

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.01.030

头孢哌酮钠舒巴坦钠致凝血功能障碍研究进展*

梁河, 蒙光义, 钟丽球, 周丽娟

(广西壮族自治区玉林市第一人民医院药学部, 广西 玉林 537000)

摘要: 头孢哌酮钠舒巴坦钠所致凝血功能障碍的不良反应备受关注, 该文探讨了其致凝血功能障碍的作用机制、临床表现、影响因素及防治措施等, 可为临床安全用药提供参考。

关键词: 头孢哌酮钠舒巴坦钠; 凝血功能; 进展

中图分类号: R969.3; R978.1

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)01-0095-03

Research Progress of Coagulation Dysfunction Induced by Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium

LIANG He, MENG Guangyi, ZHONG Liqiu, ZHOU Lijuan

(Department of Pharmacy, Yulin First People's Hospital, Yulin, Guangxi, China 537000)

Abstract: Cefoperazone sodium and sulbactam sodium are commonly used in clinic. In recent years, the adverse reactions of coagulation dysfunction caused by cefoperazone sodium and sulbactam sodium have attracted the attention of clinicians. In this paper, the mechanism, clinical manifestations, influencing factors and prevention of coagulation dysfunction caused by cefoperazone sodium and sulbactam sodium were reviewed, providing reference for safe clinical drug use.

Key words: cefoperazone sodium and sulbactam sodium; coagulation function; progress

头孢哌酮钠舒巴坦钠是第3代头孢菌素头孢哌酮与酶抑制剂舒巴坦按2:1或1:1比例组成的复方制剂。头孢哌酮主要通过抑制繁殖期细菌细胞壁黏肽的生物合成而起到杀菌作用。舒巴坦抗菌活性弱, 但可保护头孢哌酮不被 β -内酰胺酶水解, 有增效作用。两者联用可扩大抗菌谱, 增强抗菌作用。其抗菌谱包括革兰阳性菌、革兰阴性菌和部分厌氧菌, 主要用于治疗由敏感菌引起的呼吸系统感染、泌尿生殖系统感染、胆道感染、腹腔内感染、皮肤和软组织感染、败血症等^[1]。头孢哌酮钠舒巴坦钠常见不良反应包括过敏反应、凝血功能异常、双硫仑样反应、肝肾功能损害、血糖异常等^[2]。近年来, 头孢哌酮钠舒巴坦钠致凝血功能异常的报道屡见不鲜, 国家药品监督管理局2019年第13号公告要求对含头孢哌酮药品说明书进行修订, 不良反应项下增加血小板减少、低凝血酶原血症、凝血障碍、出血内容, 注意事项项下开头部分加入有关凝血障碍及出血风险的警告项。在此, 就头孢哌酮钠舒巴坦钠致凝血功能障碍进行综述, 为临床安全用药提供参考。

1 作用机制

头孢哌酮钠舒巴坦钠导致凝血功能障碍的机制目前尚不明确。普遍认为原因可能为: 一是头孢哌酮结构中含有N-甲基硫代四氮唑, 其与谷氨酸结构相似, 与维生素K在肝微粒体中竞争性结合 γ -谷氨酸羧化酶,

使维生素K依赖性凝血因子生成障碍^[3], 通过对维生素K₁环氧化物还原酶的抑制, 体内维生素K循环被阻断, 最终使参与凝血因子活化的还原型维生素K缺乏^[4-5]。二是肠杆菌科细菌多数是肠道合成维生素K的正常菌群, 而肠杆菌科细菌对第3代头孢菌素类药物非常敏感, 头孢哌酮大部分经胆汁排泄, 肠杆菌科细菌受到抑制, 可直接影响维生素K的合成, 导致维生素K相关凝血因子生成减少^[6]。维生素K是凝血因子II, VII, IX, X等合成时所必需的辅助因子, 维生素K缺乏会导致维生素K依赖性凝血因子缺乏, 出现凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)延长而出血。

