

1例慢性肾功能不全患者使用头孢他啶和左氧氟沙星致抗生素脑病的药学监护

石任伟*(常州市第七人民医院药事科,江苏常州 213011)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 B 文章编号 1001-0408(2013)28-2648-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.28.20

摘要 目的:为临床药师参与肾功能不全及其合并症的药学监护提供参考。方法:详细描述临床药师对1例慢性肾功能不全患者使用头孢他啶和左氧氟沙星后致抗生素脑病实施药学监护的全过程。结果:通过临床药师实施药学监护,该患者相关不良反应症状得到有效控制。结论:对于肾功能不全患者,临床药师尤其要注意及时发现和处理药物可能引起的不良反应,以有效减少其给患者带来的危害。

关键词 临床药师;慢性肾功能不全;头孢他啶;左氧氟沙星;抗生素脑病;药学监护

Pharmaceutical Care for a Renal Insufficiency Patient with Encephalopathy Induced by Ceftazidime and Levofloxacin

SHI Ren-wei(Dept. of Pharmaceutical Affair, Changzhou Seventh People's Hospital, Jiangsu Changzhou 213011, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for clinical pharmacists participating in pharmaceutical care for a renal insufficiency patient with encephalopathy induced by antibiotics. METHODS: The process of pharmaceutical care for a renal insufficiency patient with encephalopathy induced by antibiotics receiving ceftazidime and levofloxacin by clinical pharmacist were described in details. RESULTS: Related ADR could be controlled effectively by pharmaceutical care. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists particularly need detect and treat drug-induced ADR in patients with renal insufficiency in time, in order to reduce the harm to patients.

KEY WORDS Clinical pharmacists; Chronic renal insufficiency; Ceftazidime; Levofloxacin; Encephalopathy induced by antibiotics; Pharmaceutical care

中用量和患者术后疼痛等不良反应。喷他佐辛的镇痛作用增强了患者对手术刺激的耐受能力,减少了因患者体动等因素导致检查操作被迫中止的情况。本研究中P₁₋₄组麻醉效果总体来说好于C组,且P₁₋₄组丙泊酚诱导剂量和用药总量更少,因而减轻了丙泊酚对心血管的负性肌力、负性传导和对外周血管的直接扩张作用,从而减少了循环系统的不良反应。这对于合并有心血管疾病的患者具有重要意义。

本研究中,P₂、P₃组患者的麻醉效果更佳,表明喷他佐辛的呼吸抑制作用具有“封顶”效应,即增加剂量其呼吸抑制作用并不成比例增加,但在临床应用中仍需进行严密监测和呼吸道管理,及时发现不良反应并给予相应处理。

综上所述,0.6~0.8 mg/kg 喷他佐辛复合丙泊酚应用于ERCP是一种安全、有效的麻醉方法,不仅麻醉效果好,且术中不良事件少,减少了丙泊酚用量,并能减轻术后患者疼痛,值得临床大样本试验进一步研究。

参考文献

- [1] Rex DK, Overley CA, Walker J. Registered nurse-administered propofol sedation for upper endoscopy and colonoscopy: Why?When?How?[J]. *Rev Gastroenterol Disord*, 2003,3(2):70.
- [2] Hsieh YH, Chou AL, Lai YY, et al. Propofol alone versus propofol in combination with meperidine for sedation during colonoscopy[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2009, 43

(8):753.

- [3] Moerman AT, Struys MM, Vereecke HE, et al. Remifentanyl used to supplement propofol does not improve quality of sedation during spontaneous respiration[J]. *J Clin Anesth*, 2004,16(4):237.
- [4] Van Natta ME, Rex DK. Propofol alone titrated to deep sedation versus propofol in combination with opioids and/or benzodiazepines and titrated to moderate sedation for colonoscopy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(10): 2209.
- [5] Bowdle TA. Adverse effects of opioid agonists and agonist-antagonists in anaesthesia[J]. *Drug Saf*, 1998, 19(3): 173.
- [6] Rosow CE. The clinical usefulness of agonist-antagonist analgesics in acute pain[J]. *Drug Alcohol Depend*, 1987, 20(4):329.
- [7] 秦黄英,董志,王娅兰,等.丙泊酚衍生物CQMU-039对全脑缺血再灌注模型大鼠脑损伤的保护作用[J]. *中国药房*, 2011,22(5):405.
- [8] 胡晓,谢荣,尹大光,等.小剂量芬太尼对呼吸中枢二氧化碳通气反应的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 1994, 14(6): 434.
- [9] Brownstein MJ. A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(12):5391.

