

中图分类号: R969.3; R978.1

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2025)18-0134-06

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.18.028



头孢哌酮钠舒巴坦钠致出血 1 例并文献分析*

耿娜, 王鹏, 刘博宇, 黄琳[△]

(北京大学人民医院, 北京 100044)

摘要:目的 探讨头孢哌酮钠舒巴坦钠致出血的临床特征及防治策略。方法 回顾性收集医院 1 例使用头孢哌酮钠舒巴坦钠后出血患者的临床资料(含治疗经过及药师的药学监护过程), 总结其诊治经验。系统检索 PubMed、中国生物医学文献服务系统、中国知网及万方数据库自建库至 2023 年 6 月 9 日该药致出血的相关文献并分析。结果 收治的患者诊断为室性心动过速伴肺炎, 予头孢哌酮钠舒巴坦钠注射液抗感染治疗; 用药 5 d 后出现便潜血阳性, 10 d 后胸腔积液颜色加深, 复查凝血功能异常(凝血酶原时间 88.3 s、活化部分凝血活酶时间 53 s); 药师建议停药并予维生素 K₁ 肌肉注射, 凝血指标逐渐恢复正常。检索出 27 篇相关文献, 共 30 例患者, 男女各 15 例; 平均年龄(70.7 ± 16.5)岁; 8 例伴心脑血管、肿瘤和肝肾功能不全等疾病。平均用药 1 周后发生凝血功能障碍和出血。结论 头孢哌酮钠舒巴坦钠相关出血多发生于用药 1 周内, 停药或对症治疗后可恢复正常。对于具有出血危险因素的患者, 应密切观察其体征, 并监测凝血功能, 出现异常时立即停药并补充维生素 K₁。

关键词: 头孢哌酮钠舒巴坦钠; 凝血功能障碍; 出血; 药品不良反应; 文献分析

One Case of Bleeding Caused by Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium and Literature Analysis

GENG Na, WANG Peng, LIU Boyu, HUANG Lin

(Peking University People's Hospital, Beijing, China 100044)

Abstract: Objective To investigate the clinical features and prevention strategies of bleeding caused by cefoperazone sodium and sulbactam sodium. **Methods** The clinical data (including the treatment process and pharmacist's pharmaceutical care) of a patient with bleeding after using cefoperazone sodium and sulbactam sodium in the hospital were retrospectively collected, and the experience of diagnosis and treatment was summarized. The databases of PubMed, SinoMed, CNKI and WanFang were systematically searched for relevant literatures on bleeding caused by this drug from the establishment of the database to June 9, 2023 and analyzed. **Results** This patient was diagnosed as ventricular tachycardia with pneumonia, and treated with Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium for Injection for anti-infection. After 5 d of treatment, fecal occult blood was positive. After 10 d of treatment, the color of pleural effusion deepened, and the re-examination showed that the patient's coagulation function was abnormal (prothrombin time was 88.3 s, activated partial thromboplastin time was 53 s). The pharmacist suggested stopping the drug and administering vitamin K₁ via intramuscularly, and the coagulation index gradually returned to normal. A total of 27 related literatures were retrieved, with a total of 30 patients, 15 males and 15 females. The mean age was (70.7 ± 6.5) years. Among them 8 cases were accompanied by cardiovascular and cerebrovascular diseases, tumors, liver and kidney dysfunction and other diseases. Coagulation dysfunction and bleeding occurred on mean one week after drug administration. **Conclusion** Bleeding related to cefoperazone sodium and sulbactam sodium mostly occurred within one week of administration, and the symptom returned to normal after drug withdrawal or symptomatic treatment. For patients with bleeding risk factors, their signs should be closely observed, and the coagulation function should be monitored and the drug should be stopped immediately and vitamin K₁ should be supplemented when abnormal symptoms appear.

