

多黏菌素 B 局部给药治疗泛耐药鲍曼不动杆菌神经系统感染

孙浩, 陈闯, 管凌燕, 肇丽梅* (中国医科大学附属盛京医院药学部, 沈阳 110004)

摘要: 目的 探讨泛耐药鲍曼不动杆菌神经系统感染的治疗策略。方法 结合临床药师亲身参与的 1 例泛耐药鲍曼不动杆菌神经系统感染的治疗, 介绍多黏菌素 B 在治疗中的合理应用。结果 临床药师推荐通过多黏菌素 B 局部给药方式, 加强局部组织药物浓度, 提高泛耐药鲍曼不动杆菌治疗效果。同时, 在多黏菌素 B 的应用剂量、途径、监护等多方面提供了合理建议。患者感染最终得以控制, 未出现肾毒性和神经毒性反应。结论 多黏菌素 B 的局部用药为泛耐药鲍曼不动杆菌神经系统感染治疗提供了新思路。

关键词: 多黏菌素 B; 泛耐药; 鲍曼不动杆菌; 神经系统感染; 临床药师

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2017)05-0737-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.05.024

引用本文: 孙浩, 陈闯, 管凌燕, 等. 多黏菌素 B 局部给药治疗泛耐药鲍曼不动杆菌神经系统感染[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(5): 737-739.

Effect of Using Polymyxin B by Local Medication on Xdr-*Acinetobacter Baumannii* Infections of the Nervous System

SUN Hao, CHEN Chuang, JIAN Lingyan, ZHAO Limei* (Pharmacy Department, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To discuss extensively drug resistant(XDR)-*Acinetobacter baumannii* infection treatment strategy of the nervous system. **METHODS** Combining with a case of XDR-*Acinetobacter baumannii* therapy of nervous system infection, to introduce reasonable application of polymyxin B. **RESULTS** According to the consensus, the clinical pharmacist recommended to use polymyxin B by local medication to strengthen the local tissue drug concentration and improve the effect of XDR-*Acinetobacter baumannii* treatment. At the same time, the clinical pharmacist provided the reasonable suggestions in many aspects, such as in the application of polymyxin B dosage, ways, monitoring and so on for clinician. In the end, the infection was under control without renal toxicity and nerve toxicity reaction. **CONCLUSION** Using polymyxin B by local medication provides a new way of thinking of XDR-*Acinetobacter baumannii* infections of the nervous system.

KEY WORDS: polymyxin B; XDR; *Acinetobacter baumannii*; nervous system infection; clinical pharmacists

1 病例简介

1.1 基本情况

患者, 男, 52 岁, 体质量 65 kg, 以“外伤后意识不清 1 d”为主诉入院。现病史: 患者于 1 d 前因外伤(当时具体情况不详)后, 出现意识不清, 躁动不安, 由当地医院行头部 CT 检查发现颅内出血, 患者持续意识不清, 无中间清醒期, 无呕吐, 无抽搐, 无呼吸困难, 无腹胀, 无大小便失禁。头部 CT 平扫: 颅内多发脑挫裂伤伴血肿形成, 右侧半球广泛硬膜下血肿, 蛛网膜下腔出血, 出血量较前增多。急诊行开颅颅内血肿清除术, 去骨瓣减压术, 人工硬脑膜修补术, 手术用时 3 h。否认疾病, 外伤, 手术史。否认药物及食物过敏史。

体格检查: T: 36.8 °C, BP: 112/78 mmHg,

P: 78 bpm, R: 19 bpm, SpO₂: 100%。神志不清, 浅昏迷, 痛刺激不能睁眼, 双侧瞳孔等大正圆, 对光反射稍迟钝, 能发音, 无语言, 左上肢痛刺激能定位, 右上肢痛刺激屈曲, 双下肢痛刺激屈曲。左侧上肢肌力 4 级, 右上肢肌力 2+级, 左侧下肢肌力 3 级, 右下肢肌力 3+级, 右上肢肌张力高, 双侧巴氏征阳性。

