

· 病例报道 · 病案分析 ·

腹膜透析相关腹膜炎 患者头孢菌素腹腔给药 致抗生素脑病 1 例

严远梅¹ 潘裕华² 劳海燕²

(1. 广州医科大学附属第六医院 清远市人民医院药学部
广东清远 511518; 2. 广东省医学科学院
广东省人民医院临床药学科)

关键词 头孢菌素; 腹腔给药; 腹膜透析相关腹膜炎; 抗生素脑病

中图分类号: R978.1⁺1 **文献标识码**: B

文章编号: 1005-0698(2020)02-0141-02

1 病历资料

患者,女,87岁,体重60 kg,因“血糖升高20年余,腹膜透析(peritoneal dialysis,PD)5年,腹痛1天”于2019年5月5日收入院。患者5年余前因“纳差、乏力、皮肤瘙痒,伴活动后胸闷”入院治疗,诊断为“2型糖尿病性肾病,慢性肾脏病5期”,予慢性肾衰竭一体化治疗,并开始行维持性PD治疗至今。患者1天前因进食不洁食物后出现腹痛,伴发热,最高体温37.5℃,伴呕吐及腹泻,腹泻3~4次稀烂便,今晨腹透液出现浑浊,门诊拟“腹膜炎”收治入院。患者近日精神食欲可,大便性质如前所述,无尿,体重无明显下降。既往高血压病史、糖尿病病史20余年,平素口服降压药,血压控制在150~160/70~80 mmHg,注射胰岛素控制血糖,空腹血糖6 mmol·L⁻¹。

入院体检: T 36.6℃, P 71次/min, R 20次/min, BP 172/73 mmHg; 贫血貌,双肺呼吸音正常,心律齐,心音正常; 腹肌紧张,全腹轻度压痛,无反跳痛,有液波震颤,移动性浊音阳性,右下腹留一腹膜透析置管,腹透管出口无红肿,无渗漏、渗血。实验室检查:血常规: WBC 16.95×10⁹·L⁻¹, N 13.56×10⁹·L⁻¹, RBC 3.39×10¹²·L⁻¹, Hb 93 g·L⁻¹,超敏C反应蛋白(hs-CRP)103.2 mg·L⁻¹,降钙素原(PCT)52.02 ng·ml⁻¹; 血生化:白蛋白(Alb)28.0 g·L⁻¹, BUN 17.00 mmol·L⁻¹, SCr 819.90 μmol·L⁻¹,尿酸(UA)322.8 μmol·L⁻¹,二氧化碳结合力23.0 mmol·L⁻¹, ALT 15 U·L⁻¹, AST 16 U·L⁻¹; 电解质:钠131.0 mmol·L⁻¹,钾4.10 mmol·L⁻¹,校正钙2.45 mmol·L⁻¹。

患者入院后完善相关检查,结合病史给予初始治疗方案为注射用五水头孢唑林钠(深圳华润九新药业有限公司,批号:H20060600)500 mg,腹腔内给药,qid+注射用头孢曲松(上海罗氏制药有限公司,批号:8H6558)0.5 g,腹腔内给药,qid抗感染治疗;留取腹透液送病原学检查,并予控制血压、血糖等对症支持治疗,以及规律PD。患者血压、血糖控制尚可。治疗5天后体温正常,腹痛较前好转,无再发腹泻或呕吐,腹透液已明显转清,但穿刺液常规提示WBC(6 088.00×10⁶·L⁻¹)水平仍高,复查PCT 46.63 ng·ml⁻¹,CRP 50.9 mg·L⁻¹,较前下降。继续予当前抗感染方案。治疗第7天患者诉偶有四肢震颤,头晕,伴言语含糊不清症状,此时患者体温正常,血象正常,复查感染指标已明显回降(PCT 11.41 ng·ml⁻¹,CRP 5.4 mg·L⁻¹),修改抗感染方案为注射用五水头孢唑林钠500 mg,腹腔内给药,qn+注射用头孢曲松钠0.5 g,腹腔内给药,qn。调整抗感染方案后,患者未再发四肢震颤、言语含糊不清等症,穿刺液提示白细胞126.00×10⁶·L⁻¹。治疗第11天,患者腹透液中WBC波动较大,考虑感染未控制,且腹透液培养结果提示为唾液链球菌,故将抗感染方案调整为注射用盐酸万古霉素500 mg,腹腔内给药,qon,继续复查感染指标与留取腹透液培养。治疗第15天患者病情较前明显好转,生命体征平稳,腹透液WBC及感染指标均降至正常范围,将抗感染方案降阶为头孢呋辛酯片250 mg,po,bid序贯治疗。治疗第16天,患者病情好转出院。

