

头孢他啶致严重凝血酶时间延长 1 例

庄海阳^a, 郑燕清^b, 吕达娜^{a*}(中国人民解放军联勤保障部队第九一〇医院, a.药剂科, b.急诊科, 福建 泉州 362000)

关键词: 头孢他啶; 凝血酶时间延长; 不良反应

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2021)23-3031-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.23.019

引用本文: 庄海阳, 郑燕清, 吕达娜. 头孢他啶致严重凝血酶时间延长 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(23): 3031-3032.

1 病例资料

患者,男,69岁,身高164 cm,体质量54.5 kg。因“反复腹胀、乏力6月,反复尿黄4月余”于2021年3月13日入住中国人民解放军联勤保障部队第九一〇医院肝病中心。5月前于外院诊断“梗阻性黄疸:壶腹部肿瘤”,局麻下行经皮肝穿刺胆道置管引流术,2021年2月27日拔除PTC管。入院查体:体温36.4℃,脉搏每分钟65次,呼吸每分钟18次,血压128/80 mmHg,全身皮肤、黏膜、巩膜中度黄染,有出血点、蜘蛛痣及皮疹,余无特殊。初步诊断:①HBeAg阴性慢性乙型肝炎(重度);②原发性胆汁性胆管炎。入院后查凝血4项:凝血酶原时间(prothrombin time, PT) 12.90 s,凝血酶时间(thrombin time, TT) 22.00 s,活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, aPTT) 24.40 s,纤维蛋白原2.30 g·L⁻¹。初始给予复方甘草酸苷注射液、注射用还原型谷胱甘肽、注射用促肝细胞生长素、富马酸替诺福韦二吡呋酯胶囊、熊去氧胆酸软胶囊治疗。3月18日复查凝血功能与入院时基本一致。3月20日患者出现中上腹闷痛,呕吐胃内容物,急查胰腺功能:脂肪酶1 254.0 U·L⁻¹、淀粉酶354.0 U·L⁻¹,诊断急性胰腺炎(胆源性),予禁食、停用熊去氧胆酸软胶囊,同时给予醋酸奥曲肽注射液、注射用艾司奥美拉唑钠、头孢他啶(Antibióticos do Brasil Ltda.,批号:107837C;规格:每瓶1 g) 2 g q8h ivd。3月22日凝血功能:PT 13.40 s, TT 66.50 s,

aPTT 51.40 s,纤维蛋白原2.46 g·L⁻¹,TT和aPTT分别延长41.5 s和22.9 s。3月25日凝血功能:PT 14.60 s, TT>150.00 s, aPTT 57.80 s, TT显著延长,PT和aPTT进一步延长,考虑与自身肝脏疾病有关,3月25日起开始每日输注O型血。3月27日凝血功能:PT 14.40 s, TT>150.00 s, aPTT 55.20 s,纤维蛋白原1.90 g·L⁻¹,TT仍显著延长。3月28日患者中上腹闷痛消失,复查胰腺功能:脂肪酶667.0 U·L⁻¹、淀粉酶95.0 U·L⁻¹,胰腺炎病情好转。3月29日凝血功能:PT 15.70 s, TT>150.00 s, aPTT 50.20 s,纤维蛋白原1.84 g·L⁻¹,TT仍显著延长,aPTT仅缩短5 s,此时考虑凝血功能异常可能与药物有关,临床药师查阅现用药说明书,考虑可能由头孢他啶导致,建议停用头孢他啶,余药继续使用,被采纳。4月1日凝血4项:PT 14.20 s, TT 50.10 s, aPTT 50.50 s,纤维蛋白原1.36 g·L⁻¹,TT显著缩短,PT和aPTT基本不变。4月3日胰腺功能:脂肪酶385.0 U·L⁻¹、淀粉酶70.0 U·L⁻¹。4月7日胰腺功能:脂肪酶264.0 U·L⁻¹、淀粉酶46.0 U·L⁻¹,停用醋酸奥曲肽注射液;凝血4项:PT 14.00 s, TT 28.80 s, aPTT 36.00 s,纤维蛋白原1.37 g·L⁻¹,TT和aPTT分别缩短21.3 s和14.5 s,与使用头孢他啶前相比,PT、TT和aPTT仅稍有延长。4月13日凝血功能:PT 14.40 s, TT 26.60 s, aPTT 41.00 s,纤维蛋白原1.29 g·L⁻¹,与前次结果基本一致,凝血功能维持稳定。结果见表1。

表1 患者凝血功能指标的变化

Tab. 1 Changes of coagulation function indexes in patients

指标	3月13日	3月18日	3月22日	3月25日	3月27日	3月29日	4月1日	4月7日	4月13日
PT	12.90	12.20	13.40	14.60	14.40	15.70	14.20	14.00	14.40
TT	22.00	25.00	66.50	>150.00	>150.00	>150.00	50.10	28.80	26.60
aPTT	24.40	28.50	51.40	57.80	55.20	50.20	50.50	36.00	41.00
纤维蛋白原	2.30	2.12	2.46	-	1.90	1.84	1.36	1.37	1.29

作者简介: 庄海阳,男,初级药师 Tel: (0595)28919743
(0595)28919536 E-mail: lvdana1110@aliyun.com

E-mail: 279167243@qq.com

*通信作者: 吕达娜,女,硕士,主管药师

Tel:

