

1例头孢哌酮/舒巴坦钠致凝血功能障碍的病例分析

周正文^{1,2}, 余宏秀^{1,2}, 华 鹏^{2*}

¹大理大学药学院, 云南 大理

²云南省第三人民医院药剂科, 云南 昆明

收稿日期: 2024年1月23日; 录用日期: 2024年2月16日; 发布日期: 2024年2月23日

摘要

临床药师参与1例使用头孢哌酮/舒巴坦钠后引起凝血功能障碍的治疗过程。该患者为84岁男性, 既往诊断为高血压、糖尿病。因“黑便、呕咖啡样物质”入院, 入院后CT检查提示双肺炎, 予头孢哌酮舒巴坦钠静脉滴注后出现鼻衄, 临床药师分析患者既往疾病史以及用药史, 考虑出现凝血功能障碍为头孢哌酮钠/舒巴坦钠所致。立即停用头孢哌酮/舒巴坦, 并予维生素K₁肌肉注射, 输注新鲜冰冻血浆200 ml等治疗后凝血功能无异常。临床药师结合患者的病情和用药情况, 分析药物使用与药品不良反应之间的关系, 为临床合理用药提供参考, 保障患者用药安全。

关键词

头孢哌酮/舒巴坦钠, 凝血功能障碍, 不良反应

Analysis of 1 Case of Coagulation Dysfunction Caused by Cefoperazone/Sulbactam Sodium

Zhengwen Zhou^{1,2}, Hongxiu Yu^{1,2}, Peng Hua^{2*}

¹School of Pharmacy, Dali University, Dali Yunnan

²Department of Pharmacy, The Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan

Received: Jan. 23rd, 2024; accepted: Feb. 16th, 2024; published: Feb. 23rd, 2024

Abstract

Clinical pharmacists participated in the treatment of 1 case of coagulation dysfunction caused by

*通讯作者。

文章引用: 周正文, 余宏秀, 华鹏. 1例头孢哌酮/舒巴坦钠致凝血功能障碍的病例分析[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 3398-3403. DOI: 10.12677/acm.2024.142478

cefoperazone/sulbactam sodium. The patient was an 84-year-old male who was previously diagnosed with hypertension and diabetes. The patient was admitted to hospital due to “melena and vomiting coffee-like substance”. After admission, CT examination showed bilateral pulmonary pneumonia. After intravenous infusion of cefoperazone sodium and sulbactam sodium, epistaxis occurred. Clinical pharmacists analyzed the patient’s past medical history and medication history, and considered that the coagulation dysfunction was caused by cefoperazone sodium/sulbactam sodium. Cefoperazone/sulbactam was immediately discontinued, and vitamin K₁ was intramuscularly injected, and 200 ml of fresh frozen plasma was infused. After treatment, there was no abnormal coagulation function. Based on the patient’s condition and medication, clinical pharmacists analyzed the relationship between drug use and adverse drug reactions, so as to provide reference for clinical rational drug use and ensure the safety of drug use.

Keywords

Cefoperazone/Sulbactam Sodium, Coagulation Dysfunction, Adverse Reaction

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

头孢哌酮/舒巴坦钠为头孢哌酮和舒巴坦的复合制剂，头孢哌酮属于第3代头孢菌素，可抑制细菌细胞壁合成。其抗菌活性强、抗菌谱广，是临床常用的抗菌药物之一[1] [2]。随着头孢哌酮/舒巴坦钠的临床应用日益广泛，凝血功能异常的报道逐年增多[3]。本文就一例注射用头孢哌酮/舒巴坦引起凝血功能障碍的病例进行分析，旨在提高临床医务人员以及临床药师对凝血功能障碍的认识，避免药物不良反应的发生。

2. 病例资料

患者，男性，84岁，因“黑便、呕咖啡渣样物质1天”于2022-10-15入院。患者既往有“高血压”史40年，服用“硝苯地平控释片”治疗；有“糖尿病”史20年，服用“达格列净、瑞格列奈”治疗，血糖控制欠佳。

