

头孢哌酮舒巴坦/他唑巴坦致肾衰竭病人抽搐 12 例临床分析

黄金平, 吴屹哲, 华杜鹃

(湖北医药学院附属随州医院肾内科, 湖北 随州 441300)

摘要:目的 探讨头孢哌酮舒巴坦/他唑巴坦致肾衰竭病人抽搐的临床特点, 并分析其原因。方法 回顾性分析住院期间 12 例使用头孢哌酮舒巴坦/他唑巴坦后发生抽搐的肾衰竭病人的临床表现、抽搐发作与药物使用时间的关系及治疗, 初步分析头孢哌酮舒巴坦/他唑巴坦导致肾衰竭病人抽搐原因。**结果** 3 例病人在使用头孢哌酮舒巴坦/他唑巴坦 3~10 d 后出现抽搐, 9 例病人在用药 7~14 d 的疗程结束后 2~8 d 出现抽搐, 且均伴有意识丧失, 经抗癫痫、血液灌流等治疗后痊愈。头孢哌酮舒巴坦/他唑巴坦致肾衰竭病人抽搐主要为舒巴坦/他唑巴坦所致。**结论** 肾衰竭病人使用头孢哌酮舒巴坦/他唑巴坦的过程中, 甚至疗程结束后一段时间内发生抽搐应考虑为舒巴坦/他唑巴坦不良作用所致, 给予血液灌流可有效治疗。

关键词: 头孢哌酮; 舒巴坦; 他唑巴坦; 肾衰竭; 抽搐

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.06.049

Clinical analysis of the convulsion caused by cefoperazone-sulbactam/tazobactam in patients with renal failure

HUANG Jinping, WU Yizhe, HUA Dujuan

(Department of Nephrology, Suizhou Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Suizhou, Hubei 441300, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical characteristics of the convulsion caused by cefoperazone-sulbactam/tazobactam in patients with renal failure and to analyze its causes. **Methods** Retrospective analyze the clinical manifestations, relationship between convulsive attack and drug use time and treatment of 12 hospitalized patients with renal failure who had convulsion after being used of cefoperazone-sulbactam/tazobactam. Preliminary investigate the reason of convulsions caused by cefoperazone-sulbactam/tazobactam in patients with renal failure. **Results** Three patients had convulsions during the medication with cefoperazone-sulbactam/tazobactam for 3-10 days, while other 9 patients had convulsions during 2-8 days after the end of the course of treatment with the drug for 7-14 days. They all had loss of consciousness and recovered after treatment with anti-epilepsy, blood perfusion and so on. Convulsions caused by cefoperazone-sulbactam/tazobactam in patients with renal failure mainly induced by sulbactam or tazobactam. **Conclusions** Patients with renal failure have convulsions during the medication, even after the end of the course of treatment with cefoperazone-sulbactam/tazobactam. We should consider the drug side effects may be caused by sulbactam or tazobactam and blood perfusion flow should be taken as an effective therapy.

Key words: Cefoperazone; Sulbactam; Tazobactam; Renal failure; Convulsion

舒巴坦和他唑巴坦属于青霉素类(SBT)类抗生素, 为 β -内酰胺酶抑制剂, 他唑巴坦为舒巴坦的衍生物^[1]。近年来, 为了增强 β -内酰胺类抗生素的抗菌效果, 两类药物的复方制剂在临床中被广泛应用^[2]。但在部分肾衰竭病人中, 我们使用头孢哌酮舒巴坦/他唑巴坦后出现抽搐发作, 并且发现这种抽搐发作有其自身特点, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 收集湖北医药学院附属随州医院 2012 年 1 月—2015 年 11 月住院肾衰竭病人 12 例, 均常规行维持性血液透析治疗, 既往无神经精神病史。其中男性 7 例, 女性 5 例, 年龄 23~60 岁, 平均年龄 (42.7 ± 13.1) 岁, 急性肾衰竭 2 例, 慢性肾衰竭 10 例。

使用抗生素原因分别为: 6 例呼吸道感染, 3 例中心静脉导管相关感染, 2 例胆道感染, 1 例泌尿系统感染。12 例病人中使用头孢哌酮舒巴坦 7 例, 头孢哌酮他唑巴坦 5 例。药物剂量均严格按照药品说明书结合病人肾功能状况选择合适剂量, 头孢哌酮舒巴坦 1.5 g/12 h (头孢哌酮 1 g, 舒巴坦 0.5 g), 头孢哌酮他唑巴坦 2.0 g/12 h (头孢哌酮 1.6 g, 他唑巴坦 0.4 g)。所有病人无神经系统定位体征, 经头颅 CT 或磁共振成像 (MRI) 检查无急性病变。电解质、血气分析、血糖监测排除了低钠血症、严重酸碱平衡紊乱及低血糖或高血糖等引起的中枢神经系统症状。抗生素使用前及血液灌流治疗前血压、血尿素氮及血肌酐、白蛋白水平差异无统计学意义 ($P \geq 0.05$), 见表 1。

