

1 例老年 COPD 急性加重患者多药联用致震颤的诊治分析

周鹏¹, 孟杨² (1.河南中医药大学第一附属医院药学部, 郑州 450000; 2.焦作煤业集团有限责任公司中央医院临床药学科, 河南 焦作 454000)

摘要: 目的 临床药师通过分析多种药物联用导致不良反应的药物因素, 为患者安全用药提供依据。方法 临床药师对 1 例老年 COPD 急性加重患者治疗中出现震颤的可能药物因素进行分析, 调整药物治疗方案。结果 医师接受并调整用药方案后, 患者未再出现震颤和其他药物不良反应, 病情好转出院。结论 临床药师具有处置药物不良反应的专业优势, 从药学角度提供科学的依据, 协助医师制订最佳用药方案, 发挥医疗团队的协同作用, 使患者获得优质的医疗服务。

关键词: 左氧氟沙星; 多索茶碱; 药物间相互作用; 震颤; 不良反应; 临床药师

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2018)07-1063-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.07.026

引用本文: 周鹏, 孟杨. 1 例老年 COPD 急性加重患者多药联用致震颤的诊治分析[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(7): 1063-1066.

Diagnosis and Therapy of One Case of Tremor Induced by Multi-drug Combinations in Elderly Patient with COPD Exacerbation

ZHOU Peng¹, MENG Yang² (1. Department of Pharmaceutical Care, The First Affiliated Hospital of Henan University of TCM, Zhengzhou 450000, China; 2. Clinical Pharmacy Department, Jiaozuo Coal Group Co., Ltd., The Central Hospital, Jiaozuo 454000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide administrations of drug safety for patients by analyzing the drug factors of adverse reaction induced by multi-drug combinations by clinical pharmacists. **METHODS** The drug factors which in one case of tremor may caused by multi-drug combinations in elderly patient with COPD exacerbation were analyzed by clinical pharmacist, and drug treatment were adjusted. **RESULTS** After physician accept and adjust the regimen, patients did not reappear tremors and other adverse drug reactions, improved discharged from hospital. **CONCLUSION** Clinical pharmacists with the disposal of the professional advantages of adverse drug reactions, from the perspective of pharmacy to provide scientific basis, to assist the physician for best regimen, play the synergy of the medical team, make patient access to quality health care services.

KEY WORDS: levofloxacin; doxofylline; drug-drug interaction; tremor; adverse drug reaction; clinical pharmacist

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种严重危害人类健康的呼吸系统疾病, COPD 急性加重 (AECOPD) 是一种急性起病的过程, 常导致患者住院治疗。AECOPD 的药物治疗包括解痉平喘、抗炎、抗感染、呼吸兴奋、祛痰、补液等, 需要多种药物联合使用, 往往也会带来药物间相互作用的问题。本研究报告 1 例老年 AECOPD 患者多药联合使用致震颤的病例, 分析其可能致震颤的药物因素。

1 病例资料

患者, 男, 75 岁, 身高 170 cm, 体质量 65 kg, 因反复咳嗽、咳痰、胸闷、气喘 20 余年, 加重伴发热 2 个月, 呼吸困难 2 h, 于 2017 年 3 月 23 日以“肺部感染、慢性阻塞性肺疾病急性加重”收

住河南中医药大学第一附属医院呼吸科。患者既往冠心病 10 余年, 未规范治疗; 20 年前于当地医院行右侧腋窝肿物切除术。吸烟史 20 余年, 每天约 20 支, 已戒烟 1 年, 无饮酒嗜好, 否认药物、食物过敏史。

入院查体为 T: 36.9 °C, P: 每分钟 80 次, R: 每分钟 22 次, BP: 125/80 mmHg, 神志清楚, 精神状态一般; 桶状胸, 腹式呼吸, 呼吸稍急促, 呼吸节律欠整齐, 深度欠均匀, 双侧呼吸运动未见异常, 肋间隙正常, 双侧语颤对称, 无胸膜摩擦感, 肺部叩诊清音, 呼吸音粗, 可闻及干湿啰音; 其余未见异常。

主要辅助检查如下, 肺部 CT 提示: 慢性支气管炎、肺气肿合并右侧肺炎, 炎性索条征象; 双

基金项目: 常州四药临床药学科研基金项目 (CZSYJJ14029)

