临床药师参与泛耐药肺炎克雷伯菌脑脓肿患者治疗的药学实践

吕水利[1]，张艳利[1]，王　鹏[1]，司延斌[2*]

（1. 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，北京 100050）

摘要：分析 1 例泛耐药肺炎克雷伯菌脑脓肿患者的治疗过程，临床药师通过查阅相关文献，和临床医生共同探讨后，制定以多黏菌素 B 鞘内给药，联合美罗培南加用联磺甲氧苄啶的抗感染治疗，且临床药师对整个治疗过程进行药学监护。入院 46 d 后，患者一般情况良好，3 次脑脊液检查基本正常后转回地方医院继续治疗。该治疗可能是治疗泛耐药肺炎克雷伯菌脑脓肿一种有效方法，可为临床治疗提供参考。

关键词：泛耐药肺炎克雷伯菌；脑脓肿；药学实践

中图分类号：R576　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2023)10-1094-04

DOI：10.13683/j.wph.2023.10.013

Pharmaceutical practice of a patient with brain abscess caused by pan-drug resistant *Klebsiella pneumoniae*

LV Shuili[1], ZHANG Yanli[1], WANG Peng[1], SI Yanbin[2*]

(*1. Department of Pharmacy, the No.987 Hospital of Joint Logistics Support Force, Baoji 721004, Shaanxi Province, China; 2. Department of Pharmacy, Beijing Tianan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100070, China*)

Key words: pan-drug resistant *Klebsiella pneumoniae*; brain abscesses; pharmaceutical practice

脑脓肿是临床一大棘手问题，虽然发病率不高，但不恰当的药物治疗可导致严重后果，常危及生命。细菌性脑脓肿的抗感染治疗目前尚无足够的循证医学推荐，特别是泛耐药肺炎克雷伯菌所致脑脓肿治疗方案，目前临床报道并不多。本文汇报分析 1 例泛耐药肺炎克雷伯菌引起脑脓肿的治疗情况，以期为临床治疗细菌性脑脓肿提供个体化参考，促进临床合理用药。

1　病例资料

患者，男，53 岁，主因“头痛、恶心呕吐、行走不稳 1 天”入院，CT 提示：脑室扩大，考虑脑脓肿可能，以脑脓肿（右颞）收治神经外科。患者于 2020 年 12 月 16 日全麻下行脑脓肿切除术，术后出现呼吸衰竭转入重症监护室监护治疗，患者神志昏迷，格拉斯哥昏迷评分（glasgow coma scale，GCS）为 7 分，呼吸机辅助通气，查体：体温 37.2 ℃，心率 115 次 / 分，呼吸 22 次 / 分，血压 124/84 mmHg，双瞳左：右＝2 ：2 mm，光反应（＋，＋）。双肺听诊呼吸音粗，左右肺对称，未闻及明显湿啰音。腹部软，肠鸣音可闻及，3 次 / 分。化验回报中血生化：钾 2.76 mmo1/L，钠 158 mmo/L，氯 118.5 mmol/L，葡萄糖 13.05 mmol/L，肌酐 68.4 mol/L，白蛋白 31.1 g/L，肾小球滤过率 113.74 ml/min，C 反应蛋白 213.75 mg/L，血常规：白细胞计数（white blood cell count，WBC）21.16×10^9/L，中性细胞比率 89.7%，血红蛋白 134 g/L，血小板计数 191×10^9/L。

