

1 例嗜酒患者化脓性脑膜炎的药学监护

王海涛, 仵文英, 王娜, 刘娜, 余静洁

(西安交通大学第二附属医院药学部, 西安 710004)

摘要 目的 为临床药师参与化脓性脑膜炎治疗提供参考。方法 根据患者生活不良嗜好及临床表现, 临床药师协助医师综合分析脑膜炎可能为单核细胞增生性李斯特菌感染, 并制定个体化抗感染方案。结果 医生采纳药师建议, 患者感染得到有效控制, 治疗 27 d 后康复出院。结论 临床药师通过参与化脓性脑膜炎临床治疗, 针对李斯特菌的治疗提供合理抗感染方案。

关键词 临床药师; 脑膜炎, 化脓性; 李斯特菌

中图分类号 R951; R512.3

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2017)06-0707-02

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.06.028

化脓性脑膜炎发病率为 0.4% ~ 6%, 涉及到身体重要器官, 如不及时治疗, 可能造成严重后果。为尽快控制感染, 应合理选择和使用抗菌药物。抗菌药物的选择, 因每例患者的年龄和自身基本情况的不同而异。临床药师参与临床治疗, 协助医生制定抗感染方案, 提高治疗效果。

1 病例概况

患者, 男, 62 岁, 身高 167 cm, 体质量 64 kg。患者 4 d 前无明显诱因出现轻微头痛, 呈闷痛, 可忍受, 次日头痛加重, 为全头痛, 胀痛明显, 伴发热, 最高体温 39.0 °C, 偶有干咳, 伴恶心、呕吐。自服琥乙酰螺旋霉素(每次 3 粒, 每天 3 次), 症状无明显改善, 遂就诊我院神经内科, 2015 年 3 月 9 日收住入院。体检: 体温 38.6 °C, 脉搏 110 次·min⁻¹, 呼吸 22 次·min⁻¹, 血压 126/91 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。脑 CT 提示: 未见明显异常, 双侧上颌窦、筛窦炎。患者入院后仍有发热、头痛剧烈、血常规指标升高, 考虑颅内感染可能性大。当日 16:00 行腰椎穿刺, 脑脊液浑浊, 压力为 1.833 kPa。当天经验性使用头孢曲松 2.0 g, iv, q12h。2015 年 3 月 9 日脑脊液常规示: 细胞总数 $1.191 \times 10^6 \cdot L^{-1}$; 白细胞计数 $1.124 \times 10^6 \cdot L^{-1}$; 脑脊液生化结果: 蛋白 0.75 g·L⁻¹, 糖 2.91 mmol·L⁻¹, 氯 122.4 mmol·L⁻¹; 抗结核抗体试验为阴性, 新型隐球菌墨汁染色也为阴性。2015 年 3 月 11 日神经内科医师经讨论后认为: 根据脑脊液常规和生化等检查结果, 考虑患者化脓性脑膜炎的可能性大, 可联合万古霉素 1.0 g, 静脉滴注, q12h, 抗感染治疗, 覆盖常见的病原菌。患

者治疗 2 d 后症状无明显改善, 仍有发热、头痛, 遂请临床药师会诊, 调整抗感染方案。

2 临床药师会诊

2.1 会诊分析和建议 2015 年 3 月 12 日脑脊液常规示: 蛋白定性为弱阳性; 细胞总数 $1.048 \times 10^6 \cdot L^{-1}$; 白细胞计数 $1.014 \times 10^6 \cdot L^{-1}$; 脑脊液生化示: 蛋白 0.78 g·L⁻¹, 糖 1.08 mmol·L⁻¹, 氯 111.4 mmol·L⁻¹。临床药师根据检查结果、问诊、分析病例及查阅文献, 认为目前患者临床体征, 脑脊液细胞总数、白细胞计数、蛋白高, 糖低, 氯正常, 化脓性脑膜炎可能性大, 目前治疗效果不理想可能有几个原因, 并建议如下。①目前抗感染方案没有覆盖到引起患者脑膜炎的病原菌。根据《热病》和 IDSA 相关指南^[1-2], 老年人、嗜酒者、有严重基础疾病者有感染单核细胞增生性李斯特菌(*Listeria monocytogenes*, Lm)的高危因素, 需加用氨苄西林覆盖可能病原菌, 所以建议加用氨苄西林 2.0 g, iv, q4h。②流行病学调查显示, 肺炎链球菌对青霉素、第 3 代头孢菌素和其他广谱 β-内酰胺类抗菌药物敏感性降低的比例显著升高。由于药物敏感性改变和抗菌药物在脑脊液中增加达到足够浓度所固有的因素, 经验性治疗化脓性脑膜炎时需联合使用万古霉素, 并且万古霉素谷浓度需达到 15 ~ 20 μg·mL⁻¹。建议监测万古霉素血药浓度, 并根据血药浓度调整万古霉素剂量和频次, 同时监测患者肾功能。③患者为社区获得性脑膜炎, 感染耐药的革兰阴性杆菌, 如: 铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌等可能性较低, 但不能完全排除, 建议再使用头孢曲松 2 ~ 3 d, 如效果不理想可停用头孢曲松, 换用美罗培南 2.0 g, iv, q8h。该药容易引起中枢系统毒副作用, 在使用过程中应密切观察中枢神经系统变化。④目前结核相关检查均为阴性, 脑脊液的相关检查结果均不支持结核感染, 所以结核性脑膜炎可能性较小, 暂不进行抗结核治疗。如上述抗细菌

收稿日期 2016-01-03 修回日期 2016-02-26

作者简介 王海涛(1978-), 男, 陕西安康人, 主管药师, 硕士, 主要从事临床抗感染药物研究。电话: 029-87679574, E-mail: acmilan781114@yahoo.com。