* 副主任药师,本科。研究方向:临床药学。E-mail:srw621126@yahoo.com.cn

(收稿日期:2012-12-18 修回日期:2013-04-27)

患者住院期间医师更重视的是其原有病情的诊断和治疗,往往会忽视治疗过程中发生的药品不良反应(Adverse drug reaction, ADR)。因此,对患者治疗过程中发生的ADR进行不间断、动态地跟踪监测是临床药师发挥专业作用不容忽视的重要方面^[1],尤其对肝、肾功能不全等特殊患者,临床药师更应加强监护。我院肾内科血液净化中心常收治肾病患者。患有慢性肾脏疾病尤其是肾病综合征和慢性肾功能不全时,机体的免疫功能低下,且随着各种新型免疫抑制剂和激素的使用,患者极易并发严重感染^[2],故抗感染治疗非常重要。但慢性肾功能不全患者对药物的吸收、分布、代谢、排泄与正常人不同,由于血液中药物或其代谢产物蓄积而出现脑部症状时有发生。本文就笔者工作中参与1例慢性肾功能不全并发抗生素脑病患者的药学监护实践进行总结,探讨临床药师利用自身专业知识在肾功能不全及其合并症的药物治疗、ADR处理等过程中发挥的作用。

1 病例资料

患者男性,62岁。诊断:慢性肾功能不全(尿毒症期)、糖尿病肾病、2型糖尿病、肾性高血压、肾性贫血。患者对“青霉素、红霉素”过敏。按计划在本院行每周3次规律透析,因“咳嗽、咳痰”半月入院。血常规检查,白细胞计数 $7.31 \times 10^9/L$,中性粒细胞比率81.51%;结核抗体检测呈阴性;痰液结核菌培养呈阴性;CT结果示支气管扩张伴感染。入院后,以注射用头孢他啶2.0 g+0.9%氯化钠注射液100 ml静脉滴注,每日2次;氨溴索40 mg+0.9%氯化钠注射液20 ml静脉推注,每日1次。治疗第2天,加用左氧氟沙星注射液0.3 g+0.9%氯化钠注射液250 ml静脉滴注,每日1次。上述药物联合治疗2 d后,患者出现定位障碍、四肢抖动、烦躁、语无伦次、睡眠困难等精神异常症状。临床医师考虑:其一,可能出现脑血管意外;其二,可能为尿毒症脑病。查患者血液透析记录示透析情况正常,头颅CT检查无异常。临床药师根据患者情况及生化指标综合分析,怀疑患者以上精神异常症状属ADR,建议立即停用头孢他啶和左氧氟沙星。经讨论,停用原抗感染方案,改予头孢曲松2.0 g+5%葡萄糖注射液250 ml静脉滴注,每日1次,同时予以艾司唑仑片每晚2片口服,1 d后患者精神异常现象消失。

2 药师质疑

在给予头孢他啶+左氧氟沙星联合抗感染治疗2 d后,患者出现精神异常症状。然而,血液透析充分,且CT检查未见脑缺血及脑白质变性,未见有脑萎缩或局部低密度病灶及异常信号灶,排除尿毒症脑病的可能。据此,临床药师首先查阅了头孢他啶和左氧氟沙星的药品说明书,发现二药对中枢神经系统可能的ADR前者为:头痛、眩晕、感觉异常,也曾有引起癫痫的报道;后者为:失眠、头晕、头痛。那么,该患者的精神异常症状是否与头孢他啶或左氧氟沙星或二者联合用药有关?如果明确有关,是否在类似患者的抗感染治疗时,需要建议医师避免使用相关药物?

3 收集临床类似事件资料

该情况发生后,临床药师立即调查本院各病区近期是否有类似ADR报告,结果仅肾内科有1例。该例患者女性,86岁,尿毒症病史7年,近期在我院透析治疗2 h后出现畏寒、寒

战,体温 38°C ,血压 $160/70\text{ mm Hg}$ ($1\text{ mm Hg}=0.133\text{ kPa}$);双肺呼吸音稍粗,未闻及干湿性啰音。血常规检查示:白细胞计数 $30 \times 10^9/L$,中性粒细胞比率82.6%;CT提示有肺部感染。遂予头孢他啶1.5 g+5%葡萄糖注射液250 ml静脉滴注,每日2次,联合左氧氟沙星0.3 g+0.9%氯化钠注射液250 ml静脉滴注,每日1次,同时给予头孢他啶2.0 g+0.9%氯化钠注射液20 ml颈内静脉导管封管,每日1次。用药5 d后,患者出现意识模糊、胡言乱语症状。停用左氧氟沙星,精神症状无好转;此时患者白细胞计数和中性粒细胞比率仍明显偏高。遂予以停用头孢他啶,改用头孢曲松2.0 g+5%葡萄糖注射液250 ml静脉滴注,每日1次,后精神症状消失。排除了因透析失衡、电解质紊乱、急性脑血管意外等造成的中枢神经系统功能异常,判断该肾功能异常患者在治疗过程中出现的中枢神经系统ADR与使用头孢他啶或左氧氟沙星有关。

