1例头孢他啶阿维巴坦致四肢阵发性痉挛的药学监护Δ

周　佳[1*],谭湘萍[2],李洁娜[2],邓燕红[2#](1.深圳市人民医院/暨南大学第二临床医学院/南方科技大学第一附属医院药学部,广东 深圳　518020;2.广州医科大学附属第三医院药学部/广东省产科重大疾病重点实验室,广州 510150)

中图分类号　R969.3;R978.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2024)09-1145-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.09.21

摘　要　目的　探讨临床药师在鉴别药物致阵发性痉挛中的作用,为合理用药提供参考。**方法**　回顾性分析临床药师对1例使用头孢他啶阿维巴坦(CZA-AVI)导致四肢阵发性痉挛患者的药学监护过程。临床药师鉴别、分析并总结了抗菌药物导致神经系统毒性的临床表现、危险因素及处理方法等,结合患者临床症状和检验结果等情况,建议暂先停用多黏菌素B和孟鲁司特钠,并将CZA-AVI剂量减半。医师未采纳CZA-AVI剂量减半的建议,后患者神经系统毒性仍未好转,临床药师再次建议停用CZA-AVI,医师予以采纳。**结果**　临床药师通过分析病情,逐一排查导致四肢阵发性痉挛的相关药物,最终确定CZA-AVI可能是导致该患者发生四肢阵发性痉挛的药物;停用该药后患者症状好转,转入社区医院康复治疗。**结论**　在使用CZA-AVI时,需根据肾功能调整剂量,并警惕其所致的神经系统毒性,尤其是对于高龄、肾功能不全、合并使用多种具有肾毒性及神经系统毒性药物的患者。

关键词　头孢他啶阿维巴坦;四肢阵发性痉挛;不良反应;药学监护;神经系统毒性

Pharmaceutical care for a patient with paroxysmal spasms of extremities caused by ceftazidime-avibactam

ZHOU Jia[1], TAN Xiangping[2], LI Jiena[2], DENG Yanhong[2] (1. Dept. of Pharmacy, Shenzhen People's Hospital/the Second Clinical Medical College, Jinan University/the First Affiliated Hospital, Southern University of Science and Technology, Guangdong Shenzhen 518020, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University/Key Laboratory for Major Obstetric Diseases of Guangdong Province, Guangzhou 510150, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To explore the role of clinical pharmacists in identifying paroxysmal spasms caused by drugs, and provide reference for rational drug use. **METHODS** Retrospective analysis was conducted on pharmaceutical care provided by clinical pharmacists for a patient with ceftazidime-avibactam (CZA-AVI) induced paroxysmal spasms. The clinical pharmacists identified, analyzed and summarized the clinical manifestations, risk factors and treatment methods of the nervous system toxicity caused by antibacterial drugs. According to the patient's clinical symptoms and test results, the clinical pharmacists recommended temporarily discontinuing the use of polymyxin B and montelukast sodium, and halving the dose of CZA-AVI. The physicians did not adopt the recommendation to halve the dose of CZA-AVI, and when the patient's neurologic toxicity did not improve, the clinical pharmacists again recommended discontinuing CZA-AVI, which was accepted by the physicians. **RESULTS** Clinical pharmacists analyzed the condition and checked related drugs that caused paroxysmal spasms of extremities one by one, and finally determined that CZA-AVI might be the drug that caused paroxysmal spasms of extremities in the patient. After stopping the drug, the patient's symptoms improved and was transferred to a community hospital for rehabilitation treatment. **CONCLUSIONS** The dose of CZA-AVI should be adjusted according to the renal function and the neurotoxicity should be guarded against, especially for patients with advanced age, renal insufficiency, and the combined use of multiple drugs related to nephrotoxicity and neurotoxicity.

KEYWORDS　ceftazidime-avibactam; paroxysmal spasms of extremities; adverse drug reactions; pharmaceutical care; nervous system toxicity

头孢他啶阿维巴坦钠(ceftazidime and avibactam sodium,CZA-AVI)是一种新型β-内酰胺酶抑制剂复方制剂,分别于2015年2月与2019年5月获美国FDA和我国国家药品监督管理局批准上市,用于治疗由多重耐药或

Δ **基金项目** 深圳市医学重点学科项目(No.深卫健科教〔2020〕6号)

