

## 药源性神经中枢损害 1 例的用药分析

【作者】 方忠宏 曾宏辉 张军

复旦大学附属金山医院临床药理学室 (上海 200540)

【摘要】 1 例 88 岁的女性患者在住院治疗过程中出现谵妄、神志不清、嗜睡状态,脑电图等诊断不支持中枢感染。临床医生认为是头孢吡肟所致,但从临床病情变化与用药过程的分析看,最大可能是阿奇霉素引发的中枢神经异常反应。

【关键词】 阿奇霉素; 头孢吡肟; 药源性损害; 中枢神经功能异常; 药物不良反应

【中图分类号】 R9

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-01-0061-02

### 1 临床资料

患者女性,88 岁,咳痰、咳喘 20 年,近来无明显诱因出现发热,最高达 38.8℃,咳嗽,咳黏白痰,无咯血、胸闷气急、胸痛、盗汗,双下肢无水肿,夜间可平卧。(2009 年 11 月 11 日)门诊 X 线片报告两肺未见明显活动性病变,白细胞计数  $9.5 \times 10^9 L^{-1}$ ,中性粒细胞 0.84,予以左氧氟沙星等治疗无缓解。当时心率(HR)每分钟 86 次,呼吸频率(RR)每分钟 25 次,神清,自主体位,无其他异常。临床诊断:慢性支气管炎急性发作,慢性阻塞性肺病急性发作(AECOPD),高血压 2 级。2009 年 11 月 13 日入住呼吸科治疗,2009 年 11 月 26 日出院,共住院 14d。

### 2 临床诊治

入院后第 2 日(2009 年 11 月 14 日)午后 13:40,患者出现较剧烈恶心、呕吐,内容物为黄绿色;17:30 大便不易排出,予以开塞露处理;22:00 患者由于用阿奇霉素致恶心、不适加重,拒绝继续用该药,余药弃之;22:45 出现寒战、高热,最高 39.6℃,恶心、呕吐明显,神志尚清,但呼之不应,双肺呼吸音低,肺底可闻及湿性啰音,心率每分钟 102 次,律齐,未闻及杂音,双下肢不肿。脑电图未见明显异常放电,CT 示慢性支气管炎,肺气肿伴感染,两侧胸腔积液。第 3 日(2009 年 11 月 15 日),神志尚清,18:00 较烦躁,呼之应答,患者不肯做检查。第 4 日(2009 年 11 月 16 日),8:15 出现烦躁不安,头颅 CT 未见异常,请神经内科会诊;9:00 药

师参加教授查房时,患者有高热、呕吐、烦躁、易激惹,发怪叫,神志不清,呈谵妄状态,查体不合作,颈部强直有抵抗,双肺呼吸音粗,听诊有少量湿性啰音,巴氏征(-)。行进一步检查,并使用神经内科会诊药物治疗。眼科会诊未见视乳头水肿,排除中枢感染。第 5 日(2009 年 11 月 17 日),MRI 示额叶小缺血灶,脑萎缩,体温有所升高,嗜睡状态,神志不清,MRI 未见明显颅内病变,也不支持中枢感染,临床考虑为中毒性脑病,临床予青霉素、利巴韦林等治疗。第 6 日(2009 年 11 月 18 日),体征平稳。第 7 日(2009 年 11 月 19 日),神志清楚,右肺可及湿性啰音,右肺呼吸音低,CT 示肺部感染好转。第 8 日(2009 年 11 月 20 日),诉稍有头痛,血压(BP)156/76 mmHg,出现发热,予以哌拉西林钠/三唑巴坦治疗。第 13 日(2009 年 11 月 21 日)无特殊不适。第 14 日(2009 年 11 月 26 日),好转出院。

### 3 讨论

#### 3.1 临床医师用药策略分析

患者为 88 岁女性,诊断为慢性支气管炎急性发作、AECOPD。在入住呼吸科病房前,曾用左氧氟沙星等治疗无效。患者有 20 年的呼吸道疾病反复发作史,WBC 计数不高,中性粒细胞为 0.89,应考虑 G<sup>-</sup>杆菌的感染为主,将头孢吡肟与阿奇霉素一起使用理论上是合理的。但自第 3 日患者出现神经系统不良反应后,临床认为是头孢吡肟引发了中枢神经系统的不良反应,于第 5 日停用;阿奇霉

素因患者用药时有严重不适(药师认为是该药致药源性损害)拒绝再用而停用。第 4 日请神经内科医生会诊,予以治疗精神异常的多种药物,氯丙嗪、苯巴比妥、盐酸纳洛酮、醒脑静等。药师参加临床教授查房时,提出“最大可能是阿奇霉素引发了不良反应”,但是,临床主管医生坚持自己观点。在第 5 日用青霉素代替了头孢吡肟,之后患者又出现发热,第 7 日又改用哌拉西林钠/三唑巴坦,使病情控制。自第 6 日患者精神状态转为正常至出院。

