

临床药师参与化脓性脑膜炎患者抗感染治疗分析

王海涛*,张抗怀,刘娜,王娜,蔡艳,张莉(西安交通大学第二附属医院药学部,西安 710004)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)32-4591-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.32.43

摘要 目的:为临床药师参与化脓性脑膜炎患者抗感染治疗提供参考。方法:回顾性分析了2010年1月—2015年12月我院临床药师参与会诊、且初始抗感染治疗效果不佳的26例化脓性脑膜炎出院患者的病历资料,对其病原菌检出情况、初始抗感染治疗方案、临床药师会诊意见和患者转归等情况进行归纳和总结。结果:26例化脓性脑膜炎患者中,共检出病原菌26株,主要包括肺炎链球菌(7株)、金黄色葡萄球菌(5株)、李斯特菌(4株)、铜绿假单胞菌(4株)和鲍曼不动杆菌(2株)等;初始抗感染治疗方案存在未覆盖病原菌(11例,42.31%)、抗菌药物剂量和频次不合理(5例,19.23%)、联合用药不合理(3例,11.54%)、药物选择不合理(3例,11.56%)、疗程不合理(2例,7.69%)和给药途径不合理(2例,7.69%)等情况。临床药师参与会诊后,针对性提出了联合使用其他抗菌药物(10例,38.46%)、调整抗菌药物品种(7例,26.92%)、调整剂量和(或)频次(5例,19.23%)、改变给药途径(2例,7.69%)等会诊意见。经用药调整后,有22例患者病情好转(格拉斯哥评分5分)。结论:临床药师利用自身专业知识,分析患者病原菌情况,并通过会诊协助医师调整和完美化脓性脑膜炎患者的抗感染治疗方案,促进了初始抗感染治疗效果欠佳患者的病情转归。

关键词 化脓性脑膜炎;抗感染治疗;回顾性分析;临床药师;病原菌;会诊

Analysis of Clinical Pharmacists Participating in Anti-infection Treatment for Patients with Purulent Meningitis

WANG Haitao, ZHANG Kanghuai, LIU Na, WANG Na, CAI Yan, ZHANG Li (Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for clinical pharmacists participating in anti-infection treatment for patients with purulent meningitis. METHODS: Medical records of 26 discharged patients with purulent meningitis in our hospital during Jan. 2010 to Dec. 2015 were analyzed retrospectively, the consultation of which clinical pharmacists participated in and which showed poor therapeutic efficacy. The data was summarized in respects of pathogen detection, preliminary anti-infection plan, consultation advice of clinical pharmacists, outcome, etc. RESULTS: Among 26 cases, 26 strains of pathogen were detected, mainly including *Streptococcus pneumoniae* (7 strains), *Staphylococcus aureus* (5 strains), *Listeria monocytogenes* (4 strains), *Pseudomonas aeruginosa* (4 strains) and *Acinetobacter baumannii* (2 strains). There were many problems in preliminary anti-infection plan, such as not cover pathogen (11 cases, 42.31%), irrational dosage and frequency of antibiotics (5 cases, 19.23%), irrational drug combination (3 cases, 11.54%), irrational drug selection (3 cases, 11.54%), irrational treatment course (2 cases, 7.69%) and irrational route of administration (2 cases, 7.69%). Clinical pharmacists provided consultation advise, such as combined with other antibiotics (10 cases, 38.46%), adjusting the types of antibiotics (7 cases, 26.92%), adjusting dosage and (or) frequency (5 cases, 19.23%), changing route of administration (2 cases, 7.69%), etc. After medication adjustment, 22 patients were recovered (Glasgow score of 5 points). CONCLUSIONS: Clinical pharmacists analyze the pathogen by their professional knowledge, assist physicians to adjust and improve anti-infection plan for patients with purulent meningitis through consultation, and promote the clinical outcome of patients with poor efficacy after preliminary anti-infection treatment.