从国家ADR监测中心数据库检索本院上报的涉及头孢他啶或左氧氟沙星致患者中枢神经系统功能异常的ADR共有3例,均为尿毒症患者,不良反应临床表现基本与文献报道一致^[3-4]。本院这些案例报告再次提示:头孢他啶、左氧氟沙星或其联合用药,可能致肾功能不全患者出现精神异常症状。

4 文献循证

国内文献^[5]报道,肾功能不全患者抗菌药物引起神经精神异常,以 β -内酰胺类为多,其次是喹诺酮类。查阅中国期刊全文数据库(1994年1月—2012年4月),检索词:(头孢他啶OR左氧氟沙星)AND(精神症状OR精神障碍OR精神异常OR神经系统不良反应)。所得20篇文献以个案报道为主,共涉及ADR 32例,其中与头孢他啶有关的15例;与左氧氟沙星有关的17例;涉及肾功能不全患者的有11例,且均与静脉滴注头孢他啶有关。

上述32例中男性16例,女性16例;年龄最小24岁,最大84岁;静脉滴注头孢他啶15例,静脉滴注左氧氟沙星16例,口服左氧氟沙星1例。由于静脉给药方式无首关效应,药物直接进入血液,短时间内可致血药浓度升高,故与口服给药方式比较更易发生ADR。其中10例联合使用了其他抗菌药物,包括头孢他啶联合环丙沙星或者左氧氟沙星各1例;左氧氟沙星联合头孢噻肟2例,联合氨曲南、氨苄西林、头孢哌酮/舒巴坦、头孢曲松、替硝唑、甲硝唑各1例。使用上述药物后,精神异常症状发作时间最早出现在用药24 h内,最晚出现在用药5 d后。相关症状表现为:抑郁、焦虑5例;躁动、幻觉、言语混乱等精神障碍27例。患者出现的精神症状以重度为主,这提示临床应当关注容易透过血脑屏障的抗菌药物所致的中枢神经系统ADR的发生。

国家ADR监测中心将药物与ADR/药品不良事件(ADE)的关联性评价分为6级:肯定、很可能、可能、可能无关、待评价、无法评价。所获病例关联性评价结果为:肯定10例,很可能16例,可能6例。

根据本例患者发生不良反应的时间、处理过程和预后,结合说明书和相关文献报道,可判断:患者发生的精神异常与使用头孢他啶和/或左氧氟沙星有关。

5 讨论

肾功能不全患者发生神经精神异常时,要全方位进行取证和分析,以便及时判断出是原有疾病的发展还是ADR。

医师对慢性肾衰未行透析的患者使用经肾排泄的药物时,会注意减量使用;但对于已行透析的患者,医师认为透析可清除药物,故容易忽视药物减量。对于尿毒症患者,发生精神障碍时医师往往考虑尿毒症脑病而忽视药物因素,原因在于:肾功能不全患者大多存在贫血、高血压、酸中毒以及电解质紊乱,均可造成神经精神症状,所以当患者出现神经精神症状时容易与尿毒症高血压所致脑病混淆^[5],并且头孢菌素类药物在临床应用过程中也极少出现神经系统不良反应。文献^[6]曾报道2例类似病例因早期未认清病因,故未及时停用头孢菌素,最终导致死亡。

终末期尿毒症患者^[7]可出现躁狂、谵妄、幻觉等精神障碍,规律透析后上述症状可缓解。故对于规律透析的患者,出现精神障碍,在排除肝、肾引起的脑病原因后,应优先考虑药物因素。本次研究涉及的药物是头孢他啶和左氧氟沙星。肾功能衰竭患者由于肾小球滤过率降低及肾小管间质的损害,药物排泄速率减慢,血浆半衰期延长,导致药物在体内蓄积,由此造成抗菌药物在血液中浓度过高,进入神经中枢,干扰正常神经递质7-氨基丁酸(GABA)活性或减少其生成,抑制了中枢递质氨基酸的合成和转运^[8],使静息膜电位降低,导致惊厥、谵妄、昏迷等中枢神经系统毒性反应。而血浆蛋白与药物结合减少可使药物神经毒性增加^[9]:一方面考虑药物通过血脑屏障进入脑内后在向外排出时,可竞争性抵抗某些毒素的排泄,引起毒素蓄积;另一方面考虑尿毒症患者血脑屏障受损,游离药物浓度增高,使药物易在脑内蓄积,从而出现精神症状。

