

- [2] Papaioannou M G, Marinaki S, Pappas M, et al. Pharmacokinetics of teicoplanin in patients undergoing chronic haemodialysis[J]. Int J Antimicrob Agents, 2002, 19(3):233-236.
- [3] Subherwal S, Bach R G, Chen A Y, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE(Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score[J]. Circulation, 2009, 119(14):1873-1882.
- [4] 郑波, 唐伟, 陈明, 等. 尿路感染诊断与治疗中国专家共识(2015版)[J]. 中华泌尿外科杂志, 2015, 36(4):241-244.
- [5] Wen M J, Sung C C, Chau T, et al. Acute prolonged neurotoxicity associated with recommended doses of ertapenem in 2 patients with advanced renal failure[J]. Clin Nephrol, 2013, 80(6):474-478.
- [6] Burkhardt O, Hafer C, Langhoff A, et al. Pharmacokinetics of ertapenem in critically ill patients with acute renal failure undergoing extended daily dialysis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(1):267-271.
- [7] Hammond M L. Ertapenem: a Group 1 carbapenem with distinct antibacterial and pharmacological properties[J]. J Antimicrob Chemother, 2004, 53 (Suppl 2):ii7-9.
- [8] Apodaca K, Baker J, Bin-Bilal H, et al. Ertapenem-Induced Delirium: A Case Report and Literature Review[J]. Psychosomatics, 2015, 56(5):561-566.
- [9] Lee K H, Ueng Y F, Wu C W, et al. The recommended dose of ertapenem poses a potential risk for central nervous system toxicity in haemodialysis patients - case reports and literature reviews[J]. J Clin Pharm Ther, 2015, 40(2):240-244.
- [10] Nicholls P J. Neurotoxicity of penicillin[J]. J Antimicrob Chemother, 1980, 6(2):161-165.
- [11] Chow K M, Szeto C C, Hui A C, et al. Mechanisms of antibiotic neurotoxicity in renal failure[J]. Int J Antimicrob Agents, 2004, 23(3):213-217.
- [12] Duquaine S, Kitchell E, Tate T, et al. Central nervous system toxicity associated with ertapenem use[J]. Ann Pharmacother, 2011, 45(1):e6.
- [13] Kuchinskas S, Reger C. Tactile hallucinations as a side effect of ertapenem on an acute rehabilitation floor[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2006, 85(3):267.
- [14] Kong V, Beckert L, Awunor-Renner C. A case of beta lactam-induced visual hallucination[J]. N Z Med J, 2009, 122(1298):76-77.
- [15] Shea Y F, Mok M Y, Cheng K C, et al. Delayed recovery from ertapenem induced encephalopathy: case-report and a possible mechanism[J]. Int J Clin Pharm, 2013, 35(4):535-537.
- [16] Slaker R A, Danielson B. Neurotoxicity associated with ceftazidime therapy in geriatric patients with renal dysfunction[J]. Pharmacotherapy, 1991, 11(4): 351-352.
- [17] 向春红, 李群. 慢性肾功能衰竭患者使用头孢菌素致中枢神经系统不良反应病例分析[J]. 中南药学, 2014, 12(5):493-495.
- [18] 刘双信, 史伟, 何思敏, 等. 头孢他啶致慢性肾衰竭维持性透析患者中枢神经系统损害[J]. 中国血液净化, 2010, 9(4):186-189.
- [19] 韩亚荣, 周红丽, 蒋数一, 等. 慢性肾衰竭并发抗生素脑病诊治分析[J]. 中国全科医学, 2012, 15(58):1625-1626.
- [20] 抗菌药物临床应用指导原则(2014版)[S]2014, 7-11.

## 疑似氨氯地平致全身不自主扭动 1 例

杨九一, 顾健\*

(北京大学人民医院, 北京 100044)

**【摘要】** 目的: 查找临床 1 例患者全身不自主扭动的原因。方法: 分析患者病情和所用药物, 对药物相互作用进行分析, 结合药物使用变化和患者病情变化进行综合分析。结果: 该患者出现的全身及四肢的不自主扭动的情况可能与氨氯地平的剂量大有关。结论: 在使用氨氯地平的中老年患者中, 如果每日用量为 10 mg qd 甚至更高, 并且合并使用其他可能影响氨氯地平代谢的药物如茶碱类制剂时, 应该加强注意, 尽量减少有可能造成氨氯地平蓄积的因素, 避免类似的不良反应发生。

