

参考文献

- [1] 欧阳小星,张蓉.信息化在医保控费中的应用[J].中国管理信息化,2016,19(22):135-136.
- [2] 张怀亮,王晓盈,毕玉旺.医生工作站辅助用药审批与监控管理系统的开发与应用[J].中国数字医学,2016,11(10):42-43.
- [3] 王梦媛,颜建周,张伶俐,等.医保控费下的医疗服务质量保障研究——基于台湾地区的经验借鉴[J].卫生经济研究,2016,(11):22-25.
- [4] 杨香瑜,张韶辉,郭珩,等.丙氨酰谷氨酰胺注射液临床应用分析及合理性探讨[J].中南药学,2017,15(9):1338-1340.
- [5] 陈邦银,孙新国,唐志江,等.丙氨酰谷氨酰胺与葡萄糖或氯化钠注射液的配伍稳定性考察[J].中国药师,2009,12(2):245-246.
- [6] 朱鸿明,赵丹丹,李邦一,等.丙氨酰谷氨酰胺注射液与5%葡萄糖注射液配伍的稳定性研究[J].中国医院用药评价与分析,2015,15(5):595-597.
- [7] 中国营养学会临床营养分会.谷氨酰胺在危重症患者中临床应用的专家推荐意见(节录)[J].营养学报,2016,38(5):421-426.
- [8] 黎东生.中国式DRGs的控费机理及其控费效果的环境变量分析[J].中国医院管理,2018,38(3):43-45.
- [9] 韩容,赵志刚.对医疗机构如何加强辅助用药管控的思考[J].药品评价,2016,13(4):21-25.
- [10] 武德龚.医院药学管理与医疗付费模式改革的相互催化[J].中国合理用药探索,2017,14(3):76-80.
- [11] 刘叶芳,马玉琴.药学干预对辅助药品合理应用的影响[J].医药导报,2017,36(z1):111-114.
- [12] 王乔宇,赵志刚.药师在美国医疗保险体系中发挥的控制费用增长作用综述[J].药品评价,2018,15(6):14-17.
- [13] 黄晓威,陈婷婷,张清泉,等.药剂科干预临床用药、控制药占比的效果分析[J].中国医院用药评价与分析,2017,17(11):1545-1548.
- [14] 忻志鸣,叶根深,杨阳,等.辅助用药临床合理应用调查及管理对策[J].安徽医药,2017,21(8):1525-1528.
- [15] 王笑妍,付秀娟,黄玉鑫,等.我院重点监控药品的药事管理模式探索[J].中国药房,2018,29(7):882-885.
- [16] 茹爱忠,刘静,蔡瑞君,等.建立辅助用药预警监控干预体系对合理用药及新医改控费的作用[J].中国药事,2018,32(1):97-103.
- [17] 刘相端,司倩,方圆,等.我院重点监控药品监管前后合理用药指标变化[J].药物流行病学杂志,2019,28(5):337-341.

(收稿日期:2019-08-08,修回日期:2019-11-03)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2020.01.049

◇ 医院药学 ◇

多发性骨髓瘤合并肾衰竭突发癫痫1例分析与药学监护

耿魁魁,史天陆,张圣雨,苏丹,沈爱宗

作者单位:中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)药剂科,安徽 合肥 230001

通信作者:张圣雨,男,副主任药师,研究方向为临床药学及医院药学,E-mail:1477479795@qq.com

摘要:目的 为多发性骨髓瘤合并慢性肾脏病病人治疗过程中突发癫痫寻找原因,尽量避免由于药物蓄积和药物不合理联用导致不良反应的发生。**方法** 报告多发性骨髓瘤合并肾衰竭治疗诱发癫痫1例。通过查阅药品说明书和文献,结合病人自身疾病和临床用药,分析发生癫痫原因,并开展药学监护。**结果** 该例病人治疗过程中突发癫痫,是由于长时间使用头孢哌酮钠他唑巴坦钠,导致药物在体内蓄积引起。同时,美罗培南可使丙戊酸钠血药浓度降低,引起癫痫再次发作。**结论** 慢性肾脏病病人药物治疗过程中,由于肾脏排泄功能障碍,容易导致药物在体内蓄积,可能引发药物不良反应,要根据病人内生肌酐清除率调整药物用量;临床在使用丙戊酸钠抗癫痫时,尽量避免使用美罗培南等碳青霉烯类药物。

