

# 1 例颅内静脉窦血栓形成并发癫痫的药学监护

倪晓璐, 逢晓云, 钟晗

(上海交通大学医学院附属仁济医院药剂科, 上海 200127)

**摘要** **目的** 探讨临床药师在脑血管病并发癫痫患者药学监护中的作用。**方法** 临床药师参与 1 例颅内静脉窦血栓形成并发癫痫患者的药物治疗。治疗期间, 临床药师根据患者的基础情况及病情变化, 对抗癫痫和抗感染治疗提供治疗建议, 重点关注了奥美拉唑-艾司西酞普兰-甘露醇-地塞米松的相互作用, 分析肝酶升高的原因, 在出院时对患者进行了华法林用药教育。**结果** 医生采纳建议, 患者病情平稳出院。**结论** 临床药师参与脑血管病患者的治疗, 可有效减少用药风险, 提高治疗的安全性和有效性。

**关键词** 静脉窦血栓; 癫痫; 临床药师; 药学监护

**中图分类号** R969.3; R749.1

**文献标识码** B

**文章编号** 1004-0781(2017)04-0400-04

**DOI** 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.04.010

## Pharmaceutical Care on a Patient with Cerebral Venous Sinus Thrombosis and Epilepsy

NI Xiaojun, PANG Xiaoyun, ZHONG Han (*Department of Pharmacy, Renji Hospital, College of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China*)

**ABSTRACT** **Objective** To investigate the role of clinical pharmacist in medical therapy for a patient with cerebrovascular disease and epilepsy. **Methods** One patient was hospitalized due to headache and twitch. Clinical diagnosis was cerebral venous sinus thrombosis and epilepsy. During the treatment, the clinical pharmacist gave suggestion on drug selection of anti-infection and anti-epileptic therapy, assessed drug interaction between omeprazole-escitalopram and mannitol-dexamethasone, monitored the adverse drug reaction of valproate, and provided medication education to the patient. **Results** Physician adopted clinical pharmacist's suggestion. The patient discharged with stable condition. **Conclusion** The participation of clinical pharmacists in the medication therapy of patients with cerebrovascular disease can reduce the risk of drug use and promote the efficacy and safety of medication.

**KEY WORDS** Cerebral venous sinus thrombosis; Epilepsy; Clinical pharmacist; Pharmaceutical care

颅内静脉系统血栓形成是由多种病因引起的以脑静脉回流受阻, 常伴有脑脊液吸收障碍导致颅内高压为特征的特殊类型脑血管病, 占有卒中中的 0.5% ~ 1%, 多见于孕妇、服用口服避孕药的女性及 <45 岁的年轻人群<sup>[1]</sup>。其常见症状包括高颅压症状、卒中症状以及脑病样症状, 抗凝治疗是其主要治疗措施。本文通过一例临床药师参与的静脉窦血栓患者的药学监护, 探讨如何建立完整的临床药学思维, 为患者的治疗提供疗效和安全性保障, 为临床药师参与临床药物治疗提供参考。

### 1 病例概况

患者, 女, 27 岁, 因“头痛 3 d, 抽搐 2 次”入院。入院 3 d 前 (2015 年 10 月 18 日) 患者晨起后出现前额部、后枕部疼痛伴恶心, 无呕吐, 头痛呈持续性隐痛无缓解。入院前一天 5:00 许患者呕吐一次, 后出现四肢抽搐、双眼上翻、呼之不应, 伴周身大汗, 考虑癫痫大发

作, 10 min 后自行缓解。入院当天再次突发四肢抽搐、双眼上翻伴口吐白沫, 予地西洋注射液 10 mg, 静脉注射, 数分钟后好转。急查电解质未见明显异常, 血糖 6.6 mmol·L<sup>-1</sup>, 头颅 CT 示左颞叶低密度影, 左乙状窦区可见高密度影。追问病史患者有月经不调史, 入院前使用达英-35 (醋酸环丙孕酮 2 mg, 左炔雌醇 0.035 mg) 21 d。患者否认中耳炎史, 否认听力下降、耳部及后枕部疼痛病史, 否认面部溃破、皮肤感染病史, 否认牙痛及口腔感染病史, 否认头皮疖痈病史, 否认发病前剧烈运动、炎热天气脱水病史等。入院体检: 体温 36.8 ℃, 脉搏 78 次·min<sup>-1</sup>, 呼吸 19 次·min<sup>-1</sup>, 血压为 106/74 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。神志清, 对答切题, 查体配合。双侧瞳孔等大等圆, 对光反射灵敏, 眼球运动及边, 双侧鼻唇沟对称, 示齿、伸舌无偏, 四肢肌力正常, 肌张力正常。双侧针刺觉灵敏。四肢腱反射活跃, 病理征未引出。双侧指鼻可。入院诊断为颅内静脉窦血栓形成。

