

替加环素鞘内注射治疗嗜麦芽窄食单胞菌 颅内感染的药学实践

张艳利¹ 吕水利¹ 王鹏¹ 高晓博¹ 刘静¹ 司延斌²

(1. 中国人民解放军联勤保障部队第九八七医院药剂科 陕西宝鸡 721004; 2. 首都医科大学附属北京天坛医院药学部)

摘要 临床药师参与 1 例脑膜瘤术后发生嗜麦芽窄食单胞菌(SMA)颅内感染的治疗,根据患者检查指标,结合相关指南和文献,针对性地提出抗感染治疗方案建议。临床医生采纳建议后,临床药师持续监护患者病情变化及神经系统潜在不良反应,最终患者颅内感染得到有效控制,也未出现明显的中枢神经系统不良反应。分析该病例治疗过程可为此类患者抗感染治疗提供一定参考。

关键词 嗜麦芽窄食单胞菌;颅内感染;替加环素;鞘内注射;药学监护

中图分类号:R97 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2022)05-0332-03

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.05.008

Pharmacy Practice of Intracranial Infection of *Stenotrophomonas maltophilia* Treated by Intracranial Injection of Tigacycline

Zhang Yanli¹, Lv Shuili¹, Wang Peng¹, Gao Xiaobo¹, Liu Jing¹, Si Yanbin²

1. Department of Pharmacy, The No. 987 Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Baoji 721004, Shaanxi, China; 2. Department of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University

ABSTRACT By participated in a patient with *Stenotrophomonas maltophilia* (SMA) intracranial infection after meningioma surgery, the clinical pharmacists proposed targeted anti-infection treatment program recommendations based on the patient examination indicators, combined with relevant guidelines and literature. After the clinicians adopted the recommendation, the clinical pharmacist continued to monitor the changes of the patient's condition and the potential adverse reactions of the nervous system, and finally the patient's intracranial infection was effectively controlled, and there was no obvious central nervous system adverse reactions. Through the study of this case, hope to provide some reference for the anti-infection treatment of such patients.

KEY WORDS *Stenotrophomonas maltophilia*; Intracranial infection; Tigecycline; Intrathecal injection; Pharmaceutical care

随着广谱抗菌药物的广泛应用以及侵袭性操作不断增多,嗜麦芽窄食单胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*, SMA)的分离率呈逐年上升趋势,因该菌对多种抗菌药物固有耐药,给临床抗感染治疗带来困难。颅内感染是开颅术后常见并发症,而 SMA 引起颅内感染,现有的指南和文献可参考的资料较少,目前尚无明确推荐的抗感染治疗方案,这更增加了抗感染治疗的难度。当前,我国药品监督管理部门仅批准静脉滴注替加环素,但该药血脑屏障通透性差,静脉给药能否在脑组织达到有效治疗浓度,尚不明确。本文报道 1 例以复方磺胺甲噁唑为基础,替加环素静脉滴注联合鞘内给药后成功治疗斜坡脑膜瘤术后 SMA 引起的颅内感染,探讨替加环素鞘内给药超说明书用药的合理性,以期为临床治疗 SMA 感染提供参考。

1 病例资料

患者男,66 岁,既往有高血压、糖尿病史。2020 年 10 月 22 日因“走路双脚拖地 1 年余”收治于某院神经外科肿瘤病区。患者神志清楚,表情自如,查体合作,心肺听诊无异常,颈软无抵抗,四肢肌力 5 级,双侧 Babinski 征阴性。X 线平片(当地医院)未见异常。CT(当地医院 2020 年 9 月 16 日)示:斜坡背侧占位,梗阻性脑积水;颅脑磁共振成像(MRI):斜坡背侧占位,脑膜瘤,梗阻性脑积水。病理:分泌型脑膜瘤。入院诊断:斜坡脑膜瘤、高血压、糖尿病。患者入院后,于 10 月 26 日行神经内镜下经鼻腔斜坡脑膜瘤切除术,术后因脑积水进一步加重,再次行脑室穿刺外引流术。11 月 6 日患者因意识障碍合

并低氧血症转入重症监护病房(ICU)治疗。

2 主要诊疗经过

患者转入ICU时神志昏迷,格拉斯哥昏迷评分(GCS)6分,呼吸机辅助呼吸,氧饱和度(SpO₂)98%,保留脑室引流管。患者肺部感染严重,临床经验性给予美罗培南1g,ivd,q8h抗感染治疗3d后,血象与体温峰值下降,脑脊液培养回报为SMA。考虑到患者当前病情好转,且脑脊液检查及临床指征暂不支持颅内感染,临床暂不调整抗感染方案,但仍积极复查脑脊液及脑脊液培养。胸片示:右下肺感染较前减轻。