**【关键词】** 络活喜; 氨氯地平; 不良发应; 全身不自主扭动

**【中图分类号】** R969.3

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2015)06-0081-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.06.020

[收稿日期] 2015-07-05

[作者简介] 杨九一, 女, 药师, 研究方向: 临床药学, E-mail: jiuyi2007@163.com

[通信作者] \* 顾健, 女, 主任药师, 硕士, 研究方向: 临床药学, Tel: (010) 82812015, E-mail: gujian201302@sina.cn

## Probable amlodipine-induced systemic involuntary wiggling

YANY Jiu-yi, GU Jian\*

(People's Hospital of Peking University, Beijing 100044, China)

**【Abstract】 Objective:** To find the reason that caused the whole body involuntary. **Methods:** The case was analyzed as well as the drugs used during hospitalization. Combined with the change of disease condition and medication, the drug interactions were discussed. **Results:** Systemic involuntary wiggling was probably induced by Amlodipine. **Conclusion:** The situation when the amlodipine was used in elder people with the dosage of more than 10mg qd and in combination with other drugs (such as theophylline) may affect the metabolism of amlodipine, which should be paid attention to. Therefore the similar adverse drug reaction could be avoided when the factors causing accumulation of amlodipine were reduced.

**【Keywords】** Norvasc; amlodipine; side effect; whole body involuntary wiggle

### 1 病例资料

患者,女,76岁,主因“间断咳嗽咳痰1个月,喘息伴舞蹈样动作5d”收入院。患者于入院1个月前无明显诱因出现咳嗽、咳黄痰,偶有痰中带血丝,无发热及喘憋。5d前夜间无明显诱因出现喘息,随后出现全身躯干扭动,持续数小时,发作期间神志清楚,可完成进食、洗澡等动作,无肢体抽搐、舌咬伤或二便失禁,予吸入沙美特罗替卡松后喘憋缓解,服用氯硝西泮,入睡后舞蹈样动作消失,次日于神经内科就诊。患者就诊时头部、躯干及四肢持续不自主扭动,颜面表情扭曲,怀疑服用抗帕金森药物过量,将各种药物减量服用,即:多巴丝肼由250mg q12h减为125mg q12h;吡贝地尔缓释片由50mg q8h减为50mg q12h;同时给与抗炎、平喘治疗,给予头孢呋辛酯片和噻托溴铵粉吸入剂、茶碱缓释片,之后喘息伴舞蹈样动作仍反复发作,并逐渐加重。为进一步诊断入院治疗。

#### 1.1 既往史

该患者患“高血压”50年,最高220/150mmHg,服用苯磺酸氨氯地平片5mg q12h、厄贝沙坦片150mg q12h、吲达帕胺缓释片1.5mg qd;患“帕金森症”约23年,长期口服多巴丝肼片250mg q12h和吡贝地尔缓释片50mg tid;患“抑郁症”20年,服用氢溴酸西酞普兰片30mg qd;10余年前因“筋膜瘤”行手术治疗;患“肺栓塞”1年,现服用华法林1.5mg qd,近期INR为2.3。入院查体:血压104/48mmHg,心率84次/分,呼吸30次/分,体温37.6℃,神志清楚,全身浅表淋巴结无肿大。双肺呼吸音粗,双上肺可闻及散在呼气相哮鸣音及少许湿罗音。腹平坦,无压痛、反跳痛及肌紧张,肝脾未及,移动性浊音阴性,肠鸣音4次/分。双

下肢无可凹性水肿,病理征阴性。辅助检查:血气(鼻导管9L/min):pH7.37,PCO<sub>2</sub>26mmHg,PO<sub>2</sub>169mmHg,SO<sub>2</sub>99%,HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>16.8mmol/L,BE(B)-8.5mmol/L。心电图:Ⅲ导呈QS型,各导联T波低平。

初步诊断支气管哮喘(间歇发作),肺炎,全身不自主运动原因待查,帕金森病,肺栓塞,高血压病(3级,极高危),抑郁状态。

#### 1.2 入院治疗过程

入院后予以丙泊酚镇静,头孢他啶2g q12h、甲硝唑磷酸二钠0.915g q12h抗感染,多索茶碱0.2g q12h平喘,硫酸沙丁胺醇、异丙托溴铵、布地奈德雾化吸入,并予多巴丝肼125mg q12h及吡贝地尔缓释片50mg qd控制帕金森,氢溴酸西酞普兰30mg qd控制抑郁状态,苯磺酸氨氯地平5mg qd、厄贝沙坦150mg qd及吲达帕胺缓释片1.5mg qd降压,氯硝西泮1mg qn改善睡眠。

