

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.20.030

美罗培南中枢神经系统不良反应病例及文献分析*

吴雪娇¹, 闫鸿丽², 郑鹏程³, 李婧炜¹, 杨雪婷^{3△}

(1. 大理大学药学院, 云南 大理 671000; 2. 云南中医药大学药剂教研室, 云南 昆明 650500; 3. 云南省第一人民医院·昆明理工大学附属医院药学部, 云南 昆明 650032)

摘要:目的 为预防和管理美罗培南的中枢神经系统(CNS)不良反应提供依据。方法 纳入云南省第一人民医院1例肺间质纤维化并支气管扩张伴感染患者使用美罗培南出现癫痫样症状的病例,并检索中国知网(CNKI)、维普数据库(VIP)及Embase, PubMed, Wiley, Sprinkle数据库,检索时限为各数据库自建库起至2021年10月,收集美罗培南CNS不良反应的个案报道,分析该不良反应的特点及规律。结果 共纳入文献13篇,涉及患者16例,共纳入17例。其中,男5例,女12例;年龄6个月至100岁,其中>60岁8例(47.06%);美罗培南用量超常规剂量1例(5.88%);给药后1~4d出现神经毒性症状16例(94.12%);CNS不良反应的表现以癫痫样症状为主,共10例(58.82%)。患者经停药、对症治疗症状均缓解。结论 临床使用美罗培南应重视神经毒性有关的高危因素,发生CNS不良反应时应及时合理应对。

关键词:美罗培南;癫痫;神经毒性;中枢神经系统;药品不良反应;文献分析

中图分类号:R969.3;R978.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)20-0116-06

Adverse Drug Reaction of Central Nervous System Induced by Meropenem: A Case Report and Literature Analysis

WU Xuejiao¹, YAN Hongli², ZHENG Pengcheng³, LI Jingwei¹, YANG Xueting³

(1. College of Pharmacy, Dali University, Dali, Yunnan, China 671000; 2. Teaching and Research Office of Pharmacy, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming, Yunnan, China 650500; 3. The First People's Hospital of Yunnan Province · The Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming, Yunnan, China 650032)

Abstract: Objective To provide evidence for the prevention and management of adverse drug reaction (ADR) of central nervous system (CNS) induced by meropenem. **Methods** An epileptiform case induced by meropenem in a patient with pulmonary interstitial fibrosis, bronchiectasis and infection in the First People's Hospital of Yunnan Province was included in the study. CNKI, VIP and Embase, PubMed, Wiley and Sprinkle databases were retrieved from the inception to October 2021 to collect the case reports of ADR of CNS induced by meropenem, and the characteristics and rules of the ADR were analyzed. **Results** A total of thirteen studies were included, including sixteen patients and twenty ADRs caused by meropenem. Among them, there were five males and twelve females. The age ranged from 6 months to 100 years, of which eight cases (47.06%) were over 60 years old. Only one case (5.88%) was treated by overdose of meropenem, sixteen cases (94.12%) had neurotoxicity symptoms within 1-4 d after administration. The manifestations of ADR of CNS was mainly epileptic symptoms (10 cases, 58.82%). The patients' symptoms were relieved after drug withdrawal and symptomatic treatment. **Conclusion** The high-risk factors related to neurotoxicity should be paid attention to in the clinical use of meropenem, and the ADR of CNS should be dealt with timely and reasonably.

Key words: meropenem; epilepsy; neurotoxicity; central nervous system; adverse drug reactions; literature analysis

美罗培南为碳青霉烯类广谱抗菌药物,对超广谱β-内酰胺酶(ESBLs)、头孢菌素酶(AmpC)等稳定,是临床治疗重症感染、多重耐药菌感染的重要抗菌药物。常见药品不良事件为腹泻、皮疹和恶心/呕吐等^[1]。与碳青霉烯类的亚胺培南相比,美罗培南中枢神经系统(CNS)不良反应较少见^[1]。在此,报道云南省第一人民医院(下文称我院)1例肺间质纤维化并支气管扩张伴感染患者使用美罗培南出现癫痫样CNS不良反应的治

疗情况,同时回顾性分析国内外已报道的美罗培南CNS不良反应的个案报道,探讨其发生特点、危险因素、作用机制及治疗情况,为该药品不良反应的防治与管理提供临床参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 本院病例简介