11月12日患者突然昏迷加深,再次出现抽搐、高热,脑脊液培养SMA,对左氧氟沙星、米诺环素、复方磺胺甲噁唑等药物敏感。临床医生请抗感染临床药师会诊。临床药师认为目前患者SMA导致颅内感染加重可能性大。结合文献资料,建议采用复方磺胺甲噁唑片(3片,po,tid)+替加环素(负荷剂量100mg,维持剂量50mgq12h)治疗。11月15日患者意识仍差,间断高热,临床药师考虑感染控制不佳可能因替加环素血脑屏障透过能力差,建议考虑替加环素鞘内给药。临床医生采纳该建议,征得家属同意后,在原治疗方案基础上增加替加环素5mg+0.9%氯化钠注射液5ml,鞘内注射(给药后夹闭引流管2h),q12h。11月18日,患者意识状态好转,体温有所下降,血象、降钙素原(PCT)等感染指标较前好转。11月20日,患者Plt下降,给予氨肽素片1gtid联合利可君片20mg tid对症治疗恢复正常。经鞘内注射替加环素13d后,11月27日患者脑脊液培养阴性,颅内感染治愈,转回当地医院治疗。随访半年,患者病情稳定,颅内感染未复发。

患者入住ICU期间抗感染治疗相关实验室指标变化见表1。

表1 患者入住ICU期间抗感染治疗相关实验室指标变化情况

日期	PCT (ng·ml ⁻¹)	Plt (×10 ⁹ ·L ⁻¹)	脑脊液	
			WBC(μl ⁻¹)	糖(mmol·L ⁻¹)
11月6日	2.57	175	45	2.28
11月9日	1.35	-	-	-
11月12日	0.693	115	8896	0.10
11月15日	-	-	3149	3.39
11月20日	0.709	89	623	6.43
11月23日	0.301	278	36	5.70
11月24日	-	-	21	7.48

注:“-”为当日未测定。

3 讨论

3.1 SMA 颅内感染初始治疗方案确定

SMA是一种广泛存在于自然界和医院环境的革兰阴性条件致病菌,对多种抗菌药物耐药,尤其是对碳青霉烯类抗菌药物天然耐药。《中国嗜麦芽窄食单胞菌感染诊治和防控专家共识》^[1](以下简称“《共识》”)指出,SMA引起的颅内感染少见。由于此类细菌导致颅内感染病例资料较少,且治疗无确定原则,临床治疗显得尤为困难。

该患者脑脊液培养SMA,对左氧氟沙星、米诺环素、复方磺胺甲噁唑等药物敏感,且临床症状及脑脊液常规、生化指标提示颅内感染加重。《共识》^[1]指出,SMA颅内感染尚无明确推荐的抗感染治疗方案,复方磺胺甲噁唑为推荐治疗药物。中国CHINET监测网2020年资料显示:SMA对米诺环素敏感率为94.8%,对复方磺胺甲噁唑敏感率为90.2%,对替加环素敏感率为95.1%。综合上述资料信息,因我院暂无米诺环素,临床药师建议可选择以复方磺胺甲噁唑为基础抗感染治疗。但复方磺胺甲噁唑为抑菌药,起效较慢,需要联合一个同样较为敏感的抗菌药物注射剂保证疗效。药敏结果提示SMA对左氧氟沙星敏感,但临床药师考虑左氧氟沙星为氟喹诺酮类,该患者颅脑术后有癫痫发作风险,不建议使用。替加环素是甘氨酸环类抗菌药物,体外对SMA具有良好抗菌活性,敏感率为95.1%。该患者采用复方磺胺甲噁唑联合替加环素静脉用药,3d后颅内感染仍未有效控制,临床考虑可能是药物脑脊液透过率不高而影响疗效。《抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识》^[2]指出,当中枢神经系统感染全身给药治疗效果不佳时,可考虑同时鞘内给药。医生与家属沟通后在上述方案基础上增加替加环素鞘内给药,治疗13d后,患者脑脊液多次培养阴性,颅内感染好转。

该患者颅脑术后,免疫功能低下、合并有糖尿病,脑室引流管放置时间长等都是引起颅内感染危险因素;美罗培南在神经外科应用较广泛,该病例也提示:神经外科对于使用碳青霉烯类抗菌药物的重症感染患者,也应警惕SMA颅内感染的发生。

该患者在ICU使用抗感染药物美罗培南治疗后肺部感染好转,血象、体温一度较为稳定,PCT下降,胸片渗出较前吸收,后来颅内感染加重,意识障碍,临床立即进行SMA的抗感染目标治疗。由此可见,对于颅脑手术的患者,若出现发热、颅压增高,脑