Key words: cefoperazone sodium and sulbactam sodium; coagulation dysfunction; bleeding; adverse drug reaction; literature analysis

头孢哌酮钠舒巴坦钠为广谱抗生素, 临床广泛用于中重度感染的治疗^[1-4]。头孢哌酮为第 3 代抗生素, 可抑制细菌细胞壁的合成; 舒巴坦为 β-内酰胺酶抑制剂, 本身抑菌作用较弱。二者联用可增强头孢哌酮抵抗

多种 β-内酰胺酶降解的能力及抗菌活性。该药可能的不良反应包括过敏性血管炎和低钠血症^[5], 以及凝血功能障碍和出血等^[6]。本研究中对 1 例头孢哌酮钠舒巴坦钠诱发凝血功能异常的临床病例进行分析, 并结合国

*基金项目: 中国药品监督管理研究会立项课题项目[药监研[2021]043号]。

第一作者: 耿娜, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学与药物综合评价, (电子信箱)tj_gengna@126.com。

[△]通信作者: 黄琳, 女, 博士, 主任药师, 副教授, 研究方向为药物基因组学、治疗药物监测与药物个体化应用, (电子信箱)huanglin@pkuph.edu.cn。

内外既往相关报道,分析凝血异常和出血不良反应的影响因素,为其合理应用提供参考。现报道如下。

1 临床资料

患者,男,79岁,因“活动后心悸4年余,加重2天”于2022年4月8日入院。4年前诊断为“室性心动过速”后放置植入型心律转复除颤器(ICD)。1年前出现心悸难耐、胸闷、气短、大汗,每月发作1次,随后发作频率加剧。入院2 d前无诱因突发心悸,无胸痛、胸闷、气短,无头晕、黑矇、意识丧失。胸部正位X线摄片示起搏器术后,双肺纹理增重,双肺炎症可能,双侧胸膜增厚或胸腔积液可能,心影增大。白细胞计数(WBC)升高($11.73 \times 10^9/L$),考虑肺炎可能,给予注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠1.5 g(每支含头孢哌酮1.0 g、舒巴坦0.5 g)静脉滴注、12 h 1次(q12 h)抗感染。

入院体格检查示,体温36.7℃,脉搏130次/分,呼吸频率18次/分,血压100/64 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),神清,双肺呼吸音粗,可闻及湿罗音。心界扩大,心律不齐。各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音,双下肢无水肿。心电图示室性心动过速。予盐酸胺碘酮片200 mg口服、每日3次(tid)。此外,患者入院当日口服氯化钾缓释片1 g(tid)调节电解质紊乱,螺内酯片20 mg、每日2次(bid)利尿,匹伐他汀钙片2 mg、每晚1次(qn)改善冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)预后。该患者既往心肌梗死已5年余,未行血运重建,有心房颤动、心房扑动病史,有酒精过敏史。

入院诊断:室性心动过速;ICD植入术后;冠心病;陈旧性心肌梗死;心界扩大;心房颤动;纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级Ⅲ级,胸腔积液,肺部感染。

治疗经过:4月8日晚患者突发胸闷,胸痛,心电监护示室性心动过速,心率150次/min,血压63/35 mmHg,予去甲肾上腺素0.06 μg/(kg·min)泵入,吸氧,床旁ICD程控,行电复律转复为房颤心律后予甲苯磺酸艾多沙班片30 mg、每日1次(qd)抗凝。4月9日患者排便困难并出现平躺胸闷、憋喘症状,听诊双肺闻及干湿性罗音。B型钠尿肽1407 pg/mL,高敏肌钙蛋白I 103.4 pg/mL,肌酸激酶同工酶MB亚型2.3 ng/mL,肌红蛋白59.4 ng/mL,考虑急性左心衰竭。予托拉塞米注射液10 mg静脉滴注,呋塞米片20 mg口服(qd)利尿。4月12日,便潜血阳性,凝血酶原时间(PT)24.6 s,活化部分凝血活酶时间(APTT)41.7 s,血红蛋白(Hb)含量轻度降低(123 g/L)。4月17日,胸腔引流管内胸腔积液颜色加深,PT 88.3 s,APTT 53 s。停用甲苯磺酸艾多沙班片和注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠,予维生素K₁注射液10 mg肌肉注射后,凝血功能逐渐恢复。4月20日,PT 14.2 s,APTT 38.7 s, Hb含量恢复至正常范围内(130 g/L)。停药后未给予其

