

· 药物与临床 ·

静脉滴注头孢哌酮钠 / 舒巴坦钠致癫痫样发作 2 例报道

杨婧, 刘丽宏, 杨辉*

(首都医科大学附属北京朝阳医院 药事部, 北京 100020)

【摘要】目的:探讨头孢哌酮钠 / 舒巴坦钠在肾移植术后抗感染中发生不良反应的原因、机制和处理方法。**方法:**临床药师对 2 例肾功能不全患者在住院期间进行药学监护, 密切关注药物疗效与不良反应, 发现不良反应后及时停药并采取措施, 为患者提供较为完善的药学服务。**结果:**在医师与临床药师共同协作下, 2 位患者的药物不良反应消失, 好转出院。**结论:**临床药师积极参与药物治疗方案制定, 密切关注药物不良反应是促进临床合理用药的有效途径。

【关键词】 头孢哌酮钠 / 舒巴坦钠; 癫痫; 不良反应

【中图分类号】 R742.1

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2017)12-0049-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.12.013

Two cases of epileptiform seizure caused by cefoperazone sodium and sulbactam sodium

YANG Jing, LIU Li-hong, YANG Hui*

(Department of Pharmacy, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

【Abstract】 Objective: To explore the role of clinical pharmacists in the solution of adverse drug reactions. **Methods:** The clinical pharmacist conducted pharmaceutical care for two patients with renal insufficiency, and paid close attention to curative effect and adverse reactions in order to provide better pharmaceutical services for the patient. **Results:** Physicians adopted the suggestions of the clinical pharmacist. The two patients got better and were discharged. **Conclusion:** Active participation of clinical pharmacists in the optimization of drug treatment regimens and solution of adverse drug reactions is an effective way to assist physicians in the achievement of rational drug use.

【Key words】 cefoperazone and sulbactam; seizure; ADR

头孢哌酮钠 / 舒巴坦钠为头孢菌素和 β -内酰胺酶抑制剂的复方制剂, 其中头孢哌酮为第三代头孢菌素, 通过抑制细菌细胞壁合成发挥抗菌作用。头孢哌酮常见的不良反应有胃肠道反应、过敏反应、肝功能一过性升高, 但癫痫样发作比较少见。首都医科大学附属北京朝阳医院(以下简称“我院”)近期出现 2 例注射用头孢哌酮钠 / 舒巴坦钠(生产厂家: 辉瑞制药有限公司; 生产批号: S78963)引起癫痫样发作的病例, 现总结如下, 以期为临床提供警示。

1 病例介绍

1.1 病例 1

患者, 女, 28 岁, 身高 160 cm, 体重 43 kg, 因“肾移植术后 17 d, 右侧腰部疼痛 4 h”于 2017 年 5 月 1 日入院, 6 月 20 日转入我院泌尿外科, 免疫抑制方案为: 他克莫司胶囊 2 mg q 12 h + 吗替麦考酚酯片 0.75 g q 12 h + 醋酸泼尼松片 10 mg qd 口服治疗。既往有高血压史, 目前服用硝苯地平控释片(拜新同) 30 mg bid + 盐酸阿罗洛尔片(阿尔马尔) 10 mg bid 口服降压治疗; 无药物过敏史。转入查体未见明显异常, 诊断为: 肺部感染, 肾功能不全。患者转入后, 降钙素原(PCT) $1.31 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 提示可能有较严重的细菌感染; 痰培养药敏结果为:

[收稿日期] 2017-09-09

[作者简介] 杨婧, 女, 硕士研究生; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)85231077, E-mail: 734652507@qq.com

[通讯作者] * 杨辉, 女, 临床药师; 研究方向: 肾移植; Tel: (010)85231077, E-mail: huiguniang0517@sina.com

