

# 1例头孢菌素类抗生素致意识障碍与凝血障碍病例分析

胡健敏<sup>1\*</sup>, 蓝宇频<sup>2</sup>(1.福建漳州市中医院, 福建漳州 363000; 2.解放军第175医院, 福建漳州 363000)

中图分类号 R978.1<sup>1</sup>; R969.3 文献标志码 B 文章编号 1001-0408(2013)02-0183-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.02.32

**摘要** 目的:探讨头孢菌素导致意识障碍以及凝血障碍的特点。方法:通过介绍1例肺部感染患者在应用头孢菌素类药物治疗过程中先后发生意识障碍以及凝血障碍的病例,结合相关资料从临床药师的角度阐明头孢菌素导致意识障碍及凝血障碍的成因及预防、治疗措施。结果:头孢菌素应用于老年肾功能不全患者时更易引发不良反应,故在临床应用中临床药师的及时干预能够最大程度地减少药源性伤害。结论:临床药师应利用所掌握的药学知识,充分发挥自己的业务专长,积极参与到临床治疗中,确保药物治疗安全有效。

**关键词** 头孢菌素;头孢噻利;头孢孟多;意识障碍;凝血障碍;临床药师

## Analysis of a Case of Consciousness Disturbance and Coagulation Disorders Induced by Cephalosporins

HU Jian-min<sup>1</sup>, LAN Yu-pin<sup>2</sup>(1.Zhanchou TCM Hospital of Fujian Province, Fujian Zhangzhou 363000, China; 2. No. 175 Hospital of PLA, Fujian Zhangzhou 363000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the feature of consciousness disturbance and coagulation disorders caused by cephalosporins. METHODS: A case of pulmonary infection patient who received the treatment of cephalosporin suffering from consciousness disturbance and coagulation was introduced. Causes, prevention and therapeutic scheme of consciousness disturbance and coagulation disorders caused by cephalosporins were interpreted from the perspective of clinical pharmacists based on relevant literatures. RESULTS: Cephalosporin is more prone to induce adverse drug reaction in the elderly patients with renal insufficiency. So, timely intervention given by the clinical pharmacists could reduce the drug-induced damage at utmost during application. CONCLUSION: Clinical pharmacists should fully use their available knowledge and specialized skills, and actively participate in clinical drug therapy to make sure the safety and efficacy of drug therapy.

**KEY WORDS** Cephalosporin; Cefoselis; Cefamandole; Consciousness disturbance; Coagulation disorders; Clinical pharmacist

头孢菌素类药物是临床应用最为广泛的一类抗感染药物,因其对多种革兰阳性菌、革兰阴性菌以及厌氧菌均有不同的抗菌效果,使得该家族被广泛应用于各专科领域。但随着应用的深入,更多的药品不良反应也不断被发现。现将1例头孢菌素类药物所致较为特殊的不良反应病例报告如下。

### 1 病例资料

患者,男性,79岁,身高:166 cm,体质量:75 kg。以“反复咳嗽咳痰1个月”为主诉于2010年12月23日入院,入院前1个月无明显诱因咳嗽,痰少许、白色不易咳出,伴气喘,坐起时好转,夜间明显。曾就诊某医院时胸片示:双下肺炎症,双侧胸膜肥厚,主动脉型心脏;肺部CT示:左肺舌段及双肺下叶炎症、双侧胸腔积液、心包少量积液;主动脉及冠状动脉硬化。C反应蛋白:9.07 μg/ml,尿常规:尿红细胞1+,尿蛋白2+。生化:血糖11.87 mmol/L,尿素氮(BUN)12.67 mmol/L,肌酐(CREA)242.1 μmol/L,尿酸523.2 μmol/L。予抗感染、利尿处理后好转,但后又反复发作,故此次门诊以“肺部感染”收治入院。既往史:30年前患结核病,治疗后痊愈;5年前因右侧肢体无力就诊我院,诊断“多发腔隙性脑梗塞”,予治疗后好转;10年肾病史;高血压病史10年余,最高血压(BP)达170/100 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa)。现规律口服培哌普利4 mg, qd,未监测血压。药物过敏史:有青霉素过敏史。入院体检:体温(T)36.4℃,呼吸(R)24次/min,脉搏(P)107次/min, BP 148/110 mm Hg,体检除肺部听诊双侧触觉语颤较弱、呼吸音较粗外无

