

- 2012; comparing with adult reports [J]. J Korean Med Sci, 2015, 30(4): 371-377.
- [10] 李晓玲, 闫素英, 王育琴, 等. 北京22家医院1165例用药错误分析[J]. 药物不良反应杂志, 2013, 15(2): 64-68.
- [11] 马翔, 彭文星, 杨莉, 等. 药师参与是减少用药错误的关键环节[J]. 药品评价, 2014, 11(12): 13-17, 27.
- [12] 王春祥, 王晓玲, 李晓玲, 等. 中国儿童高警示药品目录的初步研制[J]. 药物不良反应杂志, 2017, 19(1): 10-16.
- [13] 王桂英, 加强医院药房管理, 减少用药错误的一点体会[J]. 中医药管理杂志, 2011, 19(9): 866-867.
- [14] CIOCIANO N, BAGNASCO L. Look alike / sound alike drugs: a literature review on causes and solutions [J]. Int J Clin Pharm, 2014, 36(2): 233-242.
- [15] 王育琴, 李玉珍, 甄建存. 医院药师基本技能与实践 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 162-179.
- [16] 宁华, 王欣, 赵晶, 等. 应用处方审核系统实现门诊处方收费前审核的实践[J]. 药学实践杂志, 2015, 33(2): 176-178.
- [17] 王晓玲, 张艳菊, 郭春彦. 我国儿童常用药品现状分析[J]. 中国执业药师, 2013, 10(5/6): 20-24.
- [18] 孟琳懿, 李志玲, 姜志虎, 等. 基于微信平台的儿科药学服务实践[J]. 中国药房, 2017, 28(29): 4151-4153.
- (收稿日期: 2019-02-14, 修回日期: 2019-04-08)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.11.052

◇ 医院药学 ◇

儿童多重耐药鲍曼不动杆菌颅内感染的药学分析

陈玥^{1a}, 李婷², 刘磊^{1b}作者单位:¹中国人民解放军总医院,^a临床药学中心,^b神经外科, 北京 100853;²哈尔滨医科大学临床药理学系, 黑龙江 哈尔滨 150081

通信作者: 刘磊, 男, 副主任医师, 研究方向为神经外科, E-mail: liulei301@126.com

摘要:目的 临床药师分析多重耐药鲍曼不动杆菌(MDRAB)颅内感染病儿的抗感染治疗方案, 为临床合理用药提供参考。方法 临床药师参与临床抗感染治疗全过程, 从药物选择、给药剂量和途径、疗程以及不良反应监测等方面, 提出合理化建议, 制定出最优的药物治疗方案。结果 临床医生采纳临床药师的建议, 调整抗菌药物给药方案, 患儿病情得到很好控制。结论 临床药师可协助临床医生制定出安全、有效的抗菌治疗方案。

关键词:中枢神经系统细菌感染; 鲍曼不动杆菌; 药学监护; 儿童

Pharmacological analysis of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* intracranial infection in children

CHEN Yue^{1a}, LI Ting², LIU Lei^{1b}Author Affiliations: ^{1a}Department of Clinical Pharmacy Centre, ^{1b}Department of Neurosurgery, Chinese People'sLiberation Army General Hospital, Beijing 100853, China; ²Department of Pharmacy

Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150081, China

Abstract: Objective The clinical pharmacist analyzed the anti-infection therapeutic regimen in children with multidrug resistant (MDR) *Acinetobacter baumannii* meningitis, by which to provide references for clinical rational drug use. **Methods** Clinical pharmacists participated in the whole treatment process to put forward rational suggestions and help make the optimal drug treatment regimen. **Results** The patient's condition was well controlled after the clinicians adopted the clinical pharmacist's advice and adjusted antibacterial drugs. **Conclusion** Clinical pharmaceutical care is helpful to promote the rational use of drugs in hospital.

