạ hình bất cứ thiết bị nào được sử dụng (máy phun khí dung hoặc thuốc dạng hít định liều) [18-20, 22, 23, 29, 35, 37]. Dugernier et al. [18] đã báo cáo sự thay đổi lớn về tỷ lệ lắng đọng phổi phải so với trái (3,33 (0,7-5,38) trong VCV và 1,39 (0,91-2,05) trong PSV). Chỉ số thâm nhập cũng khác nhau giữa các đối tượng với CV khoảng 50% [18, 37]. Các nghiên cứu được động học quan sát từ 14 đến 85% CV nồng độ kháng sinh trong dịch tiết khí quản [31, 32, 34, 36] và từ 60 đến 91% CV trong ELF [14, 15, 27, 28].

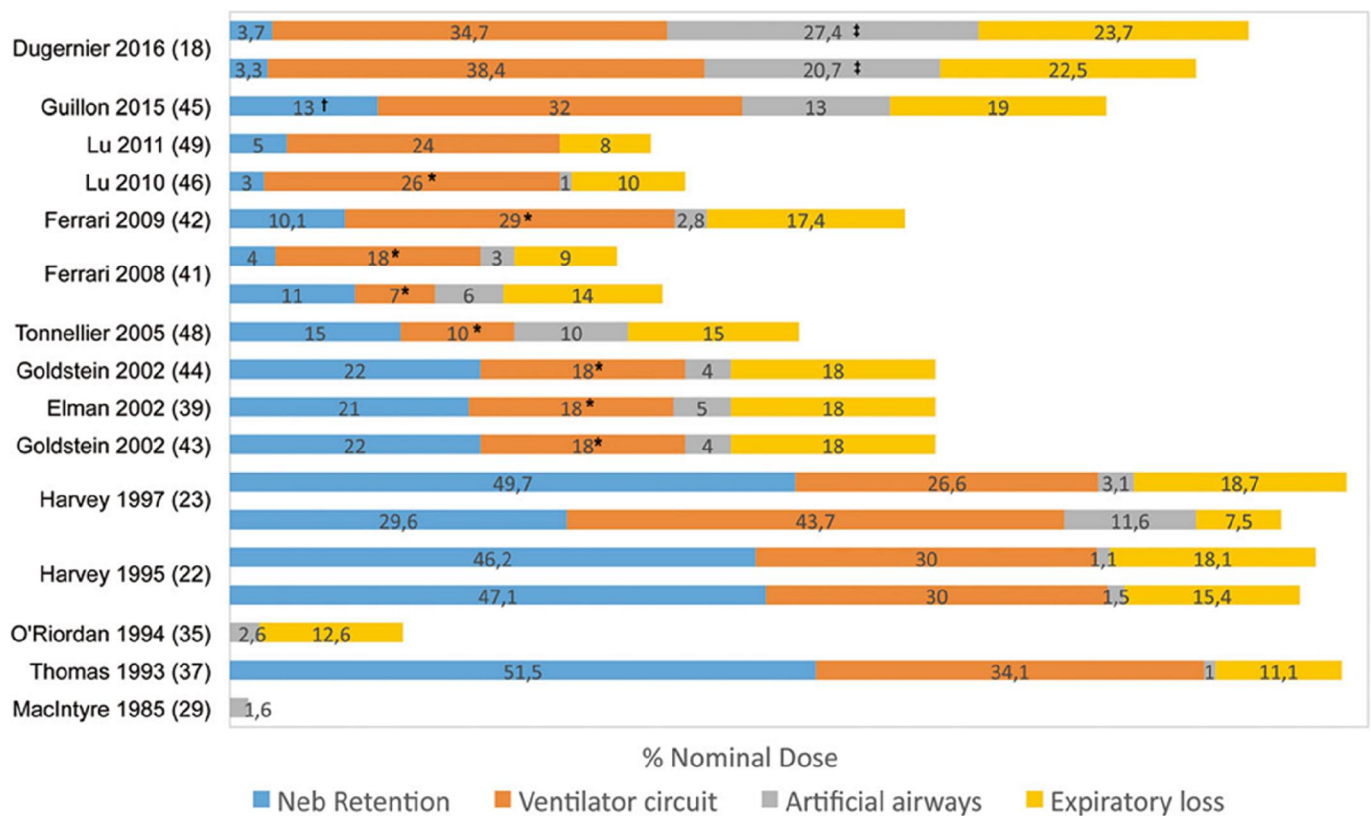
Lắng đọng trong bộ dây máy thở, đường thở nhân tạo và giữ ở máy phun khí dung

Mười lăm nghiên cứu đã đo mức độ giữ thuốc trong máy phun khí dung và bộ dây máy thở [18, 22, 23, 29, 35, 37, 39, 41-46, 48, 49]. Không có dữ liệu về mất aerosol với MDI đã được

mô tả. Liều thuốc được giữ lại trong bể chứa máy phun khí dung và mảnh T là khoảng 50% ND với máy phun khí dung, 15% đến 30% ND với máy phun khí dung siêu âm và 3% đến 10% ND với máy phun khí dung dạng lưới. Trong khi thuốc lắng đọng trong đường thở nhân tạo và/hoặc khí quản và phế quản chính thay đổi từ 1 đến 27% ND, thuốc bị mắc kẹt trong bộ dây máy thở thay đổi từ 10% đến 44% ND. Mất thuốc khi thở ra là 7 đến 22% ND (Hình 3).

Kỹ thuật dùng

Máy phun khí dung dạng lưới được ưu tiên hơn máy phun khí dung và máy siêu âm để cung cấp kháng sinh (lần lượt là 50% so với 18 và 32% của các nghiên cứu kháng sinh dạng hít). Lưới rung và máy phun khí dung siêu âm đã chứng minh hiệu quả tương tự ở 10 heo con khỏe mạnh [41]. Một mặt, hiệu quả sau phẫu thuật lớn hơn của máy phun khí dung siêu âm so với máy phun khí dung phản lực được đề xuất ở bảy bệnh nhân [23]. Mặt khác, Lee et al. [26] không báo cáo hiệu quả cao hơn đối với máy phun khí dung dạng lưới rung gần đây so với máy phun khí dung phản lực thông thường. Tuy nhiên, các tác giả đã đo 46% ND trong mảnh T của máy phun khí dung dạng lưới rung, đặt câu hỏi về hiệu quả của nó trong việc tạo ra các hạt aerosol [26]. Kết hợp một máy phun khí dung với buồng hít có thể làm tăng đáng kể liều phổi, theo đề xuất của nghiên cứu về xạ hình của Harvey et al. [22] Việc thực hiện MDI trong buồng hít đặt ở đoạn nối chữ Y cho phép tăng liều gấp 1,5 lần đến 4 lần liều thuốc giãn phế quản phổi [20, 30]. Các đặc điểm của thở máy trong khi điều trị bằng khí dung được trình bày chi tiết trong Tập bổ sung 2: Bảng S4. Hầu hết các đặc điểm không được báo cáo trong phần lớn các nghiên cứu.