铜绿假单胞菌(4+),提示对头孢哌酮钠/舒巴坦钠敏感(KB 21, KB折点参考范围: ≤ 15 或 ≥ 21)。患者当日血肌酐(SCr) $394.7 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 计算肌酐清除率为 $12.7 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 使用0.9%氯化钠注射液100 mL+注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠1.5 g, q12h静脉滴注抗感染治疗。用药13 d后, 患者出现严重不适, 表现为头晕、突发双上肢抽搐、双眼球震颤等癫痫样症状, 当时血压138/94 mmHg, 心率130次 $\cdot\text{min}^{-1}$, 给予地西泮注射液10 mg后症状有所缓解。当天夜间再次出现四肢抽搐、双眼球震颤等症状, 他克莫司血药浓度 $8.1 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 颅脑磁共振(MRI)结果回报提示: 未见明显异常信号影。考虑患者抗生素使用疗程较长, 出现癫痫样症状时未发生血压异常波动, 且免疫抑制剂浓度正常, 在排除血管源性水肿、可逆性脑病综合征及其他因素(如合并用药、疾病进展、MRI结果等)后, 怀疑为头孢哌酮钠/舒巴坦钠蓄积, 停用药物并进行血液透析治疗。1 d后, 患者症状好转, 之后未出现癫痫样症状。

1.2 病例2

患者, 男, 54岁, 身高176 cm, 体重82 kg, 因“4年前体检发现肌酐升高, 血液透析3年余”于2017年5月3日入院。既往有高血压、糖尿病、冠心病史; 无药物过敏史。入院查体未见明显异常, 诊断为: 慢性肾功能不全尿毒症期, 拟行异体肾移植术。免疫抑制方案为: 他克莫司胶囊(普乐可复)4 mg q12h+吗替麦考酚酯片0.75 g q12h+醋酸泼尼松片10 mg qd口服治疗。移植术后24 d(2017年5月27日), 患者移植肾周感染, 白细胞计数(WBC) $9.31 \times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$, 中性粒细胞(NE) 94.3%, 降钙素原(PCT) $2.36 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 提示存在严重的细菌感染。尿培养药敏结果为大肠埃希菌, 对头孢哌酮钠/舒巴坦钠敏感(KB 26, KB折点参考范围: ≤ 15 或 ≥ 21)。患者当天血肌酐(SCr) $362.2 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 计算肌酐清除率为 $23.9 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 给予0.9%氯化钠注射液100 mL+注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠3 g, q12h静脉滴注, 治疗12 d后停用。患者用药时伴有轻微头痛, 但未出现其他严重症状, 血压控制在140~150/90 mmHg, 降压药物为: 苯磺酸氨氯地平片(络活喜)5 mg qd+盐酸阿罗洛尔片(阿尔马尔)10 mg bid口服降压。1个月后(2017年7月9日), 患者因

腹腔感染需再次使用抗生素治疗, 根据当时PCT、药敏结果、肌酐及肌酐清除率给予头孢哌酮钠/舒巴坦钠1.5 g, q12h静脉滴注。患者降压方案更换为: 苯磺酸氨氯地平片(络活喜)5 mg qd+盐酸阿罗洛尔片(阿尔马尔)10 mg bid+盐酸特拉唑嗪片(高特灵)2 mg qn。治疗10 d后患者突然出现呕吐症状, 当天下午逐渐演变成意识模糊、双上肢抖动等, 血压145/95 mmHg, 心率101次 $\cdot\text{min}^{-1}$, 他克莫司血药浓度 $10.5 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。患者头部CT提示: 脑实质未见异常密度灶。因泌尿外科曾出现过使用头孢哌酮钠/舒巴坦钠后出现癫痫样症状的患者, 故立即停药同时给予地西泮和血液透析减轻癫痫症状, 第2天患者症状好转。