实验室检查: 血常规: WBC $7.6 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, NE% 82.6%, RBC $1.5 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, HB 46 g·L⁻¹, PLT $36 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。肝功能: ALB 17.7 g·L⁻¹, ALT 11 U·L⁻¹, AST 42 U·L⁻¹, TBIL 15.5 μmol·L⁻¹, DBIL 6.8 μmol·L⁻¹, UDBIL 8.7 μmol·L⁻¹; 肾功能: BUN 5.73 mmol·L⁻¹, SCr 76.7 μmol·L⁻¹。

给予患者镇静镇痛, 甘露醇减轻脑水肿, 埃

作者简介: 孙浩, 男, 硕士, 主管药师 Tel: (024)96615-71130
药师 Tel: (024)96615-71130 E-mail: zhaolm@sj-hospital.org

E-mail: sunh@sj-hospital.org

*通信作者: 肇丽梅, 女, 博士, 主任

索美拉唑抑酸, 氨溴索化痰等治疗。术后患者体温持续升高, 至术后第 9 日患者体温升至 39.8℃。因患者咳痰不畅, 有误吸风险等原因, 结合胸片, 考虑肺内感染可能性大, 给予美罗培南(1.0 g, q8h, ivgtt)联合万古霉素(1.0 g, q12h, ivgtt), 用药 7 d 后, 调整为哌拉西林他唑巴坦(4.5 g, q8h, ivgtt)联合利奈唑胺 0.6 g, q12h), 经验性抗感染治疗, 感染控制效果均不佳, 连续 3 次 CSF 细菌培养均为泛耐药鲍曼不动杆菌(X-drug resistant *Acinetobacter baumannii*, XDR-AB), 敏感: 替加环素(MIC=1), 多黏菌素(MIC≤2); 耐药: 亚胺培南(MIC≥16.0), 左氧氟沙星(MIC≥8.0)。

1.2 治疗和转归

根据笔者所在医院 ICU XDR-AB 敏感性特点, 将抗感染用药调整为头孢哌酮舒巴坦钠(3.0 g, q6h, ivgtt), 治疗 5 d。期间, 患者间断高热伴寒战, 颈强(+), 四肢肌张力高, CSF 细菌培养仍为 XDR-AB。正常 CSF 属于无菌部位, 从无菌部位培养出细菌, 排除污染, 可诊断神经系统感染。2 d 后, 对患者行腰大池引流术, 引出黄色混浊脑脊液, 内含大量絮状物, CSF 常规: 潘氏试验(+++), WBC $34\,259 \times 10^6 \cdot L^{-1}$, NE% 88.7%, CSF 生化: CL $117.3 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$, Glu $0.28 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$, 脑脊液蛋白含量 $4.32 \text{ g} \cdot L^{-1}$, 细菌感染可能性大, 术后留置腰大池引流管, 配合冲洗。根据药敏结果, 抗感染治疗联合替加环素(首剂量 100 mg, 维持剂量 50 mg, q12h, ivgtt)。后续, 引流管引流不畅, 患者体温维持在 38.9℃左右, 应用布洛芬 10 mL, 必要时间断口服。

临床药师分析: 患者目前明确诊断为 XDR-AB 所致神经系统感染, 头孢哌酮舒巴坦联合替加环素的联合治疗, 效果不佳, 可能有以下 2 点原因: 首先, 舒巴坦日剂量仅为 4.0 g, 低于指南要求 $6.0 \sim 8.0 \text{ g} \cdot d^{-1}$, 同时, 头孢哌酮舒巴坦和替加环素透过血脑屏障的能力差, 常规剂量下, 神经系统局部浓度也不足^[1]。其次, 引流不畅, 感染致病菌不能得到有效的引流也是治疗效果不佳的重要原因。因此, 治疗应在加大引流力度基础上, 调整目前抗感染用药方案和方法。多黏菌素 B 可能为治疗中的重要药物选择之一, 且该患者可自行采购到多黏菌素 B, 具备应用条件(患者家属签署知情同意书), 因此, 临床药师建议医师考虑联合多黏菌素 B。患者有腰大池引流管, 可采用局部给药

方式, 加强局部组织药物浓度, 提高治疗效果, 同时降低全身用药产生的相应肾毒性和神经毒性等一系列不良反应发生率。

临床药师在查阅相关文献后, 给出指导建议:

