

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.03.025

1 例头孢哌酮钠舒巴坦钠联用华法林诱发消化道出血分析

郭柳青¹, 罗敏¹, 徐珽^{1△}, 邓盛齐²

(1. 四川大学华西医院临床药学部, 四川 成都 610041; 2. 成都大学四川抗菌素工业研究所, 四川 成都 610052)
摘要:目的 为头孢哌酮钠舒巴坦钠联用华法林发生急性消化道出血患者的药学监护提供参考。方法 分析四川大学华西医院2019年2月收治的1例头孢哌酮钠舒巴坦钠联用华法林抗诱发消化道出血患者的临床资料, 结合临床药学专业知识, 对药物治疗方案、消化道出血机制、救治措施等进行分析。结果 该患者出现急性消化道出血后, 临床药师建议立即停用上述2种药物, 改用凝血酶、生长抑素和奥美拉唑以抑酸、止血、护胃; 并输注A型Rh阳性血浆及对症补液, 更换抗菌药物为哌拉西林钠他唑巴坦钠, 3d后病情稳定。结论 临床药师应加强对抗凝治疗患者联合用药的药学监护, 避免不良事件发生, 保障用药安全、合理。

关键词: 头孢哌酮钠舒巴坦钠; 华法林; 药物相互作用; 消化道出血; 药学监护

中图分类号: R95

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)03-0088-04

Gastrointestinal Bleeding Induced by Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium Combined with Warfarin: A Case Analysis

GUO Liuqing¹, LUO Min¹, XU Ting¹, DENG Shengqi²

(1. Department of Clinical Pharmacy, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041; 2. Sichuan Industrial Institute of Antibiotics of Chengdu University, Chengdu, Sichuan, China 610052)

Abstract: Objective To provide a reference for pharmaceutical care of patients with acute gastrointestinal bleeding induced by cefoperazone sodium and sulbactam sodium combined with warfarin. **Methods** The clinical data of a patient with gastrointestinal bleeding induced by cefoperazone sodium and sulbactam sodium combined with warfarin in West China Hospital of Sichuan University in February 2019 were analyzed. Combined with professional knowledge of clinical pharmacy, the drug treatment scheme, gastrointestinal bleeding mechanism and rescue measures were analyzed by a clinical pharmacist. **Results** Clinical pharmacists suggested that the above two drugs should be stopped immediately when found that the patient had acute gastrointestinal bleeding, and thrombin, somatostatin and omeprazole should be used to inhibit acid, stop bleeding and protect stomach; RhA positive blood and symptomatic rehydration should be infused, and piperacillin sodium and tazobactam sodium should be replaced. The patient's condition was stable after 3 d. **Conclusion** Clinical pharmacists should strengthen the pharmaceutical care of drug combination in patients receiving anticoagulant therapy to avoid adverse events, and ensure the safety and rationality of drug use.

Key words: cefoperazone sodium and sulbactam sodium; warfarin; drug-drug interactions; gastrointestinal bleeding; pharmaceutical care

华法林为口服抗凝剂, 用于防治血栓, 价格便宜, 服用方便, 是众多患者的优选, 但其治疗窗窄, 且药代动力学指标易受饮食、合用药物、疾病状态等影响, 治疗个体化强, 需时常监护凝血指标。在此收集中国知网数据库的

第一作者: 郭柳青, 女, 硕士研究生, 药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)1042643561@qq.com。

△通信作者: 徐珽, 男, 博士研究生, 主任药师, 研究方向为临床药学与循证药学, (电子信箱)tingx2009@163.com。

- [16] CHAI - ADISAKSOPHA C, HILLIS C, ISAYAMA T, et al. Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Journal of Thrombosis & Haemostasis, 2015, 13(11): 2012-2020.
- [17] RAY WA, CHUNG CP, MURRAY KT, et al. Association of oral anticoagulants and proton pump inhibitor cotherapy with hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding[J]. JAMA, 2018, 320(21): 2221-2230.
- [18] REDDY VY, HOLMES D, DOSHI SK, et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman

Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT - AF) clinical trial and the continued access Registry[J]. Circulation, 2011, 123(4): 417-424.

- [19] HOLMES DR, KAR S, PRICE MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(1): 1-12.