患者,女,73岁,身高159 cm,体质量41 kg,体表面积1.42 m²。因“咳嗽、咳痰2年,加重20余天”于2020年

*基金项目:云南省科技厅科技计划项目[202101AZ070001-036];云南省教育厅科学研究基金项目[2016ZDX022];云南省第一人民医院“昆华·奥新”科技计划项目[2014QN004]。

第一作者:吴雪娇,女,在读硕士研究生,研究方向为临床药学,(电子信箱)859415165@qq.com。

△通信作者:杨雪婷,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)374095634@qq.com。

11月26日入院。既往有过敏性紫癜病史13年,链霉素过敏史(应用后出现皮疹);否认食物过敏史。入院后诊断为:肺间质纤维化;支气管扩张伴感染;疑似结缔组织病(可能有干燥综合征)。入院后给予左氧氟沙星注射液抗感染,治疗10 d后患者双下肢出现散在红色皮疹,无瘙痒、无凸起等,考虑为该药引起的过敏反应,予停药,先后予地氯雷他定片及氯苯那敏片口服,甲泼尼龙针静脉滴注抗过敏。住院第2日痰培养结果显示为阴性。12月10日患者出现发热,体温最高38.0℃,复查CT结果示:1.慢性支气管炎、肺气肿、双肺间质纤维化改变。2.右肺中叶支气管扩张,双肺散在斑片、条索及片状致密影,考虑感染渗出性病灶,与4 d前比较病灶变化不明显。加用美罗培南1 g静脉滴注(8 h给药1次)抗感染。抗核抗体(ANA):阳性(+),滴度:1:3 200,抗可溶性抗原(ENA)阳性(+);SS-A抗体阳性(++)。请风湿免疫科会诊,考虑结缔组织病所致肺间质纤维化可能,将甲泼尼龙针减量至20 mg,12月15日患者家属诉下午患者与其聊天时突发发作性呼之不应,伴有四肢抽搐,小便失禁,持续约2 min后缓解,醒后患者无法回忆起之前所发生事情,但自诉1 d前的下午曾出现过相同症状。脑电图未见异常,头颅CT未见明显异常。考虑为美罗培南导致的癫痫样症状,故停用碳青霉烯类抗菌药物,改为头孢曲松抗感染,患者并未再次发生癫痫样症状,并于12月18日出院。患者本次住院期间的用药情况见表1(qd,bid,tid分别为每日1,2,3次;qn为每晚服,q8h为每8 h给药1次;po为口服,ivgtt为静脉滴注;表2同)。

1.2 文献筛选

1.2.1 文献纳入与排除标准

纳入标准:美罗培南CNS不良反应的个案报道。

排除标准:病例资料不全;与丙戊酸相互作用引起的癫痫发作病例;重复发表的不良反应报道。

1.2.2 检索策略

检索中国知网(CNKI)、维普数据库(VIP),以及PubMed,Embase,Wiley,Sprinkle数据库,中文检索词为“美罗培南”“不良反应”“中枢神经系统毒性”“癫痫”,英文检索词为“meropenem”“advers reations”“side effects”“central nervous system toxicity”“neurotoxicity”“epilepsy”。语种限定为中文和英文,检索时限为各数据库自建库起至2021年10月。

1.3 统计与分析

对文献检索结果与我院报道的1例患者的性别、年龄、既往用药史、原发疾病及治疗情况、美罗培南的给药方式及剂量、CNS不良反应发生时间及主要表现、治疗措施及转归情况进行统计与分析。