既往史：1997 年颅内畸胎瘤术后，2019 年脑室腹腔分流术，术后因腹腔感染，拔除脑室腹腔分流管。糖尿病史 20 余年，服用拜糖平、二甲双胍及他汀类

收稿日期：2021-09-22

作者简介：吕水利，主任药师，研究方向：医院药学。

通信作者：司延斌，副主任药师，研究方向：重症患者临床药学服务。

药物，否认其他疾病。

入院诊断：①脑脓肿（右颞）。②中枢神经系统感染。③小脑出血。

2 治疗经过

患者转入重症监护室后，给予抗感染、脱水降颅压、镇痛镇静以及纠正电解质等治疗。患者入院前外院脑脊液二代测序检测到肺炎克雷伯菌 56 条（未检测到其他致病菌、真菌及寄生虫等病原体），临床医生经验性给予美罗培南静脉滴注每 8 h1 次，每次 2 g，抗感染治疗。入院 D7，患者体温正常，血 WBC 稍下降，超声心动未见心脏赘生物，腹部超声未见其他脏器脓肿征象，暂不考虑其他部位并发脓肿可能。入院 D10，患者血 WBC 11.37×10^9/L，体温出现间断发热，最高体温为 38.2 ℃，伤口愈合情况仍较差，血培养阴性，脑脊液细胞数升高（WBC 为 503×10^6/L），脑脊液培养：肺炎克雷伯菌。请临床药师会诊，临床药师根据培养及药敏结果考虑为泛耐药肺炎克雷伯菌；复方磺胺敏感，多黏菌素敏感，替加环素中介，其他均耐药。临床药师建议给予多黏菌素 B 联合美罗培南抗感染治疗，并增加伤口清创换药次数。入院 D13，患者诉头痛，脑脊液检查：WBC 为 1 479×10^6/L、糖 1.3 mmol/L，医生与家属沟通后，鞘内给予多黏菌素 B。入院 D17，患者伤口分泌物培养为泛耐药肺炎克雷伯菌，药敏报告：替加环素敏感，复方磺胺敏感，多黏菌素敏感。故加用联磺甲氧苄啶继续抗感染治疗。入院 D25，枕部换药时见脓性分泌物逐渐减少，创面局部可见肉芽组织形成。入院 D46，患者一般情况良好，3 次脑脊液检查基本正常后转回地方医院继续治疗。

术后 D89 随访，患者病情基本稳定，脑脊液检查正常，一般情况良好。

3 讨论

3.1 脑脓肿的初始治疗方案选择

脑脓肿发病率为 2% ～ 8%[1]，但发病后若未及时采取正确的治疗措施，则可导致严重后果。据报道，50% 的脑脓肿患者通过手术、创伤、脑膜炎、额窦炎及龋齿等方式直接传播形成，32% 的患者由肺部脓肿、腹腔脓肿等通过血液传播而导致，18% 的脑脓肿患者发病原因不明[2]。该患者超声心动未见心脏赘生物，腹部超声未见其他脏器脓肿征象，暂不考虑其他部位并发脓肿可能。根据文献[3]推荐：原发性脑脓肿链球菌占比 60% ～ 70%，拟杆菌属占比 20% ～ 40%，肠杆菌 25% ～ 33%，金黄色葡萄球菌 10% ～ 15%，且细菌性脑脓肿常为混合感染，占总患者的 14%，培养阳性患者的 23%[4—5]。治疗上首选三代头孢菌素［头孢噻肟静脉给药（每 4 h 1 次，每次 2 g）或头孢曲松静脉给药（每 12 h1 次，每次 2 g）＋甲硝唑静脉给药（每 6 h1 次，7.5 mg/kg 或每 12 h1 次，15 mg/kg），备选方案为：青霉素静脉给药（每 4 h 1 次，300 万～ 400 万单位）＋甲硝唑静脉给药（每 6 h 1 次，7.5 mg/kg 或每 12 h1 次，15 mg/kg）。考虑到该患者脑脊液外院测序为肺炎克雷伯菌，耐药情况未知，暂排除阳性菌可能性。文献[6]报道，在反复培养提示仅有单一细菌感染前，均采取广谱抗菌方案，结合患者既往因脑室腹腔分流术后感染，多次住院使用抗菌药物治疗，有耐药菌感染可能。因此，临床药师建议选用美罗培南，考虑其对大多数革兰阴性、阳性菌有极强的抗菌活性，既可以覆盖到耐药菌，又能够覆盖常规厌氧菌，且美罗培南能有效透过血脑屏障，在脑脊液中的清除明显比循环系统中慢；此外，美罗培南引起癫痫、肌阵挛以及意识障碍等严重中枢神经系统不良反应的风险较低，故初始治疗脑脓肿方案合理。

