

# 临床药师对头孢吡肟致尿毒症患者抗生素脑病的药学分析与监护

李 怡<sup>1\*</sup>, 宋香清<sup>2</sup>, 罗 浩<sup>3</sup>, 阎 敏<sup>2</sup>(1. 武汉市江夏区第一人民医院药剂科, 武汉 430200; 2. 中南大学湘雅医院药剂科, 长沙 410008; 3. 长沙市中心医院药剂科, 长沙 410004)

中图分类号 R969.3; R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)10-0949-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.10.31

**摘要** 目的: 提醒临床医师在使用头孢吡肟时加强对神经毒性的监测, 探讨临床药师在指导合理用药中的作用。方法: 通过分析头孢吡肟的药理学特征、抗生素脑病症状出现的神经系统毒性表现及其诱发的作用机制, 并根据现有不良反应报告, 对该药的选用或替换提出合理用药建议, 在脑病症状出现后及时提出血液透析, 缓解患者症状。结果: 通过临床药师的建议, 患者的感染症状迅速得到控制, 脑病症状迅速得到缓解。结论: 临床药师通过对特殊用药人群的药学监护, 在合理用药和抗生素脑病治疗方面能够发挥重要作用。

**关键词** 临床药师; 头孢吡肟; 尿毒症; 抗生素脑病; 药学分析; 药学监护

## Pharmaceutical Analysis and Care for Cefepime-caused Antibiotics Encephalopathy in Uremic Patient by Clinical Pharmacists

LI Yi<sup>1</sup>, SONG Xiang-qing<sup>2</sup>, LUO Hao<sup>3</sup>, YAN Min<sup>2</sup>(1. Dept. of Pharmacy, Wuhan Jiangxia District First People's Hospital, Wuhan 430200, China; 2. Dept. of Pharmacy, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, China; 3. Dept. of Pharmacy, Changsha Central Hospital, Changsha 410004, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To remind clinicians to strengthen the neurotoxicity monitoring of cefepime, and to investigate the role of clinical pharmacists in guidance for rational drug use. METHODS: By analyzing pharmacokinetic characteristics of cefepime, the symptoms of nervous system toxicity and mechanisms of antibiotics encephalopathy, and according to existing ADR reports, some recommendations about the choice and replacement of cefepime were put forward, and the hemodialysis were proposed timely after the onset of encephalopathy symptoms to alleviate the patient's symptoms. RESULTS: Through clinical pharmacist's recommendations, the infection symptoms of patients quickly were put under control and the encephalopathy symptoms quickly were mitigated. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists can play an important role in pharmaceutical care and antibiotics encephalopathy prevention and treatment by providing for special drug use.

**KEYWORDS** Clinical pharmacist; Cefepime; Uremia; Antibiotics encephalopathy; Pharmaceutical analysis; Pharmaceutical care

头孢吡肟为第4代头孢菌素, 抗菌谱广, 对革兰阳性(G<sup>+</sup>)菌和革兰阴性(G<sup>-</sup>)菌都有广谱的杀菌作用, 对β-内酰胺酶稳定性高, 水溶性好, 可快速穿透G<sup>-</sup>菌细胞外膜, 与前3代头孢菌素相比, 其对肾脏基本无毒性。肾内科的大多数患者由于肾实质性或间质性损伤导致肾功能不全, 在药物选择方面, 优先考虑有效且肾毒性低的药物。尿毒症患者属于肾功能不全终末期患者, 机体免疫力低下, 是细菌感染的高发人群<sup>[1]</sup>, 对于该类患者合并感染时, 由于头孢吡肟的上述优点, 故在抗感染治疗时常被作为推荐用药。随着此药临床应用范围的扩大, 近年来关于其引起神经系统毒性的报道逐渐增多。本文中临床药师从药学角度分析了头孢吡肟应用是否合理、脑病症状的出现是否由其引起的以及对脑病的治疗如何治疗, 并对该患者的用药及治疗实施严密监护, 旨在提醒临床医师在使用头孢吡肟时, 要加强对神经毒性的监测, 避免严重不良反应的发生。