* **第一作者** 主管药师,硕士。研究方向:抗感染。E-mail: some8521@163.com

\# **通信作者** 主管药师,硕士。研究方向:抗感染。E-mail: yhdeng309@sina.com

泛耐药革兰氏阴性菌引起的复杂性腹腔内感染、医院获得性肺炎和呼吸机相关肺炎、复杂性尿路感染[1]。CZA-AVI的临床安全性良好，常见的不良反应包括胃肠道反应、头痛头晕和转氨酶升高等，严重不良反应发生率低[2]，药品说明书中注意事项提到接受头孢他啶治疗的患者有癫痫发作、脑病、昏迷和肌阵挛的报道[1]。CZA-AVI作为一种新型酶抑制剂复方制剂，上市时间短，目前关于其神经系统毒性的报道不多。本文报道了临床药师参与1例重症肺炎患者使用CZA-AVI期间出现四肢阵发性痉挛的药学监护全过程，鉴别、分析并总结了抗菌药物导致神经系统毒性的临床表现、危险因素及处理方法等，为临床合理安全用药提供参考。

1 病例资料

患者，男性，83岁，身高176 cm，体重70 kg，因“反复咳嗽、气促20余年，再发1个月，加重3 d”于2022年4月30日就诊于广州医科大学附属第三医院（以下简称“我院”）呼吸与危重症医学科。患者有既往高血压史10余年，规律服用降压药，控制尚可；冠心病史40余年，用药情况不详；慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）史20余年，长期规律用药，控制尚可；否认糖尿病等其他慢病史。患者1个月余前因“咳嗽、气促加重伴嗜睡”于外院治疗，予无创呼吸机辅助通气、抗感染、化痰解痉等对症治疗后症状较前好转；近3 d病情出现恶化，为求进一步治疗转入我院。入院时，患者呈昏迷状态，口唇紫绀，呼吸急促，双肺闻及大量湿啰音，体温38.3 ℃，医师予小剂量多巴胺维持血压至102/60 mmHg（1 mmHg＝0.133 kPa），脉搏110次/min，呼吸24次/min，外周血氧饱和度52%（10 L/min鼻导管吸氧）。

入院后辅助检查：血常规示白细胞（white blood cell，WBC）12.15×10^9 L^{-1}，中性粒细胞10.34×10^9 L^{-1}，中性粒细胞百分数（neutrophil ratio，N%）85.00%，红细胞3.48×10^{12} L^{-1}，血红蛋白107.00 g/L，血小板155.00×10^9 L^{-1}；感染指标示降钙素原（procalcitonin，PCT）2.04 ng/mL，C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）137.35 mg/L；生化指标示尿素（blood urea nitrogen，BUN）11.34 mmol/L，血肌酐（serum creatinine，SCr）170 μmol/L；肝功能、凝血功能尚可。肺部胸片示双肺水肿合并炎症可能，双肺肺气肿，多发肺大泡，双侧少量胸腔积液。

入院初步诊断：（1）重症肺炎；（2）Ⅱ型呼吸衰竭；（3）感染性休克；（4）肺性脑病；（5）COPD。

2 主要治疗经过

入院后，医师立即予经鼻气管插管改善通气及氧合，行纤支镜检查+吸痰术，行右颈内静脉穿刺开放静脉通道。入院前，外院痰培养及药敏结果示耐碳青霉烯的铜绿假单胞菌（carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*，CRPA），对哌拉西林他唑巴坦和阿米卡星敏感，医师予注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠4.5 g，q8 h+硫酸阿米卡星注射液0.4 g，qd，静脉滴注抗感染治疗，同时予盐酸氨溴索口服溶液和孟鲁司特钠片化痰平喘等对症支持治疗。

2022年5月3日患者体温热峰38.4 ℃，尿量2 000 mL。5月4日（入院第5天），患者呈嗜睡状态，格拉斯哥昏迷量表（Glasgow coma scale，GCS）评分9T分（因插管无法测试言语的患者在评分后加“T”作为标记）（E3VTM6：E为睁眼反应，V为语言反应，M为肢体运动，数字代表每一项测试的评分），经鼻气管插管接呼吸机辅助通气，双肺呼吸音粗，可闻及湿啰音。血常规检查示WBC 8.89×10^9 L^{-1}，N% 82.10%；感染指标检查示PCT 2.61 ng/mL；生化指标检查示BUN 24.65 mmol/L，SCr 483 μmol/L（较前日明显升高）。患者呼吸、氧合及循环较前好转，但仍有反复低热。临床药师考虑SCr升高可能与使用阿米卡星有关，建议停用阿米卡星，待痰培养结果检出后再调整抗感染方案，医师予以采纳。