Key words: Central nervous system bacterial infections; *Acinetobacter baumannii*; Pharmaceutical care; Child

颅内感染是神经外科术后常见并发症, 因存在血脑屏障, 许多抗菌药物在脑脊液和脑组织中达不到有效治疗浓度, 使得抗感染治疗困难。药物浓度不足还可诱发耐药菌, 使疾病迁延不愈, 病人往往预后较差, 病死率高^[1]。近期研究指出, 中枢神经系

统感染以革兰阴性菌多见, 其中鲍曼不动杆菌占比最高^[2]。鲍曼不动杆菌是条件致病菌, 当机体免疫力下降或接受侵袭性操作治疗时, 易引起感染。2016年中国CHINET细菌耐药性监测^[3]显示, 不动杆菌属(鲍曼不动杆菌占90.6%)对大部分抗菌药物

均耐药,且呈现明显上升趋势,如何选择有效抗菌药物成为广大医生及临床药师所面临的严重挑战。本文讨论临床药师参与患儿颅内感染多重耐药鲍曼不动杆菌的药物治疗过程,旨在为儿童颅内感染的合理治疗提供参考。

1 病例概况

男,3岁11个月,身高106 cm,体质量17 kg。2017年7月28日行后颅窝减压术,术后出现脑积水、小脑周围硬膜下积液。于9月7日行后颅窝减压、小脑扁桃体切除、硬膜扩大修补术。术后出现左肺不张,经验性使用头孢哌酮/舒巴坦(2:1)0.3 g,每8小时1次治疗。9月20日,患儿脑脊液生化检查(图1)提示颅内感染,经验性更换抗感染方案为:万古霉素170 mg每6小时1次、美罗培南0.25 g每8小时1次,治疗效果不佳。脑脊液培养结果回报为多重耐药鲍曼不动杆菌(MDRAB),医生请临床药师协助制定抗感染治疗方案,并进行相关用药指导。患儿抗菌药物治疗经过见表1。

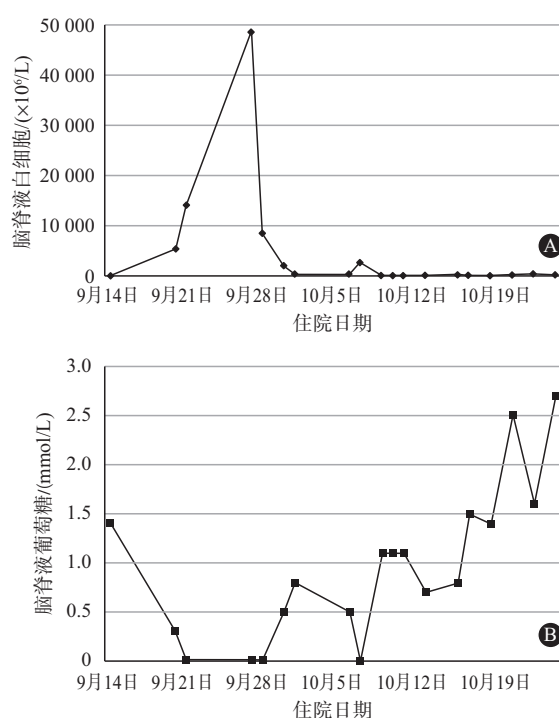


图1 颅内感染多重耐药鲍曼不动杆菌患儿脑脊液生化检查白细胞(A)和葡萄糖(B)变化曲线

2 治疗经过

9月23日,患儿入手术室予以后颅窝清创、阔筋膜硬膜修补术,腰大池引流,以达到快速清除脓肿、尽量改善颅内感染状况的目的。脑脊液培养MDRAB药敏情况见表2,根据专家共识推荐^[4]及本院抗菌药物目录,药师建议用舒巴坦或含舒巴坦的复方制剂联合脑膜炎剂量碳青霉烯类治疗,医生采

纳建议,给予头孢哌酮/舒巴坦1 g每6小时1次(≥ 2 h滴注),美罗培南0.75 g每8小时1次(≥ 3.5 h滴注)。9月27日患儿感染性休克、意识障碍,腰大池引流堵塞,拔除引流管,抗感染方案增加每日腰穿鞘内注射阿米卡星10 mg,每天1次。

表1 颅内感染多重耐药鲍曼不动杆菌患儿抗菌药物治疗方案

治疗时间	治疗药物	用法用量
9月8日—9月20日	头孢哌酮/舒巴坦	0.3 g 每8小时1次 静脉滴注
9月20日—9月25日	美罗培南	0.25 g 每8小时1次 静脉滴注
	万古霉素	170 mg 每6小时1次 静脉滴注
9月25日—10月9日	美罗培南	0.75 g 每8小时1次 静脉滴注 ≥ 3.5 h
9月25日—	头孢哌酮/舒巴坦	1 g 每6小时1次 静脉滴注 ≥ 2 h
9月27日—10月8日	阿米卡星	10 mg 每天1次 鞘内注射
10月8日—10月25日	头孢哌酮/舒巴坦	50 mg 每天1次 脑室内注射
10月9日—10月25日	替加环素	30 mg 每12小时1次 静脉滴注
10月25日—	头孢哌酮/舒巴坦	50 mg 每天2次 脑室内注射