他抗生素治疗,WBC $8.8 \times 10^9/L$ 。

2 文献回顾

通过医院信息系统调取电子病历,经药师梳理后整理成病例报告。以“头孢哌酮钠舒巴坦钠”“舒普深”“凝血功能”“出血”为中文检索词,以“cefoperazone sodium and sulbactam sodium”“coagulation disorder”“bleeding”为英文检索词,分别检索中国知网、万方、中国生物医学文献服务系统(Sinomed)和PubMed数据库(建库起至2023年6月9日),收集报道头孢哌酮钠舒巴坦钠相关凝血功能异常的病例报道类的文献。纳入文献27篇^[5,7-32],涉及患者30例,男15例,女15例;年龄22~96岁,平均(70.7±16.54)岁。患者临床资料见表1(iv为静脉注射,im为肌肉注射,ivgtt为静脉滴注,ih为皮下注射)。纳入文献中,除感染类疾病外,16例患者合并4种及以上疾病。20例患者合并心血管疾病,包括高血压、高脂血症、冠心病、心功能不全、心房颤动、心房扑动、窦性心动过缓、高血压性心脏病、肺源性心脏病等;其中,合并肾功能不全11例,心功能不全6例,肿瘤5例(包括膀胱癌、胃癌、肺腺癌、胆管癌),肝功能不全2例,原发性胆汁性肝硬化(代偿期)1例,低蛋白血症3例,其他合并疾病包括糖尿病、脑卒中、腔隙性脑梗死。

使用头孢哌酮钠舒巴坦钠发生相关出血或凝血功能异常的中位时间为(7±3.95)d。使用日剂量为9 g/d,6 g/d及≤4.5 g/d分别有9例、10例、11例。除PT、INR、APTT异常外,17例报道出血情况,包括胃肠道出血、皮肤淤斑、鼻衄、血尿或尿潜血。患者停药后对症治疗或仅停药,均好转,无死亡病例。

13例病例报道合并使用抗血小板、抗凝及活血化瘀中成药,包括低分子肝素、新型口服抗凝药(NO-ACs)、阿司匹林、氯吡格雷、丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射液、血必净注射液、血栓通注射液和丹红注射液等。

3 讨论

3.1 不良反应的相关性评价

房颤在心衰患者中较常见,常导致心衰恶化。反之,房颤也会增加心衰的风险,二者常同时存在,且相互促进^[33]。该患者电复律后转为房颤心律,伴急性左心衰。出现凝血功能异常应考虑和肝脏功能及造血功能相关因素,肝酶指标未见明显异常(丙氨酸氨基转移酶48 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶23 U/L)。无病理性因素影响肝脏功能,基本排除疾病本身因素的影响。

患者同时口服甲苯磺酸艾多沙班片和盐酸胺碘酮片。艾多沙班是P-糖蛋白(P-gp)的底物,胺碘酮为中等强度P-gp抑制剂,可减少药物清除,增加P-gp底物的浓度。二者联用时可发生相互作用,升高艾多沙班的血药浓度。本例患者使用艾多沙班30 mg/d,结合其

表 1 30 例凝血功能障碍患者主要临床资料
Tab. 1 Main clinical data of 30 patients with coagulation dysfunction