- [20] TURAGAM MK, VELAGAPUDI P, KAR S, et al. Cardiovascular Therapies Targeting Left Atrial Appendage[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2018, 72(4): 448-463.

(收稿日期: 2020-04-03; 修回日期: 2020-08-09)

相关研究,分析华法林抗凝患者使用头孢哌酮钠舒巴坦钠抗感染治疗后引发的消化道出血严重不良反应案例,结合临床实践,探讨开展药学监护的意义,为临床医师及临床药师提供警示及参考,促进合理用药。现报道如下。

1 临床资料

患者,男,51岁,身高158 cm,起病隐匿,病情反复,因2019年1月29日于某医院行二尖瓣置换+三尖瓣成形+射频消融术后抗感染治疗,突发少尿,肝肾功能异常,2019年2月7日收入四川大学华西医院急诊科,病情稳定,3月3日转入心内科。入院诊断为风湿性心脏病术后,心房纤颤,心功能IV级,肺部感染。予冻干重组人脑利钠肽改善心功能,多索茶碱葡萄糖注射液解除气道痉挛,加强祛痰,华法林抗凝治疗。痰培养结果为铜绿假单胞菌阳性,鲍曼不动杆菌阳性,予头孢哌酮钠舒巴坦钠3 g静脉滴注,每12 h 1次抗感染治疗。

3月6日复查,国际标准化比值(INR)为2.58,将华法林用量由1.25 mg调整至0.625 mg。2019年3月7日再次复查INR为2.56。3月10日(INR为4.41)8:30突发大咯血(约300 mL),立即给予口服凝血酶1000 U,持续泵入生长抑素6 mg及艾司奥美拉唑钠80 mg后,再次呕血(约300 mL),急行内镜检查及止血。急诊胃镜示“食管下段黏膜活动性出血,贲门撕裂伤?”胃镜下止血术后转入冠心病监护治疗病房(CCU)。予艾司奥美拉唑钠80 mg、生长抑素6 mg抑酸、止血、护胃,输注A型RH阳性去白细胞悬浮红细胞、A型Rh阳性悬浮红细胞各1.5 U, A型Rh阳性血浆400 mL及对症补液,更换抗菌药物哌拉西林钠他唑巴坦钠4.5 g(静脉滴注,每8 h 1次)抗感染,患者生命体征平稳。2019年3月13日,病情稳定后转入普通病房,未再出现呕血、便血,血色素稳定。3月3日至3月11日,患者的凝血及肝肾功能指标平稳,故凝血异常可排除肝肾功能影响。详见表1。其中,INR参考范围0.88~1.15;凝血酶原时间(PT)参考范围9.6~12.8 s;天门冬氨酸氨基转移酶(AST)参考范围<40 U/L;丙氨酸氨基转移酶(ALT)参考范围

<50 U/L;总胆红素(TBiL)参考范围5~28 μmol/L;直接胆红素(DBiL)参考范围<8.8 μmol/L;肌酐(Cr)参考范围53.0~140.0 μmol/L;估算肾小球滤过率(eGFR)参考范围56~122 mL/(min·1.73 m²)。

2 讨论

2.1 不良反应

该患者在合用华法林与头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗的第7天出现消化道出血,存在合理的时间先后顺序,符合头孢哌酮钠舒巴坦钠和华法林已知的不良反应类型;内行胃镜找到明确的出血点,停止合用2种药物后未再出血,且此次消化道出血不能用疾病进展来解释,故临床药师建议停止联用头孢哌酮钠舒巴坦钠和华法林。根据国家药品不良反应监测中心的卫生部评定法^[1],临床药师分析此患者发生消化道出血与头孢哌酮钠舒巴坦钠、华法林合用的相关性判定为“很可能”。