表1 患者治疗期间用药情况汇总

Tab.1 Summary of patients' medication conditions during the treatment

药品	医嘱给药时段(时间点)	用法用量
氨溴索片	11/26(11:30) - 12/02(15:04)	1片,tid,po
左氧氟沙星乳酸盐针	11/26(11:30) - 12/06(17:51)	200 mL,qd,ivgtt (8:00 am)
酚氨加敏片	12/01(10:11)	1片,po
咪喹莫特栓	12/01(22:31)	0.03 g,塞肛门
氨溴索胶囊	12/02(15:00) - 12/18(8:44)	30 mg,tid,po
兰索拉唑肠溶片	12/03(10:10) - 12/18(8:44)	1片,bid,po
硫酸铝混悬凝胶	12/03(10:10) - 12/18(8:44)	1袋,bid,po
乳果糖口服溶液	12/05(10:06)	10 mL,po
地氯雷他定片	12/07(11:20) - 12/18(8:44)	5 mg,qd,po
氯苯那敏片	12/07(11:20) - 12/18(8:44)	1片,qn,po
螺内酯片	12/07(16:00) - 12/18(8:44)	2片,bid,po
甲泼尼龙针40 mg + 氯化钠注射液100 mL	12/08(9:52) - 12/09(10:21)	ivgtt
洛索洛芬钠片	12/10(17:20)	1片,po
美罗培南1 g + 氯化钠注射液100 mL	12/10(17:36)	ivgtt
甲泼尼龙针20 mg + 5%葡萄糖注射液100 mL	12/10(17:36)	ivgtt
美罗培南1 g + 氯化钠注射液100 mL	12/11(12:00) - 12/11(15:41)	q8h,ivgtt
甲泼尼龙针20 mg + 5%葡萄糖注射液100 mL	12/11(12:00) - 12/15(16:28)	qd,ivgtt
美罗培南1 g + 氯化钠注射液100 mL	12/11(15:41) - 12/15(16:22)	q8h,ivgtt
复方甲氧那明胶囊	12/13(10:10) - 12/18(8:44)	2粒,tid,po
羧氯唑片	12/15(16:23)	2片,po
泼尼松片	12/15(16:30) - 12/15(16:28)	4片,qd,po
头孢曲松钠针2 g + 氯化钠注射液250 mL	12/15(16:30) - 12/18(8:44)	qd,ivgtt
泼尼松片	12/15(18:00) - 12/18(8:44)	3片,qd po
咪塞米针	12/16(11:42)	1 mL,ivgtt
咪塞米针	12/17(11:00)	1 mL,ivgtt
泼尼松片	12/18(8:33)	3片,qd,po
奥美拉唑肠溶胶囊	12/18(8:33)	1 mg,bid,po
螺内酯片	12/18(8:44)	2片,bid,po

2 结果

2.1 总体情况

共纳入文献13篇,涉及患者16例,其中英文文献5篇,涉及患者8例;中文文献8篇,涉及患者8例。详见表2。加上本院报告的1例(编号17),共计17例。其中10例为癫痫样症状,7例为其他CNS不良反应。

2.2 患者性别及年龄

17例患者中,男5例,女12例;年龄6个月至100岁,其中8例>60岁,7例为70~100岁。

2.3 给药剂量及不良反应发生时间

17例患者中,使用常规剂量(1 g,静脉滴注,8 h 1次)的有7例(41.18%),仅1例6月龄女婴[120 mg/(kg·d)]超常规用量;输注4 d内出现精神毒性症状最多(16例,94.12%),尤以2 d(6例,35.29%)和4 d(5例,29.41%)