关键词:多发性骨髓瘤; 肾功能不全; 癫痫; 头孢哌酮; 药学服务; 药物毒性; 他唑巴坦; 丙戊酸; 美罗培南; 药物蓄积

Analysis and pharmaceutical care about a case of multiple myeloma with renal failure was induced epilepsy in the course of treatment

GENG Kuikui, SHI Tianlu, ZHANG Shengyu, SU Dan, SHEN Aizong

Author Affiliation: Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of USTC, University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hefei, Anhui 230001, China

Abstract: Objective To look for the cause of sudden epilepsy in the treatment of chronic kidney disease, and to avoid the adverse reactions caused by the drug accumulation and the irrational combination of drugs. **Methods** By consulting drug instructions and literature, combined with patients' own diseases and clinical medication, the causes of epilepsy were analyzed, and pharmaceutical care were carried out. **Results** The convulsion in the course of treatment was caused by the long-term use of cefoperazone sodium

and tazobactam sodium, resulting in the accumulation of drugs in the body. At the same time, meropenem can reduce the plasma concentration of valproate and cause seizure recurrence. **Conclusions** In the drug treatment for patients with chronic kidney disease, due to renal excretion dysfunction, it is easy to cause drug to accumulate in the body, possibly lead to adverse drug reactions. The drug dosage should be adjusted according to the patient's endogenous creatinine clearance rate. In the clinical use of sodium valproate anti epileptic, the use of meropenem and other carbapenem Alkenes should be avoided.

Key words: Multiple myeloma; Renal insufficiency; Epilepsy; Cefoperazone; Pharmaceutical services; Drug toxicity; Tazobactam; Valproic acid; Meropenem; Drug accumulation

多发性骨髓瘤(MM)是一种恶性浆细胞病,其肿瘤细胞起源于骨髓中的浆细胞,其特征为骨髓浆细胞异常增生伴有单克隆免疫球蛋白或轻链(M蛋白)过度生成,常伴有多发性溶骨性损害、高钙血症、贫血、肾脏损害^[1]。慢性肾脏病指各种原因引起的慢性肾脏结构和功能障碍,肾衰竭是各种慢性肾脏疾病发展到后期引起的肾功能部分或者全部丧失的一种病理状态^[2]。慢性肾脏病病人在治疗过程中,由于肾脏排泄功能障碍,容易导致药物在体内蓄积,从而引发药物不良反应^[3]。有1例肾衰竭合并多发性骨髓瘤病人临床治疗过程中诱发了癫痫,临床药师及时分析原因告知医生并开展药学监护,既减轻了药物不良反应对病人的损伤,又协助医生开展了合理用药。现就该病例进行分析和讨论,为慢性肾脏病病人药物治疗方案的制订以及治疗过程中突发癫痫寻找原因提供参考,尽量避免由于药物蓄积和药物相互作用导致的不良反应的发生。