表 1 抗生素使用前及血液灌流前病人肾功能及血压比较/($\bar{x} \pm s, n = 12$)

时间	血白蛋白/g · L ⁻¹	血尿素氮/mmol · L ⁻¹	血肌酐/μmol · L ⁻¹	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg
抗生素使用前	35.8 ± 11.4	17.9 ± 5.2	766.4 ± 109.8	156.8 ± 23.3	101.6 ± 12.4
血液灌流前	34.9 ± 11.8	18.1 ± 4.7	731.4 ± 121.3	152.2 ± 31.2	98.4 ± 11.0
P 值	0.376	0.234	0.107	0.399	0.083

表 2 临床表现、抽搐发作与药物使用时间的关系

病人编号	发作次数/ (次/天)	间隔时间/ h	前驱症状	伴随症状	发作持续 时间/min	发作与抗生素使用时间关系/d		
						用药期间发作	停药后发作	
							使用抗生素时间	发作距停药时间
1	2	8	头昏、头痛、眼前闪光感	—	1	3	否	—
2	6	3	无	—	3	否	7	3
3	10	2	眼前闪光感	小便失禁	5	10	否	—
4	4	4	恶心	—	2	否	7	5
5	3	5	无	—	4	否	7	6
6	5	3	眼前闪光	—	5	否	9	4
7	2	9	恶心、呕吐、眼前闪光感	—	2	否	8	7
8	8	2	呕吐	—	6	7	否	—
9	11	1	头痛、呕吐	大小便失禁	8	否	10	8
10	2	6	胸闷、心悸、恶心	—	3	否	12	6
11	6	3	头昏、胸闷	—	4	否	14	3
12	3	4	头痛、眼前闪光感	—	1	否	11	2

1.2 临床表现 病人并非只在用药期间发生抽搐,停药后 2 ~ 8 d 仍可发生抽搐,发作前可出现头痛、头昏、恶心、呕吐、胸闷、眼前闪光感等症状,抽搐发作时表现为意识丧失、牙关紧闭、四肢抽搐,少数伴有大小便失禁,数分钟内自行缓解,发作频繁,见表 2。

1.3 治疗与转归 抽搐发作时立即予以压舌板防止舌头咬伤,静脉注射地西泮 5 ~ 10 mg 后,肌注苯巴比妥 0.1 g,每 8 h 1 次。发作频繁者加用地西泮或者丙戊酸钠持续静脉滴注或泵入,根据病情调整用药剂量,并给予吸氧、心电监护、保暖等措施。使用抗生素期间发作抽搐的病人立即停用抗生素,全部病人均根据病情进行血液透析联合血液灌流治疗 1 ~ 3 次。病情缓解后给予丙戊酸钠片,0.2 g, 2 ~ 3 次/天,维持数日后停用。经上述治疗后,所有病人抽搐症状消失,停用抗癫痫药物出院后随访 3 月,除 1 例病人因脑出血死亡其余均未再次发作抽搐。

2 讨论

本组发生抽搐的病例均为使用头孢哌酮舒巴

坦/他唑巴坦期间或者停药后发生。所有病人既往无癫痫病史,无神经系统定位体征,经头颅 CT 或 MRI 检查无急性病变,排除了脑血管意外;电解质、血气分析、血糖监测排除了低钠血症、严重酸碱平衡紊乱及低血糖或高血糖等引起的中枢神经系统症状;抗生素使用前及抽搐发作后血液灌流治疗前血压、血尿素氮及血肌酐水平差异无统计学意义,排除了尿毒症脑病和高血压脑病;经血液透析联合血液灌流等治疗,抽搐症状消失,且停用抗癫痫药物未再发作抽搐,故而推测抽搐与使用头孢哌酮舒巴坦/他唑巴坦有关。但是,头孢哌酮经肝肾双通道排泄,非肾清除率最高达 0.8,肾衰竭病人并不会导致头孢哌酮在体内清除出现明显变化,很少引起抗生素脑病,故无需调整剂量^[3]。而舒巴坦或者他唑巴坦与头孢哌酮相反,主要经肾脏排泄,因此肾衰竭病人由于清除率下降,极易导致药物在体内蓄积^[4-5]。并且本组病人中所使用的头孢哌酮剂量低于正常病人使用剂量。据此,我们认为本组病人发生抽搐仅与使用舒巴坦/他唑巴坦有关,而与使用头孢哌酮关系不大。