2 讨论

凝血指标中, PT 和 aPTT 分别模拟外源性和内源性凝血过程, 主要反映凝血因子 V、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、X、XI 的变化; TT 主要反映纤维蛋白原转为纤维蛋白的时间, 其延长表明纤维蛋白原减少或血浆存在病理抗凝物质。患者凝血功能异常主要表现在 TT 显著延长, 但输注血浆后未见明显改善, 排除疾病进展引起的纤维蛋白原减少, 转而考虑是因为血浆中存在抗凝物质。患者住院期间正常饮食, 经临床药师询问后未发现可引起凝血功能异常的特殊食物, 因此药物引起凝血功能异常的可能性大。

查阅药品说明书, 醋酸奥曲肽注射液、熊去氧胆酸胶囊、复方甘草酸苷注射液、注射用还原型谷胱甘肽、注射用促肝细胞生长素和富马酸替诺福韦二吡呋酯胶囊均无血液系统方面的不良反应, 仅注射用艾司奥美拉唑的说明书标明其罕见引起血小板减少, 头孢他啶的说明书则显示其对血液系统的影响常可引起血小板增多($\geq 1/100$ 且 $< 1/10$), 引起血小板减少不常见($\geq 1/1\ 000$ 且 $< 1/100$), 引起溶血性贫血的概率更低($< 1/10\ 000$)。因此, 对凝血功能有影响的药物考虑可能是艾司奥美拉唑和头孢他啶。查阅国内外文献, 未找到艾司奥美拉唑和头孢他啶引起 TT 延长的案例报道, 而其他头孢菌素类抗菌药物引起出血或 PT 延长的不良反应则有报道, 故考虑头孢他啶致严重 TT 延长的可能性更大, 临床药师建议医师停用头孢他啶, 被采纳。停用头孢他啶 3 d 后患者凝血功能逐渐恢复正常。参照中国不良反应评价标准, 患者使用头孢他啶前 TT 基本正常, 使用 2 d 后出现严重 TT 延长, 停用 3 d 后 TT 显著缩短, 根据诺氏不良反应评判标准, 评分为 5 分, 为很可能相关, 见表 2。依据国家药物不良反应的关联性评价, 使用头孢他啶与严重 TT 延长有合理的时间关系, 停用该药后不良反应明显减轻, 且不能用合并用药的作用、患者病情进展和其他治疗措施来解释, 故考虑头孢他啶致严重 TT 延长的因果关系亦为“很可能”。

头孢他啶一般耐受性良好, 说明书中标明常见的不良反应包括过敏、胃肠反应和注射部位的局部炎症, 未提到可引起凝血功能异常。头孢他啶为第三代头孢菌素, 头孢菌素类引起出血或 PT 延长通常与含有甲硫四氮唑侧链有关, 而头孢他

表 2 诺氏药物不良反应评估量表

Tab. 2 Naranjo's assessment scale for ADRs

相关问题	问题分值			
	是	否	未知	得分
1. 以前有类似的报道吗?	1	0	0	0
2. ADR 是否在使用可疑药物后发生的?	2	-1	0	2
3. ADR 是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?	1	0	0	1
4. ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现?	2	-1	0	0
5. 是否存在其他原因引起该 ADR?	-1	2	0	2
6. 该 ADR 是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	1	0	0
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	1	0	0	0
8. 随剂量增加(或减少)ADR 是否加重(或减轻)?	1	0	0	0
9. 患者是否曾暴露于该药或同类药出现类似反应?	1	0	0	0
10. 是否存在任何客观证据证实该反应?	1	0	0	0
总分				5

注: 不良反应可能性分段, 总分值 ≥ 9 分, 确定的; 5~8 分, 很可能的; 1~4 分, 可能的; ≤ 0 , 可疑的。

Note: Classification of adverse reaction possibility, total score ≥ 9 , definite; 5~8, probable; 1~4, possible; ≤ 0 , doubtful.

啶既无此侧链, 也无类似的巯基基团。1 项头孢哌酮舒巴坦致凝血功能障碍和出血风险的回顾性大样本临床试验将头孢他啶作为对照, 纳入使用头孢他啶的病例 3 519 名, 结果显示, 头孢他啶引起 PT、aPTT 和 TT 延长的比例分别为 3.7%、2.6%和 1.1%, 头孢他啶罕见引起 TT 延长。有案例报道 1 例 59 岁男性脑干出血患者使用头孢他啶(2 g q12h) 7 d 后出现 PT 和 aPTT 延长, PT 延长至 68.3 s, aPTT 延长至 200 s, TT 正常, 无出血症状, 输注新鲜冰冻血浆和凝血酶原复合物 1 周后凝血功能仍无改善, 停药 8 d 及使用激素后凝血功能才恢复正常。值得注意的是, 该案例和本文案例出现的凝血指标异常, 通过输血都无法改善, 只有采取停用头孢他啶, 甚至是使用激素才奏效, 说明头孢他啶有可能直接作为抗凝物质影响纤维蛋白原转化为纤维蛋白。

本例不良反应为头孢他啶新的严重的不良反应。作为第三代头孢菌素, 头孢他啶在临床上应用广泛, 临床疗效佳, 但同时也要关注对凝血功能的罕见不良反应, 尤其是同时合并肝胆系统疾病或服用抗凝药物的患者更要做好药学监护, 一旦发现异常, 临床药师应及时干预, 停用可疑药物, 确保用药安全。

收稿日期: 2021-04-26

(本文责编: 沈倩)