### 1 病例资料

患者, 女性, 68岁, 因多饮多尿20余年, 双下肢水肿16年, 左上肢疼痛1月, 于2011年12月23日入住我院。患者既往有

\* 主管药师, 硕士研究生。研究方向: 临床药学。电话: 027-87959139。E-mail: showu77@126.com

高血压史20余年并长期口服降压药, 既往有头孢吡肟致抗生素脑病史。1990年因“脑卒中”在当地医院发现餐后血糖高达18 mmol/L, 多饮多尿症状明显, 诊断为“2型糖尿病”, 予以降糖治疗; 1995年无明显诱因出现双下肢水肿, 尿蛋白+, 诊断为“糖尿病肾病”; 2008年发现血肌酐150 μmol/L, 尿蛋白逐渐增加至3+; 于2009年3月来我院就诊, 予以对症处理并定期监测肾功能, 血肌酐仍持续上升, 12月患者因“血压升高20余年, 血糖增高10余年, 肌酐增高2年余”第2次入院, 期间予以降糖、降压、护肾以及结肠透析治疗, 好转后出院; 2010年9月15日因血压控制不佳, 最高180/120 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa), 血肌酐维持在400~500 μmol/L, 第3次入住我院, 期间行右上肢动静脉造瘘术, 开始规律血液透析, 出院后坚持规律血透, 每周2次, 并对症治疗其他并发症; 2011年9月23日因动静脉瘘栓塞入住血管外科, 溶栓成功后出院, 并坚持血液透析。此次入院因1月前无明显诱因出现左上肢疼痛感, 阵发性发作, 每次持续数分钟至10余分钟。患者入院查体: 体温(T) 36.1 ℃, 脉搏(P) 84次/min, 呼吸(R) 20次/min, 血压(BP) 160/80 mmHg, 神志清晰, 慢性病容, 双下肺少量湿啰音, 外院及我院胸片结果示肺部感染明显。入院诊断: (1) 2型糖尿病、糖尿病肾病、肾功能不全尿毒症期、肾性贫血; (2) 冠心病、心脏扩

大、心功能4级；(3)高血压3级，极高危；(4)肺部感染；(5)左上肢疼痛查因。入院时生化指标：尿素氮13.91 mmol/L、肌酐568.9 μmol/L、胱抑素9.86 mg/L、β<sub>2</sub>微球蛋白25.70 mg/L、血红蛋白89 g/L、总蛋白67.5 g/L、白蛋白25.3 g/L、超敏C反应蛋白20.88 g/L、降钙素原全定量5.70 ng/ml、纤维蛋白原含量6.85 g/L。尿沉渣：尿白蛋白3+、葡萄糖+。该患者3年前肾功能已处于终末期，并规律血透，此次入院后行降糖、降压、调脂、纠正贫血、抗凝及抗感染治疗。

该患者的抗感染治疗过程如下：入院当天诊断有肺部感染，并开始使用头孢吡肟0.5 g、q12h、ivgtt抗感染治疗。给药后体温一直控制在37℃以下(见图1)，超敏C反应蛋白和降钙素原明显下降(见图2)，间断性咳嗽咳痰现象较前明显好转，但双肺仍可闻及少量湿啰音。12月29日下午，患者无明显诱因表现意识障碍、躁动、不能识别亲人、伴四肢颤动等症状。予立即停用头孢吡肟，急查电解质，结果正常；行头颅CT，无明显异常；口服2粒地西洋片后，上述症状稍有缓解，但仍有躁动和四肢颤动现象。考虑头孢吡肟已使用7 d，可能由于药物蓄积诱发上述症状，立即行血液透析，治疗后患者安返病房，平稳入睡。2012年1月1日起，患者神志清醒，未出现烦躁及四肢颤动等症状，能识别亲人，神经系统查体未见明显异常，并开始改用哌拉西林/他唑巴坦4.5 g、q8h、ivgtt继续抗感染，至2012年1月4日肺部感染症状完全消失，予以停用抗菌药物并出院。