特殊。入院诊断:肺部感染、高血压2级(极高危)、高血压心脏病?多发腔隙性脑梗塞、冠心病(主动脉及冠状动脉硬化、心功能三级)。

入院后尿素氮、尿常规、凝血四项检验结果:12月24日:BUN 12.9 mmol/L, CREA 230 μmol/L;尿常规:尿红细胞2+,尿蛋白2+,D-二聚体1.37 μg/ml;凝血四项:正常。

12月27日:D-二聚体1.12 μg/ml。

1月6日:BUN 31.2 mmol/L, CREA 319 μmol/L;尿常规:红细胞1 650.6个/μl,红细胞(高倍视野)297.1/HPF,尿蛋白2+,尿红细胞3+,凝血酶原时间(PT)44.9 s,国际标准比率(INR)5.01,部分活化凝血酶原时间(APTT)58.4 s。

1月7日:血浆鱼精蛋白副凝试验(3P)以及纤维蛋白(原)降解产物检测(FDP)结果均为阳性;BUN 30.3 mmol/L, CREA 269.0 μmol/L;尿常规:红细胞282.7个/μl,红细胞(高倍视野)50.9/HPF,尿蛋白2+,尿红细胞3+,PT 45.0 s,APTT 61.3 s。

1月8日:PT 27.0秒, INR 2.59,血浆纤维蛋白原(FIB)6.19 g/L,APTT 79.3 s。

1月10日:PT 16.0 s, INR 1.31, FIB 6.42 g/L,APTT 48.2 s。

### 2 治疗过程

患者入院后先后使用了头孢噻利1.0 g, bid, ivgtt(12月23—28日),盐酸克林霉素氯化钠注射液0.3 g, bid, ivgtt(12月23日—1月12日),比阿培南0.3 g, qd, ivgtt(12月28—30日),头孢孟多2.0 g, bid, ivgtt(12月30日—1月7日),头孢唑肟钠1.0 g, bid, ivgtt(1月13—18日),乳糖酸阿奇霉素0.5 g, qd, ivgtt(1月13—18日)抗感染;丹参川芎嗪、硝酸甘油、比索洛尔、培哌普利扩冠、降压;布美他尼1.0 mg, bid, ivgtt(12月23

\* 主管药师。研究方向:抗感染药物应用。电话:0596-2895951。E-mail: zzhjm@sina.com

日—1月12日),螺内酯、地高辛、单硝酸异山梨酯片纠正心力衰竭。12月28日晨,患者出现谵妄状态、胡言乱语,查体欠合作,对答不切题;于当日停用头孢噻利改为比阿培南同时使用奥氮平2.5 mg, qd, po 对症处理;12月29日头颅肺部CT示:(1)动脉硬化脑白质改变;(2)脑萎缩;(3)双肺下叶阴影,考虑炎症;(4)右侧中量胸腔积液,左侧少量胸腔积液。12月30日患者仍烦躁、谵妄状态、胡言乱语、持续自言自语,家属诉口服奥氮平因患者处于谵妄、烦躁状态而无法执行,于当日停用比阿培南改为头孢孟多注射液2.0 g+0.9%氯化钠注射液(NS)100 ml, bid, ivgtt 抗感染。12月31日—1月4日患者精神状态持续好转直至恢复正常(在此期间联合应用克林霉素抗感染方案不变)。