入院第1天,患者于夜间11点左右出现四肢、躯体不自主扭动,喘憋,双肺可及哮鸣音,给予甲强龙40mg入小壶抗炎平喘,丙泊酚3mg静推镇静,后症状逐渐缓解,患者血压84/42mmHg,考虑存在入量不足,给予羟乙基淀粉注射液扩容,患者夜间多次出现四肢、躯干不自主扭动,分别给予丙泊酚镇静处理后症状缓解。

入院第2天,停降压药,多巴丝肼由125mg q12h变为125mg qd,加用华法林钠0.75mg qd抗凝,频繁发作四肢、躯干不自主运动,伴喘息、憋气,持续丙泊酚泵入镇静,心电监护示:心率93bpm,呼吸17bpm,血压125~135/60~70mmHg,血氧饱和度99%,肌红蛋白、肌酐升高,给予积极水化及碱化,适度利尿,保护肾脏功能。

入院第3天,将多巴丝肼调整为62.5mg qid,

吡贝地尔维持目前用量,患者持续丙泊酚泵入镇静,日间间断发作四肢、躯体不自主运动,程度较前减轻,能自行缓解。血压 115~125/55~60 mmHg,辅助检查:尿素:16.81(mmol/L),肌酐:94( $\mu$ mol/L),丙氨酸氨基转移酶:11(U/L),天冬氨酸氨基转移酶:36(U/L),乳酸脱氢酶:239(U/L), $\alpha$ -羟丁酸脱氢酶:229(U/L),肌酸激酶:528(U/L),肌酸激酶 MB(化学法):17(U/L)。肌红蛋白:74.2(ng/mL),ESR 60 mm,CRP 33.10,患者目前肌红蛋白、肌酸激酶下降,肾功能较前恢复,BUN 仍偏高,考虑存在有入量不足,加强补液支持治疗。

入院第4天,患者白天无不自主运动发作,夜间给予吸痰后再次发作肢体不自主运动,给予丙泊酚 2 ML $\cdot$ h<sup>-1</sup>泵入镇静后症状缓解,血压 115~135/60~70 mmHg,神清,能配合交流,查凝血酶原时间:72.6(s),凝血酶原活动度:9(%),凝血酶原国际标准化比率:6.85。尿素:9.68(mmol/L),肌酐:83( $\mu$ mol/L),心肌损伤标志物3项均正常范围,患者目前肾功能不全纠正,INR 偏高,停用华法林,注意检查 INR。

入院第5天和第6天,白天和夜间均无肢体不自主运动发作,血压 100~125/60~70 mmHg,INR:4.53,尿素:9.9(mmol/L),肌酐:81( $\mu$ mol/L),其余基本正常。

入院第7天,患者未再发作大幅度四肢躯干不自主运动,偶有四肢轻微不自主运动,程度较前明显减轻,患者近日肢体不自主运动情况较前明显好转,血压呈明显上升趋势,最高达 177/90 mmHg。

## 2 案例分析

### 2.1 患者情况

本例患者特点为老年、多病且长期服用多种药物,出现的临床症状(在无诱因条件下躯体和四肢出现不自主扭动,服用茶碱类药物逐渐加重)与患者所患疾病症状有所不符,鉴于此考虑可能为药物过量或相互作用所致不良反应。根据患者的用药情况,几种药物中苯磺酸氨氯地平的不良反应报道中有肌张力增强,可能出现躯体和四肢不自主扭动的症状。苯磺酸氨氯地平,通常用于高血压和冠心病的治疗,治疗高血压时,通常起始剂量为 5 mg,每日1次,最大剂量为 10 mg,每日1次,对于虚弱、老年或伴有肝功能不全的患者,起始剂量为 2.5 mg,每日1次。根据说明书,本品安全性已被证实,

总体而言,患者对于使用本品每日剂量达 10 mg 的范围内均有较好的耐受性。而在使用本品过程中,报道的不良反应多为轻中度,最常见的副作用为头痛和水肿。在临床对照研究、开放研究或上市后应用中,与肌骨骼系统相关的痛性痉挛发生率在 0.1%~1%,而在多剂量研究中,其发生率在 1%~2%,而肌张力过强的发生率则在 0.1% 以下。