查体：体温36.5℃，脉搏115次/分，呼吸20次/分，血压134/89mmHg，一般情况差，营养中等，平车入院，神志清楚。心界不大，心率115次/分，律齐，各瓣膜听诊区未闻及杂音。腹软，上腹部压痛，无反跳痛及肌紧张，腹部叩诊呈鼓音，移动性浊音不配合，其余无特殊。入院诊断：1、黑便、呕咖啡渣样物质查因：消化道溃疡?消化道肿瘤?；2、陈旧性脑梗塞(未使用抗凝药物治疗)；3、肾功能不全；4、高血压3级极高危；5、2型糖尿病；6、高钾血症。

患者入院后，胸部CT提示：双肺坠积性炎症，左肺上叶部分实变；双肺上叶多发结节影。辅助检查示：血常规：白细胞计数16.79(10⁹/L)，降钙素原1.66(ng/ml)，超敏C反应蛋白11.88(mg/ml)。凝血功能：凝血酶原时间(PT)11.8(秒)，部分凝血酶原时间(APTT)27.5(秒)。考虑患者属于社区获得性肺炎，予“注射用头孢哌酮舒巴坦钠3g，q12h”静脉滴注抗感染治疗，其余予艾司奥美拉唑抑酸、生长抑素泵入止血、谷氨酰胺护胃、氨溴索化痰、补液、补充白蛋白、降糖、降压、降血脂等对症支持治疗。2022-10-25(入院第10天)患者夜里出现间断鼻衄，查凝血功能：PT73.7(秒)，APTT65.2(秒)。临床药师考虑与输注头孢哌酮/舒巴坦钠有关，建议立即停止输注，并予维生素K₁肌肉注射，输注新鲜冰冻血浆200ml，艾

司奥美拉唑持续泵入抑酸,生长抑素泵入收缩血管止血,密切观察患者出血情况。患者 2022-10-25CT 结果显示双肺弥漫性肺炎,下叶部分实变较入院时 CT 没有变化,且血常规结果示白细胞计数 $26.4 (10^9/L)$,中性粒细胞百分比 91.4%,降钙素原 6.15 (ng/ml),超敏 C 反应蛋白 89.29 (mg/ml),较之前感染加重,故经验性予注射用美罗培南 0.5 g, ivgtt, q12h 抗感染治疗。2022-10-26 复查凝血功能: PT19.7 (秒), APTT36.8 (秒)。2022-11-01: 凝血功能指标: PT12.7 (秒), APTT34.4 (秒), 相关结果检查详见表 1。2022-11-05: 患者症状较前好转, 办理出院。

Table 1. Changes of coagulation indexes before and after the use of antibiotics in patients

表 1. 患者使用抗菌药物前后凝血指标变化表

凝血指标	2022-10-15	2022-10-25	2022-10-26	2022-10-28	2022-10-29	2022-11-01
凝血酶原时间(s)	11.8	73.7↑	19.7↑	13.5↑	12.9↑	12.7↑
凝血酶时间(s)	16.1	16.9	16.5	16.0	16.7	15.3
部分凝血酶原时间(s)	27.5	65.2↑	36.8↑	28.4	31.0	34.4↑
纤维蛋白原(g/L)	4.01↑	5.06↑	5.73↑	6.26↑	5.99↑	5.49↑
D-二聚体测定($\mu\text{g/L}$)	0.82↑	0.23	0.11	0.66↑	1.06↑	3.45↑
国际标准化比值	1.03	6.78	1.74	1.18	1.13	1.11
抗凝血酶III (%)	93.9	95.6	94.6	83.6	73.7	75.4
纤维蛋白酶原降解物($\mu\text{g/ml}$)	5.85↑	0.94	1.13	1.03	5.04↑	16.34↑
抗菌药物	头孢哌酮/舒巴坦钠			注射用美罗培南		

3. 讨论

3.1. 头孢哌酮舒巴坦引起凝血异常的关联性分析

3.1.1. 疾病原因

患者因“黑便、呕咖啡渣样物质 1 天”入院,患者有多年高血压史和糖尿病史,长期应用相关药物,否认肝病病史,入院时辅助检查提示 PT 和 APTT 均在正常范围内,故考虑患者出现凝血功能异常可能与疾病无关联性。