作者简介: 周鹏, 男, 硕士, 副主任药师

Tel: 15890617667

E-mail: zhoupeng2012@139.com

侧胸膜局限增厚、黏连；右肺下叶软组织密度影；肺动脉增粗，主动脉壁及冠状动脉壁钙化；双肾多发囊肿。血常规示：白细胞 $11.99 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，中性粒细胞数 $10.14 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，中性粒细胞比率 0.85；C 反应蛋白 $164.47 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ ，血沉 $90 \text{ mm} \cdot h^{-1}$ 。肝肾功能示：总蛋白 $58.6 \text{ g} \cdot L^{-1}$ ，白蛋白 $35.1 \text{ g} \cdot L^{-1}$ ，尿素氮 $10.74 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ ，尿酸 $540 \text{ } \mu\text{mol} \cdot L^{-1}$ 。

入院诊断：肺占位性质待查；AECOPD；冠状动脉粥样硬化性心脏病；心功能不全。

诊疗过程：患者入院后，给予头孢他啶(2 g, ivgtt, q12h)联合左氧氟沙星(0.6 g, ivgtt, qd)抗感染，甲泼尼龙(40 mg, ivgtt, qd)抗炎，多索茶碱(0.3 g, ivgtt, qd)解痉平喘，氨溴索(30 mg, iv, bid)祛痰，泮托拉唑(40 mg, iv, qd)预防应激性溃疡。入院第 2 天，因患者咳嗽咳痰剧烈，咳嗽时胸闷气喘加重，给予复方甲氧那明胶囊口服(25 mg, 2 粒, po, bid)；入院第 6 天，患者病情好转，停甲泼尼龙；入院第 8 天，患者凌晨 4: 00 出现四肢震颤，症状发作时神志清醒，无心悸、气喘，无汗出，未做特殊处理，震颤持续时间约 10 min 后自行停止；治疗上因患者咳嗽、咳痰、胸闷、气喘症状改善不明显，停用头孢他啶，改为美罗培南(0.5 g, ivgtt, q8h)，其余用药不变；入院第 9 天，患者再次出现震颤，发病时间为凌晨 5: 00，发作时神志清醒，头部、四肢不自主剧烈抖动，无意识丧失，无心悸、胸闷、气喘，无汗出，值班医师未做特殊处理，震颤持续时间约 2 h 后逐渐停止。查房时，主治医师考虑患者既往无帕金森、癫痫病史，无高血压、脑卒中病史，且症状发作时无其余异常表现，向临床药师提问：该患者出现震颤是否为药物因素所致？

2 用药分析

患者入院后至第 1 次出现震颤期间，同时使用的药物共有 7 种，包括头孢他啶、左氧氟沙星、多索茶碱、甲泼尼龙、氨溴索、泮托拉唑、复方甲氧那明。查阅文献，未见头孢他啶、甲泼尼龙、泮托拉唑、氨溴索引起震颤的相关报道，而左氧氟沙星和多索茶碱则有可能引起患者震颤。

2.1 左氧氟沙星可导致震颤

左氧氟沙星为氧氟沙星的左旋体，是喹诺酮类抗菌药物，由于其在呼吸系统、消化系统、泌尿系统的抗感染治疗中应用广泛，其不良反应的

报道也随之增多。2016 年我国药品不良反应监测年度报告显示，左氧氟沙星在抗感染药物中的不良反应发生率排名第一，在抗感染药物中的严重不良反应发生率也排名第一^[1]，其严重不良反应主要以全身性损害、中枢及外周神经系统损害、皮肤及其附件损害、呼吸系统损害、胃肠系统损害为主^[2]。薛文鑫等^[3]对 161 例左氧氟沙星致不良反应的报道进行分析后发现，左氧氟沙星引起中枢及外周神经系统的损害比例最高，占 35.6%，其中包括了 4 例震颤的报道；Yasuda 等^[4]也报道了 1 例服用左氧氟沙星后出现手部震颤的病例，但目前对其引起震颤的机制尚不明确。

本例患者给予左氧氟沙星后第 8 天出现四肢震颤，不能排除左氧氟沙星所致的可能。

2.2 茶碱类血药浓度升高可引发震颤

多索茶碱为甲基黄嘌呤衍生物，是一种新型腺苷类药物，在临床广泛用于呼吸道疾病中。其结构是在氨茶碱分子结构的 *N*-7 位增加了 3-二氧戊环结构，进入体内后在肝脏微粒体中转化为茶碱、7-茶碱乙酸、2-羟基乙酯代谢产物，后 2 种代谢产物在体内继续代谢成尿酸的衍生物从尿中排泄^[5-6]。

多索茶碱常见的不良反应为恶心、呕吐、上腹部疼痛、头痛、失眠、易怒、心动过速、期前收缩、呼吸急促、高血糖、蛋白尿等，如过量使用还会出现严重心律不齐、阵发性痉挛等。多索茶碱引起不良反应的报道尚不多，笔者检索到 2 篇多索茶碱引发四肢震颤的不良反应报道，其中 1 篇为联用沙丁胺醇致四肢震颤^[6]，2 篇文献报道均认为多索茶碱引发震颤与其血药浓度升高有关^[5-6]。