3.2 碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌（carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*，CRKP）的抗感染治疗

患者手术切口分泌物多次培养结果为肺炎克雷伯菌，多黏菌素最低抑菌浓度（minimum inhibitory concentration，MIC）≤ 0.5，美罗培南 MIC ≥ 16，为泛耐药 CRKP。CRKP 是重要的条件致病菌和医源性感染菌，根据中国细菌耐药监测网（www.chinets.com）数据，临床分离菌种的前 5 位依次为：大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假

单胞菌和鲍曼不动杆菌，其中 CRKP 分离率不断上升，从 2005 年的 14.0% 上升至 20.6%，由于 CRKP 感染死亡率高，且对于抗菌药物选择性少，给临床治疗带来难度。《广泛耐药革兰阴性菌感染的实验诊断、抗菌治疗及医院感染控制：中国专家共识》[7]（以下简称“共识”）指出：广泛耐药革兰阴性杆菌（extensively drug resistant-gram negative bacteria，XDR-GNB）细菌感染可供选择的抗菌药物较少，该类细菌对替加环素及多黏菌素类的敏感率相对较高，但临床研究显示两者单用的治疗失败率均较高，应尽量避免单药应用。XDR-GNB 感染通常采用 2 种或 3 种药物联合治疗。该患者在使用美罗培南治疗 10 d 时，患者血象有所升高，体温间断出现发热，伤口愈合不佳，血培养阴性，脑脊液细胞数高，脑脊液培养阴性，痰培养 3 次提示为泛耐药肺炎克雷伯菌，使用碳青霉烯类抗感染效果欠佳，不能排除脑脊液耐药肺炎克雷伯菌可能。共识指出：通常碳青霉烯类不单独用于 XDR-GNB 感染的治疗，但碳青霉烯类与其他抗菌药物具协同作用。根据上述资料，临床药师推荐选择多黏菌素 B 联合美罗培南方案，必要时，建议可结合多黏菌素 B 鞘内给药方式，增强治疗效果，并嘱检验科加做多黏菌素的药敏报告，以指导下一步抗感染治疗。临床采纳该方案，给予多黏菌素 B 静脉滴注（每 12 h1 次，每次 50 万单位）＋美罗培南静脉滴注（每 8 h1 次，每次 2 g）抗感染治疗。给药 3 d 后，患者脑脊液常规生化提示白细胞增多，资料显示[8—13]，在中枢神经系统感染时，静脉应用多黏菌素后脑脊液中多黏菌素浓度仅为血清中的 5%，且根据《神经外科中枢神经系统感染诊治中国专家共识（2021 版）》[8] 推荐成人脑室内或鞘内注射多黏菌素 B 的推荐剂量为一日 5 mg，建议脑室给药或鞘内注射。与家属沟通后，给予多黏菌素 B 鞘内给药，且结合药敏结果对复方磺胺类药物敏感，临床医生联合使用联磺甲氧苄啶抗感染治疗，该药为抑菌剂，给药剂量通常较大，国际推荐剂量按甲氧苄啶计，每日≥ 15 mg/kg，国内常规剂量 2 ～ 3 片，一日 3 次。该患者体质量为 52 kg，临床药师建议给予该患者一日 3 次，每次 3 片。脑脓肿患者的规范治疗疗程，目前尚无定论。根据文献[6] 显示：在抗菌疗程中，一般保守治疗时间要长于手术联合药物治疗时间，至少需要 6 周。手术脓肿抽吸或切除所有直径大于 2.5 cm 的脓肿，伴 6 周及以上者采用静脉抗菌治疗。患者在采用该方案治疗 30 d 后，脑脊液生化常规 WBC 明显降低，脑脊液 3 次检查阴性，血培养阴性，说明抗感治疗有效。