2022年5月6日（入院第7天），患者呈嗜睡状态，GCS评分8T分（E3VTM5），经鼻气管插管接呼吸机辅助通气。入院时患者的肺泡灌洗液培养为耐碳青霉烯的大肠埃希菌（carbapenem-resistant *Escherichia coli*，CRECO），其只对替加环素、黏菌素敏感；而CRPA只对阿米卡星、黏菌素、CZA-AVI敏感。咽拭子筛查示耐碳青霉烯的肺炎克雷伯菌（carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*，CRKP）。医师考虑该患者为老年男性，病程急，且有COPD病史，可能的致病菌为CRPA、CRECO、CRKP。经哌拉西林他唑巴坦+阿米卡星抗感染治疗6 d，但PCT略有上升，近日仍反复低热，抗感染效果欠佳，结合肺泡灌洗液培养的药敏结果，医师停用哌拉西林他唑巴坦，改予注射用CZA-AVI 2.5 g，qd，静脉滴注+注射用多黏菌素B 50万单位，q12 h（首剂100万单位），静脉滴注+注射用多黏菌素B 25万单位，q12 h，雾化吸入抗感染治疗。

2022年5月11日（入院第12天），患者呈昏睡状态，GCS评分6T分（E2VTM4），经鼻气管插管接呼吸机辅助通气。血常规检查示WBC 12.19×10^9 L^{-1}，N% 73.80%；感染指标检查示PCT 0.86 ng/mL；生化检查示BUN 22.22 mmol/L，SCr 422 μmol/L。2日前的肺泡灌洗液培养为CRECO，其对替加环素、CZA-AVI、黏菌素敏感；CRPA对阿米卡星、CZA-AVI、黏菌素敏感。1日前的痰液培养为CRKP，其对替加环素、CZA-AVI、黏菌素敏感；CRPA对阿米卡星、CZA-AVI、黏菌素敏感。患者近日热

峰降至38 ℃以下；双肺可闻及湿啰音，右侧有所减少。但前一日起患者神志较前变差，呈谵妄状态，四肢反复出现不自主痉挛，因患者短时间无脱离呼吸机的指征，医师行气管切开术。临床医师请临床药师会诊判断患者四肢痉挛是否与药物有关。临床药师查阅患者近期使用的所有药物、询问病史、综合分析患者病情及细菌培养结果，发现可疑药物较多，其中多黏菌素B、CZA-AVI可疑性最大。因患者出现的四肢痉挛在使用多黏菌素B之后发生，故临床药师建议先停用多黏菌素B，暂继续使用CZA-AVI抗感染治疗，并建议CZA-AVI剂量减至1.25 g，qd和停用非必需的孟鲁司特钠，此外需排除患者缺血缺氧性脑病引起的癫痫发作。医师接受停用多黏菌素B和孟鲁司特钠的意见，但考虑患者目前感染严重，未采纳CZA-AVI减量的建议。

2022年5月15日（入院第16天），患者仍呈昏睡状态，GCS评分6T分（E2VTM4），气管切开接呼吸机辅助通气。血常规检查示WBC 9.27×10^9 L^{-1}，N% 77.10%；感染指标检查示PCT 0.63 ng/mL；生化指标检查示BUN 28.44 mmol/L，SCr 407 μmol/L。停用多黏菌素B后2 d，患者四肢痉挛发作频率和持续时间略有减少，但近2 d患者四肢痉挛发作又进行性加重，医师再次请临床药师会诊。临床药师考虑多黏菌素B的半衰期为9～11.5 h（肾功能不全者可能会延长），孟鲁司特钠的半衰期为2.5～5 h，多黏菌素B和孟鲁司特钠已停用4 d，理论上两药在患者体内已基本清除，但患者四肢痉挛仍未缓解，神志较前变差，头颅CT未见异常，不排除为CZA-AVI导致的神经毒性，遂建议停用CZA-AVI，医师予以采纳。

2022年5月17日（入院第18天，停用CZA-AVI第2天），患者神志较前好转，能唤醒，GCS评分为8T分（E3VTM5），四肢痉挛发作频率和持续时间较前明显减少；5月18日动态脑电图检查示未见癫痫样异常放电，医师考虑为药物作用脑电波，现已停用可疑药物，待进一步观察。血常规检查示WBC 10.94×10^9 L^{-1}，N% 79.50%；感染指标检查示PCT 0.65 ng/mL；生化指标检查示BUN 23.59 mmol/L，SCr 273 μmol/L。