序号	性别	年龄 (岁)	合并症	头孢哌酮钠	凝血功能	用药后凝血指标	出血情况	临床干预及转归
				舒巴坦钠日 用量(g)	异常发生 时间(d)			
1 ^[5]	女	87	肾功能不全	9	8	PT 80 s, APTT 57.1 s, INR 7.9	腹痛, 呕吐咖啡液体	停药, 加用维生素K ₁ 40 mg; 恢复
2 ^[7]	男	51	社区获得性肺炎; 脑出血术后; 轻微低蛋白血症	4	13	PT 100 s, APTT 89.3 s, INR 10.93	便潜血 4+, 胃管回抽鲜红色, 血色浓痰	予维生素K ₁ 10 mg q12 h iv, 新鲜冰冻血浆 800 mL; 恢复
3 ^[8]	男	96	重症肺炎(Ⅱ型呼吸衰竭); 气管切开后; 感染性休克; 心肌损害; 肝功能不全; 高血压; 膀胱癌	9	14	PT 65.9 s, APTT 54.7 s, INR 6.04	无	停药; 恢复
4 ^[8]	女	60	慢性阻塞性肺疾病急性加重(Ⅱ型呼吸衰竭); 慢性肺源性心脏病(心功能Ⅲ级); 支气管扩张伴感染; 脂肪肝; 白细胞减少; 低钾血症	9	5	PT 24.7 s, APTT 44.1 s, INR 2.2	无	停药; 恢复
5 ^[8]	女	77	哮喘; 冠心病(心功能Ⅲ级); 右肺占位性病变; 窦性心动过缓; 慢性肾脏病 3b 期; 双肾动脉狭窄; 慢性肾脏病贫血; 高血压 3 级(很高危); 2 型糖尿病; 腔隙性脑梗死; 痛风	6	5	PT 72 s, APTT 46.6 s, INR 6.62	无	停药, 维生素K ₁ ; 恢复
6 ^[9]	男	81	骨关节炎; 结核性脊柱炎; 肿瘤	6	6	PT 68.1 s, APTT 38.5 s, INR 6.73, PTA 12%	无	停药, 紧急给予输病毒灭活血浆治疗; 恢复
7 ^[9]	女	85	左股骨颈骨折	6	12	PT 96.3 s, PTA 7%	无	停药, 静脉滴注冷沉淀血浆; 恢复
8 ^[10]	男	56	重症肺炎; 急性肾衰竭; 肝功能不全; 低蛋白血症; 急性胰腺炎; 血糖异常; 低钠血症、低钙血症; 阵发性房颤	6	9	PT 36.9 s, APTT 36.5 s, INR 3.36	咯血和鼻蛆	停药; 恢复
9 ^[11]	男	76	原发性胆汁性肝硬化失代偿期; 腹腔积液; 胆囊结石伴急性胆囊炎	9	4	PT 38.9 s	穿刺针处瘀斑	停药, 血浆 200 mL ivgtt, 维生素K ₁ 10 mg im qd; 恢复
10 ^[12]	男	71	肺部感染; 慢性肾脏病 5 期; 腹膜透析状态; 急性左心衰; 冠心病; 高血压 3 级(极高危); 2 型糖尿病	4	16	PT 86.9 s, INR 7.38	黑便	停药, 维生素K ₁ 注射液 20 mg im; 恢复
11 ^[13]	女	22	胃癌术后姑息化疗; 腹腔转移; 胆囊结石(不伴胆囊炎)	6	10	PT 53.1 s, APTT 47.7 s		停药, 新鲜冰冻血浆 200 mL ivgtt; 恢复
12 ^[14]	男	80	慢性阻塞性肺疾病伴急性加重; Ⅱ型呼吸衰竭; 肺源性心脏病; 高血压; 冠心病; 心梗支架术后; 房颤; 腔隙性脑梗死; 慢性肾脏病 4 期	3	8	PT 124.5 s, APTT 16.2 s, INR 11.28	尿隐血 3+	停药, 维生素K ₁ 10 mg im bid; 静脉滴注血浆 450 mL; 恢复