2.2 诱发出血机制

头孢哌酮钠舒巴坦钠为复方制剂,舒巴坦为广谱酶抑制剂,具有较弱的抗菌活性,对金黄色葡萄球菌及多数阴性杆菌产生的β-内酰胺酶具有强大的不可逆抑制作用;头孢哌酮为第3代头孢菌素,主要通过抑制细菌细胞壁的合成而起杀菌作用,对β-内酰胺酶的稳定性较差。两者联用,不仅对阴性杆菌显示出明显的协同抗菌活性,抗菌作用是单用头孢哌酮钠的4倍,且可保护头孢哌酮钠不受β-内酰胺酶水解。影响凝血机制的原因可能有^[2]:1)第3代头孢菌素类药物分子中有四氮唑硫甲基(NM₄T)侧链,该基团与谷氨酸分子结构相似,在肝脏微粒体中与维生素K竞争性结合γ-谷氨酰羧化酶,使依赖维生素K的凝血因子生成障碍,合成大量无活性的维生素K缺乏诱导蛋白^[3]。2)肠杆菌对第3代头孢菌素类药物极为敏感,受到抑制可直接导致维生素K生成减少,还能与体内的维生素K作用增加消耗,共同引起维生素K的缺乏,引起凝血机制障碍导致出血。3)第3代头孢菌素类药物成为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和功能下降,影

表1 患者用药期间凝血指标及肝肾功能指标检测结果

Tab. 1 Detection results of coagulation indexes and liver and kidney function indexes during medication

指标	3月3日	3月4日	3月5日	3月7日	3月9日	3月10日	3月11日
INR	2.48↑	1.98↑	2.58↑	2.56↑	2.91↑	4.41↑	2.00↑
PT(s)	26.6↑	21.6↑	27.6↑	27.8↑	30.7↑	46.5↑	21.8↑
AST(U/L)	39	-	33	-	31	-	-
ALT(U/L)	5	-	5	-	7	-	-
TBiL(μmol/L)	44.9↑	-	37.1↑	-	27.2	-	-
DBiL(μmol/L)	44.3↑	-	36.1↑	-	26.1↑	-	-
Cr(μmol/L)	119.0	-	132.0	135.0	128.0	-	-
eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]	60.57	-	53.43↓	52.00↓	55.46↓	-	-

响凝血机制。4)可能导致微循环血管壁通透性升高,血液通过扩大的内皮细胞间隙和受损的血管基底膜,漏出到血管外造成漏出性出血。5)头孢菌素类抗菌药物可能使黏膜上皮的前列腺素合成减少,导致黏膜屏障功能下降、黏膜功能损害,引起出血。

华法林以 R -和 S -对映体的外消旋混合物形式给药。 S -华法林的效力比 R -华法林高 2~5 倍,且几乎完全被肝脏中的细胞色素 P450 2C9(CYP2C9)酶代谢,主要通过抑制维生素 K 环氧化物还原酶复合体 1 和阻断维生素 K 还原的再生而起到抗凝作用^[4]。天然维生素 K 为脂溶性维生素,包括维生素 K_1 和维生素 K_2 ,均为 2-甲基-1,4-萘醌的衍生物。维生素 K_1 主要存在于绿叶植物中,在肠道经淋巴系统吸收;维生素 K_2 由某些肠道细菌合成,被动扩散吸收^[5]。因维生素 K 广泛存在于动植物中,且肠道中的细菌也可合成,生理状态下肝脏等有一定储存,一般不易缺乏,故成人严重维生素 K 依赖性凝血因子缺乏症少见^[5]。

可见,华法林干扰维生素 K 的自身合成,头孢哌酮钠舒巴坦钠一方面影响肠道维生素 K 生成,另一方面与体内现有的维生素 K 竞争性结合 γ -谷氨酰羧化酶,致凝血因子 II, VII, IX, X 缺乏^[6]。两者合用会影响维生素 K 的吸收,自身合成循环,致维生素 K 体内含量降低,又干扰正常凝血因子的生成,使凝血功能障碍加剧,增加出血风险。

2.3 消化道出血治疗方案

根据《华法林抗凝治疗的中国专家共识(2012)》,不论 INR 多大,发生严重出血都应立即停用华法林,肌肉注射维生素 K_1 5 mg,输注新鲜冰冻血浆、凝血酶原浓缩物或重组凝血因子 VIIa,随时监测 INR。病情稳定后需重新评估应用华法林治疗的必要性。