Hình 3

Lắng đọng ngoài phổi biểu thị bằng phần trăm liều danh nghĩa của thuốc nebulized (Neb) trong thở máy xâm lấn. O'Riordan et al. [35] báo cáo tỷ lệ phần trăm thuốc bị mắc kẹt trong ống nội khí quản chỉ trong khi hít vào (7% liều danh nghĩa là các hạt thở ra bị mắc kẹt trong khi thở ra). Điều này không được phân biệt trong các nghiên cứu khác. * Chỉ lắng đọng thuốc ở nhánh hít vào, không bao gồm nhánh thở ra. Giữ thuốc trong bình chứa máy phun khí dung, mảnh T và đoạn nối chữ Y. Lắng đọng thuốc trong ống nội khí quản, khí quản và phế quản chính

Chỉ có năm nghiên cứu lâm sàng [14, 17, 18, 35, 49] báo cáo tất cả các yếu tố gây nhiễu tiềm năng chính, trái ngược với tất cả các nghiên cứu thực nghiệm. Lu et al. [49] tiêu chuẩn hóa kỹ thuật dùng để cung cấp kháng sinh đường hô hấp ở 20 bệnh nhân mắc VAP; một máy phun khí dung lưới rung cung lượng hằng định được đặt trên nhánh hít vào ở mức 10 cm của đoạn nối chữ Y, cài đặt máy thở cụ thể đã được sử dụng (thể tích khí lưu thông 8 ml/kg, nhịp thở 12 c/phút, tỷ lệ I:E = 1/1, lưu lượng hít vào hằng

định và thấp hơn 30 L/phút và tạm dừng cuối thì hít vào 20%), và hệ thống làm ẩm không được sử dụng, nhưng bộ lọc trao đổi nhiệt và độ ẩm (HME) đã được loại bỏ khỏi mạch trong quá trình hít vào. Sử dụng kỹ thuật tối ưu hóa này, các tác giả đã quan sát 63% ND đến đầu vào của ống nội khí quản dựa trên lắng đọng ngoài phổi 37% ND. Trong số các yếu tố liên quan đến thông khí, Dugernier et al. [18] đã chứng minh lợi ích của thông khí kiểm soát thể tích để tăng liều phổi so với kiểu thở tự nhiên trong hỗ trợ áp lực (15,1 so

với 10,5% ND, $p < 0,05$). Miller và cộng sự. [31] đo nồng độ kháng sinh tăng gấp ba lần khi sử dụng khí dung trong bộ dây máy thở khô thay vì bộ dây máy thở được làm ẩm (8.1 ± 1.5 so với 2.2 ± 0.4 $\mu\text{g/mL/mg}$, $p < 0,001$). Sử dụng helium thay vì nitơ trong khí hít đã được tìm thấy để tăng nồng độ ceftazidime trong bệnh phẩm phổi dưới màng phổi của lợn khỏe mạnh từ 383 ± 84 với N2-O2 lên 576 ± 141 $\mu\text{g/g}$ với He-O2. Tuy nhiên, nồng độ tương tự ở các phân đoạn phổi bị nhiễm bệnh, bất kể khí hít vào [48].

Thảo luận

Bài viết này mô tả tổng quan hệ thống đầu tiên để đánh giá sự lắng đọng in vivo của thuốc khí dung trong quá trình thở máy xâm lấn. Lắng đọng phổi 38% ND đã được báo cáo với thuốc dạng hít định liều không khác với liều được báo cáo ở các đối tượng thở tự nhiên [50]. Tuy nhiên, sự lắng đọng phổi lên đến 16% ND đã được báo cáo với máy phun khí dung, có khả năng bị suy yếu do các kỹ thuật sử dụng không đầy đủ tạo ra sự mất khí dung đáng kể trong bộ dây máy thở. Lắng đọng phổi là rất khác nhau và chủ yếu xảy ra trong đường thở gần, theo loại thiết bị đã được sử dụng. Mặc dù nồng độ cao của kháng sinh nebulized đo được trong ELF của bệnh nhân mắc bệnh (so với tiêm tĩnh mạch) gợi ý việc cung cấp hiệu quả cho phế nang, sự lắng đọng ở nhu mô phổi xa và các vùng phổi khác nhau chưa bao giờ được định lượng toàn diện ở bệnh nhân, đặc biệt là ở bệnh nhân bị nhiễm bệnh khu vực.

Liều hít vào cao (lên đến 66% ND) đã được khấu trừ từ kỹ thuật cân bằng khối lượng [36, 39, 41, 42, 44-46, 48]. ND của kháng sinh đường hô hấp được đề xuất để điều trị VAP dựa trên tỷ lệ này [49]. Tuy nhiên, liều phổi có thể được đánh giá quá cao do những hạn chế vốn có

của kỹ thuật cân bằng khối lượng, chủ yếu bao gồm việc rửa không hoàn toàn bộ dây máy thở và khối thuốc. Thuốc nhỏ giọt từ đường thở nhân tạo vào khí quản có thể được định lượng như đã được đưa vào phổi. Những đánh giá quá cao này có thể là đáng kể đặc biệt là khi máy phun khí dung gần với bệnh nhân (xem hình 2).

Có những báo cáo từ các nghiên cứu về đo lường 1 - 16% ND thuốc lắng đọng trong phổi của bệnh nhân thở máy bằng máy phun khí dung [18-20, 22, 23, 29, 35, 37]. Mặc dù giãn phế quản hiệu quả đã được quan sát với liều như vậy [51, 52], đạt đến mức điều trị kháng sinh có thể khó khăn hơn. Các giá trị này thấp so với báo cáo ở bệnh nhân thở tự nhiên bằng cách sử dụng các mô hình tương tự máy phun khí dung hoặc máy rung lưới (15 - 35% ND) [53-56]. Trong lịch sử, thông khí cơ học đã được coi là một rào cản đối với việc vận chuyển thuốc [17, 29]. Tuy nhiên, lắng đọng phổi được điều hòa bởi kỹ thuật sử dụng. Một kết quả quan trọng của tổng quan này là hầu hết các nghiên cứu lắng đọng in vivo đã được thực hiện trước khi nghiên cứu in vitro đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến việc truyền khí dung trong quá trình thở máy được thực hiện. Những nghiên cứu in vitro đã báo cáo liều hít vào đáng kể với máy phun khí dung (lên đến 45% ND) [57, 58], máy phun khí dung siêu âm (lên đến 25% ND) [59, 60] và máy phun khí dung dạng lưới rung (lên đến 72% ND) [61-64].

