

· 病例报告 ·

老年患者应用头孢哌酮钠/舒巴坦钠致严重内脏出血一例

李景莎, 赵玉英*

(中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院心血管内科, 石家庄 050000)

【关键词】 老年人; 头孢哌酮钠/舒巴坦钠; 凝血功能障碍; 严重内脏出血

【中图分类号】 R78.1

【文献标志码】 B

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.07.112

头孢哌酮钠/舒巴坦钠引起严重凝血功能障碍及出血的副作用已知, 但少见, 引起严重内脏出血的病例更鲜有报道。现将本科室应用此药引起严重内脏出血的病例及救治过程报道如下, 希望为临床工作者提供更多的诊疗经验。

1 临床资料

患者, 老年女性, 81岁, 因“间断胸闷、气短4年, 纳差10d”于2022年6月18日入住中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院心血管内科。既往4年前行冠状动脉支架植入术, 有慢性心功能不全、高血压病、糖尿病及糖尿病肾病病史。入院查体: 体温38.0℃, 脉搏67次/min, 呼吸18次/min, 血压147/60 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 双肺呼吸音清, 未闻及干湿性啰音, 心率67次/min, 律齐, 未闻及心脏杂音, 剑突下轻压痛, 肝区压痛, 墨菲(Murphy)征阳性。血常规示: 白细胞 $19.8 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分数81.7%, 血红蛋白100 g/L, 血小板 $212 \times 10^9/L$ 。凝血指标: 凝血酶原时间1.1 s, 国际标准化比值1.0, 部分凝血酶原时间31.9 s, 凝血酶原时间活动度100%, 纤维蛋白原含量6.8 g/L。生化指标: 肌酐147 $\mu\text{mol/L}$, 丙氨酸氨基转移酶10.7 U/L, 白蛋白28.4 g/L, 电解质、血淀粉酶等指标正常。查腹部超声示胆囊炎合并胆汁淤积, 进一步行胆管水成像提示急性胆囊炎合并泥沙样结石。患者除了心脏病及糖尿病等慢性病诊断外, 急性胆囊炎伴胆汁淤积诊断明确, 也是此次入院需要紧急处理的急性病症。

请肝胆外科医师会诊后给予禁食水, 头孢哌酮钠/舒巴坦钠3 g, 静脉滴注, 2次/d, 并于入院后第4天在超声引导下下行胆囊穿刺置管引流术, 经过积极治疗, 患者体温正常, 腹痛减轻, 白细胞及中性粒细胞均降低, 可少量流食。入院后第8天患者胆囊穿刺置管处出现少量渗血, 第9天渗血量明显增多, 渗血速度明显增快, 急查凝血指标, 凝血酶原时间最高升至183.8 s, 国际标准化比值最高15.65, 血小板降至 $69 \times 10^9/L$, 查血常规示血红蛋白急速降至58 g/L, 急查腹部超声示肝右后叶可见一大小约62 mm×20 mm低回声区, 考

虑血肿。急查氨基转移酶正常, 肌酐较前无明显变化, 白细胞及中性粒细胞、降钙素原较入院时有所下降, 提示感染并未加重。结合上述指标, 严重凝血功能异常已除外肝肾功能不全、感染加重等可能原因。经血液科医师会诊, 考虑不除外药物性出血, 查看头孢哌酮钠/舒巴坦钠说明书及查阅相关文献报道, 考虑此药引起凝血功能异常的可能性大, 立即停药, 并给予输注冷沉淀凝血因子20 U, 人凝血酶原复合物共1200 U, 肌注维生素K1, 10 mg, 3次/d, 并给予对症输血。

经过上述积极处理, 患者无生命危险, 次日复查凝血指标明显好转, 后期连续复查凝血指标恢复正常, 血红蛋白及血小板逐渐升高, 穿刺置管处未再渗血。患者于7月5日顺利出院。出院前腹部CT示肝脏血肿消失。

2 讨论

本例患者为高龄女性, 有冠心病、心功能不全、高血压、糖尿病、糖尿病肾病等多种慢性病, 入院前10d出现纳差, 营养状况不佳, 入院后发现急性胆囊炎伴泥沙样结石, 感染指标较高并伴有高热, 抗感染首选头孢哌酮钠/舒巴坦钠, 并同时行胆囊穿刺引流术。患者出现严重出血的时间在应用头孢哌酮钠/舒巴坦钠1周左右, 与文献报道一致^[1]。患者之所以出血量多, 出血速度较快, 凝血功能严重异常为主要原因, 同时与患者进行了有创操作也有一定相关性, 即在有创穿刺置管处引起了严重甚至危及生命的内脏出血, 因胆囊穿刺需穿过肝脏, 腹部超声也显示在肝脏部位有较大血肿, 我们认为出血部位在肝脏, 所以患者出血较严重。回顾之前有关文献, 头孢哌酮钠/舒巴坦钠引起出血量如此大、出血速度如此快的类似报道较少。