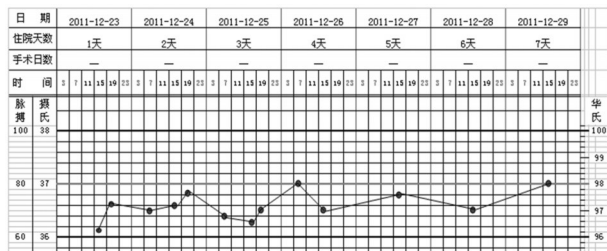


图1 患者使用头孢吡肟后的体温图

Fig 1 Body temperature of patients after administration of cefepime

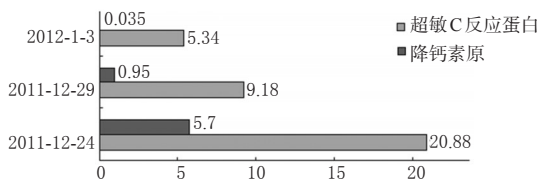


图2 超敏C反应蛋白和降钙素原含量图

Fig 2 The conternts of hsCRP and procalcitonin

## 2 对头孢吡肟致脑病症状的药学分析与监护

### 2.1 对抗生素脑病的认识

作为医护人员，我们应该对抗生素脑病的诊断及临床症状表现有所认识，以便我们鉴别并及时采取有效的治疗措施。抗生素脑病是由抗生素中毒或过量引起的神经精神系统症状综合征。根据文献<sup>[2-3]</sup>，抗生素脑病的诊断标准如下：①血透患者具有按常规剂量使用头孢菌素第3代或第4代病史；②神经精神症状在使用抗生素过程中或停药最初几天出现；③神经系统定位体征呈阴性；④需排除尿毒症脑病、代谢性脑病、高血压脑病、脑血管意外及透析失衡综合征等其他疾病所致的神经精神症状；⑤停药、加强血液透析及血液灌流治疗后

症状消失。其临床症状主要有：精神异常，表现为胡言乱语、烦躁不安、行为异常；意识障碍，表现为嗜睡、昏睡、昏迷；癫痫样抽搐，表现为肌阵挛、全身抽搐、癫痫样发作。

### 2.2 对头孢吡肟应用的药学分析与监护

头孢吡肟<sup>[4]</sup>为第4代头孢菌素，相比第3代头孢菌素，其抗菌谱更广，对G<sup>+</sup>球菌作用增强；对G<sup>-</sup>杆菌，较第3代头孢菌素更易穿透细菌的细胞外膜，而且对超广谱β-内酰胺酶更稳定。该药血清蛋白结合率为15%~19%，约80%~90%的给药量以原型经肾脏从尿中排出，肾功能正常者的消除半衰期约为2.6 h，血透患者的消除半衰期明显延长至13 h。从头孢吡肟的分子结构(见图3)可知，头孢吡肟属于分子内季铵类化合物，水溶性大，对于肾功能正常者，较少透过血脑屏障而引起神经精神症状<sup>[5-6]</sup>；但当肾功能不全时，可竞争性地抑制抗生素活性转运体，使得血脑屏障通透性增加和血浆蛋白结合率下降，从而导致它在脑脊液中的浓度升高，易引发抗生素脑病。该患者为68岁老年女性，已行血液透析，并规律血透每周2次，既往发生过头孢吡肟导致的抗生素脑病，本次入院的血清肌酐为568.9 μmol/L，经计算其内生肌酐清除率为8.55 ml/min。根据文献<sup>[4]</sup>以及头孢吡肟的药品使用说明书的推荐剂量，当肾功能不全患者内生肌酐清除率<11 ml/min时，每次0.25 g、q24h；血透患者每次0.5 g、q24h。临床药师认为患者所用剂量可能偏大，特别是长期使用更易导致药物蓄积引发脑病。根据头孢吡肟致尿毒症患者抗生素脑病越来越多的报道以及该患者目前的体征与症状，建议医师换用其他的抗菌药物如哌拉西林/他唑巴坦，以尽量避免不必要的不良反应。

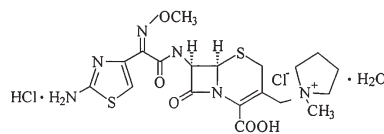


图3 头孢吡肟的分子结构图

Fig 3 Molecular structure of cefepime

哌拉西林/他唑巴坦与头孢吡肟相比，两者对于引起肺部感染的常见菌都有较好的抗菌活性。哌拉西林和他唑巴坦均主要经肾脏排泄，哌拉西林经尿液以原型排除给药量的68%，80%的他唑巴坦及其代谢产物自尿中排出，但哌拉西林和他唑巴坦都可分泌至胆汁经粪便排出；两者的消除半衰期均为0.7~1.2 h，在肾功能不全患者中两者的消除半衰期分别延长2倍和4倍，与头孢吡肟相比，药物蓄积的可能性更小，并且都经过血液透析清除<sup>[4]</sup>。经中国学术期刊网、万方数据库和维普中文科技期刊全文数据库的检索发现，关于哌拉西林/他唑巴坦导致的抗生素脑病几乎没有报道，导致的其他不良反应也少见<sup>[7]</sup>。基于哌拉西林/他唑巴坦的上述优点，临床药师建议改用哌拉西林/他唑巴坦行抗肺部感染治疗。但医师根据患者的体温、超敏C反应蛋白以及降钙素原的测定(见图1和图2)，认为头孢吡肟抗感染确实有效，暂时未予考虑换用其他抗菌药物，直到2011年12月29日患者出现抗生素脑病相关症状后，医师才换用哌拉西林/他唑巴坦4.5 g、q8h、ivgtt，3 d后肺部感染症状完全消失。

