

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.04.053

◇ 专论 ◇

中枢神经系统耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染治疗方案选择

贾亮亮¹,汪震²,邢翔飞¹,彭官良¹,金桂兰¹,奚炜¹作者单位:¹三峡大学人民医院、宜昌市第一人民医院药学部,湖北 宜昌 443000;²华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部,湖北 武汉 430030

通信作者:奚炜,男,主任药师,研究方向为医院药学,E-mail:71699803@qq.com

摘要:万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺是临床常用的治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染的抗菌药物,由于其不同的药代动力学及不良反应特点导致其在临床应用中的侧重点各有不同。由于血脑屏障的存在,中枢神经系统感染尤其是MRSA感染的治疗尤为困难。该研究从药代动力学方面分析了替考拉宁在中枢神经系统感染中的应用以及从药物疗效、药物经济学及药物不良反应三个方面比较了万古霉素脑室给药和利奈唑胺外周静脉给药对于中枢神经系统MRSA感染的优劣,为临床颅内感染治疗方案的选择提供借鉴意义。

关键词:中枢神经系统细菌感染; 注射,脑室内; 注射,静脉内; 治疗结果; 药代动力学; 万古霉素; 替考拉宁; 利奈唑胺

Selection of treatment options for methicillin-resistant staphylococcus aureus infection in the central nervous system

JIA Liangliang¹, WANG Zhen², XING Xiangfei¹, PENG Guanliang¹, JIN Guilan¹, XI Wei¹

Author Affiliations: ¹Department of Pharmacy, The People's Hospital of China Three Gorges University, First People's Hospital of Yichang, Yichang, Hubei 443000, China;

²Department of Pharmacy, Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430030, China

Abstract: Vancomycin, Teicoplanin and Linezolid are commonly used antibacterial drugs for the treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) infection. Because of the different characteristics of pharmacokinetics and adverse reaction, the clinical application ranges are not the same between Vancomycin, Teicoplanin and Linezolid. Due to the presence of the blood-brain barrier, the treatment of central nervous system infections, especially MRSA infection, is particularly difficult. In this paper, the application of Teicoplanin in central nervous system infection was analyzed from the point of pharmacokinetics characteristics, and the advantages and disadvantages of intracerebroventricular administration of Vancomycin and peripheral intravenous administration of Linezolid for the central nervous system MRSA infection were compared from the point of drug efficacy, pharmacoeconomics and adverse drug reactions with the purpose to provide reference for the selection of treatment options for central nervous system infection.

Key words: Central nervous system bacterial infections; Injections, intraventricular; Injections, intravenous; Treatment outcome; Pharmacokinetics; Vancomycin; Teicoplanin; Linezolid

中枢神经系统感染是神经外科术后常见的严重并发症,是一个涉及脑组织、脊髓以及被覆组织和邻近结构的多种病理过程^[1]。由于近年来病原菌的耐药率逐年上升以及血脑屏障等因素,许多抗菌药物不能有效透过血脑屏障并在脑脊液及脑组织间液中形成有效杀菌浓度,从而使中枢神经系统感染的治疗非常困难。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)是引起中枢神经系统感染常见致病菌,针对MRSA的治疗,临床常用的抗菌药物有万古霉

素、替考拉宁及利奈唑胺,笔者从药物代谢动力学、药物经济学及药物不良反应三个方面比较了三种抗感染治疗方案在中枢神经系统感染治疗中的应用及优劣,以期临床颅内感染的治疗提供思路。

1 替考拉宁在中枢神经系统感染中的应用

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家共识中指出^[2],替考拉宁虽然具有较好的组织穿透性,但是其在脑脊液中含量很低,替考拉宁的血脑屏障通透率仅2.31%^[3],因此,替考拉宁一般不用

于颅内感染的治疗。有研究^[4]报道了对于脑膜瘤、垂体瘤、胶质瘤等 15 例开颅术后的病人,术后 12 h 内泵入替考拉宁 400 mg,每 12 小时 1 次,并于给药后不同时间点检测脑脊液中替考拉宁浓度,结果显示泵入后 1 h 替考拉宁脑脊液浓度达峰值(0.712 ± 1.028) mg/L,后逐渐下降,在病人给予替考拉宁治疗过程中,脑脊液中替考拉宁浓度均未能达到金黄色葡萄球菌最低抑菌浓度(MIC),而替考拉宁体外 MIC 为 1 mg/L。因此,对于开颅术后的病人,即使血脑屏障破坏,替考拉宁 400 mg,每 12 小时 1 次,静脉滴注的给药方案,依然在脑脊液中无法形成有效的药物浓度。

目前,替考拉宁透过血脑屏障的机制还不清楚,可以推测脑内外药物浓度差的提高,有利于脑内药物浓度的增加。Cruciani 等^[5]报道了 1 例脑脊液分流术继发感染的病人,外周静脉给予替考拉宁 1 200 mg/d,测定脑脊液中替考拉宁浓度达到 1.5 ~ 2.0 mg/L,因此,可尝试增加替考拉宁的给药剂量,以增加脑脊液中药物浓度。

