

· 药物不良反应与不良事件 ·

# 拉氧头孢钠加重凝血功能障碍 1 例

李六水<sup>1</sup>, 陈頔<sup>2</sup>, 王畅<sup>3</sup>, 李彤<sup>2</sup>, 张欣<sup>2</sup>, 董晖<sup>4</sup>, 陈世才<sup>1</sup>

(1. 首都医科大学附属北京潞河医院临床药学中心, 北京 101149; 2. 北京医院药学部, 北京 100730; 3. 北京大学第三医院药剂科, 北京 100191; 4. 北部战区空军参谋部门门诊部, 沈阳 110015)

**关键词** 拉氧头孢钠; 凝血功能障碍; 肺脓肿; 咯血; 不良反应**中图分类号** R978.1; R969**文献标识码** B**文章编号** 1004-0781(2017)03-0346-02**DOI** 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.03.024

## 1 病例介绍

患者, 女, 36 岁, 体质量 44 kg。因“发热、咳嗽、咯痰 2 个月, 咯血 2 周”于 2016 年 1 月 5 日入院。患者 2 个月前(2015 年 11 月 14 日)因发热于外院诊断为“社区获得性肺炎”, 予美罗培南、莫西沙星等抗感染治疗略有好转, 后根据胸部 CT 等检查结果, 修正诊断为“肺脓肿”, 继予莫西沙星治疗。2 周前咳嗽、咯痰加重, 咯粉红色泡沫痰, 1 周之前间断咯出血块, 2 或 3 次·d<sup>-1</sup>; 5 d 前咯血次数增多, 5 或 6 次·d<sup>-1</sup>。入院后相关检查提示: 白细胞计数(WBC)  $2.64 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , C 反应蛋白(CRP)  $12 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ , 红细胞压积(ESR) 为  $37 \text{ mm} \cdot h^{-1}$ , 尿酮体微量, 尿蛋白微量, D-二聚体定量  $279 \text{ ng} \cdot mL^{-1}$ , 凝血常规、肝肾功能等未见异常。

给予注射用拉氧头孢钠(商品名: 塞吗灵, 海南海灵化学制药有限公司生产, 批号: 1507281) 2 g + 0.9% 氯化钠注射液 100 mL, q12h, 静脉滴注; 卡络磺钠 80 mg + 0.9% 氯化钠注射液 250 mL, qd, 静脉滴注; 地榆升白片 3 粒(每粒 0.1 g), tid, 口服。2016 年 1 月 9 日患者手臂静脉注射部位瘀斑, 未予特殊处理。2016 年 1 月 10 日瘀斑较前增大, 患者诉咯血次数增多至 10~12 次·d<sup>-1</sup>。体检可见颈部及胸前壁散在出血点。血常规、凝血常规提示 WBC  $3.38 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 血小板计数(PLT)  $256 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 凝血酶原时间(PT) 16 s, 活化部分凝血酶时间(APTT) 39 s。PT、APTT 较入

院时显著延长, 疑为拉氧头孢钠导致的凝血功能障碍, 立即停用拉氧头孢钠, 给予头孢他啶钠 2 g + 0.9% 氯化钠注射液 100 mL, q8h, 静脉滴注, 更换手臂注射部位, 加用血凝酶。2016 年 1 月 12 日, 患者诉咯血次数、咯血量均较前减少, 予胸腺五肽; 2016 年 1 月 15 日, 咯血次数、咯血量均较前明显减少, 手臂瘀斑渐消散, 颈部、胸前壁未见明显出血点。停用卡络磺钠和血凝酶, 予云南白药胶囊。2016 年 1 月 18 日患者诉无咯血症状, 手臂瘀斑消散, 颈部、胸前壁未见出血点, 各项实验室检查指标均未见明显异常, 出院。

## 2 讨论

拉氧头孢钠等药物导致的凝血功能障碍或出血可能与以下一种或多种机制相关。①拉氧头孢钠等杀灭肠道内大肠埃希菌、类杆菌等合成维生素 K 的重要菌群, 导致维生素 K 合成减少, 进而使维生素 K 依赖性的凝血因子及凝血酶原水平降低<sup>[1-2]</sup>; ②拉氧头孢钠等含  $\alpha$ -羧基侧链的抗菌药物能不可逆性地抑制 ADP 依赖性血小板聚集, 该机制已在志愿者中被证实<sup>[1, 3]</sup>; ③拉氧头孢钠可能作为半抗原吸附于血小板表面而构成全抗原, 刺激血小板抗体产生, 大量凝集、破坏血小板; 也可能通过其介导的免疫反应破坏血小板和骨髓早期巨核细胞<sup>[4]</sup>; ④其他机制: 如抑制纤维蛋白聚合、对香豆素具有潜在影响等<sup>[1-2]</sup>。此外, 拉氧头孢、头孢哌酮等结构中含有 N-甲基硫化四氮唑(N-MTZ)基团的抗菌药物(头孢曲松除外)更易导致凝血功能障碍或出血<sup>[1]</sup>, 可能是由于这类药物能通过上述机制中的多重作用共同导致不良反应。

临床对拉氧头孢钠导致凝血功能障碍的防治策略包括: ①对凝血功能差, 有出血倾向, 有溃疡病史, 血液病病史, 正接受抗凝、抗血小板治疗等患者, 应谨慎使用拉氧头孢钠<sup>[4]</sup>, 该例患者在用药前已出现咯血症