KEYWORDS Purulent meningitis; Anti-infection treatment; Retrospective analysis; Clinical pharmacist; Pathogen; Consultation

- [4] 徐欣昌,周长芳,吴晓阜.住院患者抗菌药使用临床药理学干预研究及效果评价[J]. 求医问药:学术版,2013,11(3):288.
- [5] 林孟娴,周燕琼,蔡聪艺,等.临床药师干预抗菌药物不合理应用分析[J].中国药师,2013,16(1):118.
- [6] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组.抗菌药物临床应用指导原则:2015年版[S]. 2015-07-24.
- [7] 叶建云.临床药师干预对于提高围术期预防应用抗菌药

- 物的合理性[J].中医药管理杂志,2014,22(10):1690.
- [8] 徐文科,汪魏平,汪琳,等.干预前后三种清洁手术围术期抗菌药物使用的调查分析[J].中国药事,2010,24(9):933.
- [9] 董国蕊.浅谈药剂科管理文化与提升药学服务水平[J].基层医学论坛,2012,16(31):4202.
- [10] 彭鹤,易靖茹.我院门诊抗菌药物处方干预前后对比分析[J].中南药学,2012,10(9):713.

* 主管药师,硕士。研究方向:抗感染临床药理学。电话:029-87679574。E-mail:acimilan781114@yahoo.com

(收稿日期:2015-11-04 修回日期:2016-08-30)
(编辑:黄欢)

化脓性脑膜炎是一种威胁患者生命的严重疾病。在美国,该病每年的发病率约为0.000 138%,病死率约为14.3%^[1]。化脓性脑膜炎涉及到重要器官,若不及时治疗极有可能造成严重后果^[2]。由于病原菌耐药性和人体血脑屏障的限制,化脓性脑膜炎患者的抗感染治疗十分棘手。因此,为尽快控制感染,合理选择和使用抗菌药物显得尤为重要^[2-3]。本文从临床药学的角度出发,回顾性分析了临床药师参与的26例化脓性脑膜炎患者的治疗过程,并对其初始抗感染治疗方案效果不佳的原因进行总结和归纳,为协助医师制订和完善化脓性脑膜炎抗感染方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2010年1月—2015年12月我院所有化脓性脑膜炎出院患者的病历。纳入标准:(1)确诊为化脓性脑膜炎者;(2)患者脑脊液标本中检出病原菌;(3)临床药师参与会诊;(4)临床药师介入时间为患者开始初始经验性抗感染治疗后3~4 d或更长时间,且患者的临床症状(如:发热、头痛、颈强直、意识状态)并未改善或改善不明显;(5)检出病原菌对初始抗感染方案中的抗菌药物耐药。排除标准:(1)无明确诊断的脑膜炎患者;(2)诊断为化脓性脑膜炎,但未检出病原菌的患者;(3)混合感染,合并有结核性脑膜炎、病毒性脑膜炎和隐球菌性脑膜炎等非化脓性脑膜炎的患者。本研究共纳入初始抗感染治疗方案效果不佳的化脓性脑膜炎出院患者26例。

1.2 方法

采用回顾性分析方法,参考美国感染性疾病学会(IDSA)指南^[4]和《热病:桑福德抗微生物治疗指南:新译第43版》^[5]对不同年龄和感染途径的化脓性脑膜炎常见病原菌的流行病学统计和相应抗菌药物的选择和使用推荐,对26例化脓性脑膜炎患者的初始抗感染治疗方案进行总结和分析,内容包括:是否覆盖病原菌、抗菌药物选择、剂量和频次、给药途径、联合用药、疗程是否合理等。采用格拉斯哥评分对患者的转归情况进行评价:1分,死亡;2分,植物状态;3分,严重残疾;4分,中度残疾(患者可独立生存但无法工作或上学);5分,轻微或没有残疾^[6]。

2 结果

2.1 会诊病例的基本情况

26例化脓性脑膜炎患者中,男性16例,女性10例;>60岁的老年患者6例,≤14岁的患儿6例;社区获得性脑膜炎患者14例,医院获得性脑膜炎的患者12例。会诊病例的基本情况见表1。