1 病史摘要

男,50岁,确诊多发性骨髓瘤1年余,胸闷、全身乏力1月余,以多发性骨髓瘤伴肾损于2017年9月18日入院。既往病史:病人2015年无明显诱因出现下肢散发出血点,院外初诊为过敏性紫癜,口服泼尼松5 mg,3次/天,后改用甲强龙40 mg,1次/天静脉注射;后诊断于天津血研所,骨穿提示:无症状多发性骨髓瘤,具体时间不详,未予以特殊治疗,继续监测病情变化,病人同时合并慢性肾炎综合征伴局灶性和阶段性肾小球损害,曾于外院予以环磷酰胺累积治疗1年半,目前环磷酰胺已累及剂量6.6 g,期间复查尿蛋白转阴,肾功能恢复正常,最近一次用环磷酰胺为2017年8月,病人8月份环磷酰胺治疗后开始出现乏力、纳差、胸闷、气喘、低热等不适,为求进一步诊治以“多发性骨髓瘤伴肾损”入院。入院体格检查示:体温37.9℃,脉搏101次/分,呼吸22次/分,血压143/85 mmHg。发育正常,神志清楚,否认食物、药物过敏史。血常规:白细胞计数 $15.51 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比为0.742;尿常规:红细胞149.8个/微升,白细胞19.8个/微升,隐血3+,细菌178.2个/微

升;生化:尿素氮16.3℃,肌酐 $282 \mu\text{mol/L}$ 。肾穿刺检查提示:局灶增生性肾小球肾炎伴坏死性血管炎,未见免疫球蛋白A、轻链沉积,且刚果红染色阴性,考虑紫癜性肾炎,血肌酐进行性升高到 $581.80 \mu\text{mol/L}$,伴少尿。自发病以来,病人精神状态良好,体力情况良好,大、小便正常,体质量无明显变化。入院诊断:①多发性骨髓瘤;②高血压病;③急性肾衰竭。

2 诊治过程

病人于9月25日开始行硼替佐米、环磷酰胺和地塞米松化疗方案治疗多发性骨髓瘤,分别于9月25日、9月28日、10月3日、10月6日皮下注射硼替佐米2.4 mg,9月25日、10月3日静脉滴注环磷酰胺0.5 g;于9.25日开始予以血液透析治疗,每周3次,血肌酐值变化情况见图1。病人9月22日出现咳嗽、咳黄痰、咯血症状,9月23日血常规白细胞计数: $12.8 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比0.814,两指标变化情况见图2,3。9月24日血液培养+药敏结果显示:培养5 d无菌生长,9月25日胸部(肺部)CT平扫提示:左肺下叶炎症,于9月25日至9月30日使用注射用氟氯西林钠1.0 g,1次/6小时,静脉滴注,后于10月1日至10月20日使用注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠2.25 g静脉滴注,2次/天,治疗肺部感染。

病人于10月20日13:20左右突发癫痫,持续约3 min,无二便失禁,病程中致上切牙松动,牙龈出血,测血压182/106 mmHg,随机血糖7.9 mmol/L,处理情况:予地西洋5 mg静推、牙龈局部压迫止血、吸氧、心电监护,病人呈镇静状态,复测血压155/92 mmHg,10月23日又发作癫痫3次,诉乏力、头晕不适,恶心,完善头颅CT未见明显新发器质性病变,10月25日上午频繁发作癫痫,下午癫痫1次,10月26日透析前再次发作癫痫2次,诉乏力、头晕不适,恶心。临床药师考虑到癫痫可能是长期使用“注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠”引起,予以停用,同时,给予丙戊酸钠片0.2 g,2次/天,预防癫痫;10月22日更换为注射用头孢地嗪钠1 g静脉滴注,2次/天,使用2 d;于10月23日更换为注射用美罗培南1 g,静脉滴注,2次/天,用至10月31日;经临床药师指出美罗

培南与丙戊酸钠存在药物相互作用,后更换为盐酸莫西沙星注射液 0.4 g,静脉滴注,1次/天,治疗至11月8日。病人从11月4日开始体温、白细胞计数、中性粒细胞百分比达正常值,咳嗽、咳痰症状消失。