3.1.2. 药物因素

患者入院后同时使用的药物有艾司奥美拉唑、盐酸氨溴索注射液、尿毒清颗粒、瑞舒伐他汀、生长抑素、蛇毒血凝酶、人胰岛素注射液、枸地氯雷他定、呋塞米、复方甘草口服溶液、瑞巴派特。查阅文献和药品说明书,未发现这些药物引起凝血功能异常的相关报道。

患者入院后开始静脉滴注头孢哌酮/舒巴坦钠,连续输注 10 天后,复查凝血功能提示: PT73.7 (秒), APTT65.2 (秒),较入院时明显升高。该药品说明书(辉瑞制药有限公司,批准文号为国药准字 H20020597)中指出,少数患者使用头孢哌酮舒巴坦钠治疗后出现了导致凝血障碍的维生素 K 缺乏。本例患者在使用头孢哌酮/舒巴坦钠 10 天后,出现凝血功能障碍,予立即停用该药,对症处理后,复查凝血功能指标较前明显好转。停药并换用美罗培南后凝血功能异常没有加重,并逐渐恢复正常,故考虑患者出现凝血功能异常很可能与头孢哌酮/舒巴坦钠有关。

3.2. 头孢哌酮舒巴坦引起凝血异常的机制

与其他第 3 代头孢菌素相比,头孢哌酮及其制剂所引发的凝血功能障碍或出血等不良反应的报道逐

年增加[4]。目前该药引起凝血功能障碍的机制尚不明确,普遍认为原因主要有:1) 头孢哌酮和其他具有N-甲基硫四唑(NMTT)基团侧链的抗生素(如头孢孟多、头孢替坦、拉氧头孢等)通过抑制肝脏微粒体羧化酶或维生素K环氧化物还原酶,导致维生素K依赖性凝血因子合成过程受阻,维生素K合成减少[5][6]。凝血因子II、VII、IX、X是维生素K依赖性凝血因子,发挥凝血作用需要维生素K激活,维生素K缺乏时,这些凝血因子不能羧化,从而失去凝血活性[7][8];2) 75%的头孢哌酮以原形经胆道排出,而肠杆菌对第3代头孢菌素类药物极为敏感,肠杆菌作为肠道合成维生素K的正常菌群受到抑制,肠道维生素K合成减少[9];3) 头孢哌酮作为第三代头孢菌素类药物,以免疫介导体及半抗原形式破坏血小板,引起血小板数量减少及凝血功能下降[10]。头孢哌酮钠/舒巴坦钠主要是其中的头孢哌酮通过两种机制引起的维生素K合成减少,导致凝血因子不能活化及阻碍血小板凝聚引起凝血功能障碍。

3.3. 不良反应的危险因素及临床建议

头孢哌酮/舒巴坦钠引起凝血功能异常的高危因素主要包括高龄(>65岁)、肝肾功能障碍、营养不良及合并用药等[5]。

1) 老年患者的基础代谢率下降,头孢哌酮和舒巴坦在体内的半衰期延长,容易造成药物在体内的蓄积,加重不良反应发生的风险。2) 头孢哌酮/舒巴坦钠在体内几乎不代谢,经胆道、肾脏双通路排泄,肝肾功能不全可能影响头孢哌酮/舒巴坦钠的排泄,从而增加凝血因子的缺乏。3) 进食减少,营养不良也是导致患者的凝血功能异常的高危因素,一方面进食减少可能导致维生素K的摄入不足;另一方面进食减少往往伴随肠道功能受累,肠道菌群失衡而影响维生素K的合成与吸收[11]。本例患者存在的高危因素有高龄、肾功能不全以及营养不良等。入院后,患者出现胃肠功能不全、肾功能衰竭,可能影响头孢哌酮/舒巴坦钠的排泄,从而增加凝血因子的缺乏[12]。静脉滴注该药后出现凝血功能障碍的风险较大,应密切监测患者凝血指标,出现较严重的凝血功能障碍时应及时停药,并输注新鲜冰冻血浆补充凝血因子[13]。

