

不同碳青霉烯类药物致同一患者抽搐发作 1 例

曾丽娟¹, 卜一珊^{2*} (1.天津市海河医院, 天津 300350; 2.天津市第一中心医院, 天津 300192)

中图分类号: R994.11

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)09-1215-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.09.030

1 病例简介

患者女性, 91 岁, 2 年前因大面积脑梗塞入天津市第一中心医院治疗, 后因肺感染、呼吸衰竭转入 ICU。入科后给予气管切开、呼吸机辅助通气、抗感染、改善脑代谢、控制血糖等治疗。后患者脱机困难, 长期机械通气支持治疗, 长期保留尿管状态。维持治疗药物主要包括地高辛片、吡格列酮片、尿毒清颗粒、注射用埃索美拉唑钠、注射用乌司他丁、盐酸氨溴索注射液等。患者既往“高血压”病史 10 余年, “脑梗死”病史 10 余年, “冠心病、心房纤颤、心功能不全”病史多年, “糖尿病”病史 4 年, “甲状腺功能减低”病史半年, “痴呆”病史 10 余年。住院期间反复肺部、泌尿系统感染。

2013 年 1 月患者再次出现肺部感染。根据患者培养、药敏结果及肾功能情况, 选用亚胺培南/西司他丁钠(默沙东公司, 亚胺培南 500 mg 和西司他丁 500 mg)1 g+5%葡萄糖注射液 100 mL, 输液泵静滴 3 h, q12h 抗感染治疗。用药第 4 日, 亚胺培南西司他丁钠输注结束后, 患者出现颜面、四肢抽搐。予地西洋 5 mg 静脉注射后好转, 后予丙戊酸钠 200 mg, q8h 静脉泵入控制抽搐, 并停用亚胺培南/西司他丁钠, 选用头孢哌酮舒巴坦钠(辉瑞公司, 头孢哌酮 0.5 g 和舒巴坦 0.5 g)1 g+0.9%氯化钠注射液 100 mL, 输液泵静滴 60 min, q12h 抗感染治疗, 用药 10 d 后, 病情好转停药, 未再发生抽搐现象。

2015 年 10 月再次因痰培养结果为奇异变形杆菌, ESBL 阳性; 尿培养: 大肠埃希氏菌, ESBL 阳性(菌落计数 $>10^5$ cfu·mL⁻¹)。药敏结果: 仅哌拉西林他唑巴坦、阿米卡星、亚胺培南、美罗培南敏感。考虑患者高龄, 肾功能不全, 拟应用注射用哌拉西林舒巴坦钠, 但皮试阳性。根据药敏及肾功能情况, 并避免诱导产生耐药的非发酵菌,

最终选择厄他培南(默沙东公司, 1.0 g)1 g+0.9%氯化钠注射液 100 mL, 输液泵静滴 60 min, qd 抗感染治疗。给药后第 7 日, 于给药前突发颜面, 四肢抽搐, 予以地西洋 5 mg 静脉注射后好转, 停用厄他培南, 选用美罗培南(住友制药, 0.5 g)1 g+5%葡萄糖注射液 100 mL, 输液泵静滴 60 min, q12h 抗感染治疗 7 d 后, 病情好转停药, 未再发生抽搐现象。

2015 年 12 月患者发热, 白细胞升高, 尿液浑浊, 有絮状物沉淀, 考虑泌尿系统感染, 给予膀胱冲洗, 并拔除旧尿管, 新下尿管后取培养, 结果回报: 大肠埃希菌(菌落计数 $>10^5$ cfu·mL⁻¹), ESBL 阳性, 仅亚胺培南、美罗培南敏感。根据药敏及肾功能给予美罗培南(住友制药, 0.5 g)1 g+5%葡萄糖注射液 100 mL, 输液泵静滴 60 min, q12h 抗感染治疗。用药 10 d 后, 病情好转停药, 未出现不良反应。

2 分析与讨论

2.1 患者药物不良反应评价

该患者首次肺部感染, 根据培养, 药敏选用亚胺培南西司他丁钠是合理的。在第 2 次因感染需选择碳青霉烯类药物时, 根据患者肾功能, 选择了不需要调整剂量的厄他培南, 未选择美罗培南, 避免产生耐药的非发酵菌。该患者在应用亚胺培南西司他丁钠和厄他培南后出现突发抽搐, 药物使用与不良反应间均存在明显的时间关联。经 CT 检查排除原有疾病所致。其他治疗药物在出现不良反应前后未进行调整, 排除其他药物的可能。抽搐及癫痫发作是亚胺培南西司他丁钠和厄他培南说明书中记载的不良反应, 停药后患者均未再发生抽搐现象。通过以上信息可以判定, 2 次抽搐发作很可能与亚胺培南西司他丁钠和厄他培南相关。

