

临床药师参与 1 例前交通动脉瘤术后颅内多重耐药菌感染诊疗的实践体会

贾立华, 李忠东* (国家电网公司北京电力医院药剂科, 北京 100071)

摘要: 目的 通过参与对 1 例前交通瘤和双侧脑室引流术后颅内感染患者的治疗, 探讨多重耐药菌颅内感染病例的药学监护点, 分享抗菌药物应用得失体会。方法 临床药师在患者治疗中给予抗感染治疗方案建议, 分析患者病情和感染因素, 调整抗菌药物, 联合脑室内和鞘内阿米卡星给药, 并进行全程药学监护。结果 临床医师采纳药师建议, 患者颅内感染得到控制, 并且没有出现器官功能的损伤和药物不良反应, 患者康复出院。结论 术后颅内感染治疗应注重去除感染因素, 依据药敏监测结果及时调整抗菌药物, 药学监护下适时启用和停用局部用抗菌药物。

关键词: 颅内感染; 鞘内给药; 超说明书用药; 药学实践

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2018)03-0422-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.03.026

引用本文: 贾立华, 李忠东. 临床药师参与 1 例前交通动脉瘤术后颅内多重耐药菌感染诊疗的实践体会[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(3): 422-425.

Pharmaceutical Practice of Clinical Pharmacist Participating in Diagnosis and Treatment for One Case of Intracranial Infection after Operation of Traffic Tumor with the Extra Ventricular Drainage

JIA Lihua, LI Zhongdong* (Department of Pharmacy, Beijing Electric Power Hospital, State Electric Grid Co., Beijing 100071, China)

ABSTRACT: **OBJECTIVE** To discuss the pharmaceutical care points in intracranial infection of multidrug-resistant organism and share the experience in anti-bacterial drug usage by the participation in therapy of a patient with intracranial infection after the operation of traffic tumor. **METHODS** Clinical pharmacist monitored the whole process of anti-infective treatment. Providing suggestion to the administration of drugs, analyzing the condition of the patient and factors related to infection. Giving the proposal of amikacin administrated via intraventricular and intrathecal injection according to various literature. **RESULTS** The proposal was adopted by the doctor and the intracranial infection was controlled. The patient was discharged from hospital without any injury of organ function and adverse reaction. **CONCLUSION** Removing the infected factors and adjusting anti-bacterial drugs according to drug sensitivity tests in time is important. Local use of antibiotics can be enabled and disabled under the care of clinical pharmacists.

KEY WORDS: intracranial infection; intrathecal injection; exceeding the specification of drugs; pharmaceutical practice

医院中某些侵袭性操作(如开颅手术、脑室引流、腰大池置管、腰椎穿刺、脊髓麻醉等)均能导致细菌性脑膜炎发生。此外, 复杂的头颅外伤或医院获得性血流感染迁移有时也会发生颅内感染^[1]。这些情况下发生的颅内感染, 与社区获得性颅内感染相比, 病原谱更广、耐药性更高。有研究表明^[2], 创伤后的颅骨切开术或肿瘤切除术发生术后颅内感染的频率较高, 接近细菌定植密集的头皮, 或者需要进入前额、蝶骨或乳突状含气窦, 通常容易发生手术区域的直接污染, 如发生脑脊液漏会

使潜在的病原菌更容易进入蛛网膜下腔。本研究描述了临床药师所参与的 1 例前交通动脉瘤和双侧脑室引流术后颅内感染的病例, 通过与医师合作分析病情, 参与药物治疗和药学监护, 使患者感染得到有效控制, 意识和运动恢复。

1 病例资料

患者为 25 岁青年男性, 身高 165 cm, 体质量 60 kg, 于 2015 年 10 月 24 日因突发意识不清、呕吐就诊北京某医院急诊。行头颅 CT 检查发现蛛网膜下腔出血, 出血在前纵裂已形成血肿, 同时破

作者简介: 贾立华, 女, 硕士, 副主任药师 Tel: 13661005637
任药师 Tel: 18500540869 E-mail: zhd1009@126.com

E-mail: jialihuaxyx@163.com *通信作者: 李忠东, 男, 博士, 主

入双侧脑室,进而行头颅 MRA 检查提示前交通动脉瘤。当晚行交通动脉瘤栓塞术加双侧脑室穿刺引流术,术后收治 ICU,经验给予注射用美洛西林舒巴坦 3.75 g, iv, q8h 抗感染,甘露醇脱水降颅压治疗。10 月 28 日患者生命体征平稳,双侧脑室引流管通畅,转入神经外科病房。患者既往体健,没有慢性病史和家族遗传病史,否认食物药物过敏史。入院诊断为前交通动脉瘤破裂蛛网膜下腔出血栓塞术后。