### 2 主要治疗经过

患者入院后给予肝素 6 250 U, 每 12 h 1 次, 静脉滴注, 抗凝, 20% 甘露醇注射液 100 mL, 每 12 h 1 次,

收稿日期 2016-03-11 修回日期 2016-05-16

**作者简介** 倪晓璐 (1985-), 女, 上海人, 药师, 硕士, 研究方向: 临床药学。电话: 021-68385652, E-mail: alina\_ni@126.com。

静脉滴注,甘油果糖氯化钠注射液 250 mL,每 12 h 1 次,静脉滴注降低颅内压,奥美拉唑注射液 40 mg,每天 1 次,静脉注射,抑酸护胃,丙戊酸钠缓释片 0.5 g,每天 2 次,口服,抗癫痫。入院第 2~6 天,肝素逐渐增加至 18 750 U,每 12 h 1 次,静脉滴注。第 6 天查凝血功能:国际标准化比值(international normalized ratio, INR) 1.12,血凝谱中的凝血酶原时间(prothrombin time, PT) 12.3 s,活化部分凝血酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT) 36.3 s,凝血因子 I 2.569 g·L<sup>-1</sup>。入院第 8 天,肝功能检查示丙氨酸氨基转移酶(ALT) 104 U·L<sup>-1</sup>,天冬氨酸氨基转移酶(AST) 68 U·L<sup>-1</sup>,总胆红素(T-Bil) 4.2 μmol·L<sup>-1</sup>,直接胆红素(D-Bil) 1.8 μmol·L<sup>-1</sup>,γ 谷氨酰转肽酶(GGT) 为 68 U·L<sup>-1</sup>,碱性磷酸酶(AKP) 71 U·L<sup>-1</sup>加用 5% 葡萄糖注射液 250 mL + 复方甘草酸苷注射液 40 mL,每天 1 次,静脉滴注。头颅磁共振结果示左侧颞叶大片状异常信号,结合病史考虑静脉血栓形成所致静脉性脑梗死可能,左侧乳突炎。入院第 10 天予 0.9% 氯化钠注射液 100 mL + 美罗培南 1 g,每 8 h 1 次,静脉滴注,抗感染,同时甘露醇注射液中加入地塞米松 2.5 mg。查房过程中发现患者情绪低落,加用艾司西酞普兰 10 mg,每天 1 次,口服,改善情绪。入院第 12 天,调整抗癫痫方案,加用左乙拉西坦 0.25 g,每天 2 次,口服。入院第 13 天,停用美罗培南,换用 0.9% 氯化钠注射液 100 mL + 头孢哌酮/舒巴坦 4.5 g,每天 2 次,静脉滴注,抗感染。入院第 14 天,左乙拉西坦加量至 0.5 g,每天 2 次,口服。入院第 15 天,加用华法林片 2.5 mg,每晚 1 次,口服。入院第 18 天,查凝血功能 INR 1.59, PT 17.6 s,因此华法林剂量加至 3.125 mg,每晚 1 次,口服。考虑到患者病情稳定且好转,INR 稳定增加,嘱出院后继续口服华法林,隔天监测 INR,直至达标。出院后停用丙戊酸钠,出院后患者继续使用左乙拉西坦单药抗癫痫,门诊随访确定抗癫痫疗程。

### 3 临床药学监护

**3.1 抗癫痫方案的评估** 颅内静脉系统血栓形成易诱发癫痫,建议在首次发作后应尽快使用抗癫痫药物以控制发作,在急性期后抗癫痫药物可逐渐减量。该患者发生过 2 次全面强直-阵挛发作,其一线治疗方案包括丙戊酸钠、拉莫三嗪、左乙拉西坦、卡马西平、奥卡西平及苯巴比妥<sup>[2]</sup>。

此病例初始抗癫痫治疗方案选用丙戊酸钠,药物的疗效肯定,但从用药安全性上考虑,选药有待优化。第一,影响育龄患者的生育功能:患者为青年女性,未婚育,有月经不调史,近半年体质量迅速增加。丙戊酸

