

左氧氟沙星、亚胺培南 / 西司他汀钠诱发 1 例老年患者癫痫发作

林朝晖^{1,2} 易湛苗¹ 赵荣生¹

1 北京大学第三医院药剂科 (北京 100191)

2 国家电网有限公司北京电力医院药剂科 (北京 100073)

【关键词】左氧氟沙星; 亚胺培南 / 西司他汀钠; 癫痫发作; 老年患者

【中图分类号】R742.1

【文献标志码】A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.01.0012

1 病例资料

患者女性, 78 岁, 三个月前因“脑出血”收入我院神经内科, 病情缓解后转入老年内科。2013-09-05 患者出现反复“恶心、呕吐, 伴反复发热”, 为求进一步诊治由老年内科转入神经内科。患者高血压 12 年, 脑梗死 10 年, 真性红细胞增多症 10 年, 转入神经内科 50d 前左下肢静脉血栓形成, 一个半月前出现消化道出血。否认有癫痫病史及癫痫家族史。青霉素皮试阳性。入院查体: T 36.5℃, P 75 次/min, R 20 次/min, Bp 110/70 mmHg, 体质指数 (BMI) 16.5, 双肺呼吸音轻, 未闻及干湿性啰音。血常规检查示: 白细胞 $12.60 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 0.831, 入院后诊断为: (1) 脑出血; (2) 肺部感染; (3) 高血压 3 级, 危象; (4) 真性红细胞增多症; (5) 骨质疏松伴有病理性骨折; (6) 静脉血栓形成; (7) 陈旧性脑梗死; (8) 低钾血症; (9) 动脉粥样硬化 (双下肢)。因患者在老年内科考虑真菌感染, 转入后继续给予氟康唑胶囊 (300mg, qd, 口服) 治疗。

9 月 16 日患者开始发热, 体温 38.8℃, 出现流涕、咳嗽等症状, 急查血常规示: 白细胞 $15.90 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 0.800, 胸片示双肺纹理增粗。呼吸科会诊考虑“肺炎, 细菌感染可能性大”, 使用左氧氟沙星注射液 (0.5g 静脉滴注 qd) 治疗, 缓慢静脉滴注 6min 后患者

输液部位出现皮肤发红, 沿血管走行分布, 予停药。半小时后换用注射用亚胺培南 / 西司他汀钠 (0.5g 静脉滴注 qd) 治疗, 输液 2h 后, 患者突发牙关紧闭、双眼上翻、四肢抖动, 持续 2min 后自行缓解。心电监测示心率每分钟 110 次, 血氧饱和度 96%, 呼吸每分钟 18 次, 血压 142/93 mmHg, 血糖 5.4 mmol/L。考虑为“癫痫发作”, 给予患者吸氧、心电监护, 苯巴比妥钠注射液 (0.2g im) 治疗。复查头颅 CT 与入院时比较无区别。停用亚胺培南西司他汀钠, 9 月 17 日换用注射用拉氧头孢钠 (2g 静脉滴注, bid) 抗感染治疗, 患者未再有癫痫发作。

2 讨论

本例患者在输注亚胺培南 / 西司他汀钠 2h 后出现癫痫发作, 复查头颅 CT 排除肿瘤、新发脑梗死等其他导致癫痫发作的原因。患者同时应用的药物有羟基脲片 (0.5g 口服 bid)、螺内酯片 (20mg 口服 qd)、大扶康胶囊 (300mg 口服 qd)、注射用糜蛋白酶 (4000IU 肌肉注射 qd), 这些药物引起癫痫发作的报道少见, 且在停用亚胺培南 / 西司他汀钠后这些药物继续应用, 患者未再有癫痫发作。随访 1 个月, 患者亦未出现类似症状。Naranjo 评分为 5 分, 为“很可能”, 因此考虑为亚胺培南 / 西司他汀钠诱发的癫痫发作。

但患者在使用亚胺培南 / 西司他汀钠前曾输注左氧氟沙星注射液 (0.5g 静脉滴注 qd), 虽然只输注了 6min, 按当时护士记录滴注速度计算输入体内剂量仅为 33 mg, 但左氧氟沙星亦有诱发癫痫发作的报道。发生的原因可能为喹诺酮类药物与 γ -氨基丁酸 (GABA) 受体结合时, 可阻断 GABA 受体与天然配体的连接, 造成中枢神经兴奋性增高^[1], 诱发癫痫。左氧氟沙星平均期末血浆清除半衰期为 6~8h, 1h 不能在体内完全清除。因此是否为左氧氟沙星引起的不良反应亦不可排除。据王志宏等^[2]的 296 例左氧氟沙星不良反应分析, 其发生不良反应时间最早在用药 1min 内, 最迟在用药 2 个月后。Naranjo 评分为 5 分, 为“很可能”。