3.4. 头孢哌酮钠舒巴坦导致凝血功能障碍的预防和处理

头孢哌酮/舒巴坦钠对人体凝血功能的影响不是必然的药理作用,而是具有个体特异性。对于用头孢哌酮等药物后凝血异常高风险人群,在病人具有相关危险因素或病情严重的情况下,常预先给予维生素K1的方法来阻止其凝血功能障碍的发生[14]。但预防性维生素K是否有必要仍存在争议。对于含NMTT的抗生素,如头孢哌酮,确实可以诱导低凝血酶原血症,在治疗期间可能需要补充维生素K。然而,长期高剂量使用头孢哌酮/舒巴坦钠可能会影响维生素K防御,从而可能降低维生素K依赖的凝血因子,导致凝血功能障碍。临床中如果出现凝血指标异常和出血倾向时,可考虑给予维生素K(10~20mg)治疗,凝血功能异常严重时,可给予新鲜冰冻血浆补充凝血因子治疗或凝血酶原复合物[15]。回顾病例,该患者具有高龄、营养不良等高危因素,用药期间监测发现凝血功能异常后,立即停头孢哌酮舒巴坦,并给予维生素K1肌肉注射,给予输注新鲜冰冻血浆后第二日复查凝血功能,PT、APTT明显降低。而后续治疗中,考虑患者消化道活动性出血,故予艾司奥美拉唑持续泵入抑酸,生长抑素泵入收缩血管止血治疗。

3.5. 该患者抗感染治疗方案的调整

患者入院诊断为社区获得性肺炎,予头孢哌酮钠舒巴坦钠静脉滴注抗感染治疗10天后夜里出现间断鼻衄,查凝血功能:PT73.7(秒),APTT65.2(秒)。考虑与输注头孢哌酮/舒巴坦钠有关,立即停用。2022-10-25复查患者CT结果示双肺弥漫性肺炎,下叶部分实变较入院时CT没有变化,且血常规结果示白细胞计数 $26.4(10^9/L)$,中性粒细胞百分比91.4%,降钙素原6.15(ng/ml),超敏C反应蛋白89.29(mg/ml),较之前

感染加重。根据《中国成人社区获得性肺炎诊断和和治疗指南(2016年版)》[16], 感染社区获得性肺炎的患者, 感染严重的可延长至 14~21 天。因此患者不能停用抗菌药物, 需要调整抗感染药物, 在调整抗感染方案前应细菌培养, 以保证调整后的抗菌药物对致病菌保持高度的敏感, 并排除其他病灶严重感染。依据指南, 有基础疾病且年龄 > 65 岁的老年患者, 需要入院治疗, 可选用的抗菌药物有: 1) 青霉素类/酶抑制剂复合物; 2) 三代头孢菌素或其酶抑制剂复合物、头霉素类、氧头孢烯类、厄他培南等碳青霉烯类; 3) 上述药物单用或联用大环内酯类; 4) 呼吸喹诺酮类。根据患者感染情况, 考虑患者高龄且伴高血压、糖尿病等基础疾病, 且肺部感染较严重, 其中三四代头孢可抑制肠道细菌, 影响维生素 K 合成, 加重凝血功能障碍, 不宜选用, 患者血清高敏肌钙蛋白-T 异常, 肾功能不全, 不建议使用喹诺酮类药物, 故临床药师建议经验性予注射用美罗培南 0.5 g, ivgtt, q12h 抗感染治疗。患者后续治疗过程表明抗感染治疗效果较好, 并未发生凝血功能异常。患者的转归也印证了临床药师建议调整的抗感染治疗方案正确无误。

