

药师参与头孢哌酮钠舒巴坦钠联合孟鲁司特钠致严重血小板减少的药学监护

杨强¹, 姚宇², 张鹏¹, 叶晓芬³, 张询研¹

1. 遂宁市中心医院药学部 (四川遂宁 629000)
2. 遂宁市中心医院呼吸与危重症医学科 (四川遂宁 629000)
3. 复旦大学附属中山医院药剂科 (上海 200032)

【摘要】 1例慢性阻塞性肺疾病急性加重患者在住院期间出现严重血小板减少, 血小板计数 (Plt) $22 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 考虑为药品不良反应, 认为最有可能由头孢哌酮钠舒巴坦钠引起。立即停用该药, 并予升血小板治疗。但患者Plt继续降低 ($4 \times 10^9 \cdot L^{-1}$), 并出现出血症状, 予以输注血小板治疗, 骨髓穿刺未能明确原因。药师考虑可能还存在其他原因, 通过用药分析及查阅文献, 考虑孟鲁司特钠是导致Plt降低的另一个因素。停用孟鲁司特钠后, 患者Plt较前升高, 出血症状消失。患者出院后自行服用孟鲁司特钠, Plt持续降低 (最低 $7 \times 10^9 \cdot L^{-1}$), 虽积极治疗, 效果仍不佳。药师随访, 再次建议患者停用孟鲁司特钠, 停药2周后, 复查Plt恢复正常 ($163 \times 10^9 \cdot L^{-1}$)。

【关键词】 头孢哌酮钠舒巴坦钠; 孟鲁司特钠; 血小板减少; 药学监护

Pharmaceutical care of severe thrombocytopenia caused by cefoperazone sodium/sulbactam sodium combined with montelukast sodium

Qiang YANG¹, Yu YAO², Peng ZHANG¹, Xiao-Fen YE³, Xun-Yan ZHANG¹

1. Department of Pharmacy, Suining Central Hospital, Suining 629000, Sichuan Province, China
 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Suining Central Hospital, Suining 629000, Sichuan Province, China
 3. Department of Pharmacy, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200032, China
- Corresponding author: Xun-Yan ZHANG, Email: zhangxunyan1002@126.com

【Abstract】 A patient with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease developed severe thrombocytopenia (Plt $22 \times 10^9 \cdot L^{-1}$) during hospitalization. Considering it as an adverse drug reaction, the most likely cefoperazone sodium/sulbactam sodium was discontinued and the patient was treated with platelet-raising therapy. However, the patient's platelets continued to decrease (Plt $4 \times 10^9 \cdot L^{-1}$), and bleeding occurred. Then, the patient was treated with platelet transfusion. Bone marrow biopsy could not identify cause. The pharmacist considered that there may be other causes of thrombocytopenia. By medication analysis and literature reviewing, montelukast sodium was considered as another factor leading to thrombocytopenia. After discontinuation of montelukast sodium, the patient's platelets

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202306014

基金项目: 四川省医院协会青年药师科研专项资金项目 (20218)

通信作者: 张询研, 硕士, 初级药师, Email: zhangxunyan1002@126.com

increased and the bleeding symptoms disappeared. After discharging from the hospital, the patient took montelukast sodium again and the thrombocytopenia was still existed (minimum Plt $7 \times 10^9 \cdot L^{-1}$). Despite aggressive treatment, it was still ineffective. The pharmacist followed up the patient and advised the patient to stop using montelukast sodium. After 2 weeks of montelukast discontinuing, the platelets returned to normal (Plt $163 \times 10^9 \cdot L^{-1}$).