2 抗菌治疗经过

2015 年 10 月 30 日查血常规 WBC $13.32 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 82.7%, 床边胸片示两肺纹理增多,10 月 31 日行腰椎穿刺置术,脑脊液送常规和生化检查和细菌培养,同时变更抗菌治疗方案为万古霉素 1 g, iv, q12h 联合乳酸左氧氟沙星 0.6 g, qd。11 月 3 日患者出现发热和意识障碍,查体不合作,10 月 31 日送检脑脊液常规提示白细胞、红细胞和蛋白量均明显升高,细菌培养结果提示为表皮葡萄球菌和恶臭假单胞菌(药敏结果提示对亚胺培南敏感),提示颅内感染存在。药师会诊建议拔除右侧脑室引流管,保留左侧脑室引流,停用乳酸左氧氟沙星,调整为美罗培南 2 g, iv, q8h 联合盐酸万古霉素 1 g, iv, q12h 治疗,并再次留取脑脊液标本送培养。11 月 7 日细菌培养结果再次回报恶臭假单胞菌(药敏提示对亚胺培南耐药,头孢吡肟敏感,阿米卡星敏感),药师建议将美罗培南替换为头孢吡肟联合硫酸阿米卡星静脉给药,并建议阿米卡星同时经左侧脑室引流管脑室内注入抗感染治疗,医师采纳,采用头孢吡肟 2 g, ivgtt, q8h 联合阿米卡星 0.2 g, ivgtt, q12h, 同时脑室内 30 mg 给药。11 月 10 日 WBC $7.64 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 70.1%, 较前明显好转,考虑到颅内分布量极低,停用静脉用硫酸阿米卡星。患者脑脊液较前清亮,脑脊液常规检查提示白细胞数和红细胞数较前显著降低,药师建议拔除脑室引流管,留置腰大池引流管继续鞘内应用阿米卡星。11 月 18 日患者意识逐渐恢复正常,送检脑脊液常规和生化示体液白细胞、红细胞和脑脊液蛋白数明显减少,脑脊液培养未再培养出致病菌,患者颅内感染明显好转,停用鞘内给药。11 月 24 日抗感染疗程满 3 周,停用头孢吡肟,患者体温正常,神志清楚,精神状态可,经人搀扶可下地活动。12 月 2 日准予出

院。术后 1 月医师随访,患者精神状态良好。

3 临床药学实践体会

3.1 去除感染相关危险因素

患者入院当日即行交通动脉瘤栓塞术加双侧脑室穿刺引流术,术后第 4 天患者意识恢复清楚,生命体征平稳,双侧脑室引流管通畅。术后第 10 天患者出现了发热和意识障碍,脑脊液生化和细菌培养均明确提示颅内感染,此时应分析患者的感染原因,以尽早清除感染灶。外部导管是用于监测颅内压或是临时替代失效的分流装置分流脑脊液,或是作为治疗内部导管感染方法的一部分,与外部导管相关的感染率约为 8%^[3]。Alan P 在检索脑室外引流相关感染的文献回顾中,有 17 项研究评估了引流管留置时间与感染的相关性,其中 10 项研究包括 2 046 例有留置引流管的患者,其中 1 698 例报道 CSF 感染与留置导管的时间相关^[4]。据报道引流管在原位时,留置前 4 d 内感染的风险最低,此后感染风险随着引流持续时间延长而增加。分流感染时病原菌在分流器的材料上增殖并形成“生物被膜”,从而保护细菌免受抗体、白细胞和抗菌药物的杀灭,因此治疗单纯抗菌药物很难治愈,拔除分流管、去除感染源至关重要。从患者发病的时间看,所留置双侧脑室引流管发生感染的风险最高。于是,临床药师建议医师拔除了右侧脑室引流管,保留左侧脑室引流,腰大池继续引流。