表1 多发性骨髓瘤合并肾衰竭1例抗感染药物治疗方案

药品名称	每次剂量/g	给药频次	用药时间
注射用氟氯西林钠	1.00	1次/6小时	20170925—0930
注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠	2.25	2次/天	20171001—1020
注射用头孢地嗪钠	1.00	2次/天	20171022—1023
注射用美罗培南	1.00	1次/12小时	20171023—1031
盐酸莫西沙星注射液	0.40	1次/天	20171031—1108

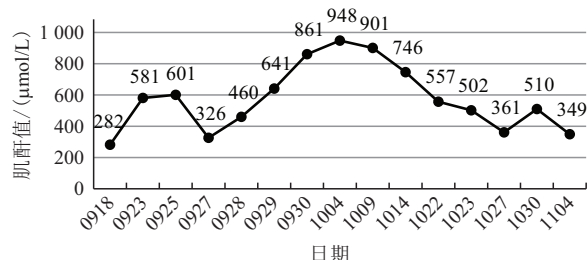


图1 多发性骨髓瘤合并肾衰竭1例透析过程中血肌酐变化情况

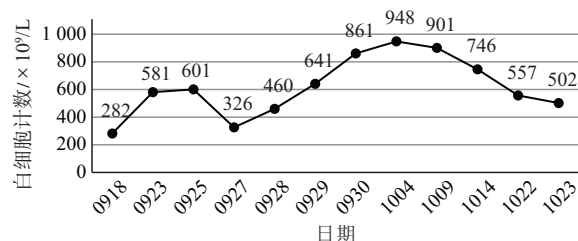


图2 多发性骨髓瘤合并肾衰竭1例抗感染治疗中白细胞计数变化情况

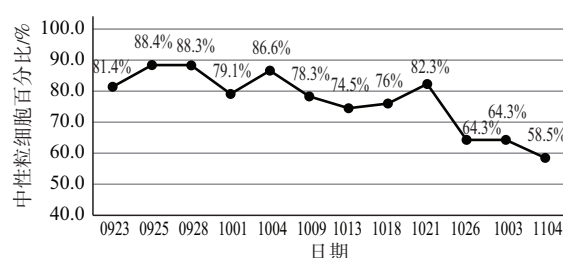


图3 多发性骨髓瘤合并肾衰竭1例抗感染治疗中中性粒细胞百分比变化情况

3 病例分析

病人10月20日至10月25日期间连续突发癫痫,完善头颅CT未见明显新发器质性病变,分析癫痫发生的原因。

3.1 自身疾病分析 多发性骨髓瘤临床表现多样,主要有贫血、骨痛、肾功能不全、感染、出血、神经症状、高钙血症、淀粉样变等,无癫痫并发症^[4]。

查阅文献^[5],柳州铁路局中心医院曾报道1例以癫痫首发的多发性骨髓瘤病人,推测发生癫痫的原因可能与病人年龄较大有关;国外有文献报道MM晚期因瘤细胞直接浸润大脑或发生尿毒症、高钙血症、高黏血症等可引起脑损害^[6]。结合该病人分析,年龄50岁,病程2年时间,年龄不大,病程不长,而且患病期间从未发生癫痫或癫痫症状,入院治疗以后才突发的癫痫,因此,推测癫痫不是由自身疾病引起。

3.2 药物因素分析 查阅药品说明书,硼替佐米有神经系统损害-惊厥的不良反应,发生率1%;同时,查阅文献有1篇报道^[7]硼替佐米治疗过程中多发性骨髓瘤致癫痫发作一例。该例病人使用硼替佐米时间为9月25日、9月28日、10月3日、10月6日,用药期间病人未发生癫痫,用药后14 d病人发生癫痫,硼替佐米的平均消除半衰期为9~15 h,肾功能不全病人不影响药代动力学,无须调整剂量,经过4~5个消除半衰期,约2~3 d后,病人体内已没有药物残留,推测癫痫不是由硼替佐米引起。