### 2.2 药物

氨氯地平耐受性较好,其他不良反应报道较少且多为独立不良反应事件,在肌骨骼系统的不良反应则更为少见,至今只有1例不良反应报道。Wallace 等<sup>[1]</sup>报道了一位79岁患有4期慢性肾脏病的患者在使用氨氯地平 2.5 mg qd 治疗高血压时,因为血压控制效果不好,将氨氯地平加量至 10 mg qd,加量后的第2天患者出现了四肢反复不自主的肌肉抽搐并伴有肌阵挛,停药 24 h 之内,患者这种症状即得到缓解。CCB(钙离子拮抗剂)类降压药物导致的肌阵挛很罕见,仅见于一些独立的不良反应报告,迄今为止,地尔硫草、硝苯地平和维拉帕米被报道过相关不良反应,该不良反应发生时间有在静脉推注药物后立即出现的,也有在连续给药 10 周后出现,相关症状缓解通常在停用相关药物 24 h 之内,也有报道称不良反应症状可能会持续 3 周。

苯磺酸氨氯地平,是一类长效的二氢吡啶钙离子拮抗剂类降压药物,连续每日给药 7~8 d 后,其血药浓度达稳态,被肝脏广泛代谢,药代动力学不受肾功能损害的影响,肾衰患者可常规初始剂量治疗,但老年患者以及肝功能衰退患者,氨氯地平的清除率会减慢,从而导致药时曲线下面积 AUC 增加 40%~60%,因此这类患者需要较低的起始剂量。从氨氯地平相关不良反应报道<sup>[2-7]</sup>可以看出,患者大多为中老年,治疗剂量通常为所推荐的最大剂量 10 mg qd,发生不良反应时间在给药后 24 h、2 个月或者 10 年不等,症状缓解通常为停用相关药物后 24 h 内,有些症状完全缓解可能需要更长的时间。

### 2.3 综合分析

本案例中患者为 76 岁老年女性,其既往病史见“1.1”项下。患者长期服用最大推荐剂量苯磺酸氨氯地平每日 10 mg,合并使用其他降压药物,近期出现头部、躯干、四肢不自主扭动,伴颜面部表情扭曲,在入院后第2天停用降压药物氨氯地平、厄贝沙坦和吲达帕胺,第3天不自主扭动缓解,第4天几乎无不自主扭动,一直到第7天,患者未再



发作大幅度四肢躯干不自主运动, 偶有四肢轻微不自主运动, 患者情况较前明显好转, 而且在未使用降压药物的这几天, 患者血压一直处于正常状态, 随着患者扭动情况的好转, 患者血压也有一个明显的升高, 这提示我们可能随着患者年纪增大, 对药物代谢减慢, 导致氨氯地平在体内蓄积, 在停药后的大约一周时间内, 蓄积的氨氯地平在体内依然可以发挥残余的降压作用, 而且随着机体的代谢与排泄, 氨氯地平作用会越来越弱。另一方面, 患者肺栓塞1年, 服用华法林钠 1.5 mg qd, INR 近期为 2.3, 根据邝等<sup>[8]</sup>的研究, 认为老年肺栓塞患者华法林长期抗凝治疗, 为达到充分抗凝, 华法林平均剂量为 3.5 mg 左右, 同时, James 等<sup>[9]</sup>发现随着年龄的增长, 华法林的需要量有很明显的下降趋势, Yu 等<sup>[10]</sup>在对中国患者所需华法林维持剂量的影响因素中发现, 对于中国患者来说, 影响华法林所需剂量最重要的一个因素就是年龄, 年龄的增长会使华法林需要剂量下降。在本例中, 患者常用剂量为华法林 1.5 mg qd, 入院后第二天使用华法林为 0.75 mg qd, 第 4 天 INR 6.85, 偏高, 停用华法林后, 第 5 天 INR 4.53, 有所下降。氨氯地平不影响华法林的蛋白结合率而且同华法林合用也不改变华法林的凝血酶原时间, 因此, 排除氨氯地平与华法林的相互作用, 造成华法林所需剂量减少可能与患者自身情况有关, 随着年龄增长, 肝酶活性有所下降, 导致氨氯地平和华法林的体内药物蓄积。