此病例的应急处理为立即停用头孢哌酮钠舒巴坦钠和华法林,给予口服凝血酶 1 000 U,持续泵入生长抑素 6 mg 及艾司奥美拉唑钠 80 mg 止血,肌肉注射维生素 K_1 5 mg,输注 A 型 Rh 阳性去白细胞悬浮红细胞、A 型 Rh 阳性悬浮红细胞各 1.5 U 及 A 型 Rh 阳性血浆 400 mL 预防贫血,补充液体。在内镜确定出血来源为消化道后,继续予质子泵抑制剂(PPI)抑酸护胃,并更换抗感染药物为哌拉西林钠他唑巴坦钠(2:1, m/m),待消化道疾病愈合后,重新评估,根据病情再实施抗凝治疗。

分析该患者自风湿性心脏病术后,因肝肾功能异常,肺部感染伴心力衰竭加重,住院治疗 1+个月,进食较少,导致维生素 K 摄入不足。头孢哌酮钠舒巴坦钠对肠道维生素 K 吸收的抑制及对正常凝血因子生成的竞争性干扰,增强了华法林的抗凝作用,导致凝血功能障碍,剧烈呕吐导致食管与胃贲门连接处黏膜和黏膜下层

纵行撕裂,引起上消化道出血。立即停用可疑药物,予相应止血和补血等对症治疗措施是合理的。

2.4 近 10 年头孢哌酮钠舒巴坦钠致出血文献检索

在中国知网数据库以“头孢哌酮”“出血”为关键词,检索出 2009 年至 2019 年共 18 篇(22 例)头孢哌酮造成凝血异常的有效个案报道文献。患者平均年龄 67 岁,头孢哌酮平均日剂量 5.41 g,出现凝血异常不良反应平均用药时间为 8.41 d,平均总剂量为 47.8 g;临床表现主要为口腔黏膜出血(2 例),鼻腔出血(1 例),血尿(7 例),黑便(4 例),皮肤瘀斑(6 例),呕血(1 例),咯血(2 例),生殖道出血(2 例)。可见,使用头孢哌酮发生凝血障碍的以老年患者居多,五官、皮肤、消化道、泌尿道、生殖道均有出血现象。故建议重点监护使用头孢哌酮钠舒巴坦钠抗感染的老年患者的凝血指标。

在中国知网数据库以“头孢哌酮”“华法林”为关键词,检索到 2013 年至 2017 年的 4 篇两者相互作用的药理学监护报道文献。2013 年,蔡惠惠等^[7]报道了 1 例 74 岁老年女性患者,在华法林和头孢哌酮钠舒巴坦钠合用的第 9 天,突发神志不清伴呕吐胃内容物,颅内 CT 提示右侧颞叶出血。2015 年,孔薇等^[8]报道了 1 例 79 岁老年男性患者,在两药联用的第 14 天,出现痰中带血,并伴肉眼血尿。这 2 例均为老年患者,联合用药时间较长,在出现凝血障碍后,都立即停用华法林,更换对凝血机制影响小的抗菌药物治疗感染,给予维生素 K_1 注射液 10 mg,以促进体内正常凝血因子合成,病情好转后重新评估抗凝方案。值得注意的是,临床药师对初始药物治疗方案进行干预,及时调整华法林剂量,更换抗菌药物,监护 INR 及对华法林抗凝患者的日常饮食进行科学宣教,避免了凝血障碍发生^[9-10]。

2.5 小结

该患者出现急性消化道出血的原因:1)51 岁,年龄偏高,风湿性心脏病术后一般情况较差,入院即存在肾功能异常,且纳差,营养状况不佳、肠道菌群紊乱等问题导致维生素 K 缺乏,进而影响凝血功能^[11];2)华法林钠片抗凝,头孢哌酮舒巴坦钠(2:1, m/m)抗感染治疗,合并使用增加出血风险,进一步降低了体内还原态维生素 K 的浓度,减少了正常凝血因子的生成,阻碍凝血进程。

综上所述,建议临床使用头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗感染时要熟悉其对凝血机制的影响,应仔细了解患者的感染情况,尽早明确感染部位与致病菌,有针对性地慎重选择抗菌药物。重点了解患者使用抗凝药物和抗血小板药物的用药史,同时应在使用头孢哌酮钠舒巴坦钠后及时、动态地监测凝血指标变化,以及时发现出血倾向与临床表现,预防致死性出血事件的发生。如果出现指