病人自10月1日至10月20日使用注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠 2.25 g,静脉滴注,2次/天,查阅药品说明书有关药代动力学:头孢哌酮主要经胆汁和尿排泄,肾功能不全病人的血清峰浓度、曲线下面积、血清半衰期与健康人相似,但是由于长期尿蛋白丢失及摄入不足,该病人血红蛋白量只有72 g/L,为正常人血红蛋白含量130~175 g/L的一半,致使药物与血浆蛋白的结合度降低,其游离部分相应增加,导致药物在体内蓄积;他唑巴坦通过肾小球滤过和肾小管分泌经肾脏排泄,在伴有肾功能不全的病人使用本品后, $T_{1/2\beta}$ 延长,消除率降低,分布容积增大。当内生肌酐清除率 ≤ 20 mL/min时,他唑巴坦的 $t_{1/2}$ 延长4倍。该例病人肌酐清除率为12.17 mL/min,单次用药剂量2.25 g,2次/天,用药时间20 d,分析病人发生癫痫的具体时间,癫痫大都发生在血液透析前,该病人透析方案是间隔2天透析一次,在每次透析前,头孢哌酮钠他唑巴坦在体内蓄积到最大量,虽然每次血液透析能清除30%~40%药物,但不能完全清除,病人连续用药20 d,药物已经在体内蓄积,在药物使用的最后几天,每次透析前体内头孢哌酮钠他唑巴坦浓度都达到最高峰,最终导致病人在透析前连续发生癫痫。临床药师通过查阅文献^[8-9]发现头孢哌酮钠他唑巴坦在慢性肾功能不全病人使用致癫痫的多例临床报道,说明相似病例已在临床发生。而且,当10月20日病人停用头孢哌酮钠他唑巴坦钠后,癫痫发作次数逐渐减少,直至

消失,符合药物不良反应发生的特点。大量的临床案例证实:头孢哌酮钠能够引起慢性肾功能衰竭病人中枢神经系统的不良反应^[10-11],症状表现为:神志不清、癫痫、癫痫样发作。临床药师认为该例病人治疗过程中突发癫痫,是由于长时间使用头孢哌酮钠他唑巴坦钠引起,并立即与床位医生沟通,解释病人发生癫痫原因,床位医生及时停止头孢哌酮钠他唑巴坦钠的使用,停用后病人发生癫痫次数逐渐减少,直至消失。

3.3 药物之间存在的相互作用 该病人发生癫痫后,于10月20日开始口服丙戊酸钠片进行抗癫痫治疗,同时,于10月23日静脉滴注美罗培南进行抗感染治疗,临床药师在药学监护中,发现两药联用,及时查阅资料两者存在相互作用。

3.3.1 药物说明书规定 两者存在相互作用,碳青霉烯类药物可导致丙戊酸钠在血液中的水平降低,在2 d内减少60%~100%,有时可能引发惊厥。

3.3.2 相互作用发生机制 查阅文献^[12-14]大量的临床案例报道也证实美罗培南致丙戊酸钠血药浓度降低,发生相互作用机制:美罗培南可增加肝内葡萄糖醛酰转移酶活性,加速丙戊酸的葡萄糖苷酸化;通过杀灭肠道产酶细菌,阻止丙戊酸与葡萄糖醛酸结合物的水解,减缓丙戊酸的肝肠循环;阻止葡萄糖苷酸化的丙戊酸重新水解成丙戊酸以增加丙戊酸血药浓度的过程。

3.3.3 结合该例病人分析 病人同时使用丙戊酸钠和美罗培南期间,癫痫症状未控制好,当美罗培南换成莫西沙星后,癫痫症状才逐渐控制住,临床药师认为是美罗培南使丙戊酸钠血药浓度降低,导致丙戊酸钠作用效果不佳,引起癫痫发作,及时建议医生修改医嘱,避免两药联用。