鞘内注射是常用的一种给药方式,可用于颅内感染的治疗。而采用替考拉宁鞘内注射治疗颅内感染治疗虽不常见,但亦有文献报道。有研究对 56 例开颅术后继发颅内 MRSA 感染病人分别采用鞘内注射万古霉素和鞘内注射替考拉宁方式治疗,并通过细菌清除率和临床疗效两个指标评价两种药物治疗效果。结果显示采用鞘内注射替考拉宁给药方式,抗感染治疗的显效率为 96.4%,细菌清除率为 92.9%,与万古霉素相比差异无统计学意义,并且在治疗过程中未出现与药物鞘内注射相关的不良反应,因此结论认为替考拉宁鞘内注射对于治疗颅内 MRSA 感染是安全有效的^[6]。但是该结论受纳入研究数量和质量所限,仍需要更多的高质量的研究进一步验证。

因此,外周静脉常规剂量给予替考拉宁,脑脊液中无法达到有效的药物浓度,对于颅内感染的控制无法达到满意的效果。而外周静脉大剂量使用替考拉宁以及鞘内注射替考拉宁的方式虽可大幅增加脑脊液中药物的浓度,但是其有效性和安全性仍需更高质量的研究进一步验证。

2 万古霉素脑室内给药与利奈唑胺静脉给药两种方案优缺点比较

万古霉素外周静脉给药通常是治疗颅内 MRSA 治疗的首选方案,但是由于万古霉素具有一定的肾毒性,且开颅术后的病人通常需要使用甘露醇脱水降颅压,这些药物的使用可能会增加病人肾脏的负

担,造成肾脏的损伤。对于肾功能不全的病人,通常会选择万古霉素脑室内给药或替换为利奈唑胺静脉给药两种给药方式。

2.1 万古霉素脑室内给药治疗 1958 年美国食品药品监督管理局(FDA)批准了万古霉素的临床使用,批准的给药途径仅为静脉注射。随后,万古霉素更多的使用方法被开发出来,并取得了较好的治疗效果,如利用万古霉素口服不吸收的特点将万古霉素用于抗生素相关性腹泻的治疗;将万古霉素脑室内注射,用于难治的颅内感染。万古霉素临床应用中国专家共识^[7]中指出,采取脑室内注射 10 mg/d × 9 d 的给药方式,脑脊液中万古霉素的浓度可达到 606 mg/L。其脑脊液中的浓度为外周静脉给药的近百倍。另外,由于脑室结构复杂,脑表面沟回多,颅底脑池存在等客观因素的存在,对于一些严重的脑室内感染,病原菌可能会随着脑脊液循环在一些沟回处沉积形成感染炎性产物死角,产生类似“生物被膜(biofilm)”的作用,进而阻碍抗菌药物发挥作用,引起感染复发^[8]。而脑室给药的方式将药物直接注入至此,可破坏“生物被膜”,杀灭致病菌,感染部位的缺血也不影响疗效,这对于疾病的控制有着极大的帮助。

但是对于脑室/鞘内给药的方式是否可以用于更多颅内感染的病例,甚至成为某种常规,需要权衡该项操作带来的不良反应与其带来的疗效收益大小。脑室/鞘内给药引起的不良反应主要来自两个方面:一是脑室或腰穿反复穿刺、给药等操作本身可能带来副损伤、出血和二重感染的不良反应。另一方面则是药物、杂质和灌洗液对脑组织渗透压、电解质浓度及酸碱平衡等内环境的影响,从而导致惊厥、蛛网膜下腔粘连、癫痫等不良反应的发生。因此,对于脑室/鞘内给药方式来说,优化操作方法并根据药物的药动学/药效学(PK/PD)特征设计给药方式和间隔时间是发挥万古霉素治疗效应、避免和减少不良反应的保证。

2.2 利奈唑胺外周静脉给药治疗 利奈唑胺是新型化学全合成的噁唑烷酮类抗菌药物,可透过血脑屏障,脑脊液中药物浓度可达到血药浓度的 70%^[9],也有其治疗敏感菌引起的颅内感染的报道。

有相关研究对利奈唑胺脑脊液中药物代动力学特点进行了报道。在该研究中^[10],选择了 10 例神经外科术后颅内感染病人入组,采用利奈唑胺 600 mg,每 12 小时 1 次,静脉滴注给药方式治疗脑室外引流引起 MRSA 感染所致的脑膜炎,当药物达稳态后测定利奈唑胺在脑脊液中的药代动力学参数,并

结合微生物学评价其药效学指标。研究结果显示,利奈唑胺在给药 2.5 h 达到峰浓度(5.5 ± 2.5) $\mu\text{g/mL}$,在给药 0 和 12 h 时达到谷浓度[分别为(3.1 ± 1.3) $\mu\text{g/mL}$ 和 (3.3 ± 1.8) $\mu\text{g/mL}$];而在该研究中,利奈唑胺对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的 MIC 为 2 $\mu\text{g/mL}$ 。因此,利奈唑胺 600 mg,每 12 小时 1 次,静脉滴注给药方案,脑脊液中利奈唑胺浓度超 MIC 时间($T > \text{MIC}$)占 100%。但是利奈唑胺对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌抑制 90% 细菌生长最低药物浓度(MIC_{90}) ≤ 4 $\mu\text{g/mL}$,0~24 h 药时曲线下面积/抑制 90% 细菌生长最低药物浓度($\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{MIC}_{90}$)的值为 57.1,药物浓度超过最低抑菌浓度时间($T > \text{MIC}$)占 54%。因此,对于一些危重症病人,可能达不到最大的抗菌活性和最佳的治疗效果。