2022年5月22日（入院第23天，停用CZA-AVI第7天），患者偶有四肢不自主运动，GCS评分为10T分（E4VTM6）。血常规检查示WBC 10.14×10^9 L^{-1}，N% 77.30%；感染指标检查示CRP 47.94 mg/L，PCT 0.38 ng/mL；生化指标检查示BUN 15.63 mmol/L，SCr 234 μmol/L；肝功能、凝血功能正常。停用CZA-AVI后，患者神志逐渐好转，感染指标逐渐下降，病情好转。家属于当日要求转社区医院继续治疗，医师予以办理转院。患者住院期间使用的主要药物与不良反应发生的时间关系如图1所示。

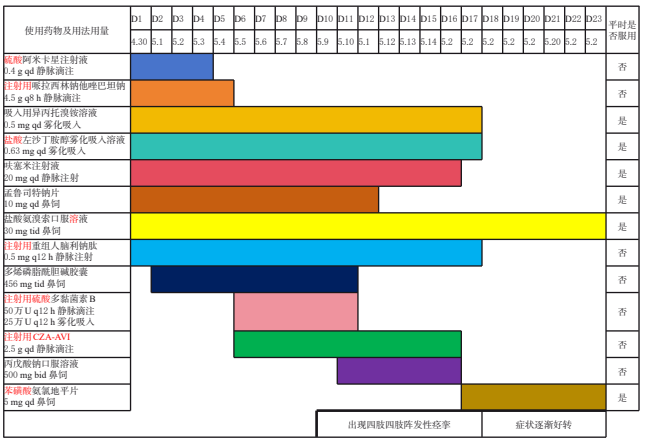

图1　患者住院期间用药与不良反应发生的时间关系

3　分析与讨论

3.1　患者四肢阵发性痉挛与CZA-AVI的相关性分析

本研究中，该患者从入院第10天起出现四肢阵发性痉挛，与该不良反应的发生有时间相关性的药物有异丙托溴铵、左沙丁胺醇、呋塞米、重组人脑利钠肽、孟鲁司特钠、多烯磷脂酰胆碱、CZA-AVI、多黏菌素B。药品说明书记载或文献报道可引发肌肉痉挛或强直不良反应的药物有异丙托溴铵、左沙丁胺醇、孟鲁司特、呋塞米、CZA-AVI、多黏菌素B[3—6]。因患者既往使用过异丙托溴铵、左沙丁胺醇、孟鲁司特钠、呋塞米，均未发生痉挛相关不良反应，故临床药师认为上述药物与四肢阵发性痉挛的相关性较小。该患者四肢阵发性痉挛发生在输注多黏菌素B后，不排除与多黏菌素B相关，故临床药师建议暂先停用多黏菌素B，CZA-AVI剂量减半。但由于该患者合用了多种可导致肌肉痉挛的药物，不良反应的发生风险增加，故临床药师建议尽可能停用目前非必需的孟鲁司特钠。医师综合分析患者病情和治疗需要，同意停用多黏菌素B和孟鲁司特钠，但未采纳CZA-AVI减量的建议，同时予丙戊酸钠和地西泮控制痉挛。

在停用多黏菌素B和孟鲁司特钠后第4天，患者四肢阵发性痉挛仍未好转，鉴于该患者既往无癫痫病史，无神经系统疾病史，头颅CT检查未见异常，无肝性脑病，且自身免疫性脑炎检查为阴性，电解质紊乱已纠正，故临床药师认为需进一步排查药物相关不良反应。由于CZA-AVI的药品说明书和相关文献均指出其可导致神经系统毒性，且该药主要通过肾脏清除，需根据肌酐清除率调整用量[6]。临床药师根据患者最近一次（5月11日）SCr（422 μmol/L）估算得肌酐清除率为10～15 mL/min，参考药品说明书推荐剂量应为0.94 g，qd，静脉滴注。但有文献指出，当患者肌酐清除率为10～30 mL/min时，CZA-AVI剂量降为0.94 g，q12 h，静脉滴注[6]。医师考虑患者感染程度较重，继续予CZA-AVI 2.5 g，qd，静脉滴注抗感染治疗。在使用CZA-AVI期间，

患者SCr（正常值：44～111 μmol/L）一直较高，停用后2 d（入院第18天）SCr降至273 μmol/L，四肢阵发性痉挛的发作频率和持续时间较前明显减少，神志较前好转；停用第5天，患者偶见四肢轻微收缩运动。由此，临床药师推测患者在使用CZA-AVI期间的SCr较高，药物代谢减慢，血药浓度升高，进而导致CZA-AVI进入脑脊液的药物浓度增加，最终引发了四肢阵发性痉挛发作和神志变差。根据Naranjo's不良反应评估量表[7]，该患者的四肢阵发性痉挛与多黏菌素B、孟鲁司特钠的相关性评分均为2分，与CZA-AVI的相关性评分为5分，因此患者四肢阵发性痉挛与多黏菌素B、孟鲁司特钠的相关性为"可能"，与CZA-AVI的相关性为"很可能"。