表2 颅内感染多重耐药鲍曼不动杆菌患儿鲍曼不动杆菌药敏结果

药物/样本	脑脊液	
	2017年9月21日	2017年10月1日
氨苄西林	≥ 32.0	≥ 32.0
氨苄西林/舒巴坦	≥ 32.0	≥ 32.0
头孢唑啉	≥ 64.0	≥ 64.0
头孢呋辛	≥ 64.0	≥ 64.0
头孢呋辛酯	≥ 64.0	≥ 64.0
头孢替坦	≥ 64.0	≥ 64.0
头孢他啶	≥ 64.0	≥ 64.0
头孢曲松	≥ 64.0	≥ 64.0
头孢比肟	≥ 64.0	≥ 64.0
氨曲南	≥ 64.0	≥ 64.0
亚胺培南	≥ 16.0	≥ 16.0
庆大霉素	≥ 16.0	≥ 16.0
妥布霉素	≥ 16.0	≥ 16.0
环丙沙星	≥ 4.0	≥ 4.0
左旋氧氟沙星	14.0	14.0
呋喃妥因	≥ 512.0	≥ 512.0
复方新诺明	≥ 320.0	≥ 320.0
替加环素	15.0	15.0
头孢哌酮/舒巴坦	13.0	14.0

10月8日,患儿病情加重,再度意识障碍,医生紧急行脑室外引流,并经验性给予50 mg 头孢哌酮/舒巴坦液脑室内注射。次日患儿一般情况好转,意识转清,感染症状有明显改善,脑脊液炎症指标下降。调整抗感染治疗方案为:脑室内注射头孢哌酮/舒巴坦50 mg,每天1次、头孢哌酮舒巴坦1 g每6小时1次、替加环素30 mg 每12小时1次(首剂50 mg)。临床药师提示 β -内酰胺类抗菌药物具有神经毒性,不宜脑室内注射,替加环素8岁以下儿童禁用,此方案经家属知情同意后执行。

10月25日,患儿体温维持在37~38℃,脑脊液常规和生化示各项炎症指标较之前有很大好转,神志清醒,可经口进食,脑脊液培养阴性,出现腹泻,停用替加环素并对症治疗好转。头孢哌酮/舒巴坦为时间依赖性抗生素,患儿目前耐受良好,未出现显著不良反应,临床药师建议可在密切观察的情况下尝试增加频次,提高疗效。抗感染方案改为:脑室内注射头孢哌酮/舒巴坦50 mg,每天2次,头孢哌酮舒巴坦1 g每6小时1次。患儿体温变化曲线见图2,血像炎症指标见图3。

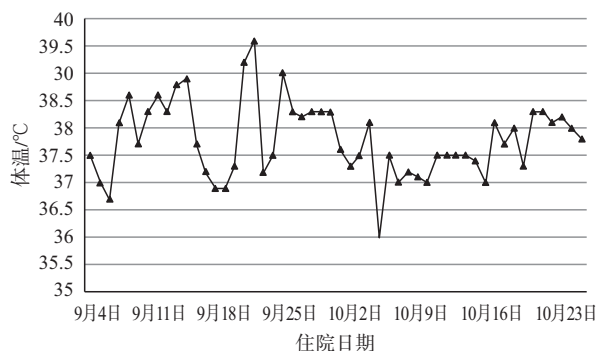


图2 颅内感染多重耐药鲍曼不动杆菌患儿体温变化曲线

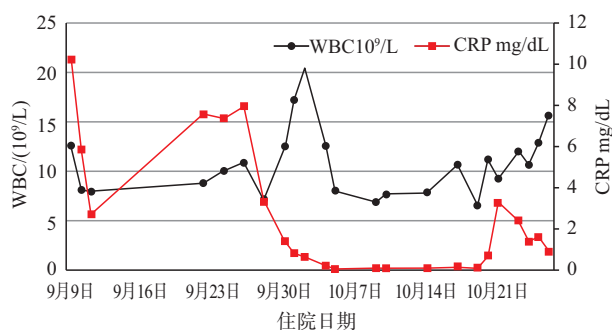


图3 颅内感染多重耐药鲍曼不动杆菌患儿静脉血WBC+CRP变化曲线

3 讨论

3.1 儿童鲍曼不动杆菌的治疗 指南和专家共识指出,MDRAB治疗的抗菌药物主要有:舒巴坦复合制剂、碳青霉烯类、替加环素、多粘菌素、米诺环素、氨基糖苷类等^[4]。如果碳青霉烯类耐药,对于MIC