### 2.3 对头孢吡肟致脑病症状的药学分析

回顾整个病程，根据患者入院时的血压值及肌酐值、规律的血液透析及对症处理、头颅CT和血清电解质的检查，尿毒症脑病、高血压脑病、脑血管意外及透析失衡综合征等其他疾

病所致的神经精神症状基本可以排除。但入院前心电图提示心肌缺血,神经精神症状有可能系代谢性脑病(缺血、缺氧)所致。12月24日(入院第2天)血红蛋白含量为89 g/L,并且入院后一直使用重组人红细胞生成素刺激造血,平时查房生命体征平稳,也无剧烈运动,上述脑病症状的出现,用代谢性脑病较难解释。我们考虑为抗生素脑病,分析如下。

从临床表现看:文献记载<sup>[8]</sup>头孢吡肟致神经毒性可引起非惊厥癫痫持续反应状态;锥体外系反应;呈现失语症状(不能言语、不能入睡、不认识人、呼唤不知应答、口角抖动、行为异常、肢体不自主震颤或抖动等);烦躁、谵幻(精神异常、幻觉、幻听、思维反常、胡言乱语、答非所问、躁动不安、嗜睡、四肢肌肉痉挛等)。本病例有上述多种临床表现。

从用药时间看:该患者头孢吡肟使用剂量为0.5 g、q12h,每周透析2次,其中有3~4天的间歇期,间歇期内药物的总剂量达到3~4 g,血透患者的尿量基本处于少尿或无尿阶段,药物很有可能蓄积。用药期间出现神经精神症状表现,经停用头孢吡肟、口服地西洋片以及血液透析处理后,病情明显缓解。

从发病机制看:药物性的脑损害可由药物的直接作用或变态反应引起。尿毒症患者,肾小球滤过率下降导致药物浓度上升是抗生素脑病的主要原因,其机制为:①血脑屏障通透性改变,导致胍类衍生物在脑内沉积,这些有毒的无机酸通过阻断Cl<sup>-</sup>通道,抑制了大脑对抑制性神经递质的反应,同时还能增加突触前膜释放乙酰胆碱的量,引起谷氨酰胺缺乏,以上因素导致了抗生素脑病发作阈值的降低<sup>[9]</sup>。②药物排泄率降低,常规剂量或较大剂量抗菌药物易在体内蓄积。因β-内酰胺化学结构的一部分与γ-氨基丁酸(GABA)的拮抗药相似,故认为其血药浓度升高后可引起药物性脑病<sup>[10]</sup>。从12月29日的头颅CT报告可以证实,另口服地西洋和血透处理后症状缓解亦可佐证。

从对症处理效果看:文献记载<sup>[11]</sup>地西洋对青霉素脑病无效,但对其他β-内酰胺类抗生素脑病是否无效未见报道,临床有使用地西洋控制抽搐、癫痫等脑病症状显著者<sup>[12]</sup>。本病例中该患者口服地西洋后,脑病症状有所缓解但不明显,这一现象的出现表明地西洋的药理作用机制<sup>[13]</sup>与抗生素脑病的发病机制①相互对抗,证明神经精神症状的出现是抗生素脑病的结果。

从头孢吡肟的药动学特点和患者病理特点看:头孢吡肟血清蛋白结合率为15%~19%,患者血清白蛋白只有25.3 g/L(正常值35~53 g/L),低的血清白蛋白含量和低的血清蛋白结合率,势必会造成血液和组织中游离型的头孢吡肟大大升高,引起毒性反应。

### 3 对头孢吡肟致抗生素脑病治疗的药学监护

作为一名在肾内科从事多年临床工作的临床药师,指导临床合理用药、从药物的选用开始杜绝药物不良反应发生的根源,是一位合格药师的责任与义务。对本例患者出现的抗生素脑病症状,临床药师根据药物的理化性质、药动学特征以及药理作用机制给予的对症处理措施建议如下:

