

·病例报告·

莫西沙星致肾功能不全老年患者空间定向力障碍1例

王婧¹, 宋永朝¹, 张海英^{2*}

1. 河北医科大学第一医院 药学部, 石家庄 050031; 2. 北京大学人民医院 药剂科, 北京 100044

【摘要】 1例84岁肾功能不全女性因社区获得性肺炎, 给予莫西沙星注射液400 mg, 每日1次, 静脉滴注抗感染治疗。用药第3天, 患者出现空间定向力障碍, 不能准确识别所在位置, 调整抗菌药物为头孢曲松治疗1 d后, 胸部CT显示肺炎加重, 于次日增加莫西沙星口服治疗。口服用药第2天, 患者空间定向力障碍加重。停药后, 患者症状逐渐好转, 神智正常, 未再出现精神症状。提示临床应用莫西沙星时, 应警惕中枢神经系统的不良反应, 尤其对于高龄、肾功能不全、合并多种药物治疗的患者, 需加强监护, 确保用药安全。

【关键词】 莫西沙星; 定向障碍; 肾功能不全

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)12-0090-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.12.019

Spatial disorientation induced by moxifloxacin in elderly patients with renal insufficiency

WANG Jing¹, SONG Yong-zhao¹, ZHANG Hai-ying^{2*}

1. Department of Pharmacy, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China; 2. Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

社区获得性肺炎是指在医院外罹患的感染性肺实质(含肺泡壁, 即广义上的肺间质)炎症, 包括具有明确潜伏期的病原体感染在入院后于潜伏期内发病的肺炎。针对有基础疾病或者≥65岁的老年社区获得性肺炎患者, 《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)》^[1]推荐初始经验治疗可以使用呼吸喹诺酮类。莫西沙星属于第四代氟喹诺酮类抗菌药物, 随着临床的广泛应用, 不良反应的风险也由此增加。本文报道了1例肾功能不全老年患者, 诊断为社区获得性肺炎, 使用莫西沙星后引起空间定向力障碍的不良反应, 并从作用机制、患者特殊生理状态、合并用药等方面, 分析了莫西沙星引起中枢神经系统不良反应的原因, 以为临床安全用药提供参考。

1 病例介绍

患者, 女, 84岁, 因发热伴咳嗽1 d, 于2019年11

月16日入院。1 d前患者无明显诱因出现发热, 伴间断干咳, 无咳痰及咯血, 伴精神萎靡、全身乏力及纳差, 并尿量减少。既往冠心病、陈旧性心肌梗死、心功能不全病史40余年, 口服硫酸氢氯吡格雷75 mg qd, 阿托伐他汀钙片20 mg qn, 单硝酸异山梨酯20 mg qd, 富马酸比索洛尔2.5 mg qd; 成人Still病30年, 口服泼尼松7.5 mg qd; 后循环缺血病6年, 口服甲磺酸倍他司汀12 mg tid; 慢性肾功能不全(3期)10年, 未进行特殊干预; 周围神经病1年, 支气管扩张1月余。患者对青霉素、头孢他啶有过敏史。

入院体检, 体温37.9℃, 脉搏60次, 呼吸17次, 血压80/50 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。神智清楚, 无精神异常, 双肺呼吸音清, 未闻及干、湿啰音。实验室检查, 血常规: 白细胞 $7.68 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比90.3%; C-反应蛋白95.71 mg/L, 红细胞沉降率18 mm/h; 降钙素原: 0.386 ng/mL; 生化: 尿素12.90 mmol/L, 血肌酐131 $\mu\text{mol/L}$, 简化MRDR计算

*通信作者: 张海英, E-mail: zhhy-pharm2002@163.com

肾小球滤过率 $32.23 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$;尿常规:潜血(+),红细胞 $39 \mu\text{L}$ 。入院诊断为社区获得性肺炎合并慢性肾脏病。

2 治疗经过

患者入院后静脉滴注莫西沙星 400 mg qd 抗感染,同时辅以抗血小板、降脂、补液等治疗。11月17日患者体温正常,咳嗽等症状缓解。11月18日下午,患者出现定向力异常,不能准确识别所在位置。11月19日定向障碍加重,坚持认为自己在另一家三甲医院。初步考虑患者出现定向障碍为莫西沙星所引起,故暂时停用此药,改用静脉滴注头孢曲松 2 g qd 。11月20日患者对答切题,空间定向力障碍有好转,患者胸部CT显示双肺可见多发边界不清斑片影,考虑为不典型病原体感染,11月20日加用口服莫西沙星 400 mg qd 抗感染治疗。11月21日下午,患者空间定向力障碍再次加重,并出现言语逻辑不清,故停用莫西沙星口服片,改为口服阿奇霉素 0.5 g qd ,患者的空间定向力障碍症状逐渐好转。11月30日患者体温正常,病情平稳,空间定向力障碍未再出现,当日出院。

3 讨论

本例患者既往无精神病史,因社区获得性肺炎静脉滴注莫西沙星,第3天出现空间定向力异常,随后停用此药,空间定向力障碍稍有好转,2 d后因口服莫西沙星,空间定向力障碍症状再次加重,出现言语逻辑不清,故停用莫西沙星,患者空间定向力障碍症状逐渐好转。根据 Karch 和 Lasagna 评价方法,患者用药与空间定向力障碍的时序关系合理,并且定向障碍是莫西沙星已知的不良反应;患者停药后症状可好转,再次使用后症状加重;原发病与合并药物因素亦不能解释,判断莫西沙星与空间定向力障碍的相关性为肯定。