由于氨氯地平导致身体不自主扭动的不良反应很少见到, 而本例中患者长期服用多巴丝肼抗帕金森, 该药物可引起舞蹈病样动作或手足徐动等不良反应, 需要排除可能性。患者出现全身躯干扭动, 持续数小时的次日就诊于神经内科门诊时, 医生考虑可能与患者“帕金森”长期服用多巴丝肼及吡贝地尔有关, 将多巴丝肼由 250 mg q12 h 减量为 125 mg q12 h、吡贝地尔由 50 mg tid 减量为 50 mg q12 h, 呼吸科门诊予噻托溴铵吸入、头孢呋辛及茶碱口服, 之后症状仍反复发作并逐渐加重。当患者在使用多巴丝肼治疗帕金森后期时, 如出现运动障碍如舞蹈病样动作或手足徐动症时, 通过减小药物剂量通常会使得症状消除或耐受, 但该患者在将多巴丝肼剂量下调一半后, 症状并无缓解反而逐渐加重, 因此认为该患者出现的全身及躯干的不自主扭动可能与多巴丝肼关系不大。患者是在加用噻托溴铵吸入、头孢呋辛酯及茶碱后出现的症状加重, 噻托溴铵是一种长效抗胆碱能药物, 即使在高于治疗浓度时

也不抑制肝微粒体中的细胞色素 CYP 1A1、1A2、2B6、2C9、2D6、2E1 或 3A, 因此排除其作用。头孢呋辛为第二代头孢类抗菌药, 其在体内半衰期很短, 约为 1.2 h, 对于平均年龄为 84 岁的老年患者可延长至约 3.5 h, 通常大部分在给药后 24 h 内经肾小球滤过和肾小管分泌排泄, 因此也可排除它的作用。茶碱制剂, 血药浓度个体差异大, 主要经肝脏代谢, 鉴于氨氯地平与茶碱都为肝药酶 CYP3A4 的底物, 二者可能存在竞争肝药酶的情况, 加用茶碱后, 同氨氯地平竞争肝药酶, 使氨氯地平的清除减少, 因此导致药物蓄积体内, 使不自主扭动情况加重。

### 3 小结

综上所述, 虽然氨氯地平发生不自主扭动的几率很小, 该患者出现的全身及四肢的不自主扭动的情况可能与氨氯地平的剂量大有关。因此, 在使用氨氯地平的中老年患者中, 如果每日用量为所推荐的最大剂量 10 mg 甚至更高, 并且合并使用其他可能影响氨氯地平代谢的药物如茶碱类制剂时, 应该加强注意, 尽量减少有可能造成氨氯地平蓄积的因素, 避免类似的不良反应发生。

### 【参考文献】

- [1] Wallace E L, Lingle K, Pierce D, et al. Amlodipine-induced myoclonus[J]. Am J Med, 2009, 122(4):e7
- [2] Ajayi A A, Akintomide A O. The efficacy and tolerability of amlodipine and hydrochlorothiazide in Nigerians with essential hypertension[J]. J Natl Med Assoc, 1995, 87(7):485-8.
- [3] Southward J, Irvine E, Rabinovich M, et al. Probable Amlodipine-Induced Angioedema[J]. Annals Pharmacotherapy, 2009, 43(4):772-776.
- [4] Murthy M B, Murthy B. Amlodipine-induced petechial rash[J]. J Postgrad Med. 2011, 57(4):341-342.
- [5] Dikici S, Kocaman G, Ozdem S, et al. Amlodipine-induced delirium in a patient with ischemic stroke[J]. Neurologist, 2012, 18(3):171-172.
- [6] Aldemir N M, Begenic H, Emre H, et al. Amlodipine-induced gingival hyperplasia in chronic renal failure: a case report[J]. African Health Sciences, 2012, (4): 576-578.
- [7] Garbe E, Meyer O, Andersohn F, et al. Amlodipine-induced immune thrombocytopenia[J]. Vox Sanguinis, 2004, 86(1):75-76
- [8] 邝士光, 杨媛华, 谢万木. 老年肺栓塞患者华法林长期抗凝治疗的效果与安全性评价 [J]. 中国医师进修杂志, 2010, 33(25):15-17
- [9] James A H, Britt R P, Raskino CL, et al. Factors affecting the maintenance dose of warfarin[J]. Clin Pathol, 1992, 45(8):704-706
- [10] Yu H C, Chan T Y, Critchley J A, et al. Factors determining the maintenance dose of warfarin in Chinese patients[J]. QJM. 1996, 89(2):127-135.