2.2.1 茶碱类重复用药可能导致血药浓度升高

本例患者肝肾功能无异常，多索茶碱日剂量为 0.3 g，在 $1 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的正常剂量范围内，但患者入院第 2 天又给予了复方甲氧那明胶囊(每粒胶囊含氨茶碱 25 mg)，每日 3 次，每次 2 粒。氨茶碱为茶碱与乙二胺复盐，其中茶碱具有松弛支气管平滑肌作用，是一种有效的支气管扩张药，但其治疗窗较窄，血清浓度 $15 \sim 20 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时可出现不良反应，早期表现为恶心、呕吐、易激动、失眠等，当血清浓度高于 $20 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时，可出现心动过速、心律失常等^[7]。多索茶碱与复方甲氧那明联用属重复用药，可能导致体内茶碱血药浓度升

高。江灏等^[8]曾报道 1 例氨茶碱引起四肢震颤的不良反应。多索茶碱和复方甲氧那明胶囊合用引起本例患者震颤的可能性不能排除。

2.2.2 左氧氟沙星与茶碱的相互作用 多索茶碱和氨茶碱在体内均可生成茶碱, 可被肝脏细胞 P450 同工酶 CYP3A4、CYP1A2 代谢, 某些抗菌药物可通过影响 P450 同工酶的作用而影响茶碱的代谢, 从而使茶碱的血药浓度升高或降低。氟喹诺酮类经 CYP1A2 代谢为 4-oxoquinolone, 可抑制茶碱 N 位去甲基化, 使茶碱清除率下降, 半衰期延长, 导致茶碱血药浓度升高。一般认为依诺沙星、环丙沙星、培氟沙星对茶碱的抑制作用较强, 而左氧氟沙星对茶碱的体内代谢影响不大^[7,9]。但近年也有报道多索茶碱与左氧氟沙星联用导致不良反应发生的病例, 分析可能与左氧氟沙星影响茶碱代谢有关, 如周鹏等^[10]报道两者联用引起心律失常, 杨良芹等^[11]报道两者联用导致中枢神经兴奋等。

2.2.3 氨溴索与茶碱的相互作用 据文献报道, 氨溴索对茶碱在动物体内的代谢有显著影响^[12], 氨溴索与多索茶碱合用时, 代谢产物茶碱的血药浓度显著升高^[13]。

2.3 美罗培南诱发癫痫的可能性分析

首先, 癫痫患者有反复发作的运动、感觉、行为、意识等脑功能障碍, 其发作具有突发性、短暂性和呆板性。本例患者 2 次发作均仅有震颤症状, 无意识丧失, 不符合癫痫的诊断标准。其次, 虽然碳青霉烯类药物有可能诱发癫痫, 但该患者出现第 1 次四肢震颤时尚未使用美罗培南, 用药时间上不具有相关性, 因此可排除美罗培南诱发癫痫的可能。

3 药物治疗方案的调整

3.1 抗感染治疗

鉴于该患者左氧氟沙星抗感染治疗效果不佳, 且左氧氟沙星有引起震颤的报道, 故考虑予以停用。依据《慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识》(2017 年更新版), AECOPD 初始治疗效果不佳的最常见原因是初始经验治疗未能覆盖引起感染的病原微生物, 如铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌(包括 MRSA)、不动杆菌和其他非发酵菌等, 引起感染的细菌也可能为高度耐药的肺炎链球菌^[14]。故停用左氧氟沙星, 改

用美罗培南(0.5 g, ivgtt, q8h)联合利奈唑胺(0.6 g, ivgtt, q12h)抗感染治疗, 用药期间密切关注患者血常规、CRP、肝肾功能等指标的变化。

3.2 解痉平喘治疗

2014 年《慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中国专家共识》指出, 支气管扩张剂可以改善 AECOPD 患者的临床症状和肺功能, 但由于茶碱类药物的血药浓度个体差异较大, 治疗窗较窄, 过量时可产生严重不良反应, 甚至增加病死率, 临床提倡使用低剂量茶碱^[14]。本例多索茶碱与复方甲氧那明胶囊合用存在重复用药的问题, 故予停用复方甲氧那明胶囊, 并将多索茶碱的用法用量改为 0.2 g, ivgtt, qd。