4~16 mg/L的菌株,通过增加给药次数、加大给药剂量、延长静脉滴注时间,可能对部分感染病例有效^[5]。本例患儿脑脊液培养鉴定出的MDRAB,仅有两种中介抗生素:左氧氟沙星、替加环素,均不可用于8岁以下儿童^[6];碳青霉烯类MIC ≥ 16 mg/L,本不宜作为联合药物,但考虑幼儿能够应用的药物有限,临床药师建议初始方案尝试使用舒巴坦复合制剂联合高剂量碳青霉烯类,并增加给药剂量、延长输注时间。然而该治疗方案并未带来明显疗效,应该与美罗培南MIC过高有关。有研究发现在保持脑脊液引流通畅的情况下,替加环素联合头孢哌酮/舒巴坦长程治疗能有效清除脑脊液中MDRAB,且具有良好安全性^[7]。临床药师建议可考虑在家属知情同意的前提下,超说明书使用替加环素替代美罗培南。

当患儿静脉使用抗菌药物疗效不明显时,临床药师建议在加强全身抗菌药物治疗的前提下,应充分重视鞘内或脑室的直接给药^[8]。阿米卡星鞘内给药已得到国内外专家的推荐,是颅内感染的有效治疗手段之一^[8-9]。需注意的是,在使用鞘内或脑室内给药时,应充分重视可能带来的局部损害及中枢神经系统不良反应。然而阿米卡星鞘内注射也未能带来治疗效果,可能与氨基糖苷类MIC较高,即使是局部给药也未能达到有效治疗浓度有关(一般要求脑脊液内浓度 > 10 MIC)^[10]。 β -内酰胺类抗菌药物一般不推荐脑室内/鞘内给药,但考虑患儿病情危重且敏感药物极其有限,临床医生决定给予脑室内注射头孢哌酮/舒巴坦,该患儿对此方案耐受良好带来了明显的治疗效果,故在知情同意的情况下,继续该治疗方案。在治疗后期,患儿出现抗生素相关性腹泻,综合权衡所用药物的风险效益后,临床药师建议停用替加环素,在密切观察的情况下加强脑室给药,为符合时间依赖性抗生素的特性,将头孢哌酮/舒巴坦改为每天脑室内给药两次。

3.2 儿童抗感染治疗的药学监护 儿童在选择抗菌药物时有较多限制,更加增加了颅内感染的治疗难度^[11]。对于年龄在3个月至12岁的儿童,美罗培南治疗脑膜炎的推荐剂量为每次40 mg/kg,每8小时1次。美罗培南是时间依赖性抗菌药物,延长给药时间可以增加抗菌疗效,但是较大剂量的安全性尚未有定论,因此需密切注意儿童用药后反应。整个治疗过程中,患儿曾有一次癫痫发作,因颅内感染也可引起癫痫,故无法单纯归因于抗感染药物。给予地西洋控制癫痫发作后,医生经验性处方丙戊酸钠持续泵入,临床药师立即进行干预,因碳青霉

烯类可使丙戊酸血药浓度极大降低,不建议两药联用。

替加环素适用于18岁以上病人,其儿童给药方案的安全性和疗效尚未评价。但有报道使用替加环素联合达托霉素治疗多重耐药屎肠球菌引起的菌血症并脑膜炎病儿的成功案例^[12]。Mastrolia等^[13]统计了9例使用替加环素治疗耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌引起的肺炎和脓毒血症的病人,年龄在0~14岁之间,剂量达到1.0 mg/kg,每12小时1次,均未出现不良反应。尽管国外报道指出替加环素安全性高、耐受性好,但儿科用药的证据并不充分,因此仍需权衡利弊后谨慎使用。本例病儿在治疗过程中肝肾功能始终正常,仅在替加环素用药14 d后出现腹泻、胃肠道反应,停用该药后好转。

