

· 不良反应 ·

亚胺培南 / 西司他丁钠致癫痫的临床分析及治疗

桑蝶¹, 王佳玉^{2*} (1. 北京市朝阳区三环肿瘤医院, 北京 100122; 2. 中国医学科学院肿瘤医院, 北京 100021)

摘要 目的: 探讨亚胺培南/西司他丁钠致癫痫发作的防治措施。方法: 从1例肺癌合并肺部感染患者使用亚胺培南/西司他丁钠临床病例出发, 结合文献分析癫痫的发生机制及治疗方案。结果: 该例患者用药结束6小时癫痫发作, 给予地西泮10 mg肌注及停药处理, 癫痫缓解。结论: 癫痫为亚胺培南/西司他丁钠神经系统严重不良反应之一, 应加强重视。

关键词: 亚胺培南/西司他丁钠; 癫痫; 肺癌; 肺部感染

中图分类号: R742.1; R969.3 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)07-0975-04

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.07.021

Clinical Analysis and Treatment of Epilepsy Induced by Imipenem/Cilastatin Sodium

Sang Die¹, Wang Jiayu^{2*} (1. Beijing Sanhuan Cancer Hospital, Chaoyang District, Beijing 100122, China; 2. Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China)

Abstract Objective: To explore the prevention and treatment of epilepsy induced by Imipenem/Cilastatin Sodium. **Methods:** One clinical case was selected of a patient with lung cancer accompanied with pulmonary infection who was given Imipenem/Cilastatin Sodium. The occurrence mechanism and therapeutic method of epilepsy were analyzed based on the literature review. **Results:** The patient suffered the epilepsy six hours after Imipenem/Cilastatin Sodium was used. After 10 mg diazepam was given through intramuscular injection and Imipenem/Cilastatin Sodium was stopped, the patient's epilepsy was relieved. **Conclusion:** Epilepsy is one of the serious adverse reactions of Imipenem/Cilastatin Sodium in the nervous system and proper importance should be attached to it.

Keywords: Imipenem/Cilastatin Sodium; epilepsy; lung cancer; pulmonary infection

肺癌的发病率和死亡率均位于恶性肿瘤之首, 在美国整体5年生存率约为16.8%^[1]。大于70%的患者初诊已属晚期, 而肺部感染为晚期肺癌常见的死亡原因之一。

亚胺培南/西司他丁钠(imipenem/cilastatin, IPM/CS)为碳青霉烯类抗生素, 具有抗菌作用

强、广谱、耐酶、活性高的特点, 作为严重混合细菌感染首选药物之一^[2-3]。随着临床广泛应用, 其药物不良反应引起关注。本病例为原发肺癌合并严重混合肺部感染, 病情复杂, 多次更换抗生素, 住院周期长, 在使用IPM/CS后出现癫痫发作, 诊断为药物不良反应, 现报道如下。

作者简介: 桑蝶, 硕士, 副主任医师; 研究方向: 肿瘤内科; E-mail: sangdie0123@126.com

通信作者: 王佳玉, 博士, 主任医师, 硕士生导师; 研究方向: 肿瘤内科治疗; Tel: (010) 67475557 转 605; E-mail: wangjiayu8778@sina.com

1 病例资料

患者男性, 76岁, 身高162 cm, 体重46 kg, 体表面积1.48 m², 主因“右肺腺癌术后2月, 化疗2周期后, 咳嗽, 咯痰3天”入院。诊断: P右肺腺癌(IV期 EGFR及ALK基因无突变), 纵隔淋巴结转移, 双肾上腺转移, 姑息术后, 化疗后, 肺部感染。既往吸烟史30包年。术后行化疗: 培美曲塞700 mg d1, 21天1周期, 已完成2周期。

入院时体温38.3℃, 脉搏96次/分, 呼吸23次/分, 血压125/85mmHg, 中性粒细胞比例91.5%, C-反应蛋白160 mg/L, 肝肾功能正常; 胸片: 左肺多发斑片影, 考虑炎症, 给予头孢哌酮舒巴坦钠+莫西沙星抗感染, 同时化痰、平喘治疗, 3天后感染未见好转, 痰培养: 鲍曼氏/醋酸钙不动杆菌复合体。根据药敏结果更换抗生素: 替加环素+头孢哌酮舒巴坦钠治疗。期间出现Ⅲ度白细胞及血小板下降(化疗所致骨髓抑制), 低钾血症及低蛋白血症, 给予提升血象及营养支持治疗。真菌-D葡聚糖检测: 119 pg/mL(参考值<100 pg/mL), GM试验: 1.95(参考值<0.5), 考虑侵袭性曲霉菌感染可能, 给予卡泊芬净治疗。复查痰培养: 肺炎克雷伯菌肺炎亚种ESBL(+), 即产生超广谱B-内酰胺酶细菌。患者咳嗽进一步加重, 再次调整抗