表2 美罗培南CNS不良反应病例资料
Tab.2 Case data of ADR of CNS induced by meropenem

编号	年龄 (岁)	性别	既往过 敏史	诊断	剂量	输注至出现 症状时间(d)	临床表现	治疗措施	关联性 评价
1 ^[2]	38	女	不详	先天性肺囊肿并呼吸衰竭	1 g,q8h	4	全身抽搐、意识丧失、双眼向右上 方凝视、口吐白沫、牙关紧闭、 呼吸急促、小便失禁	停药,予地西洋抗癫痫	很可能
2 ^[3]	40	男	不详	慢性肾脏病5期,肺部感 染,泌尿道感染	0.5 g,q12h	4	神志不清、呼之不应、间断有谵妄 状态、烦躁大叫	停药,予地西洋镇静,并予奥氮 平对症治疗	很可能
3 ^[4]	22	女	不详	再生障碍性贫血,肺部 感染	1 g,q8h	3	双上肢抽搐、口吐白沫、意识不清	停药,予地西洋及丙戊酸钠	很可能
4 ^[5]	80	女	不详	肺炎,脑萎缩	1 g,q8h	1	精神躁狂、神志不清、夜寐难安等 谵妄症状	停药,予咪达唑仑镇静	很可能
5 ^[6]	32	女	不详	剖宫产术后,盆腔炎性包 块,产褥感染	1 g,q8h	1	肢体麻木、膝腱反射减弱、自主活 动受限	停药,予头孢米诺	很可能
6 ^[7]	78	男	青霉素类	急性肾盂肾炎,前列腺癌 术后,慢性肾功能不全	1 g,q12h	4	眼前蝴蝶飞舞、光芒等幻视症状	停药,2 d后症状消失	很可能
7 ^[8]	100	男	无	良性前列腺增生,复发性 尿路感染	首剂1 g,后 0.5 g,q12 h	2	困惑、激动、警觉、定向障碍且 躁动	停药、对症治疗	很可能
8 ^[9]	15	女	无	进行性肌阵挛癫痫,肺炎	1 g,q8h	3	肌阵挛性活动复发	停药,予地西洋及丙泊酚抗癫 痫、对症治疗	可能
9 ^[10]	89	女	不详	呼吸困难查因,可疑支气 管哮喘,可疑慢性阻塞 性肺疾病急性发作;心 律失常;脑萎缩	1 g,q8h	4	精神异常,呼吸困难,烦躁,被害 妄想逐渐加重	停药,予奥氮平对症治疗	可能
10 ^[11]	6个月	女	无	喉气管畸形	120 mg/(kg·d)	2	失去意识和呼吸暂停,并伴有血 氧饱和度降低(脑电图局灶性 癫痫发作)	停药,予氯硝西洋抗癫痫、对症 治疗	很可能
11 ^[12]	79	男	无	慢性支气管急性发作、 心律失常	0.5 g,q12h	1	四肢抽搐、意识欠清、神志淡漠, 呼之尚能睁眼,且无法对答	停药,予地西洋及苯巴比妥抗 癫痫、对症治疗	很可能
12 ^[13]	65	女	不详	糖尿病性视网膜病变、神 经病变和2型糖尿病、 肾盂肾炎	0.5 g,qd	7	语无伦次、困惑和激动、幻视、反 复发作全身性强直阵挛	停药,予苯妥英钠及丙戊酸抗 癫痫、对症治疗	很可能
13 ^[14]	42	女	不详	脑梗死	0.5 g,q8h	2	阵发性痉挛	停药,予苯妥英及丙戊酸抗 癫痫	很可能
14 ^[14]	59	男	不详	脑瘤	0.5 g,q8h	2	阵发性痉挛	停药,对症治疗	很可能
15 ^[14]	74	女	不详	多发性脑梗死	1 g,q12h	2	肌阵挛	停药,予氯硝西洋抗癫痫	很可能
16 ^[14]	39	女	不详	B细胞淋巴瘤(渗透至脑), 发热性中性粒细胞减少	1 g,q12h	2	阵发性抽搐,意识水平下降	停药,予唑尼沙胺抗癫痫	很可能
17	73	女	链霉素	肺间质纤维化,支气管扩 张伴感染,左肾囊肿	1 g,q8h	4	突发呼之不应,伴有四肢抽搐,小 便失禁	停药,予头孢曲松	很可能

较多见,仅1例(5.88%)为输注7 d出现症状。

2.4 患者肾功能情况

结果见表3(CKD为慢性肾脏病分期)。

3 讨论

3.1 不良反应的特点

碳青霉烯类抗菌药物包括亚胺培南、美罗培南、帕

尼培南、厄他培南和多尼培南等,此类药物具有神经毒
性不良反应,如头痛、癫痫、脑病和意识障碍等,其发生
率为0.01%~3%^[15]。尤以亚胺培南的神经毒性不良反
应发生率相对最高,诱发的癫痫发作频次相对最多^[15],
而可与亚胺培南组成复合制剂的西司他丁则对降低癫
痫发作无影响^[16]。非脑膜炎患者美罗培南的神经毒性

表 3 患者肾功能情况($n = 17$)
Tab. 3 Renal function of the patients

肾功能	分布[例(%)]	透析治疗(例)
肾功能不全		
CKD - 1	1(5.88)	
CKD - 2	2(11.76)	
CKD - 3	1(5.88)	
CKD - 5	2(11.76)	2
正常	6(35.29)	
未知	5(29.41)	