Năm yếu tố sau đây có khả năng giải thích sự lắng đọng thuốc thấp: hiệu quả kém của máy phun khí dung [19, 22, 23, 37] (ID từ 10 đến 15% ND được báo cáo trong in vitro [58, 65]) hoặc máy phun khí dung siêu âm với một buồng đệm [23] (ID của 15% ND đã báo cáo in vitro [60]), vị trí không đầy đủ trong bộ dây máy thở làm tăng sự lắng đọng trên nhánh hít vào khi đặt máy phun khí dung cách xa bệnh nhân [19] hoặc mất

khí dung ở lưu lượng thở ra khi đặt máy phun khí dung quá gần [18, 22, 23, 25, 29, 37] (dưới 15 cm, ngay cả đối với máy phun khí dung phản lực đồng bộ hóa hít vào khi xem xét đồng bộ hóa chậm được báo cáo in vitro [66]), việc sử dụng bộ dây máy thở được làm ấm [22, 23, 37] và không có các thiết lập máy thở tối ưu tiêu chuẩn. Hơn nữa, các yếu tố liên quan đến bệnh nhân (ví dụ, COPD, ARDS, phẫu thuật tim hở) cũng có thể ảnh hưởng đến sự lắng đọng khí dung [19, 22, 23, 29, 37]. O’Riordan et al. [35] đã tối ưu hóa kỹ thuật sử dụng bằng cách sử dụng máy phun khí dung phản lực đồng bộ hóa hít vào, như được xác định in vitro [31, 57, 58] và đo liều phổi của thuốc đánh dấu đồng vị phóng xạ cho bệnh nhân thở máy cao hơn các báo cáo trong các nghiên cứu khác về xạ hình nhưng không được thực hiện chuẩn hóa tối ưu (15% so với 1-3% ND) [19, 22, 23, 29, 35].

Mặc dù sự phân bố đồng nhất giữa cả hai phổi đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân thở máy có phổi khỏe mạnh, có xu hướng lắng đọng phổi phải sinh lý cao hơn, như được đề xuất ở những người tình nguyện khỏe mạnh [67, 68]. Nghiên cứu xạ hình ở bệnh nhân bệnh nặng [24] hoặc bệnh nhân trải qua phẫu thuật tim hở [22, 23, 37] báo cáo lắng đọng phổi phải cao hơn, có thể liên quan đến thông khí phổi trái bị suy yếu. Các nghiên cứu về xạ hình báo cáo sự lắng đọng chính trong đường thở gần với chỉ số thâm nhập dưới 1 và tỷ lệ lớn hơn của thuốc phóng xạ được lắng đọng trong khí quản và phế quản lớn [18, 24, 37].

Tình trạng bệnh lý của phổi (nút nhày hoặc ngưng tụ viêm [42, 43, 46, 48], xẹp phổi [40], biến chứng sau phẫu thuật [22, 23, 37] hoặc chấn thương ngực [38]) làm thay đổi sự phân phối và thâm nhập của khí dung. Như được chứng minh bởi Elman et al. [39], mất thông khí

ở vùng phổi càng cao, lắng đọng khí dung càng thấp. Sự thâm nhập của khí dung cũng bị ảnh hưởng bởi kích thước hạt đặc trưng bởi đường kính khí động học khối trung bình (MMAD) [69]. Tuy nhiên, MMAD kém hơn 3 μ m được đo ở đầu xa của ống nội khí quản trong hầu hết các nghiên cứu đều hỗ trợ sự xâm nhập tốt của khí dung [18, 23]. Lưu lượng thở cao thúc đẩy cả sự nhiễu loạn và sự xung động quán tính (*inertial impaction*) tăng sự lắng đọng hạt trong bộ dây máy thở và đường thở gần, làm giảm sự phân phối xa [62]. Kiểm soát và giảm tốc độ lưu lượng hít vào và giảm nhiễu loạn dòng chảy bằng cách sử dụng các loại khí có mật độ thấp hơn như helium, làm giảm sự lưu giữ khí dung trong bộ dây máy thở trong các nghiên cứu lâm sàng [62, 70, 71] và tăng lắng đọng ở động vật thở với phổi khỏe mạnh [48, 72].

Thuốc khí dung có thể đến đường dẫn khí xa, như được đề xuất bởi nồng độ kháng sinh cao hơn trong các mẫu bệnh phẩm dưới màng phổi được mổ xẻ từ heo con được thở máy (gấp 3 đến 30 lần) [39, 42-44, 46] hoặc trong ELF được lấy từ BAL ở bệnh nhân với VAP [14, 16, 38] thu được bằng cách sử dụng đường hít khí dung thay vì tiêm tĩnh mạch. Hệ thống phân phối thuốc phổi (PDDS, Nektar Therapeutics, San Carlos, CA, USA) là một máy phun khí dung dạng lưới đồng bộ hóa hít vào gần đây được thiết kế đặc biệt để cung cấp amikacin sulfate để điều trị VAP. Hai nghiên cứu in vitro đã chứng minh sự đồng bộ hóa chính xác của PDDS với liều hít vào từ 50 đến 72% ND [63, 64]. Nồng độ đỉnh cao của amikacin thu được trong dịch tiết khí quản (2500 lần [34]) và ELF (500 lần [27]) được lấy từ các khu vực bệnh nhân bị nhiễm VAP khi so sánh với tiêm tĩnh mạch [73, 74]. Tuy nhiên, cả dịch BAL hoặc hút nội khí quản đều có thể bị ô nhiễm bởi dịch tiết khí quản tập trung cao hoặc các hạt bị ảnh

hưởng trong lòng ống thông khí nhân tạo. Không có dữ liệu hình ảnh nào được báo cáo để xác nhận sự lắng đọng aerosol tốt hơn với máy phun khí dung dạng lưới đồng bộ hóa hít vào so với máy phun khí dung có sẵn.