3.2 依据细菌流行病学和药物特点调整抗菌药物

患者在 10 月 31 日炎症指标增高,行腰椎穿刺送检脑脊液生化和细菌培养,考虑颅内感染合并肺部感染,经验选用万古霉素 1 g, ivgtt, q12h 联合乳酸左氧氟沙星 0.6 g, ivgtt, qd 抗感染。11 月 3 日患者出现发热和意识障碍,临床药师会诊首先考虑感染细菌流行病学特点,脑室引流管相关感染中仍以革兰阳性菌为主,如凝固酶阴性表皮葡萄球菌,金葡菌等,但近年来革兰阴性菌感染报道增多,多重耐药菌如肺炎克雷伯杆菌、产酸克雷伯杆菌、阴沟肠杆菌、黏质沙雷菌、奇异变形杆菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和念珠菌报道也日趋增多^[5]。此外还要结合药物对血脑屏障的穿透性,理想的治疗中枢神经系统感染的化合物是小分子的,具有适当的亲脂性,具有较低的血浆蛋白结合率,并且与 P-糖蛋白或另一个位

于血脑或血脑脊液屏障的外排泵结合力低^[6]。基于 AUC_{CSF}/AUC_S 比值, β 内酰胺类抗菌药物穿透进入非脑膜炎患者 CSF 的值总体 <0.15 , 脑膜炎状态时透过率增加而且这类抗菌药物的特征是对敏感菌有较强的杀菌活性和相对较低的毒性。结合患者并发肺部感染情况, 临床药师建议将左氧氟沙星换成了美罗培南 2 g, ivgtt, q8h, 联合盐酸万古霉素 1 g, ivgtt, q12h 抗感染。

11 月 5 日脑脊液培养结果提示表皮葡萄球菌和恶臭假单胞菌, 因为是腰椎穿刺标本, 污染较少, 培养结果可靠性很高。11 月 7 日药敏结果显示对亚胺培南耐药, 对头孢吡肟敏感。考虑到头孢吡肟对非发酵菌具有比三代头孢更强的体外活性, 临床药师建议医师停用美罗培南和万古霉素, 换成了头孢吡肟 2 g, ivgtt, q8h, 为抵御耐药菌引起肺部感染, 采用静脉给阿米卡星 0.2 g, ivgtt, q12h 治疗 3 d, 同时联合应用阿米卡星脑室内序贯鞘内治疗, 结果表明切实有效。但治疗中存在的缺陷是阿米卡星静脉给药每日 2 次用法不适宜, 氨基糖苷类药物 PKPD 参数为 C_{max}/MIC 要达到 8~10, 多项文献研究均提示, 每日 1 次给药优于多次给药。

3.3 超说明书给药途径的合理化建议

该患者感染的恶臭假单胞菌为多重耐药革兰阴性杆菌, 药敏结果提示碳青霉烯耐药, 此时应考虑通过全身给药很难达到脑脊液中有效的药物浓度。对于一些穿透血脑/血脑脊液屏障较差, 但抗菌活性较强药物可以通过脑室或腰椎脑脊液直接给药^[7]。尽管抗菌药物的鞘内给药途径还没有得到美国 FDA 的批准, 但 2015 年版抗菌药物临床应用指导原则中提及, 治疗中枢神经系统感染时, 某些药物可以同时鞘内给药, 且国内外也不乏有这种联合方案治疗成功的案例^[8-11]。万古霉素和庆大霉素是迄今鞘内给药最常用的抗菌药物, 给药剂量通常是经验性的, 剂量调整是基于脑脊液中的药物浓度^[12]。对于不动杆菌属的脑膜炎经验治疗, 静脉给美罗培南, 联合或不联合氨基糖苷类, 通过脑室内给药或鞘内给药, 已经被推荐应用。在一项回顾性研究中^[13], 51 例不动杆菌属脑膜炎患者, 8 例采用静注联合鞘内给黏菌素的患者均生存下来。但阿米卡星穿透血脑屏障能力微弱, 5 例仅限于鞘内给药。该患者先后采用了美罗培南、头孢吡肟治疗多药耐药的恶臭假单胞菌, 为达到