4 讨论

头孢哌酮钠他唑巴坦钠在肾病综合征病人使用时,可引起神经毒性^[15],推测可能与病人血脑屏障的改变、药物的清除率降低以及游离药物浓度增高有关^[16]。该类病人在使用头孢哌酮舒巴坦时根据病人内生肌酐清除率调整头孢哌酮钠他唑巴坦钠用量,应避免大剂量、长疗程使用,一旦出现精神症状及癫痫发作,及时停用药物及加强血液净化治疗,有可能使部分病人临床症状缓解。

美罗培南可导致丙戊酸钠血药浓度降低,引起癫痫发作^[17],临床在使用丙戊酸钠抗癫痫时,尽量避免使用美罗培南等碳青霉烯类药物,如果必须使

用的情况下,治疗过程中要进行丙戊酸钠血药浓度监测,按照血药浓度来调整丙戊酸钠剂量,使其在有效治疗浓度内。

临床药师作为临床医、药、护治疗团队的重要一员,利用掌握的药学专业知识与技能,在协助医生制定正确的药物治疗方案,处理药物不良反应,避免药物之间不良相互作用,解决药物治疗过程中的突发情况,开展用药监护与指导等方面发挥了积极作用,保证病人安全、合理用药。

参考文献

- [1] 吴海兵,张刚,韩彬,等.多发性骨髓瘤患者住院化疗感染的临床特征及影响因素研究[J].中国临床药理学与治疗学,2018,23(1):93-98.
- [2] 于浩淼,焦军东.慢性肾脏病研究新进展[J].哈尔滨医科大学学报,2017,51(5):478-481.
- [3] 乐凯迪,梁雁,杨长青.临床药师对慢性肾脏病患者开展药物重整服务[J].中国新药杂志,2017,26(10):1213-1218.
- [4] 侯健,刘进.2017年欧洲肿瘤内科学会多发性骨髓瘤的指南更新解读[J].诊断学理论与实践,2017,16(5):455-459.
- [5] 何建明.以癫痫首发的多发性骨髓瘤一例报告[J].华夏医学,2000,13(1):101.
- [6] 王学文.多发性骨髓瘤的神经病变及其治疗[J].国外医学:输血及血液学分册,1996,19(5):298-300.
- [7] 李新,陈世伦,钟玉萍,等.硼替佐米治疗多发性骨髓瘤致癫痫发作1例[J].中华内科杂志,2008,47(9):768.
- [8] 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):2193-2194,2195.
- [9] 黄金平,吴屹哲,华杜鹃.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[J].安徽医药,2017,21(6):1154-1156.
- [10] 张果,于秀峙,陆石.头孢哌酮舒巴坦诱发尿毒症患者脑病的临床分析[J].中国中西医结合肾病杂志,2018,19(1):48-50.
- [11] 杨婧,刘丽宏,杨辉.静脉滴注头孢哌酮钠/舒巴坦钠致癫痫样发作2例报道[J].临床药物治疗杂志,2017,15(12):49-50.
- [12] 李晓燕,杨波,张磊,等.美罗培南对丙戊酸钠血药浓度的影响分析及药学监护[J].中南药学,2017,15(11):1624-1626.
- [13] 王金平,钱文璟,张秀贤.美罗培南降低丙戊酸钠稳态血药浓度的临床分析[J].中国药物评价,2017,34(1):40-43.
- [14] 靳永文,张帆,石阿茜,等.美罗培南对丙戊酸钠血药浓度和脑组织分布的影响[J].兰州大学学报(医学版),2017,43(3):18-22.
- [15] 阮平平,吕光辉,王启斌.注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠致癫痫发作1例[J].临床合理用药杂志,2019,12(28):14,17.
- [16] 刘玉波.抗菌药物相关性癫痫的研究进展[J].天津药学,2017,29(6):65-68.
- [17] 李祚勇,郭春钰.美罗培南联用丙戊酸钠致癫痫的病例分析[J].赣南医学院学报,2019,39(8):815-817,819.

(收稿日期:2018-07-31,修回日期:2019-11-13)