3.3 药物不良反应监护

该患者在治疗脑脓肿过程中，使用抗感染药物品种较多，肝肾功能以及神经系统等方面不良反应发生风险增加，因此临床药师在评估抗感染效果的同时，对该患者的药物不良反应进行严密监测：多黏菌素的主要不良反应是肾毒性和神经毒性[14]，以肾毒性最常见，发生率低于 53%；多黏菌素 B 静脉应用后可导致色素沉着[15]，发生率为 8% ～ 15%。发生肾毒性时多黏菌素 B 无需调整剂量，多数在停药后肾功能可恢复。整个治疗过程中，该患者未出现肝肾功能不全及色素沉着不良反应，也未出现神经系统不良反应，说明该患者使用多黏菌素及鞘内给药相对安全；美罗培南引起中枢神经系统毒性的发生率较低，主要以消化系统和皮肤不良反应最为常见，故在治疗过程中监测患者肝肾功能；联磺甲氧苄啶片对肝肾功能有损害，临床药师建议给患者每周检查尿常规 2 ～ 3 次，如发现结晶尿或血尿时应给予碳酸氢钠及饮用大量水直至结晶尿消失。该患者在整个治疗过程中未出现消化系统及皮肤不良反应及肝肾功能损害。

4 结语

细菌性脑脓肿可导致严重不良后果，目前多采用手术结合药物的治疗方案，预后已大幅度改善。但由于缺乏循证医学证据，选择合理的抗菌药物和给药方式、足疗程及治疗全程的感染控制管理至关重要。根据本例患者结合临床治疗的个案报道，足疗程的静脉抗菌药物联合足量的鞘内 / 脑室内给药

及炎性脑脊液持续引流是治疗的关键。临床药师在该案例中，通过协助临床医生，参与治疗方案制定并及时对患者进行药学监护，确保患者在治疗过程中取得良好的治疗效果。

参考文献：

[1] 周良辅. 现代神经外科学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2015: 468-476.

[2] 阿布来提·胡达白地. 脑脓肿的诊断和治疗进展[J]. 中国临床神经外科杂志, 2018, 23(1): 53-55.

[3] Gilbert DN, Chamers HF, Eliopoulos GM, 等. 热病: 桑福德抗微生物治疗指南(新译第48版)[M]. 范洪伟, 译. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2019: 7.

[4] Brouwer MC, Coutinho JM, van de Beek D. Clinical characteristics and outcome of brain abscess: systematic review and meta-analysis[J]. Neurology, 2014, 82(9): 806-813.

[5] 张建宁, 杨树源, 胡震. 脑脓肿的细菌学研究[J]. 中华神经外科杂志, 2000, 16(6): 379.

[6] Tunkel AR, Brouwer MC, McKhann GM, *et al.* Brain Abscess[J]. N Engl J Med, 2014, 371(5): 447-456.

[7] 王明贵. 广泛耐药革兰阴性菌感染的实验诊断、抗菌治疗及医院感染控制:中国专家共识[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(1): 82-93.

[8] 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.

[9] 车江鹏, 黄瑾, 茆长玥, 等. 静脉联合鞘内或脑室内注射多黏菌素对多重耐药鲍曼不动杆菌颅内感染疗效及安全性meta分析[J]. 中国抗生素杂志, 2020, 45(9): 929-934.

[10] 崔小鹏, 蔡新旺, 张振, 等. 脑脓肿302例临床治疗经验总结[J]. 中华外科杂志, 2017, 55(2): 151-155.

[11] 钱奕亦, 金嘉琳, 张文宏. 细菌性脑脓肿的抗感染治疗进展[J]. 微生物与感染, 2018, 13(1): 49-55.

[12] 杨树源, 薛庆澄. 十年来脑脓肿诊治概况[J]. 中华神经外科杂志, 1985, 1: 255-247.

[13] 朱钱迎, 周瑞芳, 张青, 等. 替加环素和多黏菌素对产KPC酶肺炎克雷伯菌的抗菌效应研究[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(7): 910-915.

[14] 马思静, 杨帆. 多黏菌素的不良反应:旧识与新知[J]. 中国感染与化疗杂志, 2019, 19(1): 101-106.

[15] 张楚晗, 刘笑芬, 张菁, 等. 多黏菌素B诱发皮肤色素沉着的机制研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(3): 331-334.

(编辑：沈　盈)