脊液性状改变及指标变化,临床应高度警惕颅内感染,尽早处理,保障患者预后。

3.2 替加环素鞘内给药治疗 SMA 颅内感染讨论

替加环素是一种半合成的四环素类药物,体外对 SMA 具有良好抗菌活性,但其静脉滴注血脑屏障透过率低,仅为 11%,颅内分布不足,限制了其对颅内感染的疗效^[3,4]。对于常规静脉注射抗菌药物无法控制的脑室炎和脑膜炎,可考虑脑室内注射或鞘内注射抗菌药物治疗。替加环素鞘内注射能获得较高的脑脊液药物浓度,但其药品说明书未提及鞘内给药方式,我国国家药品监督管理局也仅批准该药静脉滴注给药途径,鞘内给药属于超说明书用药。临床药师查阅了国内外循证医学证据,替加环素鞘内注射出现的药品不良反应,尤其是神经系统的不良反应总体可接受。如陈宾等^[5]报道 1 例替加环素鞘内注射成功治疗泛耐药鲍曼不动杆菌所致颅内感染的病例,黄榕彬等^[6]报道 1 例替加环素鞘内注射成功治疗脑出血术后合并泛耐药鲍曼不动杆菌性颅内感染,Wu 等^[7]报道 1 例替加环素鞘内注射成功治疗脑出血患者血肿清除术后因多重耐药肺炎克雷伯菌引发颅内感染。上述病例治疗期间均未发生肾毒性及神经系统不良反应。临床循证医学证据表明,替加环素鞘内注射不良反应较小,未出现严重中枢神经系统不良反应,且大部分颅内感染得到有效控制,患者预后较好^[8-12]。因此,鞘内注射替加环素可能是在常规静脉治疗 SMA 颅内感染欠佳的的另一种选择。该患者初始治疗采用复方磺胺甲噁唑口服联合替加环素静滴 3 d 后,感染仍未得到有效控制,经替加环素鞘内注射治疗 13 d,感染得到有效控制,并最终治愈,且患者在治疗过程中亦无神经系统不良反应发生,提示替加环素鞘内注射给药可能是此次治疗有效的关键因素。

3.3 药品不良反应监护

该患者颅内感染严重,联合用药较多,在药物治疗期间,临床药师严密监测患者的肝、肾功能及骨髓抑制等不良反应。在联合使用联磺甲氧苄啶方案抗感染治疗 9 d 后,Plt 降至 $89 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,临床药师考虑可能为药源性因素,建议可先给予利可君片+氨肽素片观察血小板恢复情况,3 d 后患者血小板基本恢复至正常。鞘内注射由于其药物直接作用于脊髓、脑表面、脑室等部位,可能会产生一些神经系统损害的不良不良反应,因此,鞘内注射给药时,临床应及时监护患者神经系统不良反应。该患者超说明书给药,鞘内注射替加环素 5 mg,用药剂量较大,用药期

间临床药师严密监测患者的神经系统方面不良反应,在有效抗感染治疗的同时并未出现明显的中枢神经系统不良反应。

4 小结

临床药师参与 ICU 1 例肺部感染合并 SMA 颅内感染临床治疗过程,通过查阅文献,结合患者的临床指征、感染指标及相关辅助检查,积极与医师配合制定该患者的抗感染治疗方案,并及时监护潜在药品不良反应,使患者得到较好的治疗效果。本例鞘内注射替加环素未发现神经毒性方面的不良反应,但建议临床仍要警惕鞘内注射不良反应的发生。本病例可为 SMA 导致颅内感染患者治疗提供有利临床证据,具有临床参考意义。

参 考 文 献

- 1 周华,李光辉,卓超,等. 中国嗜麦芽窄食单胞菌感染诊治和防控专家共识[J]. 中华医学杂志,2013,93(16):1203-1213
- 2 张菁,吕媛,于凯江,等. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志,2018,41(6):409-446
- 3 董薇,谢筱琪,康焰. 替加环素合理用药指南解读[J]. 中国循证医学杂志,2016,16(1):30-32
- 4 贾雨婷,蔡芸,王瑾,等. 替加环素临床研究现状分析[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(11):1195-1198
- 5 陈宾,张恒,赵宗珉,等. 替加环素鞘内注射治疗泛耐药鲍曼不动杆菌颅内感染 1 例报告及文献复习[J]. 中国感染控制杂志,2019,18(4):335-339
- 6 黄榕彬,谷铁波. 用替加环素鞘内给药治疗一例泛耐药鲍曼不动杆菌的颅内感染[J]. 药学服务与研究,2019,19(3):226-229
- 7 Wu Y, Chen K, Zhao J, et al. Intraventricular administration of tigecycline for the treatment of multidrug-resistant bacterial meningitis after craniotomy: a case report[J]. J Chemother,2018,30(1):49-52
- 8 王小刚,朱伟杰,刘强,等. 替加环素联合头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗嗜麦芽窄食单胞菌致颅内感染 1 例[J]. 实用医药杂志,2020,37(1):41-42
- 9 史利克,王悦,刘燕,等. 嗜麦芽窄食单胞菌医院感染特点及耐药性分析[J]. 中国全科医学,2012,15(11):1250-1253
- 10 赵健,王仙,张双,等. 开颅术后并发泛耐药鲍曼不动杆菌性颅内感染病例报告并文献复习[J]. 临床神经外科杂志,2017,14(4):310-312
- 11 刘晓倩,乔逸,杨志福,等. 2017 年某院临床药师会诊应用替加环素病例的回顾性分析[J]. 中国药师,2019,22(8):1470-1473
- 12 王宁,曲鑫,周建新,等. 神经外科中枢神经系统感染诊治中国专家共识(2021 版)[J]. 中华神经外科杂志,2021,37(1):2-15

(2021-06-10 收稿 2022-02-13 修回)