生素: 亚胺培南/西司他丁钠(泰能0.5 g配0.9%NS 250 mL静点1小时, 默沙东制药有限公司生产)+伏立康唑(威凡200 mg配0.9%NS 100 mL静点半小时以上, 辉瑞制药有限公司生产), 用泰能结束后6小时, 伏立康唑结束后7小时, 当晚夜间突发意识丧失, 口唇发绀, 口吐白沫, 牙关紧闭, 呼之不应, 全身抽搐, 持续3分钟, 间隔20分钟左右再次发作, 共3次, 考虑癫痫。心电监护: 心率169次/分, 室上性心动过速, 血压110/70 mmHg, 血氧饱和度最低降至60%。立即肌注地西洋注射液10 mg镇静处理, 约5分钟癫痫缓解。为除外肺腺癌脑转移所致, 急诊脑CT: 脑部未见转移及出血征象。初步诊断癫痫为药物不良反应的可能性大(与亚胺培南/西司他丁钠或者伏立康唑相关), 故停用泰能及伏立康唑。调整为美罗培南治疗后, 患者未再出现癫痫, 病情缓解7天后咳嗽增多, 痰液粘稠伴憋气症状。痰真菌培养: 烟曲霉菌、黄曲霉菌阳性。给予伏立康唑200 mg, q12h+哌拉西林他唑巴坦钠3.375 g, q8h, 分别静点, 用药6天后患者肺部感染明显好转, 更换为口服伏立康唑200 mg, q12h。患者再次用伏立康唑未出现癫痫症状, 考虑患者癫痫发作与亚胺培南/西司他丁钠相关。患者主要用药情况见表1。

表 1 患者主要用药情况

药品名称及用量	用法及频次	起止日期
0.9%NS 100 mL 头孢哌酮舒巴坦钠 3 g	静滴 q12h	入院第 1 ~ 11 天
莫西沙星注射液 0.4 g	静滴 qd	入院第 1 ~ 3 天
0.9%NS 100 mL 盐酸氨溴索注射液 30 mg	静滴 bid	入院第 1 ~ 33 天
0.9%NS 100 mL 替加环素 50 mg	静滴 bid	入院第 4 ~ 11 天
0.9%NS 250 mL 卡泊芬净 50 mg	静滴 qd	入院第 12 ~ 18 天
0.9%NS 250 mL 哌拉西林他唑巴坦钠 4.5 g	静滴 q8h	入院第 12 ~ 18 天
0.9%NS 250 mL 亚胺培南 / 西司他丁钠 0.5 g	静滴 q8h	入院第 19 天

续表 1

药品名称及用量	用法及频次	起止日期
5%GS 100 mL 伏立康唑 200 mg	静滴 q12h	入院第 19 天
0.9%NS 250 mL 美罗培南 1.0 g	静滴 q12h	入院第 20 ~ 27 天
5%GS 100 mL 伏立康唑 200 mg	静滴 q12h	入院第 28 ~ 33 天
0.9%NS 250 mL 哌拉西林钠他唑巴坦钠 3.375 g	静滴 q8h	入院第 28 ~ 33 天

2 讨论

亚胺培南/西司他丁钠（泰能，IPM/CS），组分为亚胺培南500 mg与西司他丁钠500 mg，辅料为碳酸氢钠。临床用于治疗敏感的需氧菌/厌氧菌引起的混合感染。常见不良反应为恶心、呕吐、腹泻等胃肠道反应。偶见神经系统不良反应，包括癫痫、精神行为异常等，其中癫痫发生率为0.2%~3%^[4-5]。袁进教授^[6]对IPM/CS诱发癫痫28例文献分析总结：癫痫最快发生在滴注后10 min，最迟在用药14 d后出现，首日出现症状者5例，次日出现症状者7例，第3、4、14日各出现2例，第5、6、12日各出现1例，另有3例时间不详。目前，IPM/CS引起癫痫发作的机制尚不明确，但多数研究者^[7-8]认为可能是由于碳青霉烯类抗生素通过结合抑制性介质 γ -氨基丁酸（GABA），中枢神经系统内的GABA减少是导致患者癫痫发作的主要原因。另有研究^[9-10]表明，与IPM/CS部分结构有关，包括C2侧链结构和人体自身分泌的惊厥成分物质的结构类似，可引起人体产生惊厥表现。IPM/CS氨基团的碱性强度、以及氨基团周围的空间结构均起着重要作用。