钠可通过抑制腺苷酸环化酶和引起高雄激素血症,导致一系列不良反应如体质量增加、肥胖、月经不调、闭经、多囊卵巢综合征,均可能影响生育功能<sup>[3]</sup>。因此对育龄患者应尽量避免使用该药,该药仅推荐用于怀孕可能性较低的患者。对于某些发作类型,丙戊酸钠较其他替代治疗的效果为佳,使用时需经过详细的获益-风险评估<sup>[4]</sup>。第二,增加华法林出血风险:抗凝治疗是静脉窦血栓形成的主要治疗方法,短期肝素治疗结束后患者将继续口服华法林抗凝,丙戊酸钠为 CYP2C9/10 酶抑制药,可使华法林的血药浓度升高,增加出血风险,需要严密监测。综上所述,该患者使用丙戊酸钠并非最优选择,而左乙拉西坦或拉莫三嗪对育期妇女的影响更小,与其他药物的相互作用更少,因此临床医师在出院时停用了丙戊酸钠,患者出院后口服左乙拉西坦继续抗癫痫治疗。

**3.2 药物相互作用的影响** 许多神经系统疾病均易与焦虑抑郁障碍伴随或共病,如不积极治疗,可能诱发或加重神经系统疾病,且影响患者对疾病防治和康复的依从性,显著增加功能残疾、疾病复发和病死率。患者因病导致认知功能下降情绪明显低落,故加用艾司西酞普兰抗抑郁,艾司西酞普兰是选择性 5-羟色胺再摄取抑制药,对于癫痫患者伴随的抑郁障碍,艾司西酞普兰是首选治疗药物之一,降低惊厥发作阈值、诱发癫痫的作用不明显<sup>[5]</sup>。艾司西酞普兰在体内的代谢主要由细胞色素 CYP2C19 介导, CYP3A4 和 CYP2D6 也参与代谢,但影响较小。奥美拉唑是 CYP2C19 酶抑制剂,与艾司西酞普兰合用可导致艾司西酞普兰的血浆浓度中度升高(大约 50%),增加不良反应发生的风险。故临床药师建议改用泮托拉唑,该药肝酶抑制作用小于奥美拉唑。

为加强降颅压效果,给予甘露醇加地塞米松。地塞米松通过降低血脑屏障的通透性,稳定溶酶体膜及抗氧自由基,减轻脑水肿,对血管源性水肿特别有效。但将地塞米松加入甘露醇并不合理,20% 甘露醇为过饱和溶液,加入其他溶质后易析出结晶,影响用药安全。研究发现,温度在 25 ℃ 以上时地塞米松磷酸钠注射液在 20% 甘露醇注射液中没有结晶析出,20 ℃ 时 1 h 内就有结晶析出,10 ℃ 以下很快都会析出结晶<sup>[6]</sup>。在实际使用过程中,较难将整个输液过程都控制在 25 ℃ 以上,故不建议两者配伍使用。

**3.3 肝酶升高的原因** 患者入院肝酶正常,治疗过程中复查肝酶显示 ALT、AST、GGT 均有升高。患者既往无肝病史,服用丙戊酸钠前无肝功能正常,服用该药后出现肝酶升高,不良反应与用药时间具有合理的相关

性,且反应符合丙戊酸钠已知的不良反应类型。静脉窦血栓本身无肝损伤相关并发症,肝酶升高前联合使用肝素、甘露醇、甘油果糖、奥美拉唑,查阅文献未见肝素、甘露醇对肝脏的损伤作用,仅奥美拉唑有极罕见轻、中度肝功能损伤,故基本能排除联合用药致肝损伤的可能性。综上分析,该患者的肝酶升高可能由丙戊酸钠引起。

丙戊酸钠的肝毒性主要与其体内活性代谢产物有关,其不饱和代谢产物 2-丙基-4-戊烯酸能显著抑制线粒体  $\beta$  氧化,导致肝细胞脂质沉积和空泡变性;诱导肝脏氧化应激物质增加以及使 GSH 耗竭;还引起线粒体游离肉碱及游离辅酶 A 减少,从而影响糖异生、脂酸氧化、脂酸合成等代谢途径而导致肝损伤。丙戊酸钠引起的肝酶无症状性升高通常出现在用药开始的前 6 个月,有 15% ~ 30% 患者有轻度 ALT、AST 增高等肝功能异常,这种 ALT 升高可能是肝酶诱导的结果,而非丙戊酸钠本身药物毒性引起,一般不用改变治疗方案即可消失<sup>[6]</sup>。丙戊酸钠致严重肝损伤的比例很低,这可能与患者本身的敏感性有关,如异常的丙戊酸钠代谢途径。鉴于抗癫痫药物不可骤然停药且患者肝酶轻度升高,故在未停用丙戊酸钠的情况下加强肝功能的监护,予复方甘草酸苷注射液保肝后复查,肝酶恢复正常。