13 ^[15]	男	78	肺部感染; 冠心病; 心衰	9	6	PT 61.6 s, APTT 30.7 s, TT 14.7 s, Fib 5.7 g/L, INR 5.44	抽血穿刺部位可见散在瘀斑	停药, 维生素K ₁ 10 mg im q12 h, 新鲜冰冻血浆 400 mL ivgtt; 恢复
14 ^[16]	女	69	肺部感染; 糖尿病伴酮症酸中毒; 冠心病急性心肌梗死; 心功能不全; 肾功能不全; 高血压	6	5	PT 147.9 s, INR 14.46	尿色暗红尿常规隐血试验 3+, 镜检红细胞 2+	停药, 维生素K ₁ 20 mg ivgtt; 恢复
15 ^[17]	男	83	肺部感染; 肾功能不全; 前列腺增生症; 高血压 3 级(极高危); 脑梗死后遗症	3	8	PT 20.60 s	无	停药; 恢复
16 ^[18]	女	31	急性胰腺炎; 高脂血症	6	7	PT 75.6 s, APTT 55.8 s, PTA 7%, Fib 4.6 g/L, INR 6.33	无	停药, 同型新鲜冰冻血浆 200 mL ivgtt, 维生素K ₁ 20 mg im qd; 恢复
17 ^[19]	女	73	社区获得性肺炎; 高血压 3 级(极高危); 2 型糖尿病	9	4	PT 17 s, APTT 51.80 s, INR 1.32	便隐血阳性	停药, 维生素K ₁ 10 mg im, 奥美拉唑 40 mg iv qd; 恢复
18 ^[20]	男	77	慢性阻塞性肺疾病急性加重期	9	13	PT 28.7 s, INR 2.67	胸前出现瘀斑	停药, 维生素K ₁ 20 mg qd; 恢复
19 ^[21]	男	49	右肺腺癌并纵隔淋巴结, 右侧胸膜、左肾上腺、骨多发转移; 慢性疼痛	6	5	PT 80.5 s, APTT 70.1 s, INR 7.14	呕吐物中伴有凝血块和部分鲜血	停药, 维生素K ₁ 注射液 10 mg ih; 恢复
20 ^[22]	女	68	肺部感染; 胸腔积液; 泌尿系感染; 冠心病; 室性早搏; 心功能不全(心功能Ⅲ级); 2 型糖尿病; 糖尿病肾病; 脑梗死后遗症	9	4	PT 67.8 s, APTT 34.4 s	无	维生素K 10 mg iv, 血浆 200 mL ivgtt; 恢复
21 ^[23]	女	72	肝门部胆管癌; 骨转移; 大网膜转移; 经皮肝穿胆道引流术后; 高血压病 3 级(极高危); 胆系感染	6	5	PT 56.4 s, PTA 13%, APTT 61.1 s, INR 6.20		停药, 维生素K 10 mg im qd; 恢复
22 ^[24]	女	55	高血压 3 级(极高危); 脑出血	9	15	PT 52.6 s, APTT 58.9 s, INR 4.29 s, Fib 4.39 g/L	右大腿内侧及右上臂出现大片瘀血瘀斑	维生素K ₁ 注射剂 30 mg/d; 恢复
23 ^[25]	女	76	间质性肺疾病合并肺部感染; 高血压 3 级(极高危); 冠心病; 高脂血症; 慢性肾功能不全	4.5	7	PT 105.8 s, PTA 5.8%, APTT 49.7 s, INR 7.02, PLT 123 × 10 ⁹ /L	肉眼血尿, 瘀斑	停药, 新鲜冰冻血浆 200 mL ivgtt, 维生素K ₁ im; 恢复