本病例为高龄男性晚期肺腺癌合并肺部感染患者，肺癌在整个病程中发生脑转移的比例至少为40%^[11]，出现癫痫症状首先除外肺癌脑转移，而往往可能忽视药物不良反应。该患者在首次使用泰能后发作3次意识丧失、口唇发绀、口吐白沫、牙关紧闭、呼之不应、全身抽搐等癫痫表现，理论上泰能及伏立康唑两药均为可疑，但文献提示伏立康唑使用过程中几乎没有癫痫报道，而泰能有出现癫痫、肌肉痉挛、精神错乱等多例个案报道。而且，

本病例再次单独使用伏立康唑，未出现癫痫及其他不良反应，故认为癫痫与IPM/CS相关。

抗菌药物临床应用指导原则2015年版指出：IPM/CS为时间依赖型抗生素，应根据感染严重程度确定给药剂量及间隔时间。IPM/CS主要经肾脏排泄，肾功能不全的病人血药浓度增加及脑膜渗透性增加，应根据情况减量。对于体重轻、高龄患者，给药剂量应按比例降低。有中枢神经系统疾病或癫痫病史患者应慎用或减量。中枢神经系统感染患者应避免使用。

综上所述，一方面随着IPM/CS在临床的普遍使用，癫痫不良反应必须予以重视，若处理不及时可能危及患者生命。另一方面应根据患者的年龄、体重、肾功能等制定合理剂量和用法，确保患者用药安全。

参考文献：

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65 (1) : 5-29.
- [2] Soo Hoo GW, Wen YE, Nguyen TV, et al. Impact of Clinical Guidelines in the Management of Severe Hospital-acquired Pneumonia[J]. Chest, 2005, 128 (4) : 2778-2787.
- [3] Horita N, Shibata Y, Watanabe H, et al. Comparison of Antipseudomonal β -lactams for Febrile Neutropenia Empiric Therapy: Systematic Review and Network Meta-analysis[J]. Clin Microbiol Infect, 2017, 23 (10) : 723-729.
- [4] 陈新谦, 金有豫, 唐光. 新编药理学[M]. 第17版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 65-66.

- [5] Pestotnik SL, Classen DC, Evans RS, et al. Prospective Surveillance of Imipenem/cilastatin Use and Associated Seizures Using a Hospital Information System[J]. *Ann Pharmacother*, 1993, 27 (4) : 497-501.
- [6] 袁进, 赵树进. 亚胺培南/西司他丁诱发癫痫 28 例文献分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2007, 16 (3) : 165-168.
- [7] 金淑萍, 蓝兰, 李成建. 亚胺培南/西司他丁不良反应近况文献概述[J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2014, 20 (4) : 238.
- [8] Cannon JP, Lee TA, Clark NM, et al. The Risk of Seizures Among the Carbapenems: A Meta-analysis[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69 (8) : 2043-2055.
- [9] Zivanovic D, Lovic OS, Susic V. Effects of Manipulation of N-methyl-D-aspartate Receptors on Imipenem/cilastatin-induced Seizures in Rats[J]. *Indian J Med Res*, 2004, 119 (2) : 79-85.
- [10] Makoto S, Haruke M, Yoshihiro S, et al. Structural Features resulting in Convulsive Activity of Carbapenem Compounds: Effect of C-2 Side Chain[J]. *J Antibiot*, 1995, 48 (5) : 408-413.
- [11] Ma Y, Chen K, Yang Z, et al. Targeted Sequencing Reveals Distinct Pathogenic Variants in Chinese Patients with Lung Adenocarcinoma Brain Metastases[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15 (4) : 4503-4510.

(收稿日期 2017 年 5 月 31 日 编辑 邹宇玲)