头孢哌酮钠舒巴坦钠还可引起血小板减少, 扰乱凝血作用机制导致出血, 其作用机制可能是: 头孢哌酮与二磷酸腺苷竞争性地与血小板膜受体结合, 使二磷酸腺苷激活血小板聚集作用减弱^[7]; 头孢哌酮在体内成为免疫介导体, 引起免疫反应而破坏血小板, 使血小板计数急剧下降而引起出血; 作为半抗原与体内载体结合成完全抗原, 刺激机体产生抗体, 药物致敏后再接触相同药物形成抗原-抗体复合物, 并吸附于血小板膜上, 可激活补体, 迅速清除循环中的血小板^[8]。

2 临床表现

多数患者使用常规剂量头孢哌酮钠舒巴坦钠3~12 d后出现凝血功能障碍, 表现为PT、APTT、国际标准

*基金项目: 广西壮族自治区玉林市科学研究与技术开发计划[玉市科20171606]。

第一作者: 梁河, 女, 副主任药师, 研究方向为临床药学, (电话)0775-2673137(电子信箱)lhlinaghe@126.com。

化比值(INR)延长,约半数患者无临床出血征兆,其他患者的出血主要表现为皮肤出血点、血尿等,少数患者甚至危及生命,表现为消化道及腹腔严重出血等^[9]。头孢哌酮钠舒巴坦钠引起严重的凝血功能异常致出血死亡^[10]。头孢哌酮钠舒巴坦钠所致自发性出血还可表现为同时多部位出血。杨玉萍等^[11]报道1例66岁男性患者,予头孢哌酮钠舒巴坦钠3g,每12h静脉滴注1次,7d后出现口腔渗血伴鼻腔活动性出血,小便酱红色,胃内容物隐血及大便隐血检查示阳性。孙小康等^[12]报道,围术期使用头孢哌酮钠舒巴坦钠抗感染的患者也存在出血风险,1例35岁女性患者行体外循环下二尖瓣、主动脉瓣双瓣置换术,术前1d开始静脉注射头孢哌酮钠舒巴坦钠6g,1次/日,术后当天出现血尿,心包纵隔引流液增多,血压下降。头孢哌酮钠舒巴坦钠还可引起血小板减少,增加出血风险。朱爱华等^[13]报道1例88岁男性患者,予头孢哌酮钠舒巴坦钠2g,每12h1次,静脉滴注1周后出现血小板减少,血小板计数 $22 \times 10^9/L$,给予输注新鲜冰冻血浆,肌肉注射维生素K₁后第9天患者血小板计数恢复正常。

3 影响因素

3.1 年龄

老年患者免疫功能降低及组织器官功能退化,部分患者虽然根据肌酐清除率调整了头孢哌酮钠舒巴坦钠的剂量,但还会发生凝血功能障碍^[14]。老年患者合并严重疾病时更需注意凝血功能的变化情况,杜佳丽等^[15]的研究发现,急性生理学及慢性健康状况评分系统(APACHE II)评分可提示老年患者使用头孢哌酮钠舒巴坦钠时发生凝血功能障碍的风险,APACHE II评分越高,越有可能发生凝血功能障碍,APACHE II评分不低于15分时,提示老年患者使用头孢哌酮钠舒巴坦钠发生凝血功能障碍风险较高。

除老年患者外,新生儿亦是高危人群,头孢哌酮钠舒巴坦钠致新生儿凝血功能障碍发生率为4.7%,早产(胎龄34周以下)、低体质量($<2000g$)、有窒息史是新生儿发生凝血功能障碍的高危因素^[16],该类患者使用头孢哌酮钠舒巴坦钠时应引起重视。

