

临床药师参与 1 例疑似 亚胺培南/西司他丁致幻觉患者的药学监护

赵玖玲¹, 苏丹², 沈爱宗²

(1. 滁州市第一人民医院药剂科, 安徽 滁州 239000;

2. 中国科学技术大学附属第一医院药剂科, 安徽 合肥 230001)

摘要:目的 探讨亚胺培南/西司他丁在急性胰腺炎患者使用后诱发幻觉的关联性评价、机制、影响因素、处理措施与药学监护。**方法** 1 例重症急性胰腺炎患者发生幻觉时,临床药师及时分析和判断幻觉与亚胺培南/西司他丁的相关性,予以换用美罗培南及相关对症治疗。**结果** 经过治疗后患者神志清醒、幻觉逐渐消失。**结论** 对于存在肾功能不全、高龄等危险因素的患者,在应用亚胺培南/西司他丁时,应严密监测其精神状态。一旦出现幻觉及其他不适主诉,临床药师及临床医师应充分权衡利弊;如必须应用碳青霉烯类药物,可选择美罗培南以确保临床用药的安全性和有效性。

关键词: 亚胺培南/西司他丁;幻觉;药害事件;临床药师

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.08.051

Pharmaceutical care of clinical pharmacist for one patient with hallucinations induced by suspected imipenem/cilastatin

ZHAO Jiuling¹, SU Dan², SHEN Aizong²

(1. Department of Pharmacy, the First People's Hospital of Chuzhou, Chuzhou, Anhui 239000, China; 2. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei, Anhui 230001, China)

Abstract: Objective To investigate the relevance evaluation, mechanism, influential factors, measures and pharmaceutical care of hallucinations causing by imipenem/cilastatin in acute severe pancreatitis patients. **Methods** In the case of an severe acute pancreatitis patient with hallucinations, clinical pharmacists analyze and judge the association between hallucinations and imipenem/cilastatin timely, and recommend the use of meropenem and other symptomatic treatments. **Results** After treatment, the patient's consciousness became clear and illusion gradually disappeared. **Conclusion** Patients with risk factors for renal insufficiency, aging, etc. should closely monitor the mental state when treated with imipenem/cilastatin. Once hallucinations and other discomfort have occurred, clinical pharmacists and clinicians must fully weigh the pros and cons. If it is necessary to use carbapenems, clinicians can choose meropenem to ensure the safety and efficacy of clinical medication.

Key words: Imipenem/cilastatin; Hallucinations; Medication misadventure; Clinical pharmacists

重症急性胰腺炎致死率极高且发病率逐年上升。33.3%~49.1%急性胰腺炎的死亡患者死于感染,因此,除针对胰腺炎的治疗外,还应积极抗感染治疗^[1]。亚胺培南/西司他丁对需氧、厌氧菌均有很强的抗菌作用,抗菌谱几乎包括所有临床常见的病原菌。随着亚胺培南/西司他丁的广泛应用,其被报道的精神异常等异常症状也逐渐增多^[2-3]。现对一例重症急性胰腺炎患者使用亚胺培南/西司他丁导致幻觉的病例进行分析,以其药害事件发生机制及处理措施为切入点,同时对亚胺培南/西司他丁药物治疗

加强药学监护,旨在为临床安全用药提供参考。

1 病史摘要

男性,82岁,56 kg,吸烟60年,20支/天,饮白酒2两/天。高血压病史15年,长期使用卡托普利片25 mg,口服,每天3次,控制血压。因“上腹部疼痛3天”入院。患者3天前突发上腹部持续性钝痛,伴腹胀、肛门排气减少,予以头孢曲松2 g,静脉滴注,每24 h 1次,抗感染、补液等治疗后腹痛稍缓解,但腹胀仍持续加重,心率增快,为进一步诊治收入普外科。

入院后查淀粉酶442 IU·L⁻¹,尿淀粉酶3367 IU·L⁻¹,尿酸(CA)1.91 mmol·L⁻¹,尿素氮(BUN)14.80 mmol·L⁻¹,肌酐(SCr)111.00 μmol·L⁻¹,白蛋白(ALB)28.9 g·L⁻¹。腹部CT检查