2 讨论

1970年临床第1次报道了头孢菌素致癫痫的病例^[1], 2003年Chow等^[2]发现, 头孢类抗生素尤其是第三代、第四代头孢菌素更易导致神经毒性, 且肾功能不全患者为高发人群, 这种现象在动物实验中也有所体现。其中, 头孢他啶、头孢吡肟引起这种神经系统不良反应的报道居多^[3-4], 头孢哌酮钠/舒巴坦钠的报道较少^[5]。

对于肾功能不全这类特殊患者而言, 头孢哌酮钠/舒巴坦钠引起癫痫样等神经系统症状的机制主要如下: ① 药物血浆蛋白结合率下降: 头孢哌酮钠/舒巴坦钠血浆蛋白结合率约为70%~93%, 当贫血、低蛋白血症等并发症出现时, 药物血浆蛋白结合率下降, 游离药物浓度升高, 代谢性酸中毒也会引起酸性药物(头孢菌素)的游离浓度升高, 造成药物在体内蓄积, 导致中枢神经系统症状。② 药物清除半衰期延长: 头孢菌素一般经肝脏代谢, 肾脏排泄。当肾功能不全时, 肾小球滤过率降低, 舒巴坦的半衰期从1.7 h延长至9 h, 导致药物清除半衰期延长同时药物的表观分布容积增加, 引起蓄积。③ 药物通过血脑屏障: 头孢哌酮钠/舒巴坦钠可通过血脑屏障致使药物代谢产物在脑组织中沉积, GABA等抑制性神经递质的反应被拮抗, 而GABA正是引起抽搐等中枢神经系统不良反应的关键性抑制性神经递质。 β -内酰胺类药物的化学结构中存在与GABA拮抗剂相似的部分, 如果药物浓度蓄积则容易发生神经系统不良反应^[6]。另外也有研究证明, 长期应用 β -内酰胺类抗生素可导致维生

素 B₁₂ 吸收减少而引起神经精神症状,应与中枢神经系统疾病区分,以免混淆^[7]。

本文中的2个案例发现肾功能不全患者在头孢哌酮钠/舒巴坦钠的使用过程中,可引起较为典型的癫痫样神经系统不良反应,这提示临床:使用头孢哌酮钠/舒巴坦钠等第三代头孢菌素的患者,特别是合并肾功能不全时,应警惕神经系统不良反应,根据患者检验指标选择适合的药物剂量,避免长疗程使用头孢类抗菌药物。当出现典型症状时,及时停药,严重者可可通过血液透析减轻症状^[8]。

【参考文献】

- [1] Chow K M, Szeto C C, Hul A C, et al. Retrospective review of neurotoxicity induced by cefepime and ceftazidime[J]. *Pharmacotherapy*, 2003, 23(3): 369-373.
- [2] Martinez-Rodriguez J E, Barriga F J, Santamaria J, et al. Nonconvulsive status epilepticus associated with cephalosporins in patients with renal failure[J]. *Am J Med*, 2001, 111(2): 115-119.
- [3] 陈强, 刘国, 钟翔, 等. 血液透析患者使用三代头孢菌素出现神经症状[J]. *临床误诊误治*, 2007, 20(5): 83.
- [4] 潘明明, 刘剑华, 张弘, 等. 头孢菌素致肾衰竭患者脑病的临床分析[J]. *中国血液净化*, 2009, 8(11): 612-614.
- [5] 陈敏. 头孢哌酮复方制剂致终末期肾病患者癫痫样发作10例[J]. *福建医药杂志*, 2010, 32(6): 141-142.
- [6] Wallace K L. Antibiotic-induced convulsions[J]. *Crit Care Clin*, 1997, 13(4): 741-762.
- [7] 钱霞, 谭昀杜熙. 头孢他啶致中枢神经系统不良反应1例病例分析[J]. *临床药物治疗杂志*, 2016, 2(14): 74-75.
- [8] Lorenzen J M, Broll M, Kaever V, et al. Pharmacokinetics of ampicillin/sulbactam in critically ill patients with acute kidney injury undergoing extended dialysis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(3): 385-390.