3.2 肝肾功能不全

王宇等^[14]报道,使用头孢哌酮钠舒巴坦钠后,患者肝肾功能指标均无明显异常,说明该药所致凝血功能障碍并非是损害肝肾功能,而是影响药物代谢造成体内药物蓄积。肝肾功能不全是导致凝血功能障碍的高危因素,是因为根据头孢哌酮钠舒巴坦钠的药物代谢动力学,该药约84%的舒巴坦和25%的头孢哌酮通过肾脏排泄,75%的头孢哌酮主要通过胆汁排泄。当患者同时

合并有肝肾功能不全时,头孢哌酮钠舒巴坦钠半衰期延长,药物清除减少,在体内蓄积,通过影响维生素K的代谢来影响凝血功能。

3.3 进食减少

感染性疾病中特别是中、重度感染,往往会影响消化功能。戴晓琴等^[17]报道,与进食量不低于1000mL/d的患者相比,进食量低于1000mL/d的患者使用头孢哌酮钠舒巴坦钠后发生凝血功能障碍的风险明显升高($P < 0.05$)。可能是进食减少会导致维生素K摄入不足;进食减少提示肠道功能受到影响,使肠道正常菌群失去平衡,从而减少维生素K的合成。可见,进食减少也是导致凝血功能障碍的危险因素。

3.4 药物剂量

唐金华等^[18]探讨头孢哌酮钠舒巴坦钠在体外对凝血的影响,发现其浓度与PT、APTT、凝血酶时间(TT)呈线性相关,其高浓度对凝血因子有抑制作用。与使用头孢哌酮钠舒巴坦钠常规剂量(6g/d)相比,大剂量(9g/d)发生凝血功能障碍的概率更高,提示头孢哌酮钠舒巴坦钠致凝血功能障碍表现剂量依赖性^[17],即大剂量头孢哌酮钠舒巴坦钠更易发生凝血功能障碍。

3.5 联合用药

溶栓剂尿激酶、抗凝药华法林、肝素及抗血小板药物等与头孢哌酮钠舒巴坦钠联用可导致凝血功能障碍,增加出血风险;与氨基苷类药物合用时肠杆菌有协同抗菌作用,可抑制肠道维生素K合成,应慎用^[19]。利奈唑胺致血小板减少是其常见不良反应,发生率为40.20%^[20],两者合用可导致血小板减少或出血风险增加。

4 预防与治疗措施

对于老年患者,经常合并胃纳欠佳,伴随着营养缺乏、肠道菌群紊乱等问题,导致维生素K合成不足,影响凝血功能。老年人的机体免疫力降低,且生理功能、代偿能力减退,对药物代谢及排泄的功能降低,致使药物在体内消除的速度变慢,会引发不良反应发生。因此在老年人用药时,需要根据其实际情况合理用药。临床使用头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗感染时需熟悉其对凝血及出血机制的影响,仔细评估老年患者的感染状况,尽快明确感染部位和致病菌,根据病原学结果慎重选择抗菌药物。应监测老年患者的凝血指标,及时发现出血倾向,预防致死性出血事件的发生。如出现凝血指标异常,应及时停药,给予维生素K₁治疗。对于一些高危老年患者,可考虑使用微生态制剂预防肠道菌群失衡和消化道出血,或预防性使用维生素K₁,根据临床监测的凝血功能情况动态调整维生素K₁用量^[14]。

对于肾功能不全患者,需根据肌酐清除率调整头孢

哌酮钠舒巴坦钠的剂量。遇到严重胆道梗阻、严重肝脏疾病或同时合并肝肾功能不全的患者,应监测头孢哌酮的血药浓度,根据需要调整用药剂量。对于不能监测的患者,头孢哌酮的每日剂量不应超过2 g。治疗中,常规监测凝血功能,并注意皮肤是否存在出血点,注射部位是否出现瘀斑,有无便血、尿血等。