示:急性胰腺炎、胰周积液。查体:腹部膨隆,左上腹压痛、肝区叩击痛阳性,肠鸣音减弱,T 36.5℃,P 131次/分,R 21次/分,BP 146/83 mmHg。

入院诊断:急性胰腺炎、高血压病。

出院诊断:急性重症胰腺炎伴胰周积液、双侧胸腔积液、低蛋白血症、高血压病、糖尿病。入院后血常规检查:WBC $9.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 0.874, T 40.5℃,送检双份血培养,予以注射用亚胺培南/西司他丁钠 1 g 微泵维持,每 8 h 1 次,抗感染治疗,同时给予胃肠减压、泮托拉唑抑酸、奥曲肽抑酶、还原型谷胱甘肽保肝、复方氨基酸注射液[18AA-2]营养支持等治疗。7月6日 T 38.7℃,WBC $8.62 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 0.826, SCr $66.30 \mu mol \cdot L^{-1}$;淀粉酶(AMY) $46.0 IU \cdot L^{-1}$;尿淀粉酶(UAMY) $62.0 IU \cdot L^{-1}$,彩超示:急性胰腺炎,少量胸腔积液、腹腔积液;CT示:急性胰腺炎、胰周积液、两肺炎症、双侧胸腔积液;医师调整抗菌药物为注射用亚胺培南/西司他丁钠 1 g 静脉滴注,每 6 h 1 次微泵维持抗感染治疗,7月7日 WBC $19.46 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 0.889,患者出现幻觉、烦躁、胡言乱语等症状。临床药师考虑为亚胺培南/西司他丁引起,但感染控制不佳,建议换用美罗培南,临床医师未采纳。7月10日患者昏迷、呼之不应,立即行 MRI 提示多灶性腔隙性脑梗死、脑白质脱髓鞘病变、脑萎缩。7月12日血培养阴性,SCr $55 \mu mol \cdot L^{-1}$,WBC $16.17 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,中性粒细胞计数(NEUT)0.878,C-反应蛋白(CRP) $130 mg \cdot L^{-1}$,血小板压积(PCT) $1.11 \mu g \cdot L^{-1}$,ALB $29.0 g \cdot L^{-1}$,医师采纳药师建议,予以美罗培南 1 g 溶于 0.9% 氯化钠注射液 100 mL 静脉滴注(2~3 h),每 8 h 一次同时联合盐酸万古霉素 0.5 g 静脉滴注,每 12 h 1 次,抗感染治疗,并监测万古霉素谷浓度。7月14日患者幻觉逐渐消失、神志清醒,万古霉素血浆浓度测定 $5.86 mg \cdot L^{-1}$,临床药师建议万古霉素增加给药频次。7月20日血常规:WBC $17.73 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 0.871,彩超示:胰头部位低回声区(考虑局部积液可能);调整注射用盐酸万古霉素为 1 g,静脉滴注,每 12 h 1 次,同时降阶梯为哌拉西林钠他唑巴坦钠 4.5 g 静脉滴注,每 8 h 1 次。7月25日患者 T 37.1℃,万古霉素血浆浓度测定 $9.72 mg \cdot L^{-1}$,WBC $10.06 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 0.708。患者神志清醒,未再出现幻觉,生命体征平稳,回当地医院继续治疗。

2 讨论

2.1 亚胺培南/西司他丁与幻觉的关联性评价 患者既往无精神疾病史,临床药师分析患者的用药史,

整个住院期间始终应用的药品为还原型谷胱甘肽、泮托拉唑、奥曲肽、复方氨基酸注射液[18AA-2],故可以排除这些药品的导致幻觉可能。唯一改变患者的治疗是亚胺培南/西司他丁的剂量变化,这被考虑为幻觉的可能诱因。亚胺培南/西司他丁所致的神经毒性主要表现为癫痫发作、幻听、幻觉、肌肉震颤等^[4]。欧洲药品质量管理局批准的包装说明指出,亚胺培南/西司他丁引起幻觉的发生率在 0.1% 至 1% 之间。世界卫生组织国际药物监测合作中心发布的 412 份报告显示了精神疾病与亚胺培南/西司他丁之间的因果关系;在亚胺培南/西司他丁导致的精神障碍中,最常见的是妄想(包括混乱),其次是思维和感知障碍(包括视觉、听觉或混合幻觉)^[5]。亚胺培南/西司他丁停药,换用美罗培南后,患者恢复清醒且幻觉消失。