注射用亚胺培南 / 西司他汀钠为碳青霉烯类复方抗菌药物, 其组成为亚胺培南 500mg 和西司他汀钠 500 mg。研究表明, 亚胺培南诱发癫痫发作的机制是多方面的, 其中可能的机制为药物通过阻断 GABA_A 受体、对 α -氨基-3-羧基-5-甲基异唑-4-丙酸 (AMPA) 和 N-甲基-D-天冬氨酸受体复合物的作用, 降低其对癫痫放电的抑制作用^[3]。亚胺培南 / 西司他汀钠主要经肾排泄, 在低氧血症、细菌毒素^[4]及药物肾毒性等多种因素影响下皆可以降低药物在体内的清除, 从而使药物在体内蓄积, 增加药物的不良反应。

检索中国期刊全文数据库 (2002-2013 年) 未检索到有关亚胺培南 / 西司他汀钠与左氧氟沙星注射液联用诱发癫痫的报道。如果是因为联用诱发的癫痫, 可否考虑为二者皆可阻断 GABA 受体与其他受体复合物的作用, 因此二者联用增加癫痫发作的可能。因当时停用左氧氟沙星的原因是脉管炎, 且患者无癫痫病史, 因此在选择亚胺培南 / 西司他汀钠过程中未考虑到癫痫发作的可能。

目前国内报告的左氧氟沙星和亚胺培南 / 西司他汀钠引起的神经系统不良反应日渐增多, 检索中国期刊全文数据库 (2002-2013 年), 共检索到亚胺培南 / 西司他汀钠引起癫痫不良反应的相关文献共 14 篇, 其中汇总分析中有 2

篇对年龄因素进行分析, 袁进等^[5]据国内期刊数据库搜索到 28 例该药诱发癫痫报道, 年龄 60 岁以上 25 例; 徐朝江等^[6]搜集到其院引起该药诱发癫痫 5 例, 年龄均大于 70 岁。检索左氧氟沙星引起癫痫不良反应文献 13 篇, 其中对年龄因素进行分析有 1 篇, 何锦妍等^[7]左氧氟沙星诱发癫痫样发作 27 例分析中, 大于 60 岁患者达到 44.44%。年龄与不良反应的发生呈现一定的相关性, 可能与老年人肾血流量降低、肾功能减退相关。另外, 有研究表明, 低体重和高龄是亚胺培南诱发癫痫发作的危险因素^[8]。

该患者因年龄偏大、疾病多, 肌酐清除率 67.2 mL/min, 虽然给药剂量已经调整为 0.5g 静脉滴注, 且输注速度较慢, 但该患者还是出现了癫痫发作的不良反应。考虑原因为该患者高龄、低体重、轻度肾功能损害, 既往有脑梗死和脑出血病史, 且联用了左氧氟沙星注射液。

随着用药人数的增多, 左氧氟沙星与亚胺培南 / 西司他汀钠引起的癫痫发作不良反应报道日渐增多, 其不良反应的作用机制亦在不断探讨中。在用药过程中应仔细询问患者的既往病史、既往用药史、过敏史, 检查肝肾功能, 对存在危险因素的患者尽量采用个体化给药方案, 以防药物体内蓄积发生不良反应, 并且密切观察。

【参考文献】

- [1] 戴自英. 实用抗感染治疗学 [M]. 人民卫生出版社, 2004:81, 306.
- [2] 王志宏, 张伟伟, 封宇飞, 等. 左氧氟沙星 296 例不良反应文献分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2011, 2(8):430-433.
- [3] Koppel BS, Hauser WA, Politis C, et al. Seizures in the critically ill: the role of imipenem [J]. Epilepsia. 2001, 42(12):1590-1593.
- [4] 乔薇, 李一鸣, 沈美玲, 等. 亚胺培南 / 西司他汀钠致老年患者痫样发作 [J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12(5):353-354.
- [5] 袁进, 赵树进. 亚胺培南 / 西司他汀诱发癫痫 28 例文献分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2007, 16(3):165-167.
- [6] 徐朝江. 亚胺培南 / 西司他汀诱发癫痫 5 例 [J]. 药物导报, 2012, 31(10):1384-1386.
- [7] 何锦妍, 朱斌. 左氧氟沙星诱发癫痫样发作 27 例分析 [J]. 现代医院, 2011, 11(9):48-49.
- [8] Hoffman J, Trimble J, Brophy GM. Safety of imipenem/cilastatin in neurocritical care patients [J]. Neurocrit Care, 2009, 10(3):403-407.