对于营养不良患者,如进食减少,除常规监测其凝血功能外,还需重视饮食护理,尽量少吃多餐,维持正常肠道功能。

临床治疗中应避免超剂量使用头孢哌酮钠舒巴坦钠。对于某些特殊情况,如多重耐药鲍曼不动杆菌、广泛耐药鲍曼不动杆菌及全耐药鲍曼不动杆菌感染国外推荐舒巴坦剂量可增加至6 g/d,甚至8 g/d^[21-22],此时头孢哌酮钠舒巴坦钠剂量超过12 g/d。大剂量使用应严密观察患者体征,做好凝血功能监测,必要时可预防性使用维生素K₁。

联合用药在临床中不可避免,医师在使用头孢哌酮钠舒巴坦钠前需重点了解老年患者使用抗凝药物和抗血小板药物的用药史,同时尽量避免与致血小板减少的其他药物联用。确需联用时,应动态监测患者凝血指标变化,出现异常,及时停药,补充维生素K₁。

5 结语

头孢哌酮钠舒巴坦钠所致凝血功能障碍的影响因素与患者的年龄、营养状况、伴有肝肾功能不全,以及药物剂量和联合用药等有关,其所致的凝血功能异常或出血可以防治,应在用药前后及治疗过程中监测患者的凝血指标,发现异常时及时补充维生素K₁或停药,严重时给予新鲜冰冻血浆补充凝血因子,及时采取相应措施改善凝血功能,避免严重出血事件的发生。

参考文献:

- [1] 蒋红,陈井霞,权秦,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.
- [2] 周燕秋. 头孢哌酮钠/舒巴坦钠的不良反应综述[J]. 中国医院用药评价与分析,2014(7):669-671.
- [3] WONG RS, CHENG G, CHAN NP, et al. Use of cefoperazone still needs a caution for bleeding from induced vitamin K deficiency[J]. Am J Hematol, 2006, 81(1):76.
- [4] SCHÄFER H, NABER K, ADAM D. Hemostasis disturbance caused by cephalosporins with an N-methylthiotetrazole side chain: A randomized pilot study[J]. Arzneimittelforschung, 1989, 39(9):1156-1162.
- [5] SHEARER MJ, BECHTOLD H, ANDRASSY K, et al. Mechanism

of cephalosporin-induced hypoprothrombinemia: relation to cephalosporin side chain, vitamin K metabolism, and vitamin K status[J]. J Clin Pharmacol, 1988, 28(1):88-95.

- [6] BHAT RV, DESHMUKH CT. A study of Vitamin K status in children on prolonged antibiotic therapy[J]. Indian Pediatr, 2003, 40(1):36-40.
- [7] 杜慧, 鲍永波. 头孢哌酮钠舒巴坦钠致新生儿凝血功能异常36例分析[J]. 药物不良反应杂志, 2013, 15(3):148-151.
- [8] 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.
- [9] 吴斌, 戴晓琴, 张春红, 等. 头孢哌酮/舒巴坦对凝血功能的影响及处理[J]. 中国急救医学, 2013, 33(3):228-230.
- [10] CAI ZH, YANG W, HE YY, et al. Cefoperazone/sulbactam induced abdominal wall hematoma and upper gastrointestinal bleeding: a case report and review of the literature[J]. Drug Safety - Case Reports, 2016, 3(1):2-6.
- [11] 杨玉萍, 王鹏皓. 头孢哌酮/舒巴坦诱发维生素K依赖性凝血因子缺乏症1例报告并文献复习[J]. 中风与神经疾病杂志, 2016, 33(8):743-744.
- [12] 孙小康, 刁明强, 洪澜. 头孢哌酮欠账/舒巴坦钠致体外循环术后出血2例[J]. 西部医学, 2009, 21(2):234.
- [13] 朱爱华, 时晶, 倪敬年, 等. 头孢哌酮钠/舒巴坦钠致凝血功能异常[J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(6):373-374.
- [14] 王宇, 丁宁. 单用头孢哌酮钠舒巴坦钠致凝血功能异常的临床分析及对策[J]. 临床和实验医学杂志, 2015(16):1397-1399.
- [15] 杜佳丽, 焦红梅, 孙丹, 等. 头孢哌酮/舒巴坦致老年患者凝血功能异常的相关因素分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(24):2303-2306.
- [16] 杜慧, 鲍永波. 头孢哌酮钠舒巴坦钠致新生儿凝血功能异常36例分析[J]. 药物不良反应杂志, 2013, 15(3):148-151.
- [17] 戴晓琴, 马纯月, 蔡月, 等. 头孢哌酮钠舒巴坦钠致凝血功能异常的危素因素分析及护理[J]. 护理学报, 2013, 9(19):59-61.
- [18] 唐金华, 陈科应, 许明智. 头孢哌酮钠/舒巴坦钠对凝血影响的探讨[J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(31):162-163.
- [19] 李道荣, 高伟波, 朱继红. 头孢哌酮舒巴坦钠致凝血功能异常三例[J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(5):555-557.
- [20] 张抗怀, 崇大鑫, 宁亚萍. 利奈唑胺致血小板减少的回顾性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(1):68.
- [21] FISHBAIN J, PELEG AY. Treatment of Acinetobacter infections[J]. Clin Infect Dis, 2010, 51:79-84.
- [22] GARNACHO - MONTERO J, AMAYA - VILLAR R. Multiresistant Acinetobacter baumannii infections: epidemiology and management[J]. Curr Opin Infect Dis, 2010, 23:332-339.

