

. 经验介绍 .

大剂量万古霉素治疗颅脑术后颅内感染的疗效

尹立山 刘佰运 缪国专 姜林 谢森 韩轶鹏

【摘要】目的 探讨大剂量万古霉素治疗颅脑术后颅内感染的疗效。方法 回顾性分析 6 例颅脑术后颅内感染的临床资料, 均给予大剂量万古霉素治疗(1 g, 静脉滴注, 持续 2.5 h, 1 次/8 h)。结果 6 例均治愈, 治疗周期为 6~26 d, 平均为 14.66 d。6 例均未出现肾功能损害和红细胞综合征; 但 2 例出现轻度白细胞减少症, 血白细胞计数分别为 $2.72 \times 10^9/L$ 、 $3.18 \times 10^9/L$ 。结论 万古霉素以上述方案治疗颅脑术后颅内感染的效果良好、用药安全。

【关键词】颅脑损伤; 颅内感染; 万古霉素; 疗效

【文章编号】1009-153X(2018)05-0352-02 【文献标志码】B 【中国图书资料分类号】R 651.1⁺1; R 619⁺.3

颅内感染是颅脑术后的一种常见并发症, 多发生在术后 3~7 d, 发生率在 0.3%~8.9%^[1], 常见致病菌是葡萄球菌^[2], 早期有效的治疗是改善预后的关键^[3]。虽然万古霉素对葡萄球菌的杀菌效果显著, 是颅脑术后颅内感染经验性治疗的首选^[4-5], 但临床上, 时常出现起效慢或病情迁延难愈的现象。2015 年 1 月 1 日至 2016 年 5 月 31 日采用大剂量万古霉素治疗颅脑术后颅内感染 6 例, 取得良好疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 6 例中, 男 3 例, 女 3 例; 年龄 42~66 岁, 平均 55.5 岁。颅内感染发生在术后 2~12 d, 平均为 5.5 d。

1.2 颅内感染诊断标准 体温大于 38.5 ℃; 脑脊液白细胞计数大于 $500 \times 10^6/L$ 。同时可能伴有下列条件: 脑脊液培养结果阳性; 脑脊液蛋白浓度升高、糖浓度降低、氯离子浓度降低; 脑膜刺激征阳性。

1.3 治疗方法

病例 1: 确诊后立即给予万古霉素(1 g, 静脉滴注, 持续 2.5 h, 1 次/8 h)和比阿培南(0.3 g, 静脉滴注, 1 次/8 h)抗感染治疗。第 8 天停用比阿培南; 第 9 天调整万古霉素至 1 次/12 h, 第 14 天停用万古霉素; 第 19 天未见颅内感染反复后出院。

病例 2: 确诊后立即给予万古霉素(1 g, 静脉滴注, 持续 2.5 h, 1 次/8 h)抗感染治疗。第 21 天后加用

利奈唑胺(0.6 g, 静脉滴注, 1 次/12 h), 第 27 天停用利奈唑胺。第 44 天未见颅内感染反复后出院。

病例 3: 确诊后立即给予万古霉素(1 g, 静脉滴注, 持续 2.5 h, 1 次/8 h)抗感染治疗, 第 9 天停用万古霉素, 第 12 天未见颅内感染反复后出院。

病例 4: 确诊后立即给予万古霉素(1 g, 静脉滴注, 持续 2.5 h, 1 次/8 h)抗感染治疗, 第 6 天调整万古霉素至 1 次/12 h, 第 8 天停用万古霉素, 第 11 天未见颅内感染反复后出院。

病例 5: 确诊后立即给予万古霉素(500 mg, 静脉滴注, 1 次/8 h)抗感染治疗, 第 4 天联用美罗培南(1 g, 静脉滴注, 1 次/8 h); 第 8 天调整抗感染方案为万古霉素(1 g, 静脉滴注, 持续 2.5 h, 1 次/8 h)+美罗培南(2 g, 静脉滴注, 1 次/8 h); 第 21 天停用万古霉素和美罗培南, 第 29 天未见颅内感染反复后出院。

病例 6: 确诊后立即给予万古霉素(500 mg, 静脉滴注, 1 次/8 h)抗感染治疗, 第 3 天调整万古霉素(500 mg, 静脉滴注, 1 次/6 h); 第 9 天调整万古霉素(500 mg, 静脉滴注, 1 次/8 h); 第 13 天停用万古霉素。第 20 天, 颅内感染复发, 立即给予万古霉素(500 mg, 静脉滴注, 1 次/6 h)治疗; 第 24 天加用利奈唑胺(0.6 g, 静脉滴注, 1 次/12 h); 第 31 天万古霉素调整剂量(500 mg, 静脉滴注, 1 次/6 h), 第 35 天万古霉素又调整剂量(1 g, 静脉滴注, 持续 2.5 h, 1 次/8 h), 第 54 天再次停用万古霉素, 第 66 天未见颅内感染反复后出院。