应用头孢孟多6 d后,即2011年1月6日凌晨2:30患者诉排尿疼痛,导尿管内可见红色血丝。查体无口腔、鼻腔出血,无四肢皮肤散在瘀点、瘀斑,余无不适。查体:T 36.9℃,心率(HR)70次/min, BP 150/90 mm Hg。结合相关凝血指标会同血液科会诊结果:凝血机制异常(相关检验结果如前);予停用头孢孟多,单用克林霉素抗感染,同时在当日以及隔日分别输注400 ml新鲜冰冻血浆。后患者无再有新发血尿,血压及心率基本相对稳定,至2011年1月12日患者情况逐渐稳定,无新发血尿,凝血四项等相关指标亦接近正常。

### 3 分析

该患者为79岁高龄老年患者,存在高血压、慢性肾功能不全基础疾病,既往有青霉素过敏史,CREA持续大于106 μmol/L, BUN氮大于7.1 mmol/L,根据相关计算可得内生肌酐清除率(Ccr)为23.2 ml/min,可判断属于重度肾功能不全患者。现分别就该患者先后出现的意识障碍以及凝血机制异常作如下分析:

#### 3.1 意识障碍

患者出现意识障碍为12月28日,自12月31日后意识逐渐恢复直至完全正常,持续时间共约8 d。因症状的出现与相关药物的使用存在合理的时间关系,同时结合患者病史、药物过敏史,故高度怀疑为药物所致意识障碍。该患者初始抗感染治疗为联合应用头孢噻利与克林霉素,根据说明书等相关资料可知克林霉素无中枢神经毒性及致凝血障碍作用;而根据说明书以及研究资料发现头孢噻利可引起实验小鼠的脑功能紊乱而出现癫痫,提示该药有神经毒性<sup>[1]</sup>,该类情况对肾功能障碍患者更易于发生。近年来有报道<sup>[2]</sup>发现β-内酰胺类抗生素通过结合中枢神经系统中抑制性介质γ-氨基丁酸(GABA)而产生中枢神经系统的药品不良反应。头孢噻利属β-内酰胺类抗生素,主要经肾脏排泄,肾功能不全的患者血药浓度增加及脑膜渗透性增加,加之从脑中清除减慢,使得易产生持续高血药浓度,从而导致痉挛、意识障碍等中枢神经症状。原则上禁止使用,如若临床需要应根据肾功能障碍的程度减小剂量、加大给药间隔时间。初始采用低剂量(每次0.5 g)(1 h恒速静脉给药0.5 g时血浆浓度半衰期随肾功能低下而延长)。而该患者初始剂量1.0 g, bid, 剂量偏大,而且合并使用利尿药(布美他尼、螺内酯),可进一步加重肾毒性从而使不良反应发生几率大大增加。

比阿培南为碳青霉烯类抗生素,亦同属β-内酰胺类抗生素,该类药品不良反应如肌痉挛、意识障碍近年来亦不断见诸报道<sup>[3]</sup>。目前认为碳青霉烯类的神经毒性与其部分结构包括c2侧链有关;另外氨基团的碱性强度、羧基-碱基的距离以及氨基团周围的空间也具重要影响。肾功能不全的患者因其药物

代谢慢于常人,故更易出现神经系统的不良反应<sup>[3]</sup>。

综上所述,在排除代谢性脑病以及脑血管意外所致器质性精神障碍(通过对比入院前、后颅脑CT无明显变化可知)后可以确定患者出现意识障碍为头孢噻利所致,而比阿培南的应用亦促进了不良反应的进一步进展。