Các bác sĩ lâm sàng nên chú ý đến sự biến đổi cao giữa các đối tượng của sự lắng đọng phổi về liều phổi, phân phối phổi phải và trái và thâm nhập từ đường hô hấp trung tâm đến ngoại vi phổi. Giải thích có khả năng bao gồm thực tế là MMAD khác nhau giữa các máy phun khí dung cùng loại và đặc trưng cho sự phân bố hạt lắng đọng qua đường thở [58, 75]. Hơn nữa, bản thân bệnh nhân khác nhau về hình thái, giải phẫu phổi, bệnh lý phổi [76] và kiểu thở không chuẩn. Tuy nhiên, các nghiên cứu in vitro đã chứng minh liều hít vào thay đổi trong khi thay đổi nhịp hô hấp, thời gian hít vào, lưu lượng hít vào và thể tích khí lưu thông [58, 60, 62, 65, 70]. Những hạn chế của các phương pháp đánh giá lắng đọng cũng có thể làm thay đổi các phép đo như phác thảo phổi không đạt tiêu chuẩn để phân tích tế bào học, nhiễm trùng dịch BAL hoặc hút mẫu nội khí quản và đo BAL nhỏ ở các phân đoạn phổi khác nhau [14, 27, 32, 64].

Bộ dây máy thở (10 - 43% ND) và, ở mức độ thấp hơn, đường thở nhân tạo, lọc một phần đáng kể các hạt phát ra, như được đề xuất bởi MMAD cao hơn được đo ở cung lượng của máy phun khí dung so với MMAD ở đầu xa của ống nội khí quản [23, 44]. Khi máy phun khí dung được đặt gần bệnh nhân, đường thở nhân tạo sẽ bắt một lượng hạt đáng kể. Một phần nhỏ các hạt bị ảnh hưởng vẫn còn trong lòng trong của ống nội khí quản trong khi phần lớn nhỏ vào khí quản (và phế quản chính bên phải), như được chứng minh bởi 20 - 27% ND được đo trong các khu vực này bởi Dugernier et al. [18] Hiện tượng này rất quan trọng, vì nó có thể dẫn đến sự đánh

giá quá cao việc cung cấp phổi khí dung khi được ước tính thông qua kỹ thuật cân bằng khối lượng. Ngược lại, các nghiên cứu lắng đọng phóng xạ cho phép hình dung chính xác vị trí lắng đọng aerosol.

Bảng 3

Khuyến nghị thực tế để cải thiện lắng đọng thuốc dạng hít với máy phun khí dung

Sử dụng máy phun khí dung dạng lưới rung với khả năng giữ thuốc tối thiểu và không có nguy cơ biến tính protein như quan sát với máy phun khí dung siêu âm [18, 27, 28, 34, 41]

Khuyến cáo máy phun khí dung đồng bộ hóa hít vào [27, 28, 31, 35]

Kết hợp buồng hít với máy phun khí dung cung lượng hằng định (sẽ được xác nhận trong các nghiên cứu tiếp theo) [22]

Tạo các hạt aerosol trong một bộ dây máy thở khô [31]

Kiểm soát kiểu thở ($T_{\text{insp}}/T_{\text{TOT}}$ cao, lưu lượng thở thấp) ở chế độ điều khiển thể tích [18]

Sử dụng hỗn hợp khí heli-oxy làm khí hít [48]

Hầu hết các nghiên cứu đã tập trung vào kháng sinh đường hô hấp, đòi hỏi một kỹ thuật quản lý nghiêm ngặt với máy phun khí dung. Một số phương pháp để cải thiện việc đưa khí dung vào phổi đã được nhấn mạnh trong tổng quan hệ thống này, như đã được chứng minh in vitro (Bảng 3) [6]. Trong thử nghiệm giai đoạn II của họ, Lu et al. [49] tối ưu hóa kỹ thuật sử dụng bằng cách sử dụng mẫu danh sách kiểm tra. Các tác giả đã tìm thấy kết quả thú vị ở 20 bệnh nhân

mắc VAP khi dùng amikacin và ceftazidime dạng hít mà không cần điều trị bằng đường tĩnh mạch so với 20 bệnh nhân bị VAP dùng kháng sinh tiêm tĩnh mạch. Tương tự điều trị lâm sàng và tỷ lệ bội nhiễm với các vi sinh vật khác và điều trị thành công cho bệnh nhân nhiễm các chủng trung gian trong nhóm khí dung, đề nghị cung cấp kháng sinh hiệu quả đến vị trí phổi bị nhiễm trùng [49]. Không có đánh giá lắng đọng aerosol in vivo được thực hiện trong nghiên cứu này để liên kết kỹ thuật aerosol được tối ưu hóa để cải thiện lắng đọng và kết quả lâm sàng.

Kỹ thuật sử dụng khác nhau rất nhiều trong số tất cả các nghiên cứu lâm sàng đánh giá lắng đọng phổi in vivo. Đáng chú ý, các thiết lập máy thở không được tiêu chuẩn hóa và khác nhau giữa các bệnh nhân trong các nghiên cứu đó, không giống như trong nghiên cứu của Lu et al. [49] Các khảo sát quốc tế gần đây đã báo cáo rằng các khuyến nghị để cải thiện việc cung cấp khí dung thường không được tôn trọng trong thực tế hiện nay do không đủ kiến thức và không có giao thức chuẩn hóa. [1, 77] Xem xét kỹ thuật sử dụng nêu ra những hạn chế để áp dụng kiến thức khoa học hiện tại của các nhà điều tra. Nhiều yếu tố ảnh hưởng đến sự lắng đọng phổi với máy phun khí dung có sẵn rất khó kiểm soát trong thực hành thông thường như lo ngại về tài chính theo loại máy phun khí dung (ví dụ, máy phun khí dung để cung cấp kháng sinh), thiết lập máy thở cần thiết để thông khí đầy đủ, truyền thuốc an toàn để thích nghi bệnh nhân với máy thở (đặc biệt là cho việc phun khí dung đồng bộ kéo dài hoặc sử dụng thuốc thường xuyên), sử dụng hệ thống làm ẩm và ẩm ở những bệnh nhân mắc ARDS hoặc COPD, mất thở ra do lưu lượng thiên vị (bias flow) bị cố định bởi nhà sản xuất trong hầu hết các máy thở và dòng chảy rối loạn cao do các thành phần của bộ dây máy thở, trong

đường thở nhân tạo và khí quản. Những lợi thế tiềm năng của việc đồng bộ hóa chính xác (nghĩa là vị trí gần nhất của máy phun khí dung với bệnh nhân) của máy phun khí dung dạng lưới đồng bộ hóa hít vào mới nổi là một số khi so sánh với tất cả các máy phun khí dung có sẵn: liều hít vào cao hơn thông qua tác động tối thiểu đến bộ dây máy thở và mất thở ra tối thiểu, khả năng tương thích của máy thở (cài đặt máy thở, lưu lượng thiên vị, các thành phần của mạch và độ ẩm ẩm) và không cần ngắt kết nối bộ dây máy thở (loại bỏ bộ lọc hoặc loại bỏ khí dung) và do đó, giảm nguy cơ mất huy động phế nang. Các máy phun khí dung dạng lưới đồng bộ hóa hít vào nguyên mẫu này có thể giúp chuẩn hóa một kỹ thuật sử dụng hiệu quả, an toàn và khả thi.