3.2 CZA-AVI致神经系统毒性的文献回顾分析

目前，关于头孢他啶导致神经系统毒性的国内外报道较多[8—11]，CZA-AVI药品说明书中神经系统常见的不良反应为头痛、头晕，注意事项中提到接受头孢他啶治疗的患者有癫痫发作、脑病、昏迷的报道[1]，但关于CZA-AVI复方制剂导致的神经系统毒性报道不多。基于美国不良反应报告系统（FDA adverse event reporting system，FDA-FEARS）的数据挖掘，提示CZA-AVI与神经系统毒性存在很强的相关性[12—14]。2021年Gatti等[12]研究发现，使用标准或较高剂量的CZA-AVI均可引起严重的中枢神经系统毒性，主要表现为头孢类抗生素脑病和精神状态改变。2022年一项关于CZA-AVI的不良反应监测数据显示，CZA-AVI致神经系统不良事件比例高达15.62%，且与美罗培南、头孢他啶、头孢曲松相比，具有更强的神经系统不良事件信号[13]。另有一项研究也表明，与头孢他啶相比，CAZ-AVI致神经系统毒性的发生风险更高，主要风险信号为脑病和癫痫[14]，提示阿维巴坦可能增加头孢他啶的神经系统毒性的发生风险。此外，2021年Pingue等[15]报道了1例肾功能正常患者在使用推荐剂量的CZA-AVI后，出现了局灶性癫痫发作和进行性意识障碍，脑磁共振成像示脑膜炎病变；停用CZA-AVI 2 d后，患者意识和身体反应性大大改善；停用2周后，脑CT示脑膜受累消退。由上可知，使用标准或较高剂量的CAZ-AVI均可能会增加神经系统毒性发生的风险，故临床在使用CAZ-AVI时需谨慎。

3.3 CZA-AVI致神经系统毒性的机制、危险因素及其处理

CZA-AVI致神经系统毒性可能与头孢他啶相关，头孢菌素诱导神经系统毒性的机制可能与脑脊液中高浓度的头孢菌素抑制γ-氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）与其受体结合，抑制中枢递质氨基酸的合成和运输，同时抑制中枢神经细胞钠-钾泵，使静息膜电位降低，导致中枢毒性反应，常见症状为异常运动，如肌阵挛、震颤和脑炎等[10]。

现有研究指出，头孢菌素诱导的神经系统毒性的主要危险因素有给药剂量过大、肾功能不全、神经系统疾病、高龄，其他潜在因素包括蛋白结合率低、肝功能不全、合并使用肾毒性或促惊厥药物、经中枢神经系统给药等[10,13,16]；主要机制是通过影响抗菌药物的药代动力学参数变化，如肾功能不全患者，由于积累的有毒有机酸竞争性抑制头孢菌素从脑脊液到血液的主动转运，使脑脊液中头孢菌素血药浓度过高，从而导致神经毒性的发生[17]。高龄是肾功能下降的危险因素[18]，当CAZ-AVI用于肾功能减退的老年人（尤其是用药疗程较长的老年患者）时，引发神经系统毒性的风险增加。因此，若患者合并有上述危险因素时，需警惕CZA-AVI致神经系统毒性的发生，同时密切监测患者的肌酐清除率并及时调整用药剂量。

目前研究发现，CAZ-AVI导致神经系统毒性的中位发病时间为6～7 d[15,19]。常规处理方法为：首先停用致病药物，症状通常在停用后可消退，其消退的中位时间约为4 d[9,20]；同时可使用GABA激动剂（如苯巴比妥类、巴比妥类药物）对症治疗，若出现难治性症状时，则可使用肾脏替代治疗以加快药物清除[10]。

3.4 药物致神经系统毒性的药学监护

在临床工作中，临床药师不仅要熟悉药物的用法用量、常见的不良反应、药物间的相互作用，还需要识别各类不良反应发生的高危因素、具体表现及其处理方式等。本研究中，临床药师查阅大量资料，汇总了常见的具有神经系统毒性的抗菌药物，如青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类、喹诺酮类、大环内酯类、磺胺类、四环素类等[21—23]，详见表1。熟悉每类抗菌药物致神经系统毒性的表现、症状出现时间、危险因素及处理方式等，对于临床药师快速识别和纠正药物导致的神经系统毒性非常重要，可为临床治疗提供合理建议。