4. 总结与思考

从这个病例中得出思考: 头孢哌酮可通过多种机制导致凝血功能障碍, 建议临床医师在使用该药前对患者进行风险评估, 对存在高龄、消化性出血、营养不良、基础凝血功能异常、肝肾功能不全等高危因素的患者抗感染治疗时建议根据药敏结果选择其他抗感染药物治疗。若必须选用含头孢哌酮制剂治疗时, 应密切监测凝血功能及预防性使用维生素 K₁。当出现凝血功能异常时, 如有腹痛、腹泻、尿血、咯血、皮肤和粘膜有瘀点或瘀斑或血肿时应立即停用, 并定期复查凝血功能, 必要时予维生素 K₁ 静脉给药或肌肉注射进行治疗。在应用头孢哌酮制剂时, 临床药师可帮助医生在用药前做到预防、用药时做到监测、用药后做到观察, 提高风险防范意识, 为临床合理用药提供参考, 保障患者用药安全。

参考文献

- [1] Wang, W., Liu, Y.M., Yu, C., *et al.* (2020) Cefoperazone-Sulbactam and Risk of Coagulation Disorders or Bleeding: A Retrospective Cohort Study. *Expert Opinion on Drug Safety*, **19**, 339-347. <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1713090>
- [2] Hu, H.R. (2019) Fatal Vitamin K-Dependent Coagulopathy Associated with Cefoperazone/Sulbactam: A Case Report. *Drug Safety-Case Reports*, **6**, Article Number 6. <https://doi.org/10.1007/s40800-019-0100-0>
- [3] 陈志文, 等. 头孢哌酮舒巴坦钠的临床价值与不良反应分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2021, 31(17): 120-122.
- [4] 韦玲云, 等. 头孢哌酮/舒巴坦致凝血功能障碍的相关因素研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2022, 43(2): 124-126.
- [5] 斯日古楞, 等. 头孢哌酮钠/舒巴坦钠静脉输注致凝血功能障碍 1 例[J]. 中国药物应用与监测, 2019, 16(6): 380-382.
- [6] Shao, X.P., Ren, Y.Y., Xie, N., *et al.* (2023) Effect of Cefoperazone/Sulbactam on Blood Coagulation Function in Infected Emergency Department Patients and the Necessity of Vitamin K1 (VK1) Preventive Intervention: A Single-Center, Retrospective Analysis. *Medical Science Monitor*, **29**, e939203. <https://doi.org/10.12659/MSM.939203>
- [7] 王艳宁, 钟慧. 头孢哌酮舒巴坦钠致凝血功能障碍临床分析[J]. 中国药物应用与监测, 2005(5): 57-58.
- [8] Wu, S., Wu, G. and Wu, H. (2021) A Comparison of Coagulation Function in Patients Receiving Aspirin and Cefoperazone-Sulbactam with and without Vitamin K(1): A Retrospective, Observational Study. *Clinical Therapeutics*, **43**, e335-e345. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.10.005>
- [9] Wang, Y.Y., Yu, J.H. and Duan, J.L. (2020) Analysis of Influencing Factors of Coagulation Caused by Cefoperazone Sulbactam. *Chinese General Practice*, **23**, 138-140.
- [10] 梁小刚. 第三代头孢菌素类药物临床不良反应原因分析及风险预防机制探索[J]. 人人健康, 2020, 7(7): 274.
- [11] Chen, L.J., Hsiao, F.Y., Shen, L.J., *et al.* (2016) Use of Hypoprothrombinemia-Inducing Cephalosporins and the Risk of Hemorrhagic Events: A Nationwide Nested Case-Control Study. *PLOS ONE*, **11**, e0158407. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158407>
- [12] Schentag, J.J., Welage, L.S., Grasela, T.H., *et al.* (1987) Determinants of Antibiotic-Associated Hypoprothrombinemia.

Pharmacotherapy, **7**, 80-86. <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1987.tb03522.x>

- [13] 彭怡倩, 朱玉萍. 头孢哌酮钠舒巴坦钠致3例凝血功能异常的病例分析[J]. 中国处方药, 2022, 20(12): 94-95.
- [14] 蒋红, 等. 头孢哌酮钠/舒巴坦钠对凝血功能的影响及处理[J]. 药学服务与研究, 2016, 16(4): 300-303.
- [15] 庞立峰. 注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠致凝血功能异常1例[J]. 中国药物警戒, 2018, 15(5): 312-313.
- [16] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016(4): 253-279.