利奈唑胺虽然对颅内感染拥有较好的治疗作用,但是在治疗过程中可能出现的不良反应也应该引起我们的重视。利奈唑胺的不良反应主要涉及血液系统、神经系统和消化系统^[11-12],其中血液系统不良反应中最常见的是血小板减少症,其发生率高达 2.4%~31.6%。消化系统的不良反应以恶心、腹泻为主,发生率约 2.8%~11.0%。神经系统的不良反应主要有:头疼、末梢神经炎、周围神经病变、神经异常等,发生率约 0.5%~11.3%,发生时间一般出现在用药超过 28 d 后。其原因可能与药物引起大脑兴奋性递质增高或敏感性增高有关,尤其是在静脉给药时,药物滴注速度过快可引起血药浓度一过性升高,进而导致进入脑组织药物浓度过高,直接或间接诱发精神异常^[13]。

2.3 从药物疗效、治疗成本及不良反应三个方面分析比较两种治疗方案的优劣 疗效方面:目前有较多研究对比分析了鞘内/脑室注射万古霉素、外周静脉滴注利奈唑胺与外周静脉滴注万古霉素在治疗颅内 MRSA 感染疗效方面的差异性。研究发现,鞘内/脑室注射万古霉素的颅内感染的病人,感染控制的总体有效率为 93.3%~95.0%,感染控制的平均时间为 8.3 d^[14-15]。使用利奈唑胺的病人,颅内感染控制的有效率为 92.2%~95.0%,感染控制平均时间为 12.5 d^[16-17]。因此,两种治疗方案在疗效方面并无明显的差异,但是在感染控制时间方面,万古霉素鞘内/脑室给药方案明显短于使用利奈唑胺。其原因可能与万古霉素脑室/鞘内给药方式可将药物直接作用于感染部位,与外周静脉给药相比,药物分布的时间更短,作用时间更长,组织浓度更高,对病人感染的控制更加迅速。而利奈唑胺虽分子量小,更易通过血脑屏障,但是其起效时间

较长,达到稳态的血药浓度约需要 25 h,因此延长了药物治疗的疗程。

治疗成本方面:由于两种给药方案在疗效方面并无明显差异。而在万古霉素脑室给药方案中,病人仅需在原外周静脉注射万古霉素 1 g,每 12 小时 1 次方案的基础上抽取 10 mg 进行脑室内注射,无需额外增加药物,每日使用万古霉素所需费用约为 300 元。而利奈唑胺按照 600 mg,每 12 小时 1 次的静脉输注给药方案,每日利奈唑胺的费用约为 900 元。因此,万古霉素脑室内给药方案的单日费用低于利奈唑胺,同时万古霉素脑室/鞘内给药的治疗疗程明显短于利奈唑胺,因此,万古霉素鞘内/脑室给药方案在成本控制方面要优于利奈唑胺。

不良反应方面:利奈唑胺所引起 85% 不良反应为轻至中度,经过对症处理后好转,常不需要停药^[18]。而万古霉素脑室内/鞘内注射所产生的不良反应受药物、操作等多种因素影响,一旦发生,对病人的病情以及预后都会产生极大的影响。因此,利奈唑胺外周静脉给药方案较万古霉素脑室内/鞘内给药方案更为安全。

两种治疗方案在药物疗效、不良反应、治疗成本方面各有利弊,临床医生对于颅内 MRSA 感染的病人确定治疗方案时应充分权衡病人的病情状况及经济条件等因素,选择更为合适的抗感染治疗方案。

3 结语

目前,国外颅脑手术后颅内感染的发生率为 1%~10%。术后有脑脊液漏,术后切口皮下积液、长时间脑室引流及术后急症再次手术者,颅内感染发生率会明显提高,术后脑脊液漏及术后切口皮下积液者发生颅内感染的概率分别高达 42.2% 和 31.87%^[19]。由于血脑屏障的存在,使颅内感染变得难以控制。因此选择易透过血脑屏障并且在脑组织中浓度较高的药物对于颅内感染的治疗尤为重要。在选择万古霉素抗感染治疗时,由于万古霉素治疗窗较窄,个体差异较大,需常规进行血药浓度监测,以保证药物疗效并避免不良反应的发生。

参考文献

- [1] JIMENEZ CM, POLO J, ESPAÑA JA. Risk factors for intracranial infection secondary to penetrating craniocerebral gunshot wounds in civilian practice[J]. World Neurosurg, 2013, 79(5/6):749-755.
- [2] 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家委员会. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家共识 2011 年更新版[J]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版, 2011, 5(3):372-384. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2011.03.020.