#### 3.2 凝血障碍

患者在应用头孢孟多6 d后出现血尿,初入院时凝血四项等相关凝血指标均显示正常,结合既往史、家族史可排除患者自身疾病所致出血。因患者有青霉素过敏史,且之前曾出现疑为β-内酰胺类药物所致意识障碍,故考虑此次出现的凝血功能障碍亦同为该类药物所致。回顾患者住院期间所使用药物,结合凝血功能障碍的出现与头孢孟多的使用存在合理的时间关系,故高度怀疑是头孢孟多导致凝血机能障碍。关于头孢菌素类抗生素致凝血机能障碍常有报道,顾建伟等<sup>[4]</sup>认为头孢菌素类抗生素可以诱导结肠内大肠杆菌和类杆菌的降解,从而导致维生素K合成障碍,引起维生素K依赖性凝血功能障碍。部分头孢菌素如头孢羟羧氧、头孢哌酮、头孢孟多、头孢西丁等含有N-甲基硫化四氮唑(N-MTZ)侧链能直接抑制微粒体的羧化活性或维生素K氧化还原酶,影响依赖维生素K的凝血因子羧基化,进而使凝血酶原合成减少和依赖维生素K的凝血因子II、VII、IV、X等的水平降低。头孢孟多是含有N-MTZ侧链的第2代头孢菌素,患者曾有青霉素过敏史,结合入院后第6日出现疑为头孢噻利所致意识障碍不良反应史,可以判断该患者对β-内酰胺类抗生素特异性敏感。且该患者为老年肾功能重度不全患者(Ccr为23.2 ml/min),属于易出血的高危人群;根据肌酐清除率可知该患者的头孢孟多用量应调整为1 g/6 h或者1.25 g/8 h,而该患者用量为头孢孟多2.0 g, bid, ivgtt, 虽未超出重度肾损害时的用药剂量,但仍然引起出血。由此可见类似患者在肾功能受损的条件下应用含有N-MTZ侧链的头孢菌素应特别慎重并监测相关凝血指标,一旦发生凝血障碍,应及时补充维生素K或者输注新鲜血液救治。

### 4 结论

有基础疾病的老年患者因自身体质的特殊情况(如肝肾功能损害等)更容易发生药源性伤害,要做到安全用药需注意以下两点:

#### 4.1 严格按照用药指征用药,规范用药剂量,合理选择给药途径

在选择用药上依据药物的药理学、药动学等特点,将临床症状、体征以及相关实验室药敏结果相结合,合理选择用药品种;在制订用药方案前应充分了解患者病史及过敏史,特别是对儿童、高龄、肾功能不全及过敏体质者更应严格控制药物的选择、应用剂量、用药间隔时间以及给药途径。

#### 4.2 积极做好药学监护工作,充分发挥临床药师作用

由于头孢类抗生素主要经肾脏排泄,老年有基础疾病患者或者肾功能不全的患者更易发生意识障碍等不良反应,因此应视肾功能情况实施个体化给药。在使用该类抗生素时,若患者出现烦躁、兴奋、幻觉等前期精神异常时,应及时停药,并作神经病学检查评价<sup>[5]</sup>以及对症处理。另由于该类型患者容易因营养不良导致维生素K的缺乏,为凝血障碍发生的潜在高危人群,在应用头孢菌素时,特别是含有N-MTZ基团的头孢菌素时更易引发凝血障碍从而导致出血,故在应用该类药物治疗时,尽量避免与阿司匹林、华法林等抗凝药物同时使

# 临床药师对1例ICU腹腔术后多重感染患者的药学监护

李莉霞\*, 杨怡, 王玲, 张丽梅, 张健<sup>#</sup>(上海交通大学医学院附属新华医院药剂科, 上海 200092)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 B 文章编号 1001-0408(2013)02-0185-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.02.33

**摘要** 目的:探讨临床药师在重症监护病房(ICU)腹腔术后并发多重感染患者的治疗过程中所发挥的作用。方法:通过临床药师参与1例胃癌根治术后并发感染患者治疗过程的分析,从腹腔术后并发感染应如何选用抗菌药物治疗、针对病原菌及药敏结果调整治疗方案后抗感染治疗效果仍不理想时应及时调整治疗思路、药学监护等方面讨论腹腔术后并发感染治疗思路。结果与结论:ICU临床药师是治疗团队的重要成员之一,通过积极参与重症感染患者的用药监护,可提供合理、经济、有效的用药建议。