2 讨论

2.1 患者出现神经精神系统症状与可疑药物的相关性

临床最早报道头孢菌素致癫痫发作是在1970年,而较大的系统回顾性研究是在2003年^[1],发现发生神经精神症状的患者主要集中在肾功能不全患者以及老年患者,所以在临床上慢性肾衰竭患者在应用头孢菌素类抗生素后一旦出现神经精神症状,即应高度警惕头孢菌素引起的抗生素脑病,并与其他代谢性脑病、尿毒症脑病等相鉴别。

该患者既往无精神病史,未发现脑血管方面的阳性体征,肝功能转氨酶、胆红素均正常,体内电解质及酸碱基本平衡,血氨正常,可排除代谢性脑病、脑血管意外及肝性脑病。尿毒症脑病的诊断标准为SCr>707 μmol·L⁻¹^[2],虽然患者SCr 819.90 μmol·L⁻¹高于此标准,但患者在整个诊疗过程中,SCr和BUN水平无显著差异,规律行PD,虽未作头颅CT进行相关诊断,亦可排除因患者病情进展,体内毒素蓄积而致的尿毒症脑病。在排除以上情况后,结合患者使用头孢菌素的情况,考虑该患者为头孢菌素引起的抗生素脑病。

根据国家不良反应监测的关联性评价:①存在合理的时间相关性。该患者脑病症状发生在头孢菌素应用的第7天,

与多数报道一致;②有符合已知的不良反应类型。头孢唑林、头孢曲松的说明书“不良反应”项下均有引起神经系统损害的描述。经查阅相关文献,头孢唑林、头孢曲松均有引起抗生素脑病的案例报道,尤其是在肾衰竭患者中多见;③减量使用药物后反应消失。患者出现脑病症状后,根据感染控制情况,将头孢唑林与头孢曲松的用药频次从 qid 调整为 qn,脑病症状无再出现;④患者无再使用同等剂量的药品进行治疗。⑤反应不可用并用药物作用、患者病情的进展、其他治疗的影响来解释。经查阅资料,患者其他并用药物并无引起脑病或神经精神损害的相关不良反应。并根据患者的症状及一些相关的实验室指标可以判断患者并非病情进展所导致出现的脑病症状。综上,本例患者使用抗菌药物与抗生素脑病的关联性评价为很可能。

2.2 慢性肾衰竭患者使用头孢菌素引起抗生素脑病的可能机制

头孢菌素类抗生素在机体内大部分以原形从肾脏排泄,肾衰竭时药物排泄速率会减慢,血浆半衰期会延长^[3]。体内和体外动物实验证实^[4], β -内酰胺类抗生素会竞争性抑制脑内 γ -氨基丁酸(GABA)复合物的活性,使神经系统刺激阈下降而导致惊厥;抑制其他神经递质导致突触水平氯传导下降;作用于 Na^+ - K^+ 泵,使细胞外 K^+ 浓度升高。另外,长期使用 β -内酰胺类抗生素可导致维生素 B_{12} 吸收减少,这也会产生神经精神症状。在上述因素的共同作用下,神经系统的兴奋性增高,从而临床上出现神经精神症状。