续表 1 30 例凝血功能障碍患者主要临床资料
Continued Tab. 1 Main clinical data of 30 patients with coagulation dysfunction

序号	性别	年龄 (岁)	合并症	头孢哌酮钠	凝血功能	用药后凝血指标	出血情况	临床干预及转归
				舒巴坦钠日 用量(g)	异常发生 时间(d)			
24 ^[26]	男	71	糖尿病;糖尿病肾病V期;高血压2级(极高危);乙型肝炎硬化 (失代偿期);病毒性肝炎(慢性,乙型);肺炎;隐性梅毒	3	16	PT 70 s, APTT 42 s		停药,维生素K ₁ 10 mg/d;恢复
25 ^[27]	男	74	帕金森综合征;脑梗死;高血压2级(极高危)	4.5	5	PT 16 s, APTT 41.2 s	血尿	停药,维生素K ₁ 20 mg im;恢复
26 ^[28]	女	67	社区获得性肺炎	6	4	PT 24 s	黑便,胃内镜检查:胃底及 贲门部黏膜出血	注射用蛇毒血凝酶0.5 kU iv,同时0.5 kU im qd; 维生素K ₁ 注射液10 mg iv bid;法莫替丁注射液 20 mg,加5%葡萄糖注射液250 mL ivgtt bid;云南 白药胶囊0.25 g,每次2粒,每日4次
27 ^[29]	男	88	肺部感染;泌尿系统感染;陈旧性脑梗死;中重度营养不 良;低蛋白血症;贫血;血小板减少	4	7	PT 41 s, PTA 17%, APTT 40.1 s, TT 17.8 s, INR 3.19	无	新鲜冰冻血浆200 mL ivgtt,维生素K 10 mg im; 恢复
28 ^[30]	女	76	间质性肺疾病并肺部感染;冠心病;心功能不全(心功能IV级); 高血压3级(极高危);慢性肾功能不全(尿毒症期)	4.5	4	PT 58.4 s, PTA 13%, APTT 38.5 s, TT 15.5 s, INR 3.83	肉眼血尿,呕吐物有鲜血	停药,鲜冰冻血浆400 mL ivgtt;维生素K ₁ 10 mg im bid;恢复
29 ^[31]	女	80	社区获得性肺炎;高血压性心脏病;2型糖尿病	3	13	WBC 19.2×10 ⁹ /L, Hb 70.4/L, RBC 1.8×10 ¹² /L	黑便	口服云南白药,维生素K iv,注射用血凝酶 1 kU iv tid,冰冻血浆 ivgtt,补充血容量; 恢复
30 ^[32]	男	92	左下肺炎;冠心病;心律失常;心房扑动;老年痴呆	2	8	PT 32.5 s, APTT 66.7 s, PLT 110×10 ⁹ /L, INR 2.54	眼睑及针刺部位出现皮 下瘀血斑	停药;恢复

高龄,抗凝治疗剂量已减半。ENGAGE AF – TIMI 48 trail 亚组研究^[34]显示,胺碘酮均会显著升高艾多沙班血药浓度(30 mg/d 和 60 mg/d)。有研究报道,胺碘酮联合 NOACs 可能增加患者的出血风险^[35],因此不排除胺碘酮与艾多沙班相互作用导致的出血。相关文献指出,Xa 因子抑制剂导致出血时应停药,考虑使用逆转药,如 Andexanet alfa (国内尚未上市)。已有报道头孢哌酮等头孢菌素类抗菌药物可引起维生素 K 缺乏,导致凝血功能异常^[36-37]。本例患者出血后,立即停用艾多沙班和头孢哌酮钠舒巴坦钠,并予维生素 K₁,纠正凝血功能,症状改善,无复发。因此判断凝血功能障碍和出血与使用头孢哌酮钠舒巴坦钠导致维生素 K 缺乏相关。

高龄是导致凝血功能障碍的独立危险因素^[38]。本例患者使用常规剂量,结合其高龄状态,药物基础代谢和排泄能力均降低,体内药物易于蓄积;且合并使用抗凝药物,出血风险较高。本例患者应用头孢哌酮钠舒巴坦钠后血清白蛋白较低(28.7 g/L),头孢哌酮的蛋白结合率较高(67%~88%)。血清白蛋白降低时会导致游离药物浓度相对升高,低蛋白血症也是诱发头孢哌酮钠舒巴坦钠凝血障碍的危险因素^[38]。

3.2 头孢哌酮钠舒巴坦钠诱发出血的机制

头孢哌酮钠舒巴坦钠抗菌谱广、杀菌力强及适应证多。头孢哌酮导致凝血功能异常其机制尚不明确,主要包括头孢哌酮结构中 3 号位有 *n*-甲基噻唑侧链(NMTT),与维生素 K 竞争性结合 γ -谷氨酰羧肽酶,导