表1 会诊病例的基本情况

Tab 1 Basic information of consultation cases

项目	病例数	比例, %
性别		
男性	16	61.54
女性	10	38.46
年龄		
>60岁	6	23.08
15~60岁	14	53.84
≤14岁	6	23.08
疾病类型		
社区获得性脑膜炎	14	53.85
医院获得性脑膜炎	12	46.15

2.2 会诊病例的病原菌分布

26例化脓性脑膜炎患者的脑脊液标本中均检出病原菌,共26株。其中,检出最多的是革兰氏阳性球菌,共15株,包括肺炎链球菌7株,金黄色葡萄球菌5株,人葡萄球菌、表皮葡萄球菌和托尔豪特链球菌各1株;共检出革兰氏阴性杆菌7株,其中铜绿假单胞菌4株,鲍曼不动杆菌2株,大肠埃希菌1株;共检出革兰氏阳性杆菌4株,均为单核细胞增生性李斯特菌(*Listeria monocytogenes*, Lm)。会诊病例的病原菌分布见表2。

表2 会诊病例的病原菌分布

Tab 2 Distribution of pathogenic bacteria in consultation cases

病原菌	株数	比例, %
革兰氏阳性菌		
肺炎链球菌	7	26.92
金黄色葡萄球菌	5	19.23
人葡萄球菌	1	3.85
表皮葡萄球菌	1	3.85
托尔豪特链球菌	1	3.85
Lm	4	15.38
革兰氏阴性菌		
铜绿假单胞菌	4	15.38
鲍曼不动杆菌	2	7.69
大肠埃希菌	1	3.85
合计	26	100

2.3 初始抗感染治疗方案的主要问题和会诊意见

经分析,造成化脓性脑膜炎初始抗感染治疗方案效果不佳的最常见因素为未覆盖病原菌,共11例(43.21%)。会诊病例初始抗感染治疗方案的主要问题见表3(由于本研究只综合考虑最主要的影响因素,故每份病历仅有1种问题)。

表3 会诊病例初始抗感染方案的主要问题

Tab 3 Main problems of preliminary anti-infection plan in consultation cases

问题类型	例数	比例, %
未覆盖病原菌	11	42.31
剂量和频次不合理	5	19.23
联合用药不合理	3	11.54
药物选择不合理	3	11.54
疗程不合理	2	7.69
给药途径不合理	2	7.69
合计	26	100

根据上述主要问题,临床药师针对性地提出了如下意见:联合其他抗菌药物、调整抗菌药物品种、调整剂量和(或)频次、改变给药途径和继续使用等。临床药师的会诊意见见表4。

表4 临床药师的会诊意见

Tab 4 Consultation advise of clinical pharmacists

会诊意见	例数	比例, %
联合其他抗菌药物	10	38.46
调整抗菌药物品种	7	26.92
调整剂量和(或)频次	5	19.23
改变给药途径	2	7.69
继续使用	2	7.69
合计	26	100

2.4 患者转归

抗感染治疗方案经调整后,26例化脓性脑膜炎患者中有22例病情好转,格拉斯哥评分为5分(轻微或没有残疾);2例

患者4分(中度残疾);1例患者1分(因合并脓毒血症、多脏器功能衰竭等,最终死亡);1例患者因合并结核性脑膜炎转至传染病房继续治疗。

3 讨论

随着临床药师会诊次数的增加,临床药师与医师之间有了更加紧密的交流,特别是在抗感染治疗方面,医师常会主动邀请临床药师参与会诊,共同商讨治疗对策。对于化脓性脑膜炎患者,初始抗菌药物的选择应根据患者年龄、临床症状、疑似病原菌及其耐药性经验性地选用抗菌药物。