本病例中患者使用头孢唑林、头孢曲松均为腹腔给药,用药剂量均达到 $2 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$,每升透析液中的剂量为 250 mg,均比 ISPD^[5]与中国指南^[6]推荐剂量大,头孢唑林推荐每升透析液中含有 125 mg,而头孢曲松推荐的日剂量为 1 g,本例患者使用剂量未作相应调整。针对该患者出现头孢菌素脑组织浓度较高的原因可能有:①患者为慢性肾功能不全患者,由于肾小球滤过率降低,肾小管间质损害,药物排泄率降低,血浆半衰期延长,造成抗生素在血液中浓度增高^[7]。②ISPD 指南推荐治疗 PD 相关腹膜炎采用腹腔给药,因为这类患者的腹膜吸收抗生素的能力较正常时大大增强,腹腔给药可使血药浓度在短时间内迅速达到有效抗菌浓度^[8],加之患者血清白蛋白水平较低,体内游离药物相对增多,导致血药浓度升高。③另外,肾衰竭患者血脑屏障及脑通透性受损,会使原本较难透过血脑屏障的药物在脑脊液中浓度上升。如本例患者使用的头孢唑林为第 1 代头孢菌素,因其难透过血脑屏障,肾功能正常患者使用不会引起脑病。但肾功能不全患者使用,该药半衰期可从 1.5h 延长至 23h,PD 清除率低,引起头孢菌素脑病多因为用药剂量未作相应调整^[9]。头孢曲松为第 3 代头孢菌素,在肾衰竭患者中半衰期从 6~9h 延长至 12~57h,使用时剂量调整少,但头孢曲松组织渗透好,脑脊液浓度高,且透析清除基本为 0,虽规律透析患者也多见出现脑病^[10]。

2.3 头孢菌素引起的抗生素脑病的防治措施及药理学监护

建立头孢菌素应用合理性管理制度,头孢菌素应用引发

中枢神经不良反应的主要因素为药物的选择和患者因素。不同的头孢菌素存在着不同的药物属性,针对不同病症的患者也会产生不同的反应。而肾衰竭患者对药物代谢的影响在临床上是不容忽视的,抗生素脑病发生存在个体差异,年龄偏大,合并脑梗塞、脑萎缩的患者发生率高,与透析时间无明显相关性。针对肾功能不全者或者年龄较大的患者需制定个性化治疗方案,即能使药物达到有效治疗目的,又能避免药物的毒性反应^[11]。

给药方式与给药剂量的不同是导致药物不良反应发生的原因之一,因此使用头孢菌素类药物需要结合患者的实际情况进行适当调节。合理减量使用头孢菌素,或延长给药间期。对于仅出现如头晕头疼、兴奋多语、幻听、谵妄、语无伦次等症者,一般及时减量、停药后可恢复;若停药后不好转或出现癫痫大发作、腱反射亢进、抽搐、昏迷等症者,应及时进行血液净化治疗。另外,应及时采取对症治疗,控制癫痫,恢复大脑神经细胞功能;及时调整透析治疗,减少药物、毒素的蓄积;加强对患者的巡视,做好患者家属用药教育,将用药期间可能发生的精神症状提前告知患者家属,提高家属的配合度。

参 考 文 献

- 1 Chow KM, Szeto CC, Hul AC, et al. Retrospective review of neurotoxicity included by cefepime and ceftazidime [J]. *Pharmacotherapy*, 2003, 28(4):369-373
- 2 王霞,王懿睿,曼妮,等. 1 例尿毒症合并肺部感染患者并发癫痫的药学监护 [J]. *中国药师*, 2016, 19(10):1922-1924
- 3 王海燕. 肾脏病学 [M]. 第 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2008:1897-1905
- 4 Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T, et al. Evidence for the involvement of GABA : A receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins [J]. *Neuropharmacology*, 2013, 45:304-314
- 5 Li PK, Szeto CC, Piraino B, et al. ISPD Peritonitis Recommendations: 2016 Update on Prevention and Treatment Peritoneal Dialysis International [J]. *Perit Dial Int*, 2016, 36(5):481-508
- 6 中国腹膜透析相关感染防治专家组. 腹膜透析相关感染的防治指南 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2018, 34(2):139-148
- 7 陈艳. 头孢菌素致尿毒症患者中枢神经系统不良反应的临床分析 [J]. *临床肾脏病杂志*, 2011, 11(11):514-515
- 8 王晨,费小凡,饶凡,等. 腹膜透析患者感染性腹膜炎治疗中抗生素给药途径的探讨 [J]. *华西药学*, 2015, 30(9):1793-1797
- 9 蔡琰,腊岩,高岩. β -内酰胺类抗生素肾损害及抗生素脑病 [J]. *国外医药(抗生素分册)*, 2011, 32(1):28-42
- 10 李学港,孙仁莲. 尿毒症患者应用头孢菌素并发脑病临床分析 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2010, 19(31):3428
- 11 晏红芳. 头孢菌素引起中枢神经系统不良反应及防治措施探讨 [J]. *中国处方药*, 2017, 15(3):59-60

(2019-08-05 收稿 2019-12-05 修回)