莫西沙星属浓度依赖型抗菌药物,对革兰阴性菌、革兰阳性菌、厌氧菌、支原体、军团菌等均有良好的抗菌活性。随着临床的广泛应用,不良反应的报道也日益增多,临床表现以变态反应、神经系统、消化系

统损害较为常见,莫西沙星静脉和口服给药时药物代谢动力学相似,因此有相似的安全性^[2]。关于莫西沙星造成谵妄这一神经症状的报道较多^[3],谵妄是一种急性波动性的精神状态改变,可表现为定向障碍、行为异常、幻觉、精神性运动迟缓等,但未见关于莫西沙星引起空间定向力障碍的具体病例报道。

莫西沙星引起中枢神经系统的不良反应可能的机制主要与莫西沙星本身的结构有关。莫西沙星 C6 位 F 原子增加了莫西沙星的脂溶性,使其容易透过血-脑脊液屏障,口服 2~6 h 可达脑内最大浓度^[4]。C7 位哌嗪基衍生物,与 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)有相似的结构,竞争性结合 GABA 受体,抑制氯离子内流,使细胞兴奋性增加,从而表现出中枢神经系统症状^[5]。C3 位羧基和 C4 位羰基能与 Mg^{2+} 螯合,使 NMDA 离子通道开放,活化 NMDA 受体^[6],或者直接兴奋 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸受体,从而产生神经兴奋^[7]。

本患者为 84 岁女性,属于高龄患者,对于老年人而言,本身基础代谢降低,肝肾功能下降,血管阻力增加,脑血流量减少,脑内胆碱受体数减少,对中枢神经系统药物敏感性增大^[8],发生中枢神经系统不良反应的概率增加。刘月娥等^[9]发现相对于成年人,老年人使用莫西沙星后体内蓄积现象更为明显,药物的蓄积会增加药物不良反应的发生。同时本患者合并有肾功能不全,莫西沙星虽为肝肾双通道排泄,但由于患者高龄,本身肝脏功能生理性降低,肾功能不全会加重莫西沙星在体内的蓄积,增加体内药物浓度,引起不良反应。邢颖等^[10]曾报道使用莫西沙星后出现中枢不良反应的病例中,合并有肾脏疾病的患者占 40%。另外本患者曾诊断为成人 Still 病,长期服用泼尼松 30 年,泼尼松为糖皮质激素类药物,对 GABA 能神经元活性有抑制作用^[11],可提高中枢神经系统兴奋性^[12],与莫西沙星合用可增加中枢神经系统的不良反应,也是引起本例患者出现空间定向力障碍这一神经系统不良反应的原因之一。尹振中^[13]报道了 2 例患者,联合应用糖皮质激素和左氧氟沙星,出现幻觉谵妄等神经系统不良反应。

综上,本例患者使用莫西沙星后出现了空间定向

力障碍,这一不良反应属于氟喹诺酮类中枢神经系统不良反应中比较少见的症状。本例患者的特点不仅是高龄且合并有肾功能不全,同时一直有糖皮质激素用药史,诸多因素影响了莫西沙星对中枢神经系统的敏感性,增加了其出现不良反应的概率。通过本病例提示临床在使用莫西沙星时不仅关注患者用药史、过敏史,还应注意到高龄、肾功能不全、合并使用影响中枢神经系统药物等对患者的影响。患者出现空间定向力障碍后需及时停药,一般不需特殊处理,预后良好。

【参考文献】

- [1] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-279.
- [2] 赵东玲, 屈清慧, 李瑞林, 等. 莫西沙星致不良反应 3445 例文献分析[J]. 中国药房, 2015, (21): 2913-2915.
- [3] 刘宪军. 1824 例莫西沙星不良反应报告分析[J]. 中国药业, 2015, 24(13): 56-58.
- [4] Kanellakopoulou K, Pagoulitou A, Stroumpoulis K, et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin in non-inflamed cerebrospinal fluid of humans: implication for a bactericidal effect[J]. J Anti-microb Chemother, 2008, 61(6): 1328-1331.
- [5] Mazhar F, Akram S, Haider N. Moxifloxacin-induced acute psychosis: a case report with literature review[J]. J Res Pharm Pract, 2016, 5(4): 294-296.
- [6] Sahlmann R. Clinical toxicological aspects of fluoroquinolones [J]. Toxicol Lett, 2002, 127(1/3): 269-277.
- [7] Eduardo, Alvarez-Pérez P, Sánchez-Vidal E, et al. Acute confusional syndrome due to levofloxacin [J]. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2013, 31(10): 704-705.
- [8] 谷建俐, 王书民, 秦智彬, 等. 莫西沙星引发的神经/精神系统不良反应分析[J]. 医学综述, 2018, 24(19): 3937-3940, 3945.
- [9] 刘月娥, 张梅, 杨光, 等. 莫西沙星对老年人肺部感染的疗效及安全性[J]. 药学服务与研究, 2016, 16(4): 259-262.
- [10] 邢颖, 毛璐, 甄健存. 莫西沙星在中枢神经系统不良反应 15 例分析[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(23): 2047-2049.
- [11] de Souza L M, Franci C R. Differential immunoreactivity of glucocorticoid receptor and GABA in GABAergic afferents to parvocellular neurons in the paraventricular nucleus [J]. Neurosci Lett, 2013, 534: 199-204.
- [12] 陈珮瑶. 泼尼松致 30 例不良反应文献分析[J]. 中国药物警戒, 2010, 7(10): 626-628.
- [13] 尹振中. 左氧氟沙星联用糖皮质激素致谵妄 2 例[J]. 药学研究, 2014, (6): 372-372.

收稿日期: 2020-02-15

本文编辑: 郭美晨