3.1 未覆盖病原菌

本研究结果显示,26例化脓性脑膜炎患者初始治疗方案中未覆盖病原菌有11例,占42.31%,且均为社区获得性化脓性脑膜炎患者。其中,7例患者采用头孢曲松单药抗感染治疗,未经验性联合使用万古霉素。这7例患者脑脊液培养出肺炎链球菌,且均对青霉素和头孢菌素类抗菌药物耐药。根据流行病学统计,社区获得性化脓性脑膜炎中最常见的病原菌为肺炎链球菌(43%)^[7]。随着耐青霉素的肺炎链球菌的流行,万古霉素联合第三代头孢菌素类抗菌药物(如头孢曲松、头孢噻肟)已成为经验性治疗社区获得性化脓性脑膜炎的标准治疗方案,相关指南也明确指出经验性治疗社区获得性化脓性脑膜炎时应联合使用万古霉素^[4-5,8]。而医师往往忽视本地区化脓性脑膜炎病原菌分布及肺炎链球菌的耐药情况,只经验性地选用第三代头孢菌素类抗菌药物单药抗感染治疗,是造成初始抗感染效果不佳的主要原因。

26例患者中有4例患者确诊为Lm化脓性脑膜炎,其初始抗感染方案中的抗菌药物均未覆盖该病原菌。Lm虽不常见,但往往可能造成严重后果,病死率约为17%~28%^[6-7]。Lm曾在多个国家爆发流行,感染途径是食用了被污染的食物(如未灭菌的牛奶、受污染的卷心菜等)或由母亲直接垂直传染给胎儿。健康成年人感染Lm脑膜炎的几率较低,该菌的主要易感人群包括老年人、免疫力受损者和新生儿等。我院4例Lm化脓性脑膜炎中,有1例为新生儿,2例为老年人,另1例为免疫力受损患者(嗜酒)。对于Lm易感人群,临床未选用覆盖该菌的抗菌药物是造成其初始抗感染效果不佳的原因^[9]。国外文献报道,医师在治疗Lm易感人群的脑膜炎时,初始治疗方案大多都已覆盖该菌,而国内尚未见相关报道^[9-10]。临床常用的第三代头孢菌素类抗菌药物和万古霉素均对Lm不敏感,IDS指南和《热病:桑福德抗微生物治疗指南:新译第43版》均推荐氨苄西林单药或联合庆大霉素治疗Lm化脓性脑膜炎^[4-5]。因此,对于Lm易感人群化脓性脑膜炎的初始抗感染治疗,应首先考虑使用氨苄西林。

3.2 剂量和频次不合理

为了确保抗菌药物在脑脊液中可达到足够的药物浓度,临床治疗化脓性脑膜炎大多采取最大剂量的治疗原则^[4]。26例患者中,有5例患者是由于抗菌药物剂量和频次不合理所导致的治疗效果不佳。其中,4例患者(成人、儿童各2例)为万古霉素剂量和频次不合理。治疗一般感染(如肺炎、皮肤软组织感染、血流感染等)时,肾功能正常的成年人万古霉素的剂量为1g,q12h,儿童日剂量为40mg/kg,分2~4次静脉滴注,均

可达到较好的效果;但对于化脓性脑膜炎患者而言,仍使用常规剂量的万古霉素则有可能造成抗感染效果不佳^[11]。治疗化脓性脑膜炎时,肾功能正常的成年人万古霉素的剂量可达15mg/kg,q8h^[6,11],儿童可达15mg/kg,q6h^[2,12];同时,临床应密切监测其血药浓度,并根据监测结果来调整万古霉素的使用剂量和频次,使其谷浓度维持在有效血药浓度(15~20μg/ml)范围内^[4-5,11]。这4例患者的初始抗感染方案均采用了常规剂量的万古霉素,其体内血药浓度均未达标。此外,还有1例患者在使用美罗培南时,采用了常规的用法用量。而相关指南推荐,在治疗化脓性脑膜炎时,肾功能正常的成年人美罗培南的剂量应为2g,q8h^[4-5]。