(收稿日期:2019-04-09)

稿件查询专线 (023)86592565 外联发行 (023)86592257(传真)

《中国药业》杂志第九届编辑委员会 组成人员名单

名 誉 顾 问：戴庆骏 金同珍 于明德 赵晓鸣 白慧良

顾 问：齐谋甲 樊代明 刘昌孝

主 任 委 员：周隆海

副主任委员：赵 勇 胡 欣 王晓波 史录文 吕迁洲 高 申 蒋学华
邵 蓉 缪丽燕 童荣生 张伶俐 林能明 张晓坚 苏乐群
陈勇川 张 蓉 李 健 绳金房 封卫毅 吴建龙 赵春景
黄富宏 徐维平 汤 华

名 誉 主 编：张鹤镛

主 编：刘 斌

执 行 主 编：郭 澄 夏培元 文爱东 徐 珽

副 主 编：赵志刚 葛卫红 邱 峰 赵荣生 张 健 王婧雯 赖伟华
周本杰 卞晓岚 刘松青 叶 云 陈剑鸿 蓝 柯 王 凌
枉 前 王永庆

资 深 编 委

黄仲义 杨世民 屈 建 王永林 刘玉珍 杨继章 魏润新

常 务 编 委（排名不分先后）

封宇飞 曹俊岭 刘丽宏 孙 艳 李贻奎 林厚文 范国荣 原永芳
黄 瑾 何志高 卞 俊 陈万生 田 琳 伍俊妍 李运景 王立军
谢守霞 李 东 侯连兵 杨光义 梅全喜 丁少波 姚 毅 包健安

潘 杰	吕冬梅	朱 华	郭巧生	邵 华	夏 泉	陈 浩	石庆平
张抗怀	左 燕	赵培西	蔡 虎	金朝辉	龙恩武	于波涛	何 琴
饶友义	刘 福	唐志立	胡 明	谭 睿	蒲旭峰	姜卫东	孟德胜
张成志	钱 妍	贾运涛	赵 语	金蜀蓉	黄 恩	范治国	苑振亭
苍爱军	于 倩	马满玲	董 梅	李正翔	刘国强	董占军	焦红军
唐进法	赵 旭	张 伟	刘 东	黄 欣	沈承武	李明春	黄 萍
严 伟	罗文华	卓双塔	梁宁生	吴 晖	李勇军	邱晓春	陆远富
王玉和	武新安	于鲁海					