①推荐给予多黏菌素 B 5 mg+NS 5 mL, qd, 鞘内注射(Intrathecal, IT); ②在给药前, 先抽出同等容量 CSF, 再注入多黏菌素 B 溶液, 防止颅内压增高, 给药后闭管 1 h; ③多黏菌素 B 常见的肾脏毒性, 用药中注意患者是否出现血尿、蛋白尿, 管型尿, 血尿素氮及肌酐变化, 监测患者尿量; ④IT 给药可能出现脑膜刺激征, 表现为头痛、颈强、呕吐、发热伴脑脊液中蛋白质和细胞数增加, 注意鉴别。

用药后, 患者体温较前稍有下降, 但仍维持在 37.8℃左右, 血常规 WBC 及 NE%较前有降低, 连续 3 d 复查 CSF 细菌培养均阴性, CSF 常规: 潘氏试验(+++), 白细胞 $6\,036 \times 10^6 \cdot L^{-1}$, NE% 86.9%, CSF 生化: CL $105.6 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$, Glu $1.71 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$, 脑脊液蛋白含量 $9.15 \text{ g} \cdot L^{-1}$, 感染仍未控制。为防止局部浓度不足, 医师增加多黏菌素 B 用药剂量, 5 mg, q12h, IT。

临床药师建议: ①治疗神经系统感染需要 IT^[2], 但 IT 剂量一次>10 mg 时, 可引起明显的脑膜刺激征, 建议加强监护, 同时, 向患者家属交代超剂量应用的风险; ②避免联合应用氨基糖苷类抗菌药物, 以防增加神经肌肉阻滞作用; ③用药后, 患者日尿量相对稳定, 连续监测未见血尿素氮, 血肌酐增加, 可以继续应用。

用药 15 d 后, 患者 CSF 及痰细菌培养 3 次均阴性, 替加环素已用 17 d, 停用。用药 17 d 后, 腰大池引流不通。为避免每日 IT 药物导致 CSF 循环障碍, 引发多黏菌素 B 蓄积中毒, 临床药师建议: 患者目前不适宜再采用 IT, 可采用脑室引流术, 加强感染引流, 配合多黏菌素 B 脑室给药(intracerebroventricular, IVT)加强抗感染效果。

次日, 患者行侧脑室引流术后, 给予多黏菌素 B IVT 治疗。先期, 经计算, 脑室内给药 5 mg, bid, 1 d 后更改为 5 mg, qd, 2 d。CSF 逐渐转清, 絮状物逐渐消失, CSF 常规、生化指标基本恢复正常, 多次 CSF 细菌培养结果均为阴性。患者感染得以控制, 多黏菌素 B 应用总疗程达到 26 d 后停药。用药过程中, 该患者未出现肾毒性反应和神经毒性反应。

2 分析与评价

2.1 XDR-AB 神经系统感染治疗现状

本例患者感染致病菌鲍曼不动杆菌药敏结果显示, 仅对替加环素, 多黏菌素敏感, 属于 XDR-AB。有统计研究显示, XDR-AB 脑膜炎死亡率高达 71%^[3], 其治疗需根据药敏结果选择敏感、易透过血-脑脊液屏障的抗菌药物。多黏菌素是可选药物之一, 静脉联合局部(IT 或 IVT)给药方案可能会使患者受益^[4]。

2.2 临床药师在多黏菌素 B 新尝试中发挥的作用

2.2.1 药物和给药途径的选择 由于血脑屏障的限制, 舒巴坦和替加环素在脑脊液浓度低, 本例患者先后尝试这 2 种治疗措施, 治疗仍失败后, 加用多黏菌素 B, 形成舒巴坦+替加环素+多黏菌素 B 的“三联用药”新尝试。

多黏菌素 B 临床常用的给药途径包括静脉给药(IV)和局部给药(IVT 和 IT)。目前研究^[5]发现, IVT 或 IT 可使多黏菌素在 CSF 中达到预期浓度。Cascio 等^[6]研究发现脑 IVT 给药优于 IT, 可达到更高的药物浓度。另外, 鉴于 IVT 操作侵袭性更大, 可作为 IT 治疗失败后的另一种尝试。