3.3 联合用药和药物选择不合理

26例化脓性脑膜炎患者中,有4例患者检出了多重耐药铜绿假单胞菌,且均为神经外科术后感染。其中,3例患者虽根据药敏试验结果选用了美罗培南或头孢他啶单药抗感染治疗,但效果均不理想。铜绿假单胞菌属于非发酵的革兰氏阴性杆菌,是医院感染的常见致病菌。对于多重耐药铜绿假单胞菌引发的化脓性脑膜炎,现有指南和文献均推荐以敏感的β-内酰胺类抗菌药物为基础的联合治疗方案^[4-5,13-14]。考虑到药物在血脑屏障中的穿透性,临床药师会诊后建议在原有抗感染治疗方案的基础上联合环丙沙星。联合治疗后,患者的病情均明显好转。

对于已检出病原菌的化脓性脑膜炎患者抗菌药物的选择,既要参考药敏试验结果,还需考虑抗菌药物的血脑屏障穿透性。本研究中,有2例患者的脑脊液培养检出耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA),由于其无法耐受万古霉素,故选用了替考拉宁。替考拉宁虽与万古霉素同为糖肽类抗菌药物,但其穿透性不佳,不推荐用以治疗化脓性脑膜炎。根据IDS指南推荐,治疗MRSA化脓性脑膜炎时,若患者不能使用万古霉素,则可选择利奈唑胺或复方磺胺甲噁唑作为替代药物^[4]。这2例患者经临床药师会诊后,换用利奈唑胺,均取得了满意的疗效。

有2例神经外科术后感染的患者使用了头孢曲松+万古霉素的联合治疗方案。神经外科术后发生的脑膜炎,常见的病原菌为革兰氏阴性杆菌、表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌。相对于社区获得性脑膜炎,医院获得性脑膜炎的病原菌以革兰氏阴性杆菌更为常见。因此,临床应经验性地使用头孢他啶、头孢吡肟或美罗培南和万古霉素联合治疗^[4-5]。这2例患者脑脊液培养分别检出铜绿假单胞菌和大肠埃希菌,再加之头孢曲松对革兰氏阴性杆菌的敏感性明显低于头孢他啶、头孢吡肟和美罗培南,故临床药师建议改用以头孢他啶和美罗培南为基础的抗感染方案,获得了满意的疗效。

3.4 疗程不合理

化脓性脑膜炎患者抗感染的疗程更多是根据经验来设定,由于患者病原菌和感染途径的差异,其抗感染治疗的疗程也各不相同。26例患者中,有1例患者为神经外科引流装置引发的革兰氏阴性杆菌感染,对于这类病例通常应在脑脊液培养结果阴性后连续治疗10d,直至换用新的引流装置^[15]。而这例患者在培养阴性后,只继续治疗了2d,其抗感染疗程是明显

不足的。此外,有1例患者为人葡萄球菌脑膜炎,患者经万古霉素治疗10 d后症状明显改善,脑脊液培养阴性后,仍伴有低热,但医师考虑到患者病情好转和万古霉素的毒副作用,停用了万古霉素,结果患者病情出现反复。经临床药师会诊后,建议继续使用万古霉素,患者病情好转后出院。