编 委 (排名不分先后)

金鹏飞	施 红	华国栋	范秀荣	司延斌	赵立波	安卓玲	闫素英
朱 曼	边佳明	赵冠人	伊博文	张 弨	张 波	郭振勇	任静恩
徐 峰	卜书红	翟 青	孙光春	王 卓	陶 霞	祝德秋	李 玲
马雅斌	毛士龙	邱 彦	马 国	唐 蕾	黄际薇	罗文基	黎小妍
徐玉红	黄红兵	刘 韬	张 雁	王春霞	王 勇	陈文瑛	蔡庆群
魏 理	王若伦	曾彩芳	严鹏科	梅清华	何艳玲	郭洁文	何光明
刘志承	钟希文	刘锐锋	莫国栋	王洪锐	龚善初	何瑞荣	黄卫娟
刘新宇	伍炜培	张晋萍	束雅春	许 静	苏 丹	陈 蓉	陈文林
谭才宏	陈伯华	杨广胜	伏东宁	钱春艳	陈仪生	陈 霞	窦志华
杨永美	王丽萍	张忠东	戚宝和	石爱平	许正新	张宜川	尹 萌
陈 平	沈志冲	徐婷娟	许杜鹃	秦 侃	王建青	汪永忠	王晓娟
邢 蓉	徐文科	商玉萍	蒋 磊	宋培光	齐腊梅	汪晓娟	郑绍莹
张 琰	彭丽蓉	石晓琳	刘 冬	黄剑林	杨晓莉	李 晔	王 玲
郑晓晖	赵 晔	吴少平	吴逢波	苏 娜	陈 力	程小宁	何 林
杨 勇	郑 琰	袁明勇	王 飞	冯文涛	叶永琴	何文富	李 根

林 勇	宿怀予	赵福兰	蒲强红	徐蜀远	范智波	顾 健	杨 敏
杜 彪	舒德忠	邹 泽	孙仁山	晋献春	张 安	郁 葱	卢来春
张惠静	陈晓红	李海波	李 霞	毛 庆	程辉跃	李天泉	石远平
武志昂	黄 哲	陈玉文	连桂玉	王晓楠	李 非	翟丽杰	齐建强
金 彦	谭全超	孙德春	王金有	刘惠军	李连茂	孙秀颖	张 弋
刘文生	王立新	王 莹	张 洁	王 忠	杨宏昕	郭小彬	张 勇
白在先	商庆辉	张永州	卢乙众	马培志	陈 楠	李君霞	冯 杰
张天栋	孔永红	谷华伟	王秀清	李 东	康文艺	方建国	贡雪芄
李 娟	宋红萍	龙 萍	王雨来	张 松	谈晚生	张 松	汪承松
王荣梅	荆凡波	吕宏宇	刘洪庆	纪宝平	王建平	谢升阳	李功华
徐颖颖	茹仁萍	周国儿	鄢连和	田伟强	何建中	何军邀	胡 英
庄 捷	刘澍楠	陈 岩	林向前	林志航	刘立民	王宏顺	黄振光
黄小鸥	陈晓宇	梁学政	吴洪文	孔树佳	汤 磊	张永萍	徐 剑
李 明	李 悦	邱 洪	王建军	焦海胜	葛 斌	张汝学	贾乐川
梁宏光	王艳平	田 杰	许大庆	赵生俊	沈 静	翁幼武	沈明达
周 华	邓新棠	王慧瑜					

青年编委（排名不分先后）

盛晓燕	陈文倩	卢金森	刘少波	徐 媛	马 莹	何镇安	吴 斌
占 美	蒋 倩	李 鹏	单雪峰	沈正泽	陈万一	刁俊林	杨丽杰
卢圆圆	汤 莹	魏安华	赵 维	杨 琳	刘 亭	郑 林	陈永正
李晓菲	韦灵玉	苏松柏	白 雪	徐福春			