### 3.2 由头孢吡肟引起的神经系统不良反应的可能性很低

头孢吡肟是第四代头孢菌素,常用于病情严重、大多有慢性感染的患者。这些患者通常有多种基础疾病,合并用药情况多见。对于临床主管医师认为此神经系统的不良反应系由头孢吡肟引起的观点,我们认为更多的可能是主管医师的误诊,我院肾内科医生也持有这样的观点。

我们以“头孢吡肟和神经系统不良反应”为主题词在中国期刊网进行文献检索,共检索到 5 篇,其中 3 篇为临床不良反应报道,2 篇为综述性的文章。杜亚明分析了其 54 例不良反应(ADR),认为肾脏排泄下降致脑脊液中的头孢吡肟的浓度过高是其原因<sup>[1]</sup>。临床其他病例报告分析也支持此观点<sup>[2-4]</sup>。李祖海报告了 7 例尿毒症患者使用头孢菌素产生的中枢神经系统不良反应,其中 4 例用头孢吡肟每日 4.0g,平均 7d<sup>[4]</sup>。从查阅的 3 篇 ADR 报告内容看,都未提及合并使用的抗菌药等其他药物,药物相互作用也未做分析,故其 ADR 报告的可信性较低。另外,肾衰竭或尿毒症病人,其剂量调整很可能不够恰当,因此这 3 篇 ADR 报告不能简单地视为 ADR 的报道。具体到此病例,患者 88 岁高龄,其血肌酐为正常,且头孢吡肟剂量已调整,故其引发不良反应的可能性较低。

### 3.3 该病例的神经系统不良反应应该是由阿奇霉素引起的

阿奇霉素的神经系统不良反应主要为精神错乱、烦躁不安、胡言乱语、幻觉等<sup>[6]</sup>。该患者有这样

的临床表现。在该病例,患者 88 岁高龄,虽血肌酐正常,但阿奇霉素是按正常人,足量静脉给药,0.5g,qd。在第 3 日晚用药过程中,患者因为严重不适,拒绝用药。Reese 曾建议<sup>[5]</sup>,阿奇霉素的正常用法为,首日 0.5g,继用 0.25g,qd,4d。阿奇霉素消除半衰期为 68h,患者精神异常在停药 2d 后转为正常,也提示可能是由阿奇霉素引发的。患者停用阿奇霉素后,使用较大剂量的青霉素钠,及哌拉西林钠/三唑巴坦,此两药临床也有引发神经系统不良反应的可能性,但此患者用药后并未出现中枢神经系统的异常,进一步提示患者的神经系统不良反应很可能是由阿奇霉素引发的。任少琳报告在阿奇霉素不良反应中,神经系统占 8.6%,建议不宜与对神经系统以及对听力有影响的药物联合用药<sup>[7]</sup>。

从患者病史及临床经验来看,患者使用青霉素不合适,青霉素不能代替第四代头孢菌素的抗感染作用。这应是患者后来再出现发热加重,不能有效控制感染,临床症状加重(血 WBC 计数可能受利巴韦林、退热药的干扰)的原因。因为药师的不同意见,后来临床及时改用哌拉西林钠/三唑巴坦足量给药,患者的神经系统不良反应消失。

本病例提示,临床医师应加强对 ADR 的正确判断,以免延误治疗。

### 【参考文献】

- [1]杜亚明. 头孢吡肟致不良反应 54 例文献分析[J]. 长江大学学报(自科版), 2006, 3:329-330.
- [2]罗昌霞, 屈振繁, 张建鄂, 等. 头孢吡肟致神经精神异常 4 例[J]. 医药导报, 2008, 27: 293.
- [3]张月莉, 张斌, 严震文. 头孢吡肟致尿毒症血透患者精神症状 2 例[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28:861-862.
- [4]李祖海. 尿毒症患者使用头孢菌素引起中枢神经系统不良反应临床分析[J]. 安徽卫生职业技术学院学报, 2008, 7:24-25.
- [5]Reese RE, Betts RF, Gumustop B. 抗生素手册[M]. 沈阳:辽宁科学技术出版社, 2002: 4.
- [6]阮秀云, 隋虎峰. 阿奇霉素的不良反应探析[J]. 中国医药导报, 2008, 5: 185-186.
- [7]任少琳, 李丽, 王薇, 等. 阿奇霉素不良反应文献分析[J]. 中国热带医学, 2007, 7:766-767.