致维生素 K 合成障碍及谷氨酸合成障碍^[39];清除胃肠道细菌影响维生素 K 的吸收,直接抑制维生素 K 依赖性凝血;此外,某些肠道菌群会生成维生素 K^[40-41],肠道菌群减少和改变可能会使维生素 K 减少,引起维生素 K 缺乏。维生素 K 是凝血因子 II、VII、IX、X 及蛋白 C 和蛋白 S 合成时所需辅助因子,还参与谷氨酸转化为 γ -羧基谷氨酸残基以形成凝血酶原的途径。体内维生素 K 缺乏或存在维生素 K 拮抗剂时,可造成上述因子及蛋白含量减少,导致凝血功能障碍^[40]。抗菌药物的治疗降低了肠道微生物群的整体多样性,抑制肠道菌群,使维生素 K 合成障碍,进一步导致维生素 K 依赖的凝血因子生成减少^[42]。

3.3 病例文献分析的相关评价

头孢哌酮钠舒巴坦钠引起凝血功能异常的影响因素较多,包括年龄、肝肾功能不全、联合用药、剂量、疗程、营养等^[41]。在纳入的病例研究中发现,目前头孢哌酮钠舒巴坦钠导致出血的人群中多为老年人且合并多种基础疾病(以心脑血管疾病和肿瘤疾病为主)。心脑血管疾病患者常同时服用抗凝血药和抗血小板药,联合用药可能会诱发出血。同时使用抗血小板、抗凝药物和活血化瘀类中药等药物,应考虑这些药物对凝血功能的影响和增加出血风险的可能性,密切监测,及时停药。恶性肿瘤患者常伴营养摄入不足,白蛋白水平低则使游离的头孢哌酮钠舒巴坦钠浓度升高,更易引起凝血功能异常^[7]。该药经肝脏代谢由胆道、肾脏双通路排泄,其中约 84% 舒巴坦和 25% 头孢哌酮经肾脏排泄。老

年人各组织器官呈生理性退行性改变,药物代谢和排泄能力降低,药物易蓄积在体内。

文献中19例使用日剂量 $\geq 6\text{ g}$,头孢哌酮钠舒巴坦钠血药浓度与给药剂量呈正相关,致凝血功能障碍表现剂量依赖性^[38,43]。高剂量是头孢哌酮钠舒巴坦钠发生凝血功能障碍的高危因素,发生凝血功能障碍的概率明显高于常规剂量。特殊人群(如肝肾功能障碍)的用药应根据需求调整剂量。

由药品不良反应发生与转归情况可知,使用头孢哌酮钠舒巴坦钠平均1周后凝血指标异常或出血同时常合并胃肠道相关出血及皮肤瘀斑、尿血、咯血等情况。停药或在停药基础上予维生素 K_1 等对症治疗均较快恢复。WAN等^[38]及MUELLER等^[44]在头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗期间补充维生素K与风险降低有关,建议将维生素K补充剂作为一种预防措施(但目前预防性使用维生素 K_1 尚存争议)。

3.4 小结

头孢哌酮钠舒巴坦钠通过影响维生素K的代谢和合成,导致患者出现凝血功能异常。故应根据患者年龄、合并疾病及合并用药等情况,避免使用高剂量。联合用药时需了解患者既往用药史,密切监测及时停用药物。对于特殊人群使用该药应做好凝血功能监测。