**3.4 抗感染方案的选择** MRI 提示患者左侧乳突炎,乳突炎是横窦、乙状窦血栓形成的重要病因,该患者静脉窦血栓形成的危险因素包括口服避孕药和感染。乳突炎是乳突气房黏膜及骨质的急性化脓性炎症,多由急性化脓性发展而来。急性乳突炎的症状与急性中耳炎相仿,表现为听力丧失、耳痛和发热。慢性乳突炎可侵蚀乳突窦顶壁,引起颞叶脓肿。慢性乳突炎常系厌氧菌、金黄色葡萄球菌、肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌的混合感染,抗菌药物可选择替卡西林/克拉维酸、哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南或美罗培南<sup>[7]</sup>。

初始治疗方案予美罗培南治疗,该药覆盖乳突炎常见致病菌,疗效确切,但出于以下考虑,选药不合理:美罗培南的中枢不良反应:虽然美罗培南的中枢神经系统不良反应发生率较亚胺培南低,但有癫痫史或中枢神经系统功能障碍的患者,发生痉挛、意识障碍等中枢神经系统症状的可能性增加;美罗培南显著降低丙戊酸钠疗效:碳青霉烯类与丙戊酸合用,可导致丙戊酸血药浓度低于治疗浓度,增加癫痫发作风险,即使加大丙戊酸剂量亦不能克服这种相互作用<sup>[8-9]</sup>。美罗培南说明书明确禁止两药联用。对于使用丙戊酸钠控制癫痫的患者应选用其他非碳青霉烯类抗菌药物,必须使

用时应考虑加用其他抗癫痫药物。临床药师建议使用酶抑制剂复合制剂抗感染,医师听取建议后改用头孢哌酮/舒巴坦抗感染。头孢哌酮可导致维生素 K 缺乏,其机制很可能与合成维生素的肠道菌群受到抑制有关。与抗凝药肝素联用时可干扰维生素 K 代谢,导致低、凝血酶原血症,增加出血风险。临床药师在药物联用期间需密切监测出血的表现,如有出血,建议换用对出、凝血影响较小的酶抑制剂复合制剂如哌拉西林/他唑巴坦。

**3.5 用药教育** 患者出院后将口服一段时间华法林,鉴于华法林的特殊性,临床药师对其进行出院教育。嘱患者服用华法林的时间应为晚上,在服用华法林期间需要定期检测指标 INR,在服药期间监测抗凝指标的间隔为出院后隔天监测一次,平稳后每一周一次,后改作每两周一次,平稳后再改为 1 个月一次。华法林主要的不良反应是出血。出血可表现为皮下出血、鼻腔出血、牙龈出血、黑便、血尿等。如需进行有创操作(拔牙等),要及时告知医师正在服用抗凝药物。疾病、新增加的药物、饮食及生活习惯改变等因素会影响抗凝指标。为保持华法林抗凝疗效的稳定,服药期间需保持饮食结构的相对平衡。

#### 4 结束语

临床药师在临床治疗实践中,必须综合考虑患者-疾病-药物三者的关系,仅机械地掌握药物知识无助于解决临床实际问题,反而落入教条主义的陷阱。相比于临床医师更关注的疾病诊断和药物疗效,临床药师更需要将着眼点放在药物的具体使用方法、药物的相互作用、药物的不良反应上。此病例中,药师正是据此对抗感染药物、抗癫痫药物、脱水降颅压药物的使用提出合理的建议,提高用药的有效性,降低了用药风险。

#### 参考文献

- [1] BOUSSER M G, FERRO J M. Cerebral venous thrombosis: an update[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(2): 162 - 170.
- [2] 中国抗癫痫协会. 临床治疗指南癫痫病分册(2015 修订版)[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2015: 45 - 47.
- [3] 喻东山, 李广录, 汪春运. 丙戊酸钠的不良反应研究新进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2005, 32(4): 319 - 321.
- [4] TOMSON T, MARSON A, BOON P, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential[J]. *Epilepsia*, 2015, 56(7): 1006 - 1019.
- [5] 神经系统疾病伴发抑郁焦虑障碍的诊治专家共识组. 神经系统疾病伴发抑郁焦虑障碍的诊治专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2011, 50(9): 799 - 805.
- [6] 关天放, 黄滔敏, 马敏. 地塞米松磷酸钠注射液与甘露醇