**关键词** 重症监护病房;多重感染;腹腔术后感染;临床药师;药学监护

## Pharmaceutical Care for a Patient with Multiple Infections after Abdominal Surgery by Clinical Pharmacists in ICU

LI Li-xia, YANG Yi, WANG Ling, ZHANG Li-mei, ZHANG Jian(Dept. of Pharmacy, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the role of clinical pharmacists in the treatment process of patients with multiple infections after abdominal surgery in ICU. METHODS: By clinical pharmacists participating in treatment process for a patient with multiple infections after radical gastrectomy, the way to select antibiotics for infection after abdominal surgery was analyzed. After adjusting therapeutic scheme according to pathogenic bacteria and results of drug sensitivity test, treatment idea should be adjusted timely when the effect of anti-infective therapy was not satisfactory; treatment ideas on abdominal postoperative infection were discussed in respect of pharmaceutical care. RESULTS & CONCLUSIONS: Clinical pharmacist in ICU is one of the most important members in the treatment team, and is able to provide reasonable, effective, economical suggestions through actively participating in medication monitoring for patients with severe infection.

**KEY WORDS** ICU; Multiple infections; Abdominal postoperative infection; Clinical pharmacists; Pharmaceutical care

重症监护病房(ICU)收治的患者由于有严重的基础疾病,当实施重大手术后,常合并多器官功能衰竭、免疫功能低下及意识障碍,加之在救治过程中采用侵入性诊疗手段及广谱抗菌药物治疗,所以ICU患者是医院感染的高危人群,ICU也成为医院感染的高发区。目前革兰阴性杆菌是ICU感染的主要致病菌,革兰阳性球菌和真菌感染也不容忽视,多重耐药菌

用;在密切关注患者临床用药反应的同时应监测相关凝血指标以及肝肾功的变化。

头孢菌素类药物所致意识障碍以及凝血障碍在临床上并不少见,但在短时间的治疗过程中在同一个患者身上使用不同头孢菌素类药物依次出现2种药品不良反应的病例则较为少见。在该患者治疗过程中临床药师进行了用药监护,因为临床药师的高度警惕以及及时干预从而最大程度避免了不良反应的进一步发展,保证了治疗工作的顺利进行。目前卫生部正在全国严抓整治规范抗菌药物的应用,在这个大形势下,临床药师的作用日渐凸显。临床药师应利用所掌握的药学知识,充分发挥自己的业务专长,一方面加强相关学科临床知识的补充学习以便更好地与临床医师沟通;另一方面积极地参与临床查房、会诊、疑难病例讨论以及治疗方案的制订和调整,对医护人员和患者开展合理用药教育和指导。密切关注

\* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:021-25077154。E-mail:llxlyy88@sina.com

<sup>#</sup> 通信作者:主任药师,博士。研究方向:医院药学。电话:021-25077150。E-mail:zj\_boss@126.com

株明显增多<sup>[1]</sup>,这导致ICU患者治疗难度大、周期长、死亡率高。临床药师通过积极参与重症感染患者的救治过程、提供可行性用药方案,对提高医疗质量、提高感染患者的治愈率,发挥了充分的作用。

### 1 病历资料

患者,女性,72岁,2011年3月26日入院。主诉中上腹不

药物相互作用、配伍禁忌以及不良反应,做好临床用药监护,可保证患者药物治疗过程安全、有效。

### 参考文献

- [1] Nagata M, Yasuhara M. Effect of experimental tenal failure on the pharmacodynamics of cefoselis-induced seizures in rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 2001, 24(9):1 049.
- [2] Stanley LP, David CC, Scott RE, et al. Prospective surveillance of imipenem-cilastatin use and associated seizure using a hospital information system[J]. *Ann Pharmacother*, 1993, 27(4):497.
- [3] 王虎军,李勇.亚胺培南/西司他丁钠引起严重精神障碍及肾功能损害[J]. *药物不良反应杂志*, 2000, 2(2):125.
- [4] 顾建伟.β-内酰胺类抗生素对凝血功能的影响[J]. *国外医学内科学分册*, 2002, 11(11):531.
- [5] 杨广声,钱东丽,王领军.278例药物诱发癫痫分析[J]. *医药导报*, 2000, 19(6):597.

(收稿日期:2012-03-01 修回日期:2012-06-14)