参考文献

- [1] COHEN MS, WASHTON HE, BARRANCO SF. Multicenter clinical trial of cefoperazone sodium in the United States[J]. Am J Med, 1984, 77(1B): 35-41.
- [2] BAILEY RR, PEDDIE B, BLAKE E, et al. Cefoperazone in the treatment of severe or complicated infections[J]. Drugs, 1981, 22(Suppl 1): 76-86.
- [3] XIN XJ, JIAN L, XIA XY, et al. A multicentre clinical study on the injection of ceftriaxone / sulbactam compared with cefoperazone / sulbactam in the treatment of respiratory and urinary tract infections[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2013, 12: 38.
- [4] LI JT, LU Y, HOU J, et al. Sulbactam / cefoperazone versus cefotaxime for the treatment of moderate - to severe bacterial infections: results of a randomized, controlled clinical trial[J]. Clin Infect Dis, 1997, 24(3): 498-505.
- [5] CAI ZY, 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 Saf Case Rep, 2016, 3(1): 2.
- [6] 戴晓琴, 马纯雪, 蔡月, 等. 头孢哌酮钠舒巴坦钠致凝血功能异常的危险因素分析及护理[J]. 护理学报, 2013, 20(9): 59-61.
- [7] 王丹. 头孢哌酮舒巴坦致凝血功能异常病例1例[J]. 保健文汇, 2023, 24(6): 89-92.
- [8] 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.
- [9] 王一名, 韩在刚, 郑明善. 注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠致严重凝血功能障碍2例[J]. 延边大学医学学报, 2022, 45(2): 126-128.
- [10] 郭江萍, 李延超. 1例头孢哌酮-舒巴坦钠致凝血功能异常患者的治疗过程及其药学监护[J]. 抗感染药学, 2022, 19(5): 738-741.
- [11] 李文婷, 周怡, 任丽梅. 舒普深致肝硬化合并胆囊结石凝血功能异常1例[J]. 包头医学院学报, 2021, 37(10): 99-100.
- [12] 林菊萍, 祁国笠. 注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠致消化道出血1例[J]. 中国乡村医药, 2020, 27(11): 42-43.
- [13] 杨爱琴, 林秀钦, 俞丽丽, 等. 头孢哌酮钠舒巴坦钠致凝血功能障碍1例[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(1): 121-122.
- [14] 张燕, 赵娜. 头孢哌酮钠舒巴坦钠致凝血功能障碍1例[J]. 世界最新医学信息文摘, 2020, 20(58): 210.
- [15] 斯日古楞, 郭小彬, 乌日汗, 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.
- [16] 王亚玲, 童海江. 头孢哌酮钠舒巴坦钠致严重凝血功能障碍1例[J]. 中国乡村医药, 2018, 25(17): 43.
- [17] 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.
- [18] 付兴, 郭丰昌, 牛俊奇. 头孢哌酮钠 / 舒巴坦钠致严重凝血功能障碍1例报告[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(4): 848-849.
- [19] 陈明月. 1例头孢哌酮钠舒巴坦钠致消化道出血的病例分析[J]. 心理医生, 2018, 24(16): 99-100.
- [20] 沈渠深, 汪自然, 戴素娟, 等. 头孢哌酮钠他唑巴坦钠致老年患者凝血功能异常1例[J]. 中国临床药学杂志, 2018, 27(4): 284.
- [21] 曹凯, 卢鸽. 注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠致凝血功能障碍1例[J]. 中国药物警戒, 2017, 14(3): 191-192.
- [22] 乔莉, 刘先华. 头孢哌酮钠-舒巴坦钠致凝血功能异常一例分析并文献复习[J]. 临床误诊误治, 2016, 29(3): 90-92.
- [23] 乔宽, 刘露露, 王炳元. 头孢哌酮钠 / 舒巴坦钠致老年患者凝血功能异常一例[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(12): 1531-1532.
- [24] 韦风华. 头孢哌酮钠 / 舒巴坦钠引起严重出血1例[J]. 国外医药: 抗生素分册, 2015, 36(4): 201-202.
- [25] 贾其毅. 头孢哌酮钠 / 舒巴坦钠静注致严重凝血功能障碍1例[J]. 医学信息, 2015(36): 375.
- [26] 陈婉玲, 穆攀伟, 谭莺, 等. 头孢哌酮钠 / 舒巴坦钠致凝血功能障碍1例报告[J]. 今日药学, 2014, 24(10): 750-752.
- [27] 陈敏. 头孢哌酮钠 / 舒巴坦钠致凝血功能障碍1例的报道[J]. 重庆医学, 2013, 42(1): 111-112.
- [28] 张广求, 张筱萌. 头孢哌酮钠舒巴坦钠致消化道出血1例[J]. 中国处方药, 2012, 10(1): 14-15.
- [29] 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.
- [30] 许亚梅, 寇兰俊, 杭海燕. 头孢哌酮钠 / 舒巴坦钠静脉输注致严重凝血功能障碍[J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(5):