2 结果

6 例均治愈, 治疗周期为 6~26 d, 平均为 14.66 d。6 例均未出现肾功能损害和红细胞综合征; 但 2 例出现轻度白细胞减少症, 血白细胞计数分别为 $2.72 \times$

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2018.05.017

作者单位: 1100039 北京, 中国人民武装警察部队总医院神经创伤外科(尹立山、缪国专、姜林、谢森、韩轶鹏); 100050 北京, 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科(刘佰运)

通讯作者: 韩轶鹏, E-mail: hanyipeng79@163.com

10⁹/L、3.18×10⁹/L。

3 讨论

万古霉素的抗菌疗效与给药间隔内大于最小抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)的时间有关,最佳杀菌浓度为4~5倍MIC^[6]。但是万古霉素的分子量较大,脑脊液的药物浓度明显低于血液浓度,所以为提高脑脊液药物浓度、改善颅内感染的临床疗效,有学者建议万古霉素初始负荷剂量为25~30 mg/kg^[7],推荐血药谷浓度应维持在15~20 mg/L^[8],血药谷浓度低于10 mg/L时有发生细菌耐药的风险^[9]。根据万古霉素的药代动力数,以1 g万古霉素静脉滴注1 h,3 h后平均血清药物浓度已低于20 mg/L,6 h后平均血清药物浓度已低于10 mg/L;以500 mg万古霉素静脉滴注1 h,3 h后平均血清药物浓度已低于10 mg/L。我们根据《美国万古霉素用药指南(2009版)》以及文献[9, 10]报道的经验,制定“万古霉素1 g 静脉滴注,持续2.5 h,1次/8 h”的治疗方案。本文病例3和病例4脑脊液白细胞计数降至100×10⁶/L以下的抗感染时间分别为3、6 d。这个方案治疗颅脑术后颅内感染起效快、效果良好。

病例2应用万古霉素(1 g, 静脉滴注,持续2.5 h, 1次/8 h)21 d后脑脊液白细胞计数降至70×10⁶/L;随后加用利奈唑胺(0.6 g, 静脉滴注,1次/12 h),脑脊液白细胞未见进一步下降,但病人临床症状逐渐缓解。耐万古霉素病原菌引起的颅内感染十分罕见^[11],因此我们推断万古霉素对该病人可能依然有效,可能是病人肥胖,所以“万古霉素3 g/d”对其依然是剂量不足。因此,对体重过重病人,按体重计算用药剂量可能更加科学合理。

万古霉素的主要副作用是肾功能损害和红人综合征。根据文献报道,万古霉素≤4 g/d的用药剂量并不增加其肾毒性的发生几率,对肾功能正常的病人是安全的;小于10 mg/min的输注速率可有效避免红人综合征的发生^[10]。本文6例均未出现肾功能损害和红人综合征,但病例2和病例6出现轻度白细胞减少,在停药后均恢复正常。他们接受万古霉素治疗时间较长。因此,血白细胞减少除可能与长期应用高级别抗生素有关,而与万古霉素用药剂量无关。但是本文样本量太小,所以为确保用药安全,我们建议,按本文方案应用万古霉素时,需定期复查血常规及肾功能,密切观察皮肤粘膜色泽变化。

总之,本文方案应用万古霉素治疗颅脑术后颅

内感染有效、安全。

【参考文献】

[1] Chen C, Zhang B, Yu S, *et al.* The incidence and risk factors of meningitis after major craniotomy in China: a retrospective cohort study [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e101961.

[2] De Bels D, Korinek AM, Bismuth R, *et al.* Empirical treatment of adult postsurgical nosocomial meningitis [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2002, 144(10): 989-995.

[3] Proulx N, Frechette D, Toye B, *et al.* Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis [J]. *QJM*, 2005, 98(4): 291-298.

[4] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, *et al.* Practice guidelines for the management of bacterial meningitis [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(9): 1267-1284.

[5] Carey L. What are the current guidelines and rationale for vancomycin monitoring [J]? *JAAPA*, 2015, 28(10): 19-20.

[6] Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin [J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42 (Suppl 1): S35-39.

[7] Ye ZK, Li C, Zhai D. Guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99044.

[8] van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(2): 146-154.

[9] Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, *et al.* Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists [J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(3): 325-327.

[10] Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, *et al.* Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(4): 1330-1336.

[11] Scapellato PG, Ormazabal C, Scapellato JL, *et al.* Meningitis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* successfully treated with combined intravenous and intraventricular chloramphenicol [J]. *J Clin Microbiol*, 2005, 43(7): 3578-3579.

(2016-10-23 收稿, 2017-11-28 修回)