作者简介: 曾丽娟, 女, 硕士, 主管药师 Tel: 18722495542
主任药师 Tel: 13821154640 E-mail: buyishan@sina.com

E-mail: zljuan19851119@163.com *通信作者: 卜一珊, 女, 硕士,

2.2 不同种类碳青霉烯类药物致中枢神经系统不良反应(central nervous system-adverse drug reaction, CNS-ADR)的机制及比较

碳青霉烯类药物引起 CNS-ADR 的可能原因, 主要由于其阻止 γ -氨基丁酸(γ -Aminobutyric Acid, γ -GABA)与受体的结合, 从而干扰 γ -GABA 的神经抑制作用, 导致癫痫发生的危险性增高。目前国内上市碳青霉烯类药物有亚胺培南、美罗培南、厄他培南、帕尼培南、法罗培南。有报道此类药物中亚胺培南与癫痫的相关性较高, 而多尼培南、美罗培南、厄他培南和比阿培南与癫痫的相关性较低。美罗培南由于 C2 位代以碱性弱的二甲基氨基甲酰吡咯烷侧链, 减轻了 CNS 毒性, 且与 γ -GABA 亲和力远较亚胺培南低, 故癫痫等 CNS-ADR 发生率亦较低。研究发现, 对于肾功能损伤和老年患者, 美罗培南致癫痫的发病率较低。

2.3 碳青霉烯类中枢神经系统(CNS-ADR)不良反应应对措施

现国内外陆续有碳青霉烯类药物致 CNS-ADR 的报道, 但未见同一患者使用不同种类的碳青霉烯类药物致 CNS-ADR 的报道。

该患者先后应用亚胺培南和厄他培南, 均出现 CNS-ADR, 而使用美罗培南 2 次均未出现上述不良反应, 提示在肾功能不全患者使用此类药物时, 可能美罗培南的安全性更高, 与 Cunhan BA 等报道的在肾功能损伤和老年患者, 美罗培南致癫痫的发病率较低观点一致。对于具有发生碳青霉烯类药物 CNS-ADR 高危因素的患者, 高龄, 肾功能不全, 接受机械通气治疗, 合并中枢神经系统基础疾病等, 在必须选择此类药物治疗时, 临床药师应协助医师谨慎的选择药物及剂量, 告知护士控制滴速, 对于合并肾功能不全的患者可优先选择美罗培南, 并根据药品说明书调整剂量。对于老年患者在使用厄他培南时即使肾功能正常, 仍需根据实际情况调整剂量。与丙戊酸钠、高剂量茶碱、非甾体抗炎药、丙磺舒同时服用时, 癫痫发生率增加。

总之, 应用碳青霉烯类药物时, 应考虑其神经毒性, 尤其对于中枢神经系统基础病变、肾功能不全、老年人, 合并用药较多患者, 更应谨慎用药, 实施个体化用药, 严密监护。

收稿日期: 2016-03-26

《中国现代应用药学》杂志 2017 年征订启事

《中国现代应用药学》创刊于 1984 年, 是由中国药学会主办, 中国科协主管, 国内外公开发行的国家级综合性药学科期刊。本刊为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), 中国科学引文数据库入选期刊, 并被美国《化学文摘》(CA)、《国际药学文摘》(IPA)、《剑桥科学文摘(自然科学)》(SCA)、《乌利希期刊指南》(Ulrich PD)、《日本科学技术振兴机构中国文献数据库》(JST)等国际重要检索系统收录。

本刊栏目涵盖面广, 设有专家论点、论著、综述、药事管理、临床、药物警戒, 论著包含药理、中药与天然药、药剂、药物化学、药物分析与检验、医院药学等相关内容, 能全方位、多角度地反映国内药学领域的最新进展, 是国内广大医药工作者发表科研成果、交流信息、更新知识的重要学术平台, 也是发布药品及相关领域产品广告的重点专业期刊媒体。

本刊为月刊, 每月 28 日出刊, 大 16 开本, 铜版纸精美印刷, 每期订价 40.00 元, 全年 480.00 元, 国内统一刊号: CN 33-1210/R, 国际标准出版物编号: ISSN 1007-7693, 国内邮发代号: 32-67, 国外发行: 中国国际图书贸易总公司, 国外发行代号: M4698, 欢迎广大读者向本刊编辑部或当地邮局订阅。

编辑部地址: 杭州市西湖区莫干山路 425 号瑞祺大厦 1212 室, 邮编: 310012, 电话: 0571-87297398, 传真: 0571-87245805, E-mail: xdyd@chinajournal.net.cn, 网址: <http://www.chinjmap.com>。