

· 病例报告 ·

头孢吡肟致老年痴呆尿毒症患者抗生素性脑病1例

王 娟, 谢南姿*, 沈 艺, 罗帮镇, 李 健, 王海峰, 刘 阳

(上海市同济医院老年科, 上海 200065)

【关键词】头孢吡肟; 老年性痴呆; 尿毒症; 抗生素性脑病

【中图分类号】R692.5; R592

【文献标识码】B

【DOI】10.3724/SP.J.1264.2013.00217

头孢吡肟(cefepime)是半合成第4代头孢类抗生素,与前3代头孢菌素相比,它具有抗菌谱广、杀菌力强、不良反应少的优点。但该药主要由肾脏排泄,对于尿毒症患者,尤其是老年患者,易导致血液中药物或其代谢产物蓄积,致神经系统损害而发生抗生素性脑病。而抗生素性脑病的症状不典型,容易与其他疾病所致脑病混淆,临床上需仔细鉴别。现将上海市同济医院1例老年痴呆合并尿毒症患者应用头孢吡肟致抗生素性脑病的病例报道如下。

1 临床资料

患者,男性,88岁,因肺炎、反复发作心力衰竭入院,既往有冠心病、缺血性肾病CKD5期、老年痴呆病史,无药物过敏史。入院后予以头孢吡肟2.0g,2次/d,静脉滴注抗感染治疗,3d后患者出现表情淡漠、认知障碍、强哭强笑、不能吞食、言语和行为异常、失眠、肢体不自主震颤等表现。查体:血压110/57mmHg(1mmHg=0.133kPa),双侧瞳孔等大等圆,对光反射灵敏,脑膜刺激征阴性,四肢肌力及肌张力正常,腱反射正常,病理征未引出。肌酐510μmol/L,尿素氮9.7mmol/L,白蛋白29g/L,肝功能、电解质、动脉血气分析、头颅CT等检查均正常。停药第3天行脑电图检查,未见明显异常。患者有老年痴呆病史,但未予治疗。出现上述精神症状,考虑诊断并进行如下处理。(1)与老年痴呆症状加重有关。因患者有多年老年痴呆病史,未予治疗。但鉴于患者有冠心病病史,心功能差,抗老年痴呆药物有加重患者猝死风险,故未应用。(2)排除其他可导致精神症状的疾病,如水电解质及酸碱平衡紊乱、尿毒症性脑病、代谢性脑病、透析失衡综合征、脑炎、脑出血、感染中毒性脑病及使用其他药物所致,需考虑头孢吡肟所致抗生素性脑病,立即停用头孢吡肟。2d后症状好转。

2 讨论

头孢吡肟是第4代半合成头孢菌素,其相对分子质量为571.5^[1],抗菌谱与抗菌活性与第3代头孢菌素相

似,但有了进一步扩大。对革兰阳性菌、阴性菌包括肠杆菌属、铜绿假单胞菌、嗜血菌属、淋病奈瑟球菌、葡萄球菌属及链球菌属都有较强抗菌活性(除肠球菌属外)。其主要作用机制是通过抑制细菌细胞壁的生物合成而达到杀菌作用。因其分子结构可防止β内酰胺酶接近母环,增强了其对β内酰胺酶的稳定性^[2],且完全吸收后体内分布广泛,并可通过炎性血脑屏障,故临床主要用于各种严重感染如呼吸道感染、泌尿系统感染、胆道感染、败血症等。

头孢吡肟血浆蛋白结合率很低(16%),主要以原形经肾脏排泄,尿液中头孢吡肟原形为摄入量的85%。其代谢呈线性药动学,平均血浆消除半衰期为(2.0±0.3)h,但对肾功能不全患者,其平均消除半衰期可长达(13.5±2.7)h^[3]。且该药易透过血脑屏障,当肾功能不全时,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,使脑脊液中药物浓度增加,引起抗生素性脑病。而对于老年患者,各脏器功能减退,体质量减轻,免疫功能降低,这对药物在体内的吸收、分布、代谢及排泄均有影响,使其对药物敏感性增加,耐受力降低。故对于老年合并尿毒症患者,更易发生抗生素性脑病。