发生率为 0.07%^[1],远低于亚胺培南,且使用美罗培南患者中有 0.19% 持续出现癫痫样放电^[17]。碳青霉烯诱发的癫痫发作以全身性癫痫发作最常见,但也会出现部分性癫痫发作(简单或复杂)或全身性强直阵挛性癫痫发作^[18]。脑电图可能显示阵发性异常,如尖峰波和癫痫样放电^[15]。本研究结果与上述文献报道相似,10 例患者均为全身性癫痫发作,但我院患者脑电图正常。另外,输注美罗培南后出现神经毒性的时间多为 7 d 内(包括我院的案例),这与大多数碳青霉烯类的报道相似^[19-20],提示该不良反应多发生在用药初期,故临床应在此阶段密切监测。

3.2 不良反应的危险因素

碳青霉烯类药物给药后发生 CNS 不良反应的常见风险因素包括肾功能不全及 CNS 的损伤史和疾病,包括先前存在的癫痫病、脑血管疾病,如先前的中风、外伤和 CNS 肿瘤^[21]。除了主要风险,其他引起 CNS 不良反应或降低癫痫发作阈值的风险因素包括老年患者、肝脏疾病,以及伴随有神经毒性风险的药物等^[21]。NEO 等^[16]的研究显示,60 岁或以上接受亚胺培南、厄他培南或美罗培南的住院患者中,2.38% 出现癫痫发作,同时发现,患 CNS 疾病的患者癫痫发作的可能性高 11.6 倍,有癫痫病史患者的癫痫发作风险增加 4 倍^[16]。本研究中的 17 例个案病例中每近半数患 CNS 的基础疾病,60 岁以上占 47.06%,其中 70~100 岁占 87.50%。另一项针对老年和 / 或肾功能不全患者的安全性研究(数据库依托美罗培南 26 个 III 期临床试验研究建立)中发现,使用美罗培南和亚胺培南西司他丁患者的癫痫发作率分别为 0.1% 和 0.4%(大部分 CNS 疾病患者未纳入美罗培南 III 期临床试验)。本研究纳入的 17 例患者,肾功能异常发生率为 35.29%,其中 2 例 CKD - 5 期肾功能不全,均予透析治疗。肾功能不全或患 CNS 疾病的患者,给予过高剂量的碳青霉烯类药物或会增加癫痫发作的可能性^[16]。而统计的个案中仅 1 例 6 月龄女婴用量超常规用量。美罗培南药品说明书推荐的常规剂量为,3 个月至 12 岁患儿每 8 h 给予 10~20 mg/kg,脑膜炎患儿给予 8 h 40 mg/kg,而纳入文献中的患儿并无 CNS 感

染。我院发生癫痫的病例无 CNS 及肾功能不全等基础疾病,但存在高龄的危险因素。可知,用药前明确患者的年龄及基础疾病,是预防与降低美罗培南不良反应发生率最重要的初始步骤。另外,临床药师应发挥自身作用,针对有基础疾病,尤其肾功能不全患者,需特别注意碳青霉烯类药物的剂量,并协助医师规范或制订安全有效的治疗方案,降低患者用药风险。

IMANI 等^[17]回顾性研究调查了几种常用的 β -内酰胺类抗生素的浓度-毒性关系,并确定了美罗培南毒性阈值浓度,其谷浓度(C_{min})为 64.2 mg/L。另一项研究统计了 2014 年至 2017 年意大利一所儿童医院的小儿患者(≤ 18 岁)使用美罗培南的血药浓度,确定其毒性 C_{min} 是 64 mg/L。高浓度的 β -内酰胺类抗菌药物可能与 CNS 不良反应有关,尤其是癫痫^[18]。本次纳入的 20 例个案均未监测美罗培南的血药浓度。故提示可通过定义阈值浓度及加强监测碳青霉烯类的血药浓度监测以预估毒性事件发生的可能。另外,临床药师可通过监测结果协助临床调整用药方案,以减少不良事件,改善预后。铜绿假单胞菌感染还与亚胺培南西司他丁或美罗培南的癫痫发作风险增加有关^[18,21]。本院患者有支气管扩张的基础疾病,支气管扩张常见的病原菌为铜绿假单胞菌,患者痰培养为阴性,但铜绿假单胞菌感染是否与癫痫发生相关仍需进一步研究。