3.3 结果

调整药物治疗方案后, 患者未再出现震颤, 未发生其他药物不良反应, 病情逐渐好转, 于 2017 年 4 月 7 日出院。

4 讨论

本例患者同时应用 7 种药物, 在用药后的第 8 天出现震颤, 排除疾病因素后, 尚不能明确具体药物与不良反应的因果关系。临床药师从药物和药物间相互作用的角度, 对可能导致患者震颤的因素进行分析, 认为左氧氟沙星和茶碱类药物的过量使用都可能导致患者出现震颤。虽然由于条件限制未能检测茶碱类血药浓度, 但所用药物中, 茶碱类重复用药、左氧氟沙星和氨溴索与茶碱类的相互作用均可升高茶碱类的血药浓度, 增加不良反应发生风险。

在药物治疗实践中, 对患有多种基础疾病的老年患者, 治疗方案较为复杂, 常为多种药物联用。临床药师除了关注临床疗效和不良反应, 还应结合患者的年龄、基础疾病、药物间相互作用等, 对用药风险进行评估, 与医师充分沟通, 平衡治疗效果和不良反应, 及时纠正不合理用药行为, 才能使患者的治疗最终受益。

临床药师具有处置药物不良事件的专业优势, 从药学角度提供科学的依据, 协助医师制订最佳用药方案, 发挥医疗团队的协同作用, 使患者获得优质的医疗服务。这对临床药师的基本技能提出了更高的要求, 临床药师应加强临床知识学习, 掌握循证医学的原理和方法, 增强合理用

药的意识和行为,更好地促进临床用药的安全性和有效性^[15-18]。

REFERENCES

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 国家药品不良反应监测年度报告(2016 年) [J]. 中国药物评价, 2017, 34(3): 234-240.
- [2] 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应信息通报: 第 56 期[EB/OL]. <http://www.cdr.gov.cn>.
- [3] XUE W X, LI J, LIU Y, et al. Analysis of 161 domestic ADR cases induced by levofloxacin [J]. China Pharm(中国药房), 2014, 25(24): 2283-2286.
- [4] YASUDA H, YOSHIDA A, MASUDA Y, et al. Levofloxacin-induced neurological adverse effects such as convulsion, involuntary movement (tremor, myoclonus and chorea like), visual hallucination in two elderly patients [J]. Nihon Ronen Igakkai Zasshi, 1999, 36(3): 213-217.
- [5] 彭惠, 吴静, 陈玉华, 等. 多索茶碱致四肢震颤 1 例分析与药学监护[J]. 药物流行病学杂志, 2014, 23(11): 694-696.
- [6] 陈集志, 吴军, 徐兰, 等. 1 例多索茶碱联合沙丁胺醇致不良反应患者的药学监护[J]. 医药导报, 2015, 34(9): 1253-1255.
- [7] 敖曼, 卢蕾, 熊怡. 氨茶碱联合抗菌药物应用致肌肉震颤 1 例报道[J]. 现代医药卫生, 2017, 33(6): 955-956.
- [8] JIANG H, HE J Y. Limb tremor caused by aminophylline: case report [J]. Drug Eval(药品评价), 2013, 10(14): 46-47.
- [9] 陈世才, 刘宪军. 氨茶碱和常用抗菌药物的相互作用[J]. 临床药物治疗杂志, 2008, 6(2): 24-28.
- [10] ZHOU P, JIANG S P, ZHANG X G. Pharmacist's participation in the therapy of one case of arrhythmia induced by combination of doxofylline and levofloxacin [J]. Drug Eval(药品评价), 2012, 9(23): 42-44.
- [11] 杨良芹, 金桂兰. 左氧氟沙星与多索茶碱联用引起中枢兴奋、失眠 1 例[J]. 中国医院用药评价与分析, 2013, 13(7): 671-672.
- [12] JIN Y, LI X M, XU Y Z. Effect of ambroxol injection on the pharmacokinetics of the theophylline in rabbits [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2003, 23(10): 582-584.
- [13] XIONG J H, HU G X, ZHOU S H, et al. Effect of ambroxol injection on pharmacokinetics of doxofylline in rabbits [J]. Chin J Clin Pharm(中国临床药学杂志), 2009, 18(5): 278-282.
- [14] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2014 年修订版)[J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(1): 1-11.
- [15] LIN Y X, WANG R J, CHEN S Z. Pharmaceutical care for one patient with cancer pain treatment [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2016, 33(3): 345-348.
- [16] ZHU Y Y, TIAN W Q. Hallucinations caused lung cancer patients during chemotherapy: one case of pharmaceutical care [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(5): 733-736.
- [17] QIU S, DI X, CUI X L. Evaluation and analysis of medication recommendations given by clinical pharmacists in our hospital [J]. Chin J New Drug(中国新药杂志), 2017, 26(17): 2092-2096.
- [18] 张增珠, 李刚, 徐劲松, 等. 临床药师对呼吸内科吸入用药患者的宣教[J]. 医药导报, 2016, 35(6): 660-663.

收稿日期: 2017-09-13
(本文责编: 李艳芳)