在药物相互作用方面，本研究中该患者同时使用了多种具有神经系统毒性的药物，增加了不良反应发生的风险。此外，呋塞米还可增加头孢他啶等抗菌药物的药-时曲线下面积，虽没有足够的证据支持抗菌药物在与袢利尿剂合用时需改变标准剂量[24]，但临床需密切监测患者的肾功能及其可能发生的不良反应。

血药浓度监测对于评估疗效和预防不良反应具有重要的作用。2020年欧洲重症医学会等建议对接受β-内酰胺类抗菌药物治疗的危重患者进行常规药物浓度监测，对于严重感染者建议将血药浓度增加至2～5倍最小抑菌浓度（minimal inhibitory concentration，MIC）（即

表1　具有神经系统毒性的常见抗菌药物的药学监护

分类	常见的抗菌药物	临床表现	症状出现时间	危险因素	处理及恢复
青霉素类	青霉素、替卡西林、哌拉西林、哌拉西林他唑巴坦、氨苄西林	意识混乱、定向障碍、癫痫、脑病、震颤	通常开始使用7 d内	肾功能衰竭、高龄、神经系统疾病史、超剂量使用	停药，数天恢复；血液透析
头孢菌素类	头孢吡肟、头孢哌酮、头孢他啶、头孢呋辛、头孢唑啉、头孢曲松	嗜睡、癫痫、肌阵挛、脑病、舞蹈病、手足徐动症	1～10 d，平均7.7 d	肾功能衰竭、高龄、神经系统疾病史、超剂量使用	停药，2～7 d恢复；抗惊厥处理
碳青霉烯类	多尼培南、亚胺培南	头痛、癫痫、脑病、肌阵挛、周围神经病变	2～14 d，中位时间5 d	肾功能衰竭、高龄、神经系统疾病史、超剂量使用	停药，2 d恢复
糖肽类	万古霉素、替考拉宁	耳毒性	个体差异性大	超剂量使用、静脉给药、肾功能不全、老年、已有听力损失、合用耳毒性药物	停药，恢复中位时间3 d，平均7.7 d
大环内酯类	红霉素、克拉霉素、阿奇霉素	耳毒性、癫痫发作、精神错乱、躁动、失眠、精神错乱、重症肌无力加重	精神症状：1～10 d，平均5 d；耳毒性：30～90 d；重症肌无力：1～2 h	合用细胞色素P_{450}3A代谢药物、中枢神经系统疾病、老年、听力损失、合用耳毒性药物、肾/肝功能不全、重症肌无力病史	停药，精神症状：6 d内恢复；耳毒性：2～5周恢复；抗焦虑治疗
氨基糖苷类	庆大霉素、阿米卡星、妥布霉素、新霉素	耳毒性、周围神经病变、神经肌肉阻滞类效应、自主神经功能障碍	多在长期治疗后出现	肾功能不全、基线听力异常、高龄、疾病较严重、脱水、延长/重复给药、合用耳毒性药物、梅尼埃氏病、线粒体DNA突变	停药，耳蜗毒性：可能为永久性；前庭毒性：1～6个月恢复
唑烷酮类	利奈唑胺	脑病、周围神经病变、视神经病变	4～6个月，最早20 d	长时间治疗、神经系统疾病、糖尿病、酒精中毒、合用化疗药或抗逆转录病毒药	停药，外周神经病变可能为永久性
黏菌素类	多黏菌素B、多黏菌素E	脑病、感觉异常、共济失调、复视、眼球震颤、眩晕、精神错乱、癫痫	2 d以上	肾功能不全、缺氧、合用中枢神经系统药物、女性、大剂量静脉给药、输注时间长、重症肌无力病史	停药，数天内恢复；神经肌肉阻滞：10～48 h恢复；血液透析
四环素类	四环素、米诺环素、多西环素	颅神经毒性、神经肌肉阻滞、颅内高压	个体差异性大	老年、女性	停药，短暂性；颅内高压：2～5 d恢复
林可酰胺类	克林霉素	运动障碍	大剂量使用后快速出现	外科手术、合用神经肌肉阻滞剂、大剂量	停药，数小时恢复
磺胺类	复方磺胺甲噁唑	震颤、短暂性精神病、脑病、无菌性脑膜炎	1～16 d，中位时间3 d	老年、精神疾病、免疫低下、营养不良/叶酸缺乏、血脑屏障透过性增强、合用精神病诱导剂、肾/肝功能障碍	停药，1～5 d恢复，中位时间2 d；精神症状：24 h内恢复
喹诺酮类	诺氟沙星、环丙沙星、左氧氟沙星	头痛、癫痫、精神错乱、失眠、脑病、肌阵挛、口面部运动障碍、共济失调、舞蹈病、锥体外功能障碍	不确定；重症肌无力：1 d	老年、肾脏损害、神经精神疾病史、酒精中毒、合用非甾体抗炎药	停药，血液透析；抗精神病药物；苯二氮䓬类药物
硝基咪唑类	甲硝唑	头痛、头晕、精神错乱、脑病、视神经病变、周围神经病变	脑病：47～75 d；外周神经病变：>4周；视神经病变：7 d～1年	肝功能不全、男性	停药，脑病：数天恢复；外周神经病变：可能为永久性；视神经病变：可逆
硝基呋喃类	呋喃妥英	颅内高压、周围神经病变	长时间使用	老年、女性、肾功能不全、合并外周神经病变史	停药，发病后早期停用，预后较好，恢复缓慢
抗结核类	异烟肼、乙胺丁醇、环丝氨酸	周围神经病变、癫痫发作、视神经病变	>6个月	外周神经病变：老年、营养不良、怀孕等；认知障碍：老年；视神经病变：大剂量、老年、肾功能不全	停药；补充维生素B_6；抗精神病治疗；地西泮控制癫痫