抗生素性脑病临床表现多样,有头痛、头昏、情绪低落、强哭强笑、烦躁乱语、行为异常、幻觉、神志淡漠、懒语、认知障碍、不能吞食、癫痫发作、大小便失禁、不能对答、四肢不自主震颤等。故诊断抗生素性脑病需排除其他可引起脑部的疾病,如:水电解质及酸碱平衡紊乱、尿毒症性脑病、代谢性脑病、透析失衡综合征、脑炎、脑出血、感染中毒性脑病及使用其他药物所致神经精神症状。发病急性期和使用头孢吡肟48h后行脑电图检查,头孢吡肟所致抗生素性脑病的表现:(1)弥散性或灶性三相波,呈周期性也可呈半周期性;(2)弥散性背景活动;(3)停药后48h脑电图表现消失。该病例为老年尿毒症患者,有明确使用抗生素头孢吡肟,在治疗中未针对肾功能不全调整用药剂量,出现上述精神症状。完善检查,排除了其他可导致脑病的疾病后,诊断为抗生素性脑病。

抗生素性脑病产生的机制^[4]:(1)主要通过干扰中枢神经系统抑制性递质 γ -氨基丁酸受体的功能,导致神经元过度兴奋和突触后膜去极化,使神经系统刺激阈下降而引起惊厥;(2)抑制其他神经递质,导致突触水平氯传导下降;(3)抑制中枢递质氨基酸的合成和运输,同时作用于钠-钾泵,抑制中枢神经细胞 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶,使静息膜电位降低,使细胞外钾浓度增高。通过以上机制,使神经兴奋性增高,从而出现抗生素性脑病临床神经表现。

而对于尿毒症患者,尤易发生抗生素性脑病。血脑屏障通透性改变,导致脑脊液内胍类衍生物的沉积,这些有毒的无机酸通过阻断氯离子通道,抑制了大脑对抑制性神经递质的反应,它们还能增加突触前膜释放乙酰胆碱的量,引起谷氨酰胺的缺乏,从而导致抗生素性脑病发作阈值的降低^[5];药物的排泄率降低,使用常规剂量或较大剂量抗菌药物后易在体内蓄积;尿毒症影响肝酶的功能;尿毒症多伴营养不良,低蛋白血症,游离药物浓度增加,以上种种导致了抗生素性脑病^[6]。故对于老年肾功能不全患者,更应注意。该病例为88岁的高龄患者,有尿毒症病史,在应用头孢吡肟治疗过程中,未针对肾功能不全而调整用药剂量,第3天开始出现抗生素性脑病的症状。

该病例的特殊之处在于,患者既往有老年痴呆病史,未予治疗。出现以上症状时,易误诊为原有老年痴呆症状的加重。从这个病例中得到的经验教训是,对于伴有尿毒症的老年患者应用头孢吡肟,重在预防抗生素性脑病,应计算肾小球滤过率。如果肾小球滤过率下降,头孢吡肟应该减量。第4代头孢菌素用于肾功能不全的患者,即使减量(1/4~1/2)使用,仍可出现药物蓄积引起抗生素性脑病。故对于肾功能不全的患者,使用时应注意根据患者肾功能情况制定个体化给药方案。若肌酐清除率 $\leq 60\text{ml/min}$,则应调整本品用量。当肌酐清除率 $< 11\text{ml/min}$ 时给药剂量应为每日0.25~1.00g。使用头

孢吡肟过程中,要加强巡视,仔细观察,一旦出现上述症状,应认真鉴别。疑为头孢吡肟性脑病后应立即停用,改用其他抗生素并加强代谢对症处理;烦躁不安者可静脉注射地西泮(安定)镇静或肌肉注射异丙嗪、氟哌利多等。对于症状反复发作应及时给予血液净化治疗。普通透析只能清除小分子物质(< 300),对抗生素性脑病的缓解帮助不大,血液滤过是有效的治疗方式。血液滤过清除中分子物质优于血液透析。

【参考文献】

- [1] 张迪,王茂义,吕晶.头孢吡肟致脑病1例并文献分析[J].中国药房,2010,21(40):3831-3832.
- [2] Chapman TM, Perry CM. Cefepime: a review of its use in the management of hospitalized patients with pneumonia[J]. Am J Respir Med, 2003, 2(1): 75-107.
- [3] 张象麟. 药物临床信息参考[M]. 成都:四川科学技术出版社,2008:114.
- [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, 2003, 45(3): 304-314.
- [5] Vannaprasaht S, Tawalee A, Mayurasakorn N, *et al.* Ceftazidime overdose-related nonconvulsive status epilepticus after intraperitoneal instillation[J]. Clin Toxicol(Phila), 2006, 44(4): 383-386.
- [6] Roncon-Albuquerque RJ, Pires I, Martins R, *et al.* Ceftriaxone-induced acute reversible encephalopathy in a patient treated for a urinary tract infection[J]. Neth J Med, 2009, 67(2): 72-75.

(编辑:周宇红)