舒巴坦和他唑巴坦属于青霉素类抗生素,这是一类青霉素类 β -内酰胺酶抑制剂,其本身的抗菌活性微弱,但能不可逆地抑制多种细菌所产生的青霉素酶与头孢菌素酶^[6]。许多细菌能产生 β -内酰胺酶将某些 β -内酰胺类抗生素结构中的 β -内酰胺环水解破坏,阻止其对病原菌发挥抗菌作用^[7]。头孢哌酮为 β -内酰胺类抗生素,虽然抗菌谱广,杀菌作用强,但对 β -内酰胺酶不够稳定^[8]。青霉素类抗生素能通过抑制 β -内酰胺酶的活性,而使对酶不稳定的头孢哌酮受到保护,不被酶灭活,从而增强其对产酶耐药菌的抗菌作用^[6]。而复方制剂中两种药物固定的比例关系,却因不同的药代动力学特点,致使在肾衰竭病人中使用该类复方制剂不易避免青霉素类抗生素蓄积导致的严重不良作用。

大多抗生素脑病的报道中关于发病时间主要集中在在使用药物期间^[9-12],但我们观察发现,12 例病人中仅有 3 例病人是在用药 3 ~ 10 d 期间出现抽搐,而 9 例病人是在用药 7 ~ 14 d 疗程结束后 2 ~ 8 d 出现抽搐。这种迟发的不良反应可能与青霉素类抗生素在脑脊液中的大量蓄积有关。Wang 等^[13]对开颅术后病人头孢哌酮舒巴坦血清和脑脊液浓度的研究中,舒巴坦的脑脊液/血清峰浓度比值($13.5\% \pm 11.9\%$)和谷浓度比值($106.5\% \pm 87.5\%$)均分别高于头孢哌酮脑脊液/血清峰浓度比值($8.6\% \pm 7.2\%$)和谷浓度比值($13.4\% \pm 5.3\%$),提示舒巴坦的血脑屏障渗透性强,并且舒巴坦的脑脊液/血清谷浓度比值($106.5\% \pm 87.5\%$)显著增高,提示舒巴坦不易从血脑屏障返回血液。故而在肾衰竭病人中,更易导致舒巴坦在脑积液中的蓄积。

舒巴坦/他唑巴坦血浆蛋白结合率高,普通血液透析不能有效清除,血液灌流或者血浆置换才能有效清除^[14],但血浆置换成本高、风险大,我们选择血液透析联合血液灌流治疗取得了满意的效果。

综上所述,在临床工作中,肾衰竭病人使用头孢哌酮舒巴坦/他唑巴坦期间,甚至疗程结束后一段时间内均可能发生抽搐,应引起医务工作者高度重视,病人抽搐主要与舒巴坦/他唑巴坦有关,及时

的血液灌流等治疗有效。但因为本研究中病例有限,且未进行药物浓度的相关检测,尚需进一步大样本的科学研究。

参考文献

- [1] 沈婉琼. 他唑巴坦与舒巴坦的区别[J]. 中国血液净化, 2003, 2(9): 517-518.
- [2] 刘强, 张蕾蕾, 宋晓勇, 等. 头孢哌酮联合 β 内酰胺酶抑制剂体外抗菌活性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(3): 324-326.
- [3] 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): 38-42.
- [4] 谢峰. 注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠的人体药代动力学相关研究[J]. 中国保健营养, 2013, 23(3): 1016.
- [5] 魏敏吉, 赵彩芸, 齐慧敏, 等. 头孢哌酮/舒巴坦(1:1)在健康成年与老年人的药代动力学[J]. 中国临床药理学杂志, 2007, 23(1): 28-32.
- [6] 吴培君, 施耀国, 张菁, 等. 青霉素对 β -内酰胺酶的抑制作用[J]. 中国抗生素杂志, 1988, 13(4): 257-261.
- [7] 周伟, 母丽媛, 苏敏, 等. 2011 年四川大学华西第二医院细菌耐药性监测[J]. 华西医学, 2013, 28(1): 71-75.
- [8] 孙景勇, 王勇, 倪语星. TEM-1 β 内酰胺酶介导的大肠埃希菌对哌拉西林-他唑巴坦和头孢哌酮耐药机制的研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(3): 167-172.
- [9] 崔永军, 万美燕, 程海, 等. 头孢菌素致肾功能衰竭患者脑病分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2009, 25(1): 42.
- [10] GRILL MF, MAGANTI RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use; management considerations[J]. British Journal of Clinical Pharmacology, 2011, 72(3): 381-393.
- [11] FUGATE JE, KALIMULLAH EA, HOCKER SE, et al. Cefepime neurotoxicity in the intensive care unit: a cause of severe, underappreciated encephalopathy [J]. Critical Care, 2013, 17(6): R264.
- [12] 张圣雨, 邢海燕, 姜玲, 等. 慢性肾功能不全患者使用头孢哌酮钠他唑巴坦钠致抽搐 6 例报道[J]. 安徽医药, 2014, 18(11): 2193-2195.
- [13] WANG Q, WU Y, CHEN B, et al. Drug concentrations in the serum and cerebrospinal fluid of patients treated with cefoperazone/sulbactam after craniotomy [J]. BMC Anesthesiology, 2015, 15: 33.
- [14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知: 2010 年版(化学药和生物制品卷)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 698.

(收稿日期: 2016-08-03, 修回日期: 2016-08-15)