游离血药浓度高于2～5倍MIC的时间占给药间隔时间的40%～100%)[25]。同时也有研究数据表明，β-内酰胺类药物血药浓度的增加与其神经毒性相关，当头孢他啶谷浓度/MIC>8(或血药浓度>64 mg/L)时可增加其神经毒性的暴露风险[26]。因此，在医疗条件允许的情况下，建议临床监测CAZ-AVI的血药浓度。

4　结语

本研究中，该患者为高龄男性，且具有急性肾功能不全、未完全根据肌酐清除率调整给药剂量、合并使用多种具有神经系统毒性或肾毒性药物的特点，在使用CZA-AVI第6天后出现四肢阵发性痉挛和神志转差，停用CZA-AVI第2天，四肢阵发性痉挛发生的持续时间和频率较前减少、神志较前好转，停用第5天后症状几乎消失。建议在临床使用CZA-AVI时，需警惕该药所致的神经系统毒性，尤其是对于高龄、肾功能不全、合并使用具有神经毒性或肾毒性的药物、具有神经精神病史等高危因素的患者。同时需提醒医师尽量避免联合使用多种具有神经毒性、肾毒性的抗菌药物，若确需使用，需根据患者的肾功能制定个体化用药方案，并密切监测药物的血药浓度及可能出现的不良反应。

参考文献

[1] 赵锦锦，张菁. 头孢他啶-阿维巴坦药品说明书[J]. 国外医药(抗生素分册)，2019，40(2)：115-127.
ZHAO J J，ZHANG J. Ceftazidime-abamectin drug instructions[J]. World Notes (Antibiot)，2019，40(2)：115-127.

[2] CHENG K R，NEWELL P，CHOW J W，et al. Safety profile of ceftazidime-avibactam：pooled data from the adult phase Ⅱ and phase Ⅲ clinical trial programme[J]. Drug Saf，2020，43(8)：751-766.

[3] 邵丹，毕铁琳，尹航，等. 吸入用复方异丙托溴铵溶液诱发震颤一例[J]. 中国医院用药评价与分析，2019，19(5)：639-640.
SHAO D，BI T L，YIN H，et al. One case of tremor induced by compound ipratropium bromide solution for inhalation[J]. Eval Anal Drug Use Hosp China，2019，19(5)：639-640.

[4] 李蒙，杨晨，袁恒杰. 孟鲁司特钠致严重精神系统紊乱1例[J]. 中国药物应用与监测，2018，15(2)：121-123.
LI M，YANG C，YUAN H J. One case of mental disorders induced by montelukast sodium[J]. Chin J Drug Appl Monit，2018，15(2)：121-123.

[5] JUSTO J A, BOSSO J A. Adverse reactions associated with systemic polymyxin therapy[J]. Pharmacotherapy, 2015,35(1):28-33.

[6] KARAISKOS I, GALANI I, PAPOUTSAKI V, et al. Carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae*: implication on future therapeutic strategies[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2022,20(1):53-69.

[7] AGBABIAKA T B, SAVOVIĆ J, ERNST E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review[J]. Drug Saf, 2008,31(1):21-37.