头孢哌酮/舒巴坦在脑膜炎无炎症时难以透过血脑屏障,当存在脑膜炎症时,脑脊液pH值下降,血/脑脊液PH梯度升高,舒巴坦的脑脊液透过率可从1%增至33%,从而可在脑脊液中达到有效治疗浓度^[14]。因此《神经外科医院感染抗菌药物应用专家共识(2012)》^[15]推荐头孢哌酮/舒巴坦作为治疗鲍曼不动杆菌颅内感染的首选药物,但考虑 β -内酰胺类抗菌药物的神经毒性,一般不推荐脑室内给药。鉴于病儿病情危重、可用药物有限,在家属知情同意的前提下,医生进行了实验性治疗。脑室给药后病儿病情好转,用药17 d并未发现有严重不良反应,说明该药安全有效。

4 总结

颅内感染是神经外科重症病人严重的并发症,多重耐药菌治疗极其困难,其中鲍曼不动杆菌已经成为术后颅内感染首位的病原菌,一般均需要采取联合治疗的方案。儿童病人在选择药物上有较多限制,可选的药物更加有限。本例病儿前期使用碳青霉烯类抗菌药物联合治疗失败,与经验使用美罗培南时早期剂量不足、造成耐药菌MIC过高有关。替加环素用于8岁以下病儿虽属于超说明书用药,但并未发生严重的不良反应,联合头孢哌酮/舒巴坦治疗颅内感染具有一定疗效。 β -内酰胺类抗菌药物不推荐进行鞘内/脑室内给药,但考虑病儿病情危重,在家属知情同意的前提下进行的经验治疗未发生明显不良反应,而疗效显著,提示临床在充分权衡利弊的情况下,可以考虑超说明书使用该类药物。

参考文献

- [1] SHI ZH, XU M, WANG YZ, et al. Post-craniotomy intracranial infection in patients with brain tumors: a retrospective analysis of 5723 consecutive patients [J]. *British Journal of Neurosurgery*, 2017, 31(1): 5-9.
- [2] 孙建平, 王峰, 谷晓玉, 等. 开颅患者术后颅内感染的病原学特点及影响因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(2): 218-221.
- [3] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2016年中国CHINET细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2017, 17(5): 481-491.
- [4] 周华, 周建英, 俞云松. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识解读[J]. *中国循证医学杂志*, 2016, 16(1): 26-29.
- [5] KEES MG, MINICHMAYR IK, MORITZ S, et al. Population pharmacokinetics of meropenem during continuous infusion in surgical ICU patients [J]. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 2016, 56(3): 307-315.
- [6] 马锦, 毛晨梅. 408例儿童药品不良反应报告分析[J]. *安徽医药*, 2017, 21(6): 1150-1153.
- [7] 陈红伟, 娄元华, 李小勇, 等. 替加环素联合头孢哌酮/舒巴坦治疗耐药鲍曼不动杆菌颅内感染临床研究[J]. *中国感染控制杂志*, 2016, 15(6): 384-387.
- [8] TUNKEL AR, HASBUN R, BHIMRAJ A, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2017, 64(6): e34-e65. DOI: 10.1093/cid/ciw861.
- [9] 中华医学会神经外科学分会, 中国神经外科重症管理协作组. 中国神经外科重症患者感染诊治专家共识(2017)[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(21): 1607-1614.
- [10] KUMTA N, ROBERTS J A, LIPMAN J, et al. Antibiotic distribution into cerebrospinal fluid: can dosing safely account for drug and disease factors in the treatment of ventriculostomy-associated infections? [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57(4): 439-454.
- [11] PICK AM, SWEET DC, BEGLEY KJ. A Review of Pediatric Bacterial Meningitis [J]. *US Pharmacist*, 2016, 41: 41-45.
- [12] IOSIFIDIS E, VIOLAKI A, MICHALOPOULOU E, et al. Use of tigecycline in pediatric patients with infections predominantly due to extensively drug-resistant gram-negative bacteria [J]. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 2017, 6(2): 123-128.
- [13] MASTROLIA MV, GALLI L, DE MARTINO M, et al. Use of tigecycline in pediatric clinical practice [J]. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 2017, 15(6): 605-612.
- [14] WONG D, NIELSEN TB, BONOMO RA, et al. Clinical and pathophysiological overview of Acinetobacter infections: a century of challenges [J]. *Clinical Microbiology Reviews*, 2017, 30(1): 409-447.
- [15] 周建新, 赵继宗. 进一步规范抗菌药物在神经外科医院感染中的应用——解读《神经外科医院感染抗菌药物应用专家共识》[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(5): 321.

(收稿日期: 2018-03-13, 修回日期: 2018-05-09)