另外,生理病理因素也不容忽视。文献显示,老年患者高发该类ADR。原因在于,首先老年人肾功能逐渐减退,对药物耐受性降低,药物排泄缓慢,容易在体内蓄积;其次,老年人体质弱,营养不良发生率高,往往血浆蛋白水平低,从而使游离药物浓度增高;再次,老年人用药多,药物间相互竞争结合蛋白和转化酶,这些因素都可加重药物蓄积;最后,老年人常存在动脉硬化或脑血管病,药物诱导下易出现神经精神症状。文献循证结果显示,11例发生类似ADR的患者存在肾功能不全。而本院类似病例均为老年尿毒症患者。

本研究显示,用药24 h以上发生神经精神障碍的案例占较大比例。头孢他啶在尿毒症无尿时半衰期长达26~36 h^[10],主要经肾脏排泄的左氧氟沙星的清除率也下降,连续用药一段时间后,药物在体内蓄积,最终药物通过血脑屏障影响中枢神经正常功能。

6 小结

针对肾功能不全患者,抗感染治疗应以选择多通道代谢的药物为佳。第一,治疗方案个体化:严格掌握药物应用指征,掌握药物代谢方式、排泄途径及肾毒性的程度,根据患者体质量、肌酐清除率尽可能做到用药个体化,症状控制后及时

停药或改用口服药物治疗。尤其是老年患者更要注意。第二,及时停药,加强透析:一旦出现中枢神经系统症状,不能忽视ADR可能性,在进行相关鉴别检查时应及时停药,予对症、补液、支持治疗,同时加强透析,增加透析次数或延长透析时间,对相对分子质量小、蛋白结合率低的药物可采取血液透析,而对蛋白结合率高的药物可选择腹膜透析。

在患者的药物治疗过程中,临床药师应结合患者特点进行全程药学监护,尤其不能忽视ADR的监护。本病例启示:对于可能导致ADR的危险因素如肝及肾功能不全、糖尿病、高血压、联合用药、使用高剂量药物等,要提高警惕。发现疑似ADR时,需要从医学与药学的角度多方考虑,通过多方求证,建立ADR方面的临床思维,借助ADR诊断需要的检验指标和药动学理论进行判别,以协助临床诊治。临床药师以ADR作为药学服务的切入点,一方面可以加强对ADR的预防、监测和收集,为药物临床应用后的评价提供依据;另一方面,可以更好地保障临床治疗的有效性、合理性、安全性,通过对ADR的防治,赢得医护人员的信赖,更好地融入到医疗团队中,为医护人员和患者提供有价值的服务。

参考文献

- [1] 杜瑜,王美芳,王晓贤.临床药师在药品不良反应监测中的专业作用[J].海峡药学,2011,23(1):153.
- [2] Ward MM, Donald F. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue diseases: the role of hospital experience in diagnosis and mortality[J]. *Arthritis Rheum*, 1999,42(4):780.
- [3] 关玉珍.头孢他啶致神经系统不良反应12例[J].中华全科医师杂志,2006,5(6):380.
- [4] 俞忻璐,方宇瑾,唐志华,等.46例左氧氟沙星致中枢神经系统不良反应文献分析[J].中国药房,2007,18(5):373.
- [5] 程叙扬,王梅,姜瑞凤.抗菌药物致慢性肾衰患者神经精神症状12例分析[J].药物不良反应杂志,2004(3):156.
- [6] 梁兰青,列才华,黄海,等.慢性肾功能不全患者应用头孢菌素类药物致中枢神经系统损害[J].临床误诊误治,2010,23(5):489.
- [7] 杨志豪,郭维芳.规律透析病人应用抗生素引起的精神障碍[J].药物流行病学杂志,1995,4(2):85.
- [8] 郑法雷,章友康.肾脏病临床与进展[M].北京:人民军医出版社,2005:319-321.
- [9] 辛光宾,李立新,王红梅.头孢噻肟钠致癫痫大发作1例[J].中国医院药学杂志,2001,21(7):448.
- [10] 朱才荣.抗生素临床应用手册[M].成都:四川科学技术出版社,1987:107-113.

(收稿日期:2012-09-03 修回日期:2013-04-08)