[8] 刘双信,史伟,何思敏,等. 头孢他啶致慢性肾衰竭维持性透析患者中枢神经系统损害[J]. 中国血液净化,2010,9(4):186-189.
LIU S X, SHI W, HE S M, et al. Neurotoxicity induced by ceftazidime treatment in chronic renal failure patients on maintenance hemodialysis[J]. Chin J Blood Purif, 2010,9(4):186-189.

[9] JOSEPH J, VIMALA A. Ceftazidime-induced myoclonus and encephalopathy in hemodialysis patient[J]. Indian J Nephrol, 2015,25(1):61-62.

[10] DESHAYES S, COQUEREL A, VERDON R. Neurological adverse effects attributable to β-lactam antibiotics: a literature review[J]. Drug Saf, 2017,40(12):1171-1198.

[11] ONG C Y, QIN Y. Myoclonus from antibiotic therapy (ceftazidime-induced neurotoxicity): a case report and review[J]. Cureus, 2018,10(3):e2250.

[12] GATTI M, RASCHI E, PONTI F D. Serious adverse events with novel beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations: a large-scale pharmacovigilance analysis [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2021,40(6):1169-1176.

[13] GUO X L, GUO M X, LI J Y, et al. Central nervous system adverse events of ceftazidime/avibactam: a retrospective study using Food and Drug Administration adverse event reporting system[J]. J Clin Pharm Ther, 2022, 47(12):2369-2372.

[14] 郭晓龙,见海超,张志琪,等. 基于FAERS的头孢他啶/阿维巴坦致神经系统异常的不良反应信号挖掘与分析[J]. 中国医院药学杂志,2022,42(19):2046-2050.
GUO X L, JIAN H C, ZHANG Z Q, et al. Signal mining and analysis of adverse drug reactions associated with nervous system disorders induced by ceftazidime/avibactam based on FAERS database[J]. Chin J Hosp Pharm, 2022, 42(19):2046-2050.

[15] PINGUE V, PENATI R, NARDONE A, et al. Ceftazidime/avibactam neurotoxicity in an adult patient with normal renal function[J]. Clin Microbiol Infect, 2020:S1198-S743X(20)30727-8.

[16] NORRBY S R. Neurotoxicity of carbapenem antibiotics: consequences for their use in bacterial meningitis[J]. J Antimicrob Chemother, 2000,45(1):5-7.

[17] MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ J E, BARRIGA F J, SANTAMARIA J, et al. Nonconvulsive status epilepticus associated with cephalosporins in patients with renal failure[J]. Am J Med, 2001,111(2):115-119.

[18] DENIC A, GLASSOCK R J, RULE A D. Structural and functional changes with the aging kidney[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2016,23(1):19-28.

[19] LACROIX C, KHELOUFI F, MONTASTRUC F, et al. Serious central nervous system side effects of cephalosporins: a national analysis of serious reports registered in the French pharmacovigilance database[J]. J Neurol Sci, 2019,398:196-201.

[20] COLLINS R D, TVERDEK F P, BRUNO J J, et al. Probable nonconvulsive status epilepticus with the use of high-dose continuous infusion ceftazidime[J]. J Pharm Pract, 2016,29(6):564-568.

[21] HURKACZ M, DOBREK L, WIELA-HOJEŃSKA A. Antibiotics and the nervous system: which face of antibiotic therapy is real, Dr. Jekyll (neurotoxicity) or Mr. Hyde (neuroprotection)?[J]. Molecules, 2021,26(24):7456.

[22] REZAEI N J, BAZZAZI A M, NASERI ALAVI S A. Neurotoxicity of the antibiotics: a comprehensive study[J]. Neurol India, 2018,66(6):1732-1740.

[23] BANGERT M K, HASBUN R. Neurological and psychiatric adverse effects of antimicrobials[J]. CNS Drugs, 2019,33(8):727-753.

[24] KERLING D A, CLARKE S C, DELUCA J P, et al. Systematic review and meta-analysis of the effect of loop diuretics on antibiotic pharmacokinetics[J]. Pharmaceutics, 2023,15(5):1411.

[25] ABDUL-AZIZ M H, ALFFENAAR J C, BASSETTI M, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a position paper[J]. Intensive Care Med, 2020,46(6):1127-1153.

[26] BEUMIER M, CASU G S, HITES M, et al. Elevated β-lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients[J]. Minerva Anestesiol, 2015,81(5):497-506.

(收稿日期:2023-10-24　修回日期:2024-03-23)
(编辑:刘明伟)