苯二氮草类药物与GABA<sub>A</sub>受体结合,可增加细胞膜对Cl<sup>-</sup>的通透性以及Cl<sup>-</sup>通道的开放频率,导致大量Cl<sup>-</sup>进入细胞膜内引起膜超极化,使神经元兴奋性降低而显示中枢抑制效应<sup>[13]</sup>。地西洋属于苯二氮草类药物,具有中枢抑制效应,其药理作用机制与抗生素脑病的发病机制<sup>[9-10]</sup>相互拮抗,在缓解抗生素脑病症状方面可能具有积极作用。该患者表现意识障碍、躁

动、不能识别亲人、伴四肢颤动等中枢兴奋症状,故临床药师推荐使用地西洋予以缓解。遵执后,患者脑病症状稍有缓解,但仍有躁动和四肢颤动现象,表明地西洋效果并不明显。

临床药师分析该处理不理想的原因:地西洋只是缓解脑病症状,可能对抽搐和癫痫大发作效果比较理想,患者在血液透析间歇期内,可能由于头孢吡肟在体内蓄积较多,导致药物直接引起脑损害。头孢吡肟属于分子内季铵盐,极性大,水溶性好,血清蛋白结合率也较低,其分子质量为571.50,属于小分子化合物;而血液透析所使用的半透膜厚度一般为10~20 μm,膜孔径平均为3 nm,只允许分子质量为1.5万以下的小分子和部分中分子物质通过。理论上头孢吡肟易通过血液透析清除,实际上关于头孢吡肟引起抗生素脑病选择血液透析、血液滤过或血液灌流予以清除的文献报道也屡见不鲜<sup>[14]</sup>。另根据文献<sup>[1]</sup>,头孢吡肟经过血液透析3 h后可清除68%的量。综上所述,临床药师建议立即行血液透析以快速清除头孢吡肟而避免脑病症状对器质引起“二次损伤”。遵执后,患者安返病房,平稳入睡,次日神志清醒,未出现烦躁及四肢颤动等症状,神经系统查体未见明显异常。

### 4 结语

本文报道头孢吡肟导致抗生素脑病,旨在建议:(1)头孢吡肟可以引起中枢神经系统不良反应,临床要有充分的认识;要严格掌握适应证,老年患者和肾功能不全患者要按照肾功能损害程度调整或减少给药剂量。(2)对于低蛋白血症者,要监测头孢菌素血药浓度。(3)患者使用头孢吡肟后一旦出现神经毒性症状,应及时停药;对于发生的精神神经症状,要想到神经毒性的可能,并做鉴别,必要时行头颅CT检查以了解有无脑部的器质性病变。(4)正在进行血液透析的患者在非透析日,要注意减量使用头孢吡肟;即使在透析日,资料显示也有发生药物蓄积的可能,应密切观察临床反应,最好进行血药浓度监测,以调整给药剂量。

### 参考文献

- [1] 王海燕.肾脏病学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2008:1 417-1 425.
- [2] 潘萌,姜路明.血透患者应用第3代与第4代头孢菌素发生抗生素脑病17例临床分析[J].中国现代医师,2012,50(4):151.
- [3] More SM, Sprague SM. Uremic encephalopathy[J].*Clin Nephrol*,2004,42(4):251.
- [4] 汪复,张樱元.实用抗感染治疗学[M].北京:人民卫生出版社,2005:129-130,186-187,226-227.
- [5] 杜月芬.头孢吡肟致神经毒性1例[J].抗感染药学,2008,5(3):166.
- [6] 汪浩,葛卫红,常翠娥.头孢吡肟致神经毒性46例文献分析[J].中国药房,2010,21(28):2 649.
- [7] 韩培红,冯国梁.哌拉西林/他唑巴坦的不良副反应及防治[J].中国药业,2010,19(7):84.
- [8] 白玉东,刘颖,崔向丽,等.头孢吡肟致神经毒性文献分析[J].药物流行病学杂志,2010,19(3):145.
- [9] Vannaprasaht S, Tawalee A, Mayurasakorn N, et al. Ceftazidime overdose-related nonconvulsive status epilepticus after intraperitoneal instillation[J].*Clinical Toxicol: Phila*, 2006,44(4):383.