3.3 不良反应的发生机制

碳青霉烯类抗菌药物 CNS 不良反应的机制为: 1) 通过阻断 γ -氨基丁酸(GABA)受体,减轻对 CNS 的抑制作用,且被认为是主要机制^[22]。GABA 受体分为 GABA_A受体和 GABA_B受体。研究发现,GABA_A受体是负责 β -内酰胺类惊厥作用的主要受体类型,具有非竞争性抑制作用和电压依赖性变化^[15]。与美罗培南相比,亚胺培南对 GABA_A受体的亲和力增强,可能由于 CNS 不良反应特异性高^[22]。2) 对 α -氨基-3-羟基-5-甲基-异噁唑丙酸酯(AMPA)和 *N*-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体复合物的作用(可能是该药物对 GABA 受体作用的继发作用)^[23]。3) 碳青霉烯类抗菌药物的前惊厥活性与 C-2 位侧链氨基的碱性有关。与亚胺培南相比,美罗培南 C-2 位的侧链为碱性较弱的二甲基氨基甲酰吡咯烷,这也可能为美罗培南神经毒性较小的原因^[24]。

3.4 神经毒性管理

碳青霉烯类引起中枢毒性的管理包括: 1) 早期识别药物引起的中枢毒性症状,因为及时停用抗生素对于缓解中枢毒性至关重要。2) 确定与神经毒性有关的危险因素(见 3.2 项),这也可能是最重要的初始步骤。若考虑肾损伤引起的神经毒性,则清除抗菌药物是重

要措施,必要时刻进行血液透析或血液滤过;与有神经毒性和/或肾毒性的药物及与可能引起癫痫的药物合用等^[21]。3)呼吸道稳定、适当的吸氧和通气、血压和心率的管理、血糖的测量、体温的控制及脑电图监测,对于中枢毒性(尤其是癫痫发作)的治疗也非常重要^[25-26]。4)药物诱发的CNS毒性通常具有自限性,但反复或长时间发作可能导致不可逆的神经损伤,需药物治疗^[26]。有研究表明,与碳青霉烯有关的癫痫发作首选苯二氮䓬类药物,其次再使用其他可增强GABA信号传递的药物治疗^[27]。苯二氮䓬类化合物通过增加氯离子通道的开放速率来增强GABA_A的活性,从而导致神经元过度极化,因此有效控制了由GABA拮抗作用引起的药物诱导的癫痫发作。而其中静脉注射苯二氮䓬类的劳拉西泮推荐作为一线治疗^[28]。推荐治疗癫痫持续状态的二线药物包括苯巴比妥和丙泊酚。苯巴比妥和地西洋控制癫痫的机制相似,但前者比劳拉西泮输注时间更长,故患者对苯二氮䓬类药物无反应时可给予苯巴比妥^[26]。丙泊酚可增强GABA与其受体的结合,且在较高浓度下还可增加氯离子通道的开放性。与仅介导GABA_A活性的苯二氮䓬类和巴比妥类相比,丙泊酚还可通过NMDA受体拮抗作用诱导癫痫发作,通常替代用于癫痫持续期患者。个案报道10例美罗培南诱导癫痫的患者,其中5例使用地西洋抗癫痫治疗,2例使用氯硝西泮,仅1例联用丙泊酚与地西洋。5)药物引起CNS毒性患者,可能伴有发热、CNS感染(如脑膜炎和脑炎)及全身感染等,这些因素均可能加重中枢毒性持续状态和急性症状性癫痫^[29-30]。其原因可能为持续释放促炎性细胞因子导致血脑屏障损害,神经元过度兴奋,兴奋性中枢损伤和癫痫发作阈值降低^[29]。因此,解决这些因素的影响可进一步缓解CNS毒性^[31]。

综上所述,碳青霉烯类抗生素对重症患者治愈很重要,但仍需警惕该类药导致的神经和精神症状,预先了解其危险因素,必要时监测血药浓度。当发生神经毒性时及时停药,选用GABA激动剂对症治疗,并及时记录不良反应,上报至不良反应监测网,增进医务工作者认识,以减少严重不良后果。