Các mục tiêu trong tương lai trong lĩnh vực này bao gồm đánh giá sự lắng đọng trong phổi và ngoài phổi để xác định và tiêu chuẩn hóa kỹ thuật sử dụng (tức là, có cần thiết phải điều chỉnh các đặc điểm thông khí cơ học hay không). Các nghiên cứu lắng đọng phổi ở người nên được thúc đẩy như là một cầu nối giữa các nghiên cứu về hiệu quả lâm sàng và in vitro [78]. Trong khi các nghiên cứu được động học chỉ giới hạn trong việc đánh giá lắng đọng toàn bộ phổi, các nghiên cứu về xạ hình có thể giúp đánh giá sự lắng đọng của khí dung ở các vị trí khác nhau từ bộ dây máy thở đến bệnh nhân. Kết hợp chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao (CT) với thu thập SPECT-CT có thể cung cấp thông tin cần thiết về lắng đọng phổi giải phẫu khu vực (phân tích thùy). Tuy nhiên, cần phải thảo luận về phơi nhiễm phóng xạ [79]. Các nghiên cứu tiếp theo là cần thiết để kiểm tra các thiết bị mới nổi (ví dụ, máy phun khí dung đồng bộ hóa hít vào, thuốc dạng hít và buồng đệm khô), công thức thuốc mới (ví dụ, công thức liposome dạng hít hoặc hạt nano) và các chất chống nhiễm trùng (ví dụ, kháng thể,

phages). Các nghiên cứu nhằm phát triển y học cá nhân hóa có thể cung cấp khả năng xác nhận khả năng tiếp cận đường thở xa, đặc biệt là ở khu vực bệnh lý (phổi khỏe mạnh so với phổi bị nhiễm trùng hoặc nhiễm trùng khu trú và nhiễm trùng lan tỏa).

Tổng quan hệ thống này có một số hạn chế cố hữu đối với tính không đồng nhất của các nghiên cứu. Đầu tiên, so sánh tốc độ phân phối phổi giữa các nghiên cứu rất phức tạp do các đặc điểm khác nhau ảnh hưởng đến việc cung cấp khí dung: dân số (người và động vật, phổi khỏe và thay đổi bệnh lý ở phổi), thiết bị khí dung, tính chất khí động học hoặc hóa lý của thuốc dạng hít và các phương pháp đánh giá lắng đọng [6, 76]. Đặc điểm thông khí cơ học cũng khác nhau giữa các nghiên cứu do sự tiến hóa trong quản lý bệnh nhân thở máy (cài đặt máy thở và bộ dây máy thở) trong 30 năm qua và không có kỹ thuật phân phối chuẩn. Thứ hai, kết quả từ các nghiên cứu với cỡ mẫu nhỏ rất nhạy cảm với các yếu tố gây nhiễu. Các yếu tố gây nhiễu đã được mô tả một phần và hầu hết các nghiên cứu không tính được cỡ mẫu cần thiết. Cỡ mẫu nhỏ của các nghiên cứu được đưa vào tổng quan này có thể đã góp phần vào sự thay đổi trong lắng đọng phổi được quan sát cùng với các yếu tố gây nhiễu này.

Kết luận

Cung cấp khí dung cho bệnh nhân thở máy đã được cải thiện trong suốt những năm qua. Tuy nhiên, sự lắng đọng phổi thấp hơn 20% ND đã được báo cáo với máy phun khí dung do điều kiện dưới mức tối ưu gây ra sự mất khí dung cao trong bộ dây máy thở do hầu hết các nghiên cứu lắng đọng không kết hợp kiến thức khoa học sau đó thu được từ các nghiên cứu in vitro. Hơn nữa, hầu hết các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ lắng đọng phổi rất khác nhau về liều lượng và vị trí. Một số yếu tố liên quan đến đối tượng hoặc thông khí cơ học không thể kiểm soát được có lẽ là nguyên nhân của sự không đồng nhất này. Kỹ thuật sử dụng với máy phun khí dung nên được cải thiện ở bệnh nhân thở máy với mục tiêu cuối cùng là đảm bảo một kỹ thuật hiệu quả nhưng an toàn, khả thi và có thể tái tạo. Các kỹ thuật nebulization tối ưu hóa hiện đại nên được kiểm tra bằng cách sử dụng các kỹ thuật hình ảnh để xác nhận sự lắng đọng xa đáng kể, ngay cả ở các vùng phổi bị nhiễm bệnh, như đã được báo cáo trong các nghiên cứu được động học và đề xuất trong các nghiên cứu pha II.

References

1. Ehrmann S, Roche-Campo F, Sferrazza Papa GF, Isabey D, Brochard L, Apiou-Sbirlea G, et al. Aerosol therapy during mechanical ventilation: an international survey. *Intensive Care Med*. 2013;39(6):1048–56. doi: 10.1007/s00134-013-2872-5. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Dhand R, Tobin MJ. Inhaled bronchodilator therapy in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(1):3–10. doi: 10.1164/ajrccm.156.1.9610025. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