重症急性胰腺炎患者可出现胰性脑病,其精神神经症状亦可表现为心动过速、烦躁不安、幻觉、意识模糊、昏迷等^[6]。MRI 可见脑室周围和基底节区脑组织水肿、脱髓鞘及部分脑白质信号异常^[7]。该患者入院时心率增快,病程中出现幻觉、烦躁、胡言乱语等症状,且 MRI 提示脑白质脱髓鞘病变,因此不能完全排除疾病因素。

依据 Naranjo 法评分,临床药师结合患者信息评分为 5 分,亚胺培南/西司他丁可能是幻觉产生的罪魁祸首。

2.2 亚胺培南/西司他丁诱发精神疾病的机制 亚胺培南/西司他丁诱发幻听、幻视等精神疾病有以下几种可能的机制:抗生素的血药浓度达到有毒水平,抗生素的抗炎特性可能抑制前列腺素 E-2,特定抗生素对 γ -氨基丁酸(GABA)的拮抗作用和 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体功能减退,后者作为精神分裂症基因的基础已被讨论^[8]。亚胺培南与 GABA 受体的亲和力最强,远高于美罗培南与 GABA 受体的亲和力,而且美罗培南 C2 位为二甲基胺酰基吡咯烷硫键,碱性弱,所以美罗培南神经毒性发生率较低,这一点在文献[9]及相关研究^[10-11]中均得到了验证。

2.3 亚胺培南/西司他丁引起幻觉的危险因素

2.3.1 药物因素 评估患者潜在神经毒性需考虑的因素包括药物剂量、并用药物、合并症和患者生理状态等^[12]。亚胺培南/西司他丁说明书中推荐的最高日剂量不得超过 $50 mg \cdot kg^{-1}$ 或者 4 g,两者中择较低剂量使用。本例患者体重 56 kg,据此日剂量以 2.8 g 为限。患者 7 月 6 日肌酐清除率约为 60.15

$\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$,按照说明书提示剂量应为 0.75 g (以亚胺培南计),静脉滴注,每 8 h 1 次,同时体重低于 70 kg 时剂量应按比例进一步减低,据此给予患者药物剂量 0.5 g (以亚胺培南计),静脉滴注,每 8 h 1 次较合适。而实际给药剂量为亚胺培南/西司他丁 1 g ,静脉滴注,每 6 h 1 次,日剂量超过患者的耐受极量,这是该患者出现幻觉的主要原因。

2.3.2 年龄因素 老年人的生理、病理状态使药物在体内的 PK/PD 发生改变,其中最重要的影响因素是肾功能的下降,其次肝脏代谢能力减退。细胞色素 P450 酶代谢能力下降会增加药物的毒性,老年人血清白蛋白水平的降低亦会对游离药物的药动学特征产生影响^[13]。患者 82 岁,入院时肌酐清除率约为 $35.9 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,发生幻觉当天肌酐清除率约为 $60.15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,表明患者肾功能减退;年龄 74 岁;多次生化提示 ALB 低于正常值;这些危险因素可增加患者使用亚胺培南/西司他丁诱发幻觉的风险。

2.4 亚胺培南/西司他丁导致幻觉的处理措施与药学监护

2.4.1 处理措施 亚胺培南/西司他丁导致幻觉与给药剂量密切相关,因此高龄、肾功能减退及合并用药等特殊人群需严格按照说明书推荐的药物剂量进行用药。老年人亚胺培南/西司他丁的清除率下降,用药时可采用成人用量的 $1/2 \sim 2/3$,疗效不佳时不可一直加量,以免引起药害事件。如果患者出现不能耐受的幻觉,可暂停亚胺培南/西司他丁或改用其他类敏感药物;若治疗需要,则可更换为美罗培南抗感染治疗;若患者症状持续加重或不能缓解,需针对精神疾病治疗。