参考文献

- [1] LINDEN P. Safety profile of meropenem: an updated review of over 6,000 patients treated with meropenem[J]. Drug Safety, 2007, 30(8): 657-668.
- [2] 张丽琼,杨炳所,盛长城. 1例美罗培南导致癫痫样反应的病例分析[J]. 中国执业药师, 2016, 13(11): 53-56.
- [3] 陈芳超. 1例美罗培南致中枢不良反应的病例分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(40): 180.
- [4] 金桂荣,王战营. 美罗培南致癫痫1例[J]. 实用医药杂志, 2014, 31(8): 736.
- [5] 王育苗. 美罗培南致谵妄1例[J]. 临床医药实践, 2019, 28(12): 956-960.
- [6] 侯继秋,李馨,肖金宝,等. 美罗培南致肢体麻木活动受限1例[J]. 中国药物应用与监测, 2018, 15(2): 126-127.
- [7] 王慧丽,李燕,王天涛. 碳青霉烯类药物致慢性肾功能不全老年患者幻觉1例[J]. 中国药师, 2016, 19(8): 1558-1560.
- [8] MUNOZ-GOMEZ S, GRAN A, CUNHA BA. Meropenem delirium: a previously unrecognized neurologic side effect[J]. J Chemother, 2015, 27(2): 120-121.
- [9] BARABOUTIS IG, MARANGOS MN, SKOUTELIS A, et al. Meropenem-aggravated seizure activity in progressive myoclonus epilepsy[J]. Int J Antimicrob Agents, 2008, 31(2): 177-179.
- [10] 黄狄娜,许韩波,邱卓婵. 临床药师参与1例怀疑药物引起精神异常ICU患者的治疗分析[J]. 中国当代医药, 2014, 21(3): 162-164.
- [11] MINH NGUYEN K, BUSTARRET O, JUGIE M, et al. Focal seizures with a migrating aspect in infants treated with beta-lactam antibiotics - Report of two cases [J]. Neurophysiol Clin, 2020, 50(2): 81-86.
- [12] 王或杰,张杰,王欢,等. 抗感染治疗过程中药物不良反应的药学监护[J]. 中国临床药学杂志, 2017, 26(4): 272-274.
- [13] AL-HWIESH A, ALHWIESH A, ABDUL-RAHMAN IS, et al. Meropenem at recommended dose is a potential risk for seizure in hemodialysis patient[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2020, 31(6): 1427-1431.
- [14] TANAKA A, TAKECHI K, WATANABE S, et al. Erratum to: Comparison of the prevalence of convulsions associated with the use of cefepime and meropenem [J]. Int J Clin Pharm, 2015, 37(3): 546-547.
- [15] DESHAYES S, COQUEREL A, VERDON R. Neurological Adverse Effects Attributable to beta-Lactam Antibiotics: A Literature Review[J]. Drug Safety, 2017, 40(28): 1171-1198.
- [16] NEO HY, TAN KT, CAROLINE C, et al. Higher rates of carbapenem-related seizures in older hospitalised adults[J]. Intern Med J, 2020, 50(1): 123-127.
- [17] IMANI S, BUSCHER H, MARRIOTT D, et al. Too much of a good thing: a retrospective study of beta-lactam concentration-toxicity relationships[J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(10): 2891-2897.
- [18] MESINI A, LOY A, LOSURDO G, et al. Uncommon occurrence of high piperacillin-tazobactam and meropenem plasma concentrations and concomitant absence of neurotoxicity in pediatrics[J]. Minerva Anestesiol, 2018, 84(9): 1111-1112.
- [19] WILBY KJ, NASR ZG, ELAZZAZY S, et al. A Review of Clinical Outcomes Associated with Two Meropenem Dosing Strategies[J]. Drugs R D, 2017, 17(1): 73-78.
- [20] MATTAPPALIL A, MERGENHAGEN KA. Neurotoxicity with antimicrobials in the elderly: a review[J]. Clin Ther, 2014, 36(11): 1489-1511.
- [21] WANLEENUWATP, SUNTHARAMPILLAIN, IWANOWSKIP. Antibiotic-induced epileptic seizures: mechanisms of action