3. Mouloudi E, Katsanoulas K, Anastasaki M, Hoing S, Georgopoulos D. Bronchodilator delivery by metered-dose inhaler in mechanically ventilated COPD patients: influence of tidal volume. *Intensive Care Med.* 1999;25(11):1215–21. doi: 10.1007/s001340051049. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Bassetti M, Luyt CE, Nicolau DP, Pugin J. Characteristics of an ideal nebulized antibiotic for the treatment of pneumonia in the intubated patient. *Ann Intensive Care.* 2016;6(1):35. doi: 10.1186/s13613-016-0140-x. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Dhand R. Aerosol delivery during mechanical ventilation: from basic techniques to new devices. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2008;21(1):45–60. doi: 10.1089/jamp.2007.0663. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Ari A. Aerosol therapy in pulmonary critical care. *Respir Care.* 2015;60(6):858–74. doi: 10.4187/respcare.03790. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Ari A, Fink JB. Factors affecting bronchodilator delivery in mechanically ventilated adults. *Nurs Crit Care.* 2010;15(4):192–203. doi: 10.1111/j.1478-5153.2010.00395.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Dhand R, Guntur VP. How best to deliver aerosol medications to mechanically ventilated patients. *Clin Chest Med.* 2008;29(2):277–96. doi: 10.1016/j.ccm.2008.02.003. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Dhanani J, Fraser JF, Chan HK, Rello J, Cohen J, Roberts JA. Fundamentals of aerosol therapy in critical care. *Crit Care.* 2016;20(1):269. doi: 10.1186/s13054-016-1448-5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Rouby JJ, Bouhemad B, Monsel A, Brisson H, Arbelot C, Lu Q, et al. Aerosolized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: lessons from experimental studies. *Anesthesiology.* 2012;117(6):1364–80. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182755d7a. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health.* 1998;52(6):377–84. doi: 10.1136/jech.52.6.377. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Newman S, Bennett WD, Biddiscombe M, Devadason SG, Dolovich MB, Fleming J, et al. Standardization of techniques for using planar (2D) imaging for aerosol deposition assessment of orally inhaled products. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2012;25(Suppl 1):S10–28. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Athanassa ZE, Markantonis SL, Fousteri MZ, Myrianthefs PM, Boutzouka EG, Tsakris A, et al. Pharmacokinetics of inhaled colistimethate sodium (CMS) in mechanically ventilated critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2012;38(11):1779–86. doi: 10.1007/s00134-012-2628-7. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

15. Badia JR, Soy D, Adrover M, Ferrer M, Sarasa M, Alarcon A, et al. Disposition of instilled versus nebulized tobramycin and imipenem in ventilated intensive care unit (ICU) patients. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54(2):508–14. doi: 10.1093/jac/dkh326. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Boisson M, Jacobs M, Gregoire N, Gobin P, Marchand S, Couet W, et al. Comparison of intrapulmonary and systemic pharmacokinetics of colistin methanesulfonate (CMS) and colistin after aerosol delivery and intravenous administration of CMS in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(12):7331–9. doi: 10.1128/AAC.03510-14. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Duarte AG, Dhand R, Reid R, Fink JB, Fahey PJ, Tobin MJ, et al. Serum albuterol levels in mechanically ventilated patients and healthy subjects after metered-dose inhaler administration. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(6 Pt 1):1658–63. doi: 10.1164/ajrccm.154.6.8970351. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Dugernier J, Reyckler G, Wittebole X, Roeseler J, Depoortere V, Sottiaux T, et al. Aerosol delivery with two ventilation modes during mechanical ventilation: a randomized study. *Ann Intensive Care.* 2016;6(1):73. doi: 10.1186/s13613-016-0169-x. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Fuller HD, Dolovich MB, Posmituck G, Pack WW, Newhouse MT. Pressurized aerosol versus jet aerosol delivery to mechanically ventilated patients. Comparison of dose to the lungs. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141(2):440–4. doi: 10.1164/ajrccm/141.2.440. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Fuller HD, Dolovich MB, Turpie FH, Newhouse MT. Efficiency of bronchodilator aerosol delivery to the lungs from the metered dose inhaler in mechanically ventilated patients. A study comparing four different actuator devices. *Chest.* 1994;105(1):214–8. doi: 10.1378/chest.105.1.214. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Girard PM, Clair B, Certain A, Bidault R, Matheron S, Regnier B, et al. Comparison of plasma concentrations of aerosolized pentamidine in nonventilated and ventilated patients with pneumocystosis. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140(6):1607–10. doi: 10.1164/ajrccm/140.6.1607. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Harvey CJ, O'Doherty MJ, Page CJ, Thomas SH, Nunan TO, Treacher DF. Effect of a spacer on pulmonary aerosol deposition from a jet nebuliser during mechanical ventilation. *Thorax.* 1995;50(1):50–3. doi: 10.1136/thx.50.1.50. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Harvey CJ, O'Doherty MJ, Page CJ, Thomas SH, Nunan TO, Treacher DF. Comparison of jet and ultrasonic nebulizer pulmonary aerosol deposition during mechanical ventilation. *Eur Respir J.* 1997;10(4):905–9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Klockare M, Dufva A, Danielsson AM, Hatherly R, Larsson S, Jacobsson H, et al. Comparison between direct humidification and nebulization of the respiratory tract at mechanical ventilation: distribution of

- saline solution studied by gamma camera. *J Clin Nurs*. 2006;15(3):301–7. doi: 10.1111/j.1365-2702.2006.01300.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Le Conte P, Potel G, Peltier P, Horeau D, Caillon J, Juvin ME, et al. Lung distribution and pharmacokinetics of aerosolized tobramycin. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147(5):1279–82. doi: 10.1164/ajrccm/147.5.1279. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Lee YH, Kwon GY, Park DY, Bang JY, Jang DM, Lee SH, et al. Efficiency of a new mesh-type nebulizer (NE-SM1 NEPLUS) for intrapulmonary delivery of ipratropium bromide in surgical patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016;118(4):313–9. doi: 10.1111/bcpt.12499. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Luyt CE, Clavel M, Guntupalli K, Johannigman J, Kennedy JI, Wood C, et al. Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (NKTR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia. *Crit Care*. 2009;13(6):R200. doi: 10.1186/cc8206. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Luyt CE, Eldon MA, Stass H, Gribben D, Corkery K, Chastre J. Pharmacokinetics and tolerability of amikacin administered as BAY41-6551 aerosol in mechanically ventilated patients with gram-negative pneumonia and acute renal failure. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2011;24(4):183–90. doi: 10.1089/jamp.2010.0860. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. MacIntyre NR, Silver RM, Miller CW, Schuler F, Coleman RE. Aerosol delivery in intubated, mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*. 1985;13(2):81–4. doi: 10.1097/00003246-198502000-00005. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Marik P, Hogan J, Krikorian J. A comparison of bronchodilator therapy delivered by nebulization and metered-dose inhaler in mechanically ventilated patients. *Chest*. 1999;115(6):1653–7. doi: 10.1378/chest.115.6.1653. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Miller DD, Amin MM, Palmer LB, Shah AR, Smaldone GC. Aerosol delivery and modern mechanical ventilation: in vitro/in vivo evaluation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(10):1205–9. doi: 10.1164/rccm.200210-1167OC. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Montgomery AB, Vallance S, Abuan T, Tservistas M, Davies A. A randomized double-blind placebo-controlled dose-escalation phase 1 study of aerosolized amikacin and fosfomycin delivered via the PARI investigational eFlow(R) inline nebulizer system in mechanically ventilated patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2014;27(6):441–8. doi: 10.1089/jamp.2013.1100. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Moraine JJ, Truflandier K, Vandenberghe N, Berre J, Melot C, Vincent JL. Placement of the nebulizer before the humidifier during mechanical ventilation: effect on aerosol delivery. *Heart Lung*. 2009;38(5):435–9. doi: 10.1016/j.hrtlng.2008.12.005. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Niederman MS, Chastre J, Corkery K, Fink JB, Luyt CE, Garcia MS. BAY41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative

- pneumonia. *Intensive Care Med.* 2012;38(2):263–71. doi: 10.1007/s00134-011-2420-0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. O'Riordan TG, Palmer LB, Smaldone GC. Aerosol deposition in mechanically ventilated patients. Optimizing nebulizer delivery. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(1):214–9. doi: 10.1164/ajrccm.149.1.8111585. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Palmer LB, Smaldone GC, Simon SR, O'Riordan TG, Cuccia A. Aerosolized antibiotics in mechanically ventilated patients: delivery and response. *Crit Care Med.* 1998;26(1):31–9. doi: 10.1097/00003246-199801000-00013. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Thomas SH, O'Doherty MJ, Fidler HM, Page CJ, Treacher DF, Nunan TO. Pulmonary deposition of a nebulised aerosol during mechanical ventilation. *Thorax.* 1993;48(2):154–9. doi: 10.1136/thx.48.2.154. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Wood GC, Boucher BA, Croce MA, Hanes SD, Herring VL, Fabian TC. Aerosolized ceftazidime for prevention of ventilator-associated pneumonia and drug effects on the proinflammatory response in critically ill trauma patients. *Pharmacotherapy.* 2002;22(8):972–82. doi: 10.1592/phco.22.12.972.33596. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Elman M, Goldstein I, Marquette CH, Wallet F, Lenaour G, Rouby JJ, et al. Influence of lung aeration on pulmonary concentrations of nebulized and intravenous amikacin in ventilated piglets with severe bronchopneumonia. *Anesthesiology.* 2002;97(1):199–206. doi: 10.1097/00000542-200207000-00028. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Ferrari F, Goldstein I, Nieszkowszka A, Elman M, Marquette CH, Rouby JJ, et al. Lack of lung tissue and systemic accumulation after consecutive daily aerosols of amikacin in ventilated piglets with healthy lungs. *Anesthesiology.* 2003;98(4):1016–9. doi: 10.1097/00000542-200304000-00033. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Ferrari F, Liu ZH, Lu Q, Becquemin MH, Louchahi K, Aymard G, et al. Comparison of lung tissue concentrations of nebulized ceftazidime in ventilated piglets: ultrasonic versus vibrating plate nebulizers. *Intensive Care Med.* 2008;34(9):1718–23. doi: 10.1007/s00134-008-1126-4. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Ferrari F, Lu Q, Girardi C, Petitjean O, Marquette CH, Wallet F, et al. Nebulized ceftazidime in experimental pneumonia caused by partially resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med.* 2009;35(10):1792–800. doi: 10.1007/s00134-009-1605-2. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Goldstein I, Wallet F, Nicolas-Robin A, Ferrari F, Marquette CH, Rouby JJ. Lung deposition and efficiency of nebulized amikacin during *Escherichia coli* pneumonia in ventilated piglets. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(10):1375–81. doi: 10.1164/rccm.200204-3630C. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

44. Goldstein I, Wallet F, Robert J, Becquemin MH, Marquette CH, Rouby JJ. Lung tissue concentrations of nebulized amikacin during mechanical ventilation in piglets with healthy lungs. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):171–5. doi: 10.1164/ajrccm.165.2.2107025. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Guillon A, Mercier E, Lanotte P, Haguenoer E, Darrouzain F, Barc C, et al. Aerosol route to administer teicoplanin in mechanical ventilation: in vitro study, lung deposition and pharmacokinetic analyses in pigs. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2015;28(4):290–8. doi: 10.1089/jamp.2014.1164. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Lu Q, Girardi C, Zhang M, Bouhemad B, Louchahi K, Petitjean O, et al. Nebulized and intravenous colistin in experimental pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med*. 2010;36(7):1147–55. doi: 10.1007/s00134-010-1879-4. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Selting K, Waldrep JC, Reiner C, Branson K, Gustafson D, Kim DY, et al. Feasibility and safety of targeted cisplatin delivery to a select lung lobe in dogs via the AeroProbe intracorporeal nebulization catheter. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2008;21(3):255–68. doi: 10.1089/jamp.2008.0684. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Tonnellier M, Ferrari F, Goldstein I, Sartorius A, Marquette CH, Rouby JJ. Intravenous versus nebulized ceftazidime in ventilated piglets with and without experimental bronchopneumonia: comparative effects of helium and nitrogen. *Anesthesiology*. 2005;102(5):995–1000. doi: 10.1097/00000542-200505000-00019. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Lu Q, Yang J, Liu Z, Gutierrez C, Aymard G, Rouby JJ, et al. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(1):106–15. doi: 10.1164/rccm.201011-1894OC. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Moore A, Riddell K, Joshi S, Chan R, Mehta R. Pharmacokinetics of salbutamol delivered from the unit dose dry powder inhaler: comparison with the metered dose inhaler and Diskus dry powder inhaler. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2017;30(3):164–72. [[PubMed](#)]
51. Dhand R, Jubran A, Tobin MJ. Bronchodilator delivery by metered-dose inhaler in ventilator-supported patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(6):1827–33. doi: 10.1164/ajrccm.151.6.7767526. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Gay PC, Patel HG, Nelson SB, Gilles B, Hubmayr RD. Metered dose inhalers for bronchodilator delivery in intubated, mechanically ventilated patients. *Chest*. 1991;99(1):66–71. doi: 10.1378/chest.99.1.66. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Coates AL, Denk O, Leung K, Ribeiro N, Chan J, Green M, et al. Higher tobramycin concentration and vibrating mesh technology can shorten antibiotic treatment time in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(4):401–8. doi: 10.1002/ppul.21376. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Coates AL, Green M, Leung K, Chan J, Ribeiro N, Louca E, et al. Rapid pulmonary delivery of inhaled tobramycin for *Pseudomonas* infection in cystic fibrosis: a pilot project. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(8):753–9. doi: 10.1002/ppul.20850. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