2.4.2 药学监护 亚胺培南/西司他丁使用时需密切关注:(1)使用前应询问患者是否有 CNS 疾病史;(2)亚胺培南/西司他丁的疗效主要取决于 $T > \text{MIC}$,40% $T > \text{MIC}$ 可显示杀菌效果,而 20% $T > \text{MIC}$ 则提供抑菌效果^[14]。国内外荟萃分析均显示^[15-16],延长美罗培南和亚胺培南的输注时间较传统间歇给药可提高病原学清除率。故在治疗重症感染时,必须强调足够的亚胺培南用药剂量、足够短的给药间隔时间和足够长的给药时间(如使用输液泵),但不宜超过最大给药剂量;(3)个体化给药。肾功能不全患者应根据肌酐清除率调整剂量,如延长给药间隔时间或减少用药剂量;(4)疗程不宜过长。亚胺培南/西司他丁对嗜麦芽窄食单胞菌几乎不敏感^[17],亚胺培南/西司他丁的长期使用与洋葱伯克霍尔德菌、嗜麦芽窄食单胞菌等耐药菌的产生

密切相关,因此抗感染治疗有效时应积极降阶梯治疗;(5)一旦发生药害事件应权衡利弊,如必须使用可换用中枢神经系统影响较小的美罗培南继续抗感染,并对症支持治疗。此外,还需注意药物相互作用:碳青霉烯类抗菌药物可导致丙戊酸钠的血药浓度低于治疗浓度,增加癫痫发作风险,因此不推荐与丙戊酸钠联合应用。

参考文献

- [1] 王燕萍,李德榜,董春禄,等.重症急性胰腺炎预防性抗菌药物治疗的 Meta 分析[J].中国循证医学杂志,2012,12(4):477-483.
- [2] 艾迪杰·巴亚斯,何康,等.亚胺培南西司他丁导致精神异常药理学监护 1 例[J].武警医学,2016,27(4):399-401.
- [3] NINAN J,GEORGE GM. Imipenem-cilastatin-induced psychosis: a case report[J]. J Med Case Rep,2016,10(1):1-5.
- [4] 刘晓东,营凌燕,曾聪慧,等.亚胺培南/西司他丁的神经系统不良反应评价分析[J].中国新药杂志,2011,20(24):2479-2482.
- [5] WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring-Uppsala Monitoring Centre. VigiAccess. 1978. <http://vigiaccess.org>. Accessed on 5 February 2016.
- [6] 张永国,郭晓钟.胰性脑病的诊治现状[J].临床肝胆病杂志,2017,33(1):46-48.
- [7] HORNIK A,RODRIGUEZ PORCEL FJ,AGHA C,et al. Central and extrapontine myelinolysis affecting the brain and spinal cord. An unusual presentation of pancreatic encephalopathy[J]. Front Neurol,2012,3:135.
- [8] COHEN SM,TSIEN RW,GOFF DC,HALASSA MM, 2015. The impact of NMDA receptor hypofunction on GABAergic neurons in the pathophysiology of schizophrenia[J]. Schizophrenia Research, 2015,167(1-3):98-107.
- [9] 刘茂昌,葛苗苗,陈渝军,等.美罗培南与亚胺培南/西司他丁治疗重症感染疗效与安全性的 Meta 分析[J].中国抗生素杂志,2014,39(10):785-790.
- [10] 肖红丽,曹邦伟,荷欢,等.美罗培南与亚胺培南治疗中、重度肺部感染疗效与安全性的荟萃分析[J].中国感染与化疗杂志,2010,10(4):264-269.
- [11] 仵利军,金惠静.美罗培南与亚胺培南西司他丁治疗细菌感染有效性和安全性的 Meta 分析[J].国外医药抗生素分册,2014,35(1):28-31.
- [12] MATTAPPALIL A,MERGENHAGEN KA. Neurotoxicity with antimicrobials in the elderly: a review[J]. Clin Ther,2014,36(11):1489-1511.
- [13] 杜望春,杨涛,高宁舟,等.老年人药品不良反应的监测和预防[J].药物流行病学杂志,2014(6):385-388.
- [14] BREILH D,TEXIER-MAUGEIN J,ALLAOUCHICHE B,etal. Carbapenems[J]. Journal of Chemotherapy,2013,25(1):1-17.
- [15] 姚莉,马红霞,范芳芳,等.美罗培南/亚胺培南延长或持续静脉输注与间隔给药比较治疗严重感染的 Meta 分析[J].中国循证医学杂志,2016,16(1):73-78.