2.2.2 用药剂量和疗程的确定 用药剂量方面, 说明书中推荐, 多黏菌素 B IT 剂量为 5 mg, qd, 而效果并不明显。参考国外相关研究^[7], 发现给药剂量范围较宽(1.6~40 mg), 为兼顾安全性的原则, 适当增加给药剂量后, 本例患者多黏菌素 B 总剂量 190 mg, 平均每日 7.3 mg, 治疗效果良好。

用药疗程方面, IDSA 建议治疗疗程为 20 d 或连续 3 次 CSF 细菌培养阴性后停药, 但这种推荐仍缺乏循证证据支持^[8]。相关研究发现^[9], IVT 或 IT 平均治疗疗程为 20 d(2~56 d), 清除时间 3.5 d(1~15 d), 但也有观点认为疗程往往需要 4~6 周。实际用药疗程是结合患者的抗感染治疗效果进行评价和推荐, 整个治疗过程用药历时 26 d。

2.2.3 用药安全的监护 肾脏损害的发生与用药剂量、疗程有关。本案例中, 实际两者均超出文献报道的平均水平, 监护变得尤为重要。本药常见肾脏毒性和神经毒性, 需监护尿常规(血尿、蛋白尿, 管型尿), 日尿量, 血尿素氮, 血肌酐以及相关神经毒性表现。另外, 在多黏菌素 B 应用期间, 临床药师通过用药警示和医嘱审核等多种手段, 有效防止潜在不当的联合用药情况发生。

3 总结

随着细菌耐药性的增加, XDR-AB 的 CNS 感染发生率正在逐渐增加。抗感染药物选择应综合考虑感染病原菌的敏感性、感染部位及严重程度、患者病理生理状况和抗菌药物的作用特点。鉴于现阶段抗菌药物发展形势, 治疗选择性缺乏, 多黏菌素 B 的合理应用将具有重要的作用。本例患者选择 IVT 或 IT 给予多黏菌素 B 成功治疗经验, 为今后 XDR-AB 神经系统感染治疗提供新思路。但目前临床对照试验研究缺乏, 临床用药经验有限, 暂无多黏菌素 B 精确用药剂量和疗程推荐, 还需进一步开展大样本随机对照实验研究验证。

REFERENCES

- [1] RAY L, LEVASSEUR K, NICOLAU D P, et al. Cerebral spinal fluid penetration of tigecycline in a patient with *Acinetobacter baumannii* cerebritis [J]. Ann Pharmacother, 2010, 44(3): 582-586.
- [2] ZIAKA M, MARKANTONIS S L, FOUSTERI M, et al. Combined intravenous and intraventricular administration of colistin methanesulfonate in critically ill patients with central nervous system infection [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(4): 1938-1940.
- [3] KARAIKOS I, GALANI L, BAZIAKA F, et al. Intraventricular and intrathecal colistin as the last therapeutic resort for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis: a literature review [J]. Int J Antimicrob Agents, 2013, 41(6): 499-508.
- [4] GARNACHO-MONTERO J, DIMOPOULOS G, POULAKOU G, et al. Task force on management and prevention of *Acinetobacter baumannii* infections in the ICU [J]. Intensive Care Med, 2015, 41(12): 2057-2075.
- [5] IMBERTI R, IOTTI G A, REGAZZI M. Intraventricular or intrathecal colistin for the treatment of central nervous system infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2014, 12(4): 471-478.
- [6] CASCIO A, CONTI A, SINARDI L, et al. Post-neurosurgical multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis successfully treated with intrathecal colistin. A new case and a systematic review of the literature [J]. Int J Infect Dis, 14(7): e572-e579.
- [7] KASSAMALI Z, JAIN R, DANZIGER L H. An Update on the arsenal for multidrug-resistant *Acinetobacter* infections: Polymyxin antibiotics [J]. Int J Infect Dis, 2015, 30: 125-132.
- [8] ZUSMAN O, AVNI T, LEIBOVICI L, et al. Systematic review and meta-analysis of *in vitro* synergy of polymyxins and carbapenems [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(10): 5104-5111.
- [9] KARAIKOS I, GALANI L, BAZIAKA F, et al. Successful treatment of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis with intraventricular colistin after application of a loading dose: a case series [J]. Int J Antimicrob Agents, 2013, 41(5): 480-483.

收稿日期: 2016-10-25

(本文责编: 李艳芳)