感染方案治疗效果不佳,再考虑抗结核治疗。

2.2 会诊后调整抗感染方案 经临床药师会诊后,临床医师完全采纳临床药师的建议,联合使用氨苄西林。2015年3月13日患者万古霉素血药浓度测得谷浓度 $16.1\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,达到治疗脑膜炎所需的谷浓度,所以不需调整剂量和频次。2015年3月14日脑脊液培养结果回报为Lm,再次请药师会诊。药师认为目前诊断明确,脑脊液培养Lm,应为致病菌,建议从经验治疗转为目标治疗,停用头孢曲松和万古霉素,单用氨苄西林。

2.3 目标治疗后患者转归 采用上述治疗方案后3d,患者体温恢复正常,症状明显改善;10d后脑脊液糖指标恢复正常,20d后脑脊液白细胞计数、分叶核百分比和蛋白恢复正常;2次脑脊液培养未见细菌生长。2015年4月5日患者康复出院。

3 讨论

化脓性脑膜炎是一种严重的、威胁生命的疾病。目前的指南推荐,一旦怀疑或确诊为化脓性脑膜炎,应尽快经验性使用抗菌药物。对于初始抗菌药物的选择是基于最可能引起社区获得性脑膜炎的病原菌,而病原菌则根据患者年龄、嗜好和临床情况会有所不同。待脑脊液培养和药敏结果出来后,则可以由经验治疗转为针对性治疗。

由于该患者为老年人,有每日饮酒的习惯。酒精损害健康并且可降低身体免疫力,增加嗜酒者对一些感染性疾病的敏感性,特别是化脓性脑膜炎。有文献报道嗜酒患者社区获得性脑膜炎病原菌前两位是肺炎链球菌和Lm^[3],而老年人则为肺炎链球菌、脑膜炎球菌和Lm^[4]。根据该患者临床症状、脑脊液生化和常规,初步诊断为化脓性脑膜炎,初始治疗方案治疗效果欠佳,请临床药师会诊。临床药师经过分析、讨论、查阅文献,建议使用氨苄西林覆盖可能病原菌、监测万古霉素血药浓度和必要时调整抗菌药物。患者的脑脊液生化、常规和培养结果明确该例患者为Lm脑膜炎。

Lm是一种革兰阳性、无芽孢杆菌,可在 $-4\sim 50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 环境生长。广泛分布在植物、土壤和水面上,也存在于绿饲料、生活污水、屠宰场垃圾、人和动物的粪便中^[5]。目前研究表明只有Lm对人类是致病菌。尽管这个经食物传播的细菌所导致的疾病并不常见,但往往有严重的后果,病死率约为17%^[6]。Lm在多个国家曾爆发流行,感染途径是食用污染的食物,如:未灭菌的牛奶、污染的卷心菜等,或者是由母亲直接垂直

传染。

健康成年人感染Lm脑膜炎概率较低,它的主要易患人群包括老年人、嗜酒者、新生儿等。临床医生在治疗社区获得性脑膜炎时,对于一些特殊病人,如老年人、嗜酒者等往往没有选择针对李斯特菌的抗菌药物,而常用来治疗化脓性脑膜炎的第3代头孢菌素(头孢曲松、头孢噻肟、头孢他啶)以及万古霉素均对Lm不敏感。IDSA(2004)指南和《热病》(43版)均推荐氨苄西林联合或不联合庆大霉素来治疗Lm脑膜炎^[1-2]。如果患者对氨苄西林过敏,可考虑使用复方磺胺甲噁唑作为替代药物。该患者为嗜酒的老年化脓性脑膜炎,经验性治疗时,没有覆盖可能的病原菌Lm,而选择经验治疗药物头孢曲松联合万古霉素,导致治疗效果不佳。临床药师会诊后根据患者病情、年龄、不良嗜好等基本情况,推荐加用氨苄西林。患者确诊为Lm脑膜炎后,停用其他抗菌药物,单用氨苄西林治疗。氨苄西林为广谱的半合成青霉素,为时间依赖型抗生素,半衰期小于1h,可透过炎性血脑屏障,为了使氨苄西林既能在脑脊液达到有效浓度,又能维持 $T>\text{MIC}$,所以推荐剂量和频次为 2.0 g, iv, q4h 。Lm脑膜炎一般抗感染治疗疗程至少为21d,该患者治疗27d后康复出院。

在本案例中,临床药师运用专业知识,以抗菌药物合理选择为切入点,参与临床治疗方案的制订,提高患者治疗效果和临床抗菌药物合理应用。

参考文献

- [1] SANFORD J P, 范洪伟. 热病:《桑福德抗微生物治疗指南》[M]. 43版. 北京:中国协和医科大学出版社,2013: 8-10.
- [2] TUNKEL A R, HARTMAN B J, KAPLAN S L, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis[J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(9): 1267-1284.
- [3] WEISFELT M, DE G J, VAN D E A, et al. Community-acquired bacterial meningitis in alcoholic patients[J]. PLoS One, 2010, 5(2): e9102.
- [4] MARTIJN W, DIEDERIK V D B, LODEWI S, et al. Community-acquired bacterial meningitis in older people[J]. J Am Geriatr Soc, 2006, 54(10): 1500-1507.
- [5] FARBER J M, PETERKIN P I. *Listeria monocytogenes*, a food-borne pathogen[J]. Microbiol Rev, 1991, 55(4): 752.
- [6] MCCOLLUM J T, CRONQUIST A B, SILK B J, et al. Multistate outbreak of listeriosis associated with cantaloupe[J]. N Engl J Med, 2013, 369(10): 15791-15800.