较高的脑脊液药物浓度, 药师建议先后采用脑室内和鞘内给予阿米卡星并取得了较好的治疗结果。

3.4 特殊给药方式的个体化治疗和监护

脑室给药或鞘内给药时, 国外多推荐通过快速测定脑脊液谷浓度来确定下一剂给药剂量。谷浓度应超过细菌 MIC 的 10~20 倍, 以保证在脑脊液的持续杀菌状态。阿米卡星体外抗菌活性优于庆大霉素, 2004 年 IDSA 用于脑室内给药的推荐剂量是每天 5~50 mg, 最常用剂量是 30 mg, 用量调整主要是基于氨基糖苷类药物在脑脊液的浓度以及病原菌的 MIC^[14]。赵桂宏等^[15]通过对国内鞘内注射抗菌药物的不良反应进行收集和归纳后提出, 引起不良反应主要与患者年龄、抗菌药物的种类和给药浓度、速度、累积剂量相关。细菌性脑膜炎患者的疗程更多是按经验来定, 针对需氧革兰阴性杆菌, IDSA 细菌性脑膜炎治疗指南推荐的疗程是 21 d。但阿米卡星最常见肾毒性, 虽然该患者为青年男性, 无慢性基础疾病, 肝肾功能正常, 但仍需警惕药物的蓄积。为了避免肾毒性风险, 药师建议应控制给药速度, 缓慢注入, 在脑室内给药 3 d 和鞘内给药 8 d 后, 患者意识好转, 脑脊液颜色明显清亮, 血常规恢复正常, 药师建议停用局部用阿米卡星, 但继续静脉应用头孢吡肟至 3 周疗程, 用药过程中患者没有出现脑膜刺激征, 监测尿量和听力也均没有出现异常。

4 结论

医院获得性颅内感染的防治正在面临着越来越多的耐药菌挑战, 特别是多重耐药革兰阴性菌。该患者的临床药学实践证明, 早期明确感染, 去除感染相关危险因素, 并针对特定病原菌, 采用特定药物的特定给药方式进行全面综合治疗至关重要。与此同时, 为了降低感染风险, 规范化的手术操作方法方案必须得以改进, 例如应首先做到手术期间在放置导管材料前更换外层手套等。

REFERENCES

- [1] DIEDERIK V, JAMES M, ALLAN R. Nosocomial Bacterial Meningitis [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(2): 146-154.
- [2] BROWN E M, LOUVOIS J D, BAYSTON R, et al. The management of neurosurgical patients with post operative bacterial or aseptic meningitis or external ventricular drain-associate dventriculitis [J]. *British J Neur*, 2000, 14(1): 7-12.
- [3] GOVERNALE L S, FEIN N, LOGSDON J, et al. Techniques and complications of external lumbar drainage for

- normalpressure hydrocephalus [J]. *Neurosurgery*, 2008(4 Suppl 2): 379-384.
- [4] LOZIER A P, SCIACCA R R, ROMAGNOLI M F, et al. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature [J]. *Neurosurgery*, 2002, 51(1): 170-181.
- [5] SANFORD J P. The sanford guide to antimicrobial therapy(43th Edition) [M]. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2013: 8.
- [6] ROLAND N, FRITZ S, HELMUT E. Penetration of drugs through the blood-Cerebrospinal fluid/blood-Brainbarrier for treatment of central nervous system infections [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2010, 23(4): 858.
- [7] PEKCEC A, SCHNEIDER E L, BAUMGARTNER W, et al. Age dependent decline of blood-brain barrier P-glycoprotein expression in the canine brain [J]. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(8): 1477-1485.
- [8] MAIRI Z, MARKANTONIS, MARIZOZA F, 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.
- [9] SUN H, CHEN C, JIAN L Y, et al. Effect of using polymyxin B by local medication on XDR-acinetobacter Baumannii infections of the nervous system [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2017, 34(5): 737-739.
- [10] ALEXANDROPOULOS P, GEORGIU S, CHANTZIARA V, et al. Intrathecal administration of colistin, vancomycin and amikacin for central nervous system infections in ICU neurosurgical patients [J]. *Critical Care*, 2015, 19(Suppl 1): 122.
- [11] GARNACHO 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.
- [12] PFAUSLER B, SPISS H, BEER R, et al. Treatment of staphylococcal ventriculitis associated with external cerebrospinal fluid drains: a prospective randomized trial of intravenous compared with intraventricular vancomycin therapy [J]. *J Neurosurg*, 2003, 98(5): 1040-1044.
- [13] GUARDADO A, BLANCO A, ASENSI V, et al. Multidrug-resistant acinetobacter meningitis in neurosurgical patients with intraventricular catheters: assessment of different treatments [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 61(4): 908-913.
- [14] ALLAN R, TUNKEL, BARRY J H, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(9): 1267-1284.
- [15] ZHAO G H, LIU F. ADR induced by intrathecally injected antibacterial agents: review of Chinese literature [J]. *Eval Anal Drug Hosp China*(中国医院用药评价与分析), 2009, 9(9): 709-711.

收稿日期: 2017-08-09

(本文责编: 李艳芳)