头孢哌酮钠/舒巴坦钠是临床最常用、应用时间较长的带有 β -内酰胺酶抑制剂(舒巴坦)的三代头孢菌素, 因其具有抗菌谱广、抗菌力强、毒力低等特点, 在临床广泛应用, 尤其在重度感染的患者中应用较多。但其引起凝血障碍等副作用也逐渐受到临床医师的关注。有研究表明, 头孢哌酮

含有 N-甲基硫化四氮唑侧链,这个侧链结构与谷氨酸相似,导致与维生素 K 竞争性结合 γ 谷氨酰羧肽酶,导致维生素 K 合成障碍,进而影响依赖维生素 K 的凝血酶原及凝血因子 II、VII、IX、X 的合成减少^[2]。另外,头孢哌酮大部分以原型通过胆道排入肠内,抑制了肠道菌群,尤其是大肠杆菌,其是体内合成维生素 K 的主要细菌。部分高龄患者往往合并进食差、营养状况不佳、肠道菌群紊乱等问题,导致本身维生素 K 严重缺乏,进而影响凝血功能。本例患者符合上述特点,入院前已出现进食差及营养状况不佳,住院期间曾出现腹泻,不除外本身即存在肠道菌群紊乱,连同药物副作用的影响,导致了严重的凝血功能障碍,同时并发了严重的内脏出血。至于头孢哌酮钠/舒巴坦钠是否会引起血小板的减少,各文献报道不一,有文献报道应用头孢哌酮钠/舒巴坦钠会引起血小板的减少^[3,4],但王宇等^[1]研究发现此药可引起凝血功能障碍,但未发现血小板有明显下降。此例患者有冠心病病史,长期服用阿司匹林抗血小板,入院时血小板为 $212 \times 10^9/L$,应用头孢哌酮钠/舒巴坦钠后最低降至 $69 \times 10^9/L$,考虑血小板减少与阿司匹林无关,为头孢哌酮钠/舒巴坦钠引起,停药后血小板也逐渐回升至接近正常范围。头孢哌酮引起凝血功能障碍的特点以凝血酶原时间延迟最为明显,其余凝血指标也有所变化,但变化幅度均较凝血酶原时间小,同时伴有血小板的明显下降,本例患者的血凝特点及血小板的减少与既往文献报道符合^[3-5],也正是严重凝血功能异常及血小板的降低共同促进了致死性出血的发生。

复习相关文献,应用头孢哌酮钠/舒巴坦钠在发现严重凝血功能异常时,多数予以输注新鲜血浆及补充维生素 K。血浆中凝血因子含量较少,需输注较多量才能补充足够的凝血因子,此患者高龄合并心功能不全,需控制液体量,故除了维生素 K,我们未应用血浆,而是选择了人凝血酶原复合物,其主要成分为凝血因子 II、VII、IX、X,如前所述这些凝血因子也正是维生素 K 依赖的凝血因子,其作用更直接,同时也减少了输血量,防止因大量输液引起患者心功能衰竭的急性

发作。

此病例警示临床工作者,对于高龄、饮食差、营养状况欠佳、合并多种慢性疾病的患者,在应用头孢哌酮钠/舒巴坦钠时,需严格掌握适应证及药物剂量、疗程,用药过程中要常规对患者进行凝血指标监测,同时要关注皮肤黏膜、牙龈、大便等是否有出血倾向,若此类患者住院期间接受了有创治疗(如本病例),要对上述指标密切关注,必要时尽早补充维生素 K 以预防致死性出血事件的发生。在用药过程中如果出现凝血功能异常合并出血情况时,在排除潜在疾病后,应想到药物性出血的可能,需立即停药并给予补充维生素 K,严重时输注新鲜冰冻血浆、冷沉淀凝血因子,甚至作用更强、更直接的凝血酶原复合物,必要时给予对症输血治疗。经过上述积极救治,患者一般预后较好。

【参考文献】

- [1] 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表现及对策[J].临床和实验医学杂志,2015,14(16):1397-1399. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2015.016.029.
- [2] 顾正平,朱亚虹,陆惠平.头孢哌酮致不良反应 454 例文献分析[J].医药导报,2007,26(2):204-205. DOI:10.3870/j.issn.1004-0781.2007.02.045.
- [3] 张利利,马凌云,陈超阳,等.头孢哌酮舒巴坦致慢性肾病患者血小板降低的病例分析[J].中国临床药理学杂志,2019,35(11):1186-1188. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2019.11.026.
- [4] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8629.2018.05.013.
- [5] 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):99-100,105. DOI: 10.16833/j.cnki.jbmc.2021.10.023.

(编辑:郑真真)