3.5 给药途径不合理

鲍曼不动杆菌也属于非发酵的革兰氏阴性杆菌,是院内感染的常见病原菌,而鲍曼不动杆菌引起的脑膜炎较为少见。该菌抗感染治疗的基本原则为:应综合考虑感染病原菌的敏感性、感染部位及严重程度、患者病理生理状况和抗菌药物的作用特点^[16]。临床药师会诊的病例中有2例为鲍曼不动杆菌感染引起的脑膜炎。其药敏试验结果显示,鲍曼不动杆菌对头孢他啶、头孢吡肟或美罗培南均耐药,而对头孢哌酮钠舒巴坦钠中介,对阿米卡星敏感。根据药敏试验结果,初始使用了头孢哌酮钠舒巴坦钠+阿米卡星的联合抗感染方案。尽管头孢哌酮不能透过血脑屏障,但舒巴坦在体外对鲍曼不动杆菌具有一定的抑制作用,且该药对血脑屏障的通透性依赖于患者是否发生脑膜炎(静脉给予舒巴坦制剂后,非脑膜炎患者脑脊液中的药物浓度不及血药浓度的1%,而脑膜炎患者脑脊液中的药物浓度则可达血药浓度的33%),因此两者的复合制剂可用于治疗鲍曼不动杆菌(包括对碳青霉烯类抗菌药物耐药的菌株)引发的感染^[17-18]。氨基糖苷类抗菌药物是无法透过血脑屏障的,这类药物通过静脉给药后脑脊液中药物浓度不及血清浓度的1%,所以只能通过脑室内或鞘内给药来达到有效的治疗浓度。这2例患者经鞘内给予阿米卡星、静脉滴注头孢哌酮钠舒巴坦钠后,病情均得到有效控制。

临床药师利用自身专业知识,分析患者病原菌及其耐药情况,通过会诊协助医师调整和完善了化脓性脑膜炎患者的抗感染治疗方案,促进了初始抗感染治疗效果欠佳患者的病情转归。但由于临床药师参与会诊工作还处于初级阶段,其临床思维模式和工作模式尚未完善,因此可供借鉴的抗感染治疗工作经验有限。临床药师在以后的工作中,应积极参与临床会诊,多与医师、患者积极沟通,提供专业的药学干预和服务,及时将在药学服务中获取的信息反馈给临床,为临床科室的实际工作提供有益的经验。

参考文献

[1] Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, *et al.* Bacterial meningitis in the United States, 1998–2007[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(21):2 016.

[2] Le Saux N, Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Guidelines for the management of suspected and confirmed bacterial meningitis in Canadian children older than one month of age[J]. *Paediatr Child Health*, 2014, 19(3):141.

[3] van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, *et al.* Community-acquired bacterial meningitis in adults[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(1):44.

[4] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, *et al.* Practice guidelines for the management of bacterial meningitis[J]. *Clin*

Infect Dis, 2004, 39(9):1 267.

[5] Sanford JP. 热病:桑福德抗微生物治疗指南:新译第43版[M]范洪伟,译.北京:中国协和医科大学出版社, 2013:8–10.

[6] Dzapova O, Rozsypal H, Smiskova D, *et al.* *Listeria monocytogenes* meningitis in adults: the Czech Republic experience[J]. *Biomed Res Int*, 2013, doi: 10.1155/2013/846186.

[7] Castelblanco RL, Lee M, Hasbun R. Epidemiology of bacterial meningitis in the USA from 1997 to 2010: a population-based observational study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(9):813.

[8] Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2010, 23(3):467.

[9] McCollum JT, Cronquist AB, Silk BJ, *et al.* Multistate outbreak of listeriosis associated with cantaloupe[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(10):944.

[10] Amaya-Villar R, García-Cabrera E, Sulleiro-Igual E, *et al.* Three-year multicenter surveillance of community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults[J]. *BMC Infect Dis*, 2010, doi:10.1186/1471-2334-10-324.

[11] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, *et al.* Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(3):285.

[12] Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children [J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(1): 32.

[13] Pai S, Bedford L, Ruramayi R, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* meningitis/ventriculitis in a UK tertiary referral hospital[J]. *QJM*, 2016, 109(2):85.

[14] 周华, 周建英, 俞云松. 多重耐药革兰阴性杆菌感染诊治专家共识解读[J]. *中华内科学杂志*, 2014, 53(12):984.

[15] van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(2):146.

[16] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. *中国医药科学*, 2012, 2(8):3.

[17] Kempf M, Rolain JM. Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options.[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2012, 39(2):105.

[18] Kim BN, Peleg AY, Lodise TP, *et al.* Management of meningitis due to antibiotic-resistant *Acinetobacter*, species [J]. *Lancet Infect Dis*, 2009, 9(4):245.

(收稿日期:2015-12-12 修回日期:2016-08-17)

(编辑:张元媛)