55. Coates AL, Green M, Leung K, Chan J, Ribeiro N, Ratjen F, et al. A comparison of amount and speed of deposition between the PARI LC STAR(R) jet nebulizer and an investigational eFlow(R) nebulizer. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2011;24(3):157–63. doi: 10.1089/jamp.2010.0861. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Dugernier J, Hesse M, Vanbever R, Depoortere V, Roeseler J, Michotte JB, et al. SPECT-CT comparison of lung deposition using a system combining a vibrating-mesh nebulizer with a valved holding chamber and a conventional jet nebulizer: a randomized cross-over study. *Pharm Res.* 2017;34(2):290–300. doi: 10.1007/s11095-016-2061-7. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Diot P, Morra L, Smaldone GC. Albuterol delivery in a model of mechanical ventilation. Comparison of metered-dose inhaler and nebulizer efficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(4 Pt 1):1391–4. doi: 10.1164/ajrccm.152.4.7551401. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
58. O'Riordan TG, Greco MJ, Perry RJ, Smaldone GC. Nebulizer function during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(5):1117–22. doi: 10.1164/ajrccm/145.5.1117. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Ari A, Areabi H, Fink JB. Evaluation of aerosol generator devices at 3 locations in humidified and non-humidified circuits during adult mechanical ventilation. *Respir Care.* 2010;55(7):837–44. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Thomas SH, O'Doherty MJ, Page CJ, Treacher DF, Nunan TO. Delivery of ultrasonic nebulized aerosols to a lung model during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148(4 Pt 1):872–7. doi: 10.1164/ajrccm/148.4_Pt_1.872. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Ari A, Atalay OT, Harwood R, Sheard MM, Aljamhan EA, Fink JB. Influence of nebulizer type, position, and bias flow on aerosol drug delivery in simulated pediatric and adult lung models during mechanical ventilation. *Respir Care.* 2010;55(7):845–51. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Dugernier J, Wittebole X, Roeseler J, Michotte JB, Sottiaux T, Dugernier T, et al. Influence of inspiratory flow pattern and nebulizer position on aerosol delivery with a vibrating-mesh nebulizer during invasive mechanical ventilation: an in vitro analysis. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2015;28(3):229–36. doi: 10.1089/jamp.2014.1131. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Fink JB, Dunne P, Mac Loughlin R, O'Sullivan G. Can high efficiency aerosol delivery continue after extubation? *Crit Care.* 2005;9(Supp 1):129. doi: 10.1186/cc3192. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Kadrichu N, Boc S, Corkery K, Challoner P. In vitro efficiency of Amikacin Inhale, a novel drug-device delivery system. *Crit Care.* 2013;17(Supp 2):81. [[Google Scholar](#)]
65. O'Doherty MJ, Thomas SH, Page CJ, Treacher DF, Nunan TO. Delivery of a nebulized aerosol to a lung model during mechanical ventilation. Effect of ventilator settings and nebulizer type, position, and volume of fill. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146(2):383–8. doi: 10.1164/ajrccm/146.2.383. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

66. Ehrmann S, Lyazidi A, Louis B, Isabey D, Le Pennec D, Brochard L, et al. Ventilator-integrated jet nebulization systems: tidal volume control and efficiency of synchronization. *Respir Care*. 2014;59(10):1508–16. doi: 10.4187/respcare.02637. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Majoral C, Fleming J, Conway J, Katz I, Tossici-Bolt L, Pichelin M, et al. Controlled, parametric, individualized, 2D and 3D imaging measurements of aerosol deposition in the respiratory tract of healthy human volunteers: in vivo data analysis. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2014;27(5):349–62. doi: 10.1089/jamp.2013.1065. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Fleming J, Conway J, Majoral C, Tossici-Bolt L, Katz I, Caillibotte G, et al. The use of combined single photon emission computed tomography and X-ray computed tomography to assess the fate of inhaled aerosol. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2011;24(1):49–60. doi: 10.1089/jamp.2010.0843. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Carvalho TC, Peters JI, Williams 3rd RO. Influence of particle size on regional lung deposition—what evidence is there? *Int J Pharm*. 2011;406(1-2):1–10. doi: 10.1016/j.ijpharm.2010.12.040. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Fink JB, Dhand R, Duarte AG, Jenne JW, Tobin MJ. Aerosol delivery from a metered-dose inhaler during mechanical ventilation. An in vitro model. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(2 Pt 1):382–7. doi: 10.1164/ajrccm.154.2.8756810. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Goode ML, Fink JB, Dhand R, Tobin MJ. Improvement in aerosol delivery with helium-oxygen mixtures during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(1):109–14. doi: 10.1164/ajrccm.163.1.2003025. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Dahlback M, Wollmer P, Jonson B. Selective deposition of inhaled aerosols to mechanically ventilated rabbits. *J Aerosol Med*. 1994;7(4):315–24. doi: 10.1089/jam.1994.7.315. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
73. Santre C, Georges H, Jacquier JM, Leroy O, Beuscart C, Buguin D, et al. Amikacin levels in bronchial secretions of 10 pneumonia patients with respiratory support treated once daily versus twice daily. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39(1):264–7. doi: 10.1128/AAC.39.1.264. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Rodvold KA, George JM, Yoo L. Penetration of anti-infective agents into pulmonary epithelial lining fluid: focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(10):637–64. doi: 10.2165/11594090-000000000-00000. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Sagalla RB, Smaldone GC. Capturing the efficiency of vibrating mesh nebulizers: minimizing upper airway deposition. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2014;27(5):341–8. doi: 10.1089/jamp.2014.1152. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Thomas SH, O'Doherty MJ, Page CJ, Nunan TO. Variability in the measurement of nebulized aerosol deposition in man. *Clin Sci (Lond)* 1991;81(6):767–75. doi: 10.1042/cs0810767. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

77. Ehrmann S, Roche-Campo F, Bodet-Contentin L, Razazi K, Dugernier J, Trenado-Alvarez J, et al. Aerosol therapy in intensive and intermediate care units: prospective observation of 2808 critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2016;42(2):192–201. doi: 10.1007/s00134-015-4114-5. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Newman SP, Wilding IR, Hirst PH. Human lung deposition data: the bridge between in vitro and clinical evaluations for inhaled drug products? *Int J Pharm.* 2000;208(1-2):49–60. doi: 10.1016/S0378-5173(00)00538-X. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Fleming J, Bailey DL, Chan HK, Conway J, Kuehl PJ, Laube BL, et al. Standardization of techniques for using single-photon emission computed tomography (SPECT) for aerosol deposition assessment of orally inhaled products. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2012;25(Suppl 1):S29–51. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]