**收稿日期** 2016-02-18 **修回日期** 2016-03-22**作者简介** 李六水(1987-), 男, 安徽安庆人, 硕士, 研究方向: 临床药学与临床药理学。E-mail: lls019@126.com。**通信作者** 陈頔, 女, 副主任药师, 研究方向: 抗感染临床药学及神经内科临床药学。E-mail: chendiaa111@163.com。

陈世才, 男, 主任药师, 研究方向: 医院药学与临床合理用药。E-mail: cselhy@sohu.com。

状,使用拉氧头孢钠后凝血功能障碍加重,故在使用拉氧头孢钠等药物时,一定要严格评估患者的病理生理状态;②使用拉氧头孢钠过程中,特别是长期大剂量使用时,应定期监测患者血常规和凝血常规等,若有异常应及时停药或换药;③因病情需要必须使用拉氧头孢钠时,可考虑合用维生素 K 预防出血<sup>[4]</sup>;④避免能引起凝血功能异常的药物联合应用;⑤一旦发生凝血功能障碍,应积极予以止血等对症治疗,必要时可输注新鲜血小板等。

## 参考文献

- [1] 陈响,沈志祥. 头孢类抗生素的血液学毒性反应[J]. 临床内科杂志,2003, 20(9): 455-457.
- [2] 郝良纯,鲁文荣. 药物相关的凝血、止血障碍[J]. 中国小儿急救医学,2006, 13(4): 310-312.
- [3] WEITEKAMP M R, CAPUTO G M, AL-MONDHIRY H A, et al. The effects of latamoxef, cefotaxime, and cefoperazone on platelet function and coagulation in normal volunteers [J]. J Antimicrob Chemother, 1985, 16(1): 95-101.
- [4] 叶士勇,曾春来. 拉氧头孢致血小板严重减少 1 例[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(22): 3786.

# 盐酸小檗胺致肾移植后 他克莫司全血谷浓度升高 6 例

张厚静<sup>1,2</sup>, 方芸<sup>1,2</sup>, 刘铁石<sup>3</sup>

(1. 南京大学医学院附属鼓楼医院药学部, 南京 210008; 2. 中国药科大学基础医学与临床药学学院, 南京 211100; 3. 南京大学医学院附属鼓楼医院泌尿外科, 南京 210008)

关键词 小檗胺, 盐酸; 他克莫司; 移植, 肾

中图分类号 R969.2; R617

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2017)03-0347-02

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.03.025

## 1 病例简介

例 1, 女, 44 岁。2013 年 5 月 10 日行肾移植手术, 术后长期使用他克莫司(商品名: 普乐可复, 阿斯泰来爱尔兰有限公司)、吗替麦考酚酯(商品名: 骁悉, 上海罗氏制药有限公司)、醋酸甲泼尼龙片(商品名: 美卓乐, 意大利辉瑞有限公司), 定期门诊随访。2013 年 8 月 21 日门诊随访发现白细胞计数下降, 全血他克莫司浓度  $10.1 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 加用盐酸小檗胺片(商品名: 升白安, 江苏信孚药业有限公司, 批号: 13080231, 14011931, 14040931, 规格: 每片 28 mg), 早、中、晚各 56 mg。他克莫司早、晚各 1.5 mg, 吗替麦考酚酯早晚各 0.5 g, 醋酸甲泼尼龙片早 8 mg。患者血药浓度较高, 考虑到盐酸小檗胺片可能增加血药浓度, 遂将他克

莫司调整为早 1.5 mg、晚 1.0 mg。2013 年 8 月 28 日, 门诊随访, 他克莫司全血谷浓度  $12 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。考虑为盐酸小檗胺片所致, 停用盐酸小檗胺片, 并将他克莫司剂量改为早、晚各 1.0 mg。2013 年 9 月 3 日门诊随访, 全血他克莫司  $5.7 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

例 2, 男, 20 岁。2013 年 7 月 20 日行肾移植手术, 术后长期使用他克莫司、吗替麦考酚酯、醋酸甲泼尼龙片, 定期门诊随访。在调整盐酸小檗胺和他克莫司剂量时, 其余药物用法用量维持不变。

例 3, 男, 55 岁。2013 年 7 月 20 日行肾移植手术, 术后长期使用他克莫司、吗替麦考酚酯、醋酸甲泼尼龙片, 定期门诊随访。在调整盐酸小檗胺和他克莫司剂量时, 其余药物用法用量维持不变。

例 4, 男, 46 岁。2013 年 7 月 26 日行肾移植手术, 术后长期使用他克莫司、吗替麦考酚酯、醋酸甲泼尼龙片, 定期门诊随访。在调整盐酸小檗胺和他克莫司剂量时, 其余药物用法用量维持不变。

患者 5, 女, 49 岁, 2014 年 1 月 29 日行肾移植手术, 术后长期使用他克莫司、吗替麦考酚酯、甲泼尼龙片, 定期门诊随访。在调整盐酸小檗胺片和他克莫司剂量时, 其余药物用法用量不变。2014 年 5 月 21 日测得他克莫司血药浓度与前一次相比变化太大, 为排

收稿日期 2015-08-08 修回日期 2015-09-25

作者简介 张厚静(1989-), 女, 山东枣庄人, 在读硕士, 研究方向: 免疫抑制剂个体化用药及合理应用。E-mail: hjzhang502@163.com。

通信作者 方芸, 女, 主任药师, 硕士生导师, 研究方向: 临床合理用药和中药药理。电话: 025-83105660, E-mail: njglfy@163.com。

刘铁石, 男, 副主任医师, 研究方向: 肾脏移植基础与临床。E-mail: liutieshi@163.com。