【Keywords】 Cefoperazone sodium/sulbactam sodium; Montelukast sodium; Thrombocytopenia; Pharmaceutical care

孟鲁司特钠为白三烯受体拮抗药，主要通过竞争性结合气道中半胱氨酰白三烯 1 受体，拮抗白三烯活性而发挥治疗作用，临床上用于哮喘的预防和长期治疗及变应性鼻炎的治疗。孟鲁司特钠耐受性好，不良反应轻微，常见的不良反应为上呼吸道感染、胃肠不适、变态反应和发热等^[1]。药品说明书提示孟鲁司特钠可导致血小板减少，但目前关于孟鲁司特钠导致严重血小板减少的病例报道较少，在临床使用过程中也很少关注其血液系统不良反应。本文报道 1 例慢性阻塞性肺疾病急性加重患者使用头孢哌酮钠舒巴坦钠联合孟鲁司特钠后出现严重血小板减少的特殊案例，临床药师对病例进行分析，探讨孟鲁司特钠尤其与其他能引起血小板减少的药物合用时的药学监护要点，保障患者用药安全。本研究获得遂宁市中心医院伦理委员会批准（批件编号：KYLK20230053），患者已签署知情同意书。

1 病例资料

1.1 基本情况

患者，男，56 岁，因反复咳嗽、咳痰、气促 40 余年，2022 年 1 月 28 日患者受凉后出现咳嗽、咳痰、气喘加重，咳较多黄色脓痰，活动后明显，伴有打喷嚏、流涕、鼻塞。于 2 月 2 日收入我院呼吸科进一步治疗。既往肺功能检查：第 1 秒用力呼气容积（FEV₁）0.61 L，FEV₁ 占预计值 24%，FEV₁/用力肺活量（FVC）34%，支气管舒张试验阴性。既往诊断：慢性阻塞性肺病（极重度），过敏性鼻炎。患者长期规律使用布地奈德福莫特罗粉吸入剂 320 μg，bid 及孟鲁司特钠 10 mg，qn 治疗。体检：神清，精神差，浅表淋巴结未及明显肿大，颈静脉无充盈，呼吸急促，气管居中，口唇稍紫绀，胸部呈桶状胸，双肺呼吸音低，双肺闻及散在干湿啰音。双下肢轻度水肿。血常规：白细胞计数（WBC） $8.6 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，

中性粒细胞计数（N） $7.15 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ （83.3%），单核细胞计数（M） $1.05 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，红细胞计数（RBC） $4.04 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$ ，血小板计数（Plt） $103 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ；尿常规及大便常规，以及肝肾功能、电解质、凝血功能等均无异常；C-反应蛋白（CRP） $90.15 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ ；红细胞沉降率（ESR） $75 \text{ mm} \cdot h^{-1}$ ；动脉血气分析：pH 7.31，动脉血二氧化碳分压（PaCO₂）88 mmHg，动脉血氧分压（PaO₂）41 mmHg，血氧饱和度（SaO₂）71%。胸部 CT 示：双肺气肿，双肺散在纤维灶，双肺灌注欠均，双肺炎症，双肺少许小结节，考虑增殖灶。入院诊断：慢性阻塞性肺病伴有急性加重，肺部感染，过敏性鼻炎。

1.2 治疗经过

入院后，予以注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠（辉瑞制药有限公司，规格：1.5 g/支，批号：8139372）3 g，ivd，q8h 抗感染；注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg，ivd，qd+ 吸入用布地奈德混悬液 2 mg，雾化吸入，bid 抗炎平喘；孟鲁司特钠（杭州默沙东制药有限公司，规格：10 mg/片，批号：W018211）10 mg，po，qn 抗炎；吸入用复方异丙托溴铵溶液 2.5 mL，雾化吸入，tid 扩张支气管；盐酸氨溴索注射液 30 mg，ivd，q8h 祛痰。2 月 3 日，痰培养结果为阴性。2 月 6 日，查血常规：Plt $26 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，N 81.4%，其余无异常；肝肾功能无异常；CRP $7.71 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ 。考虑该患者 Plt 降低与药物诱导有关，药师建议停用头孢哌酮钠舒巴坦钠，更换为盐酸莫西沙星 0.4 g，po，qd 抗感染治疗，医师采纳。患者喘息症状较前好转，停用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠以及吸入用布地奈德混悬液。2 月 7 日，查 Plt $22 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，较前持续降低，加用利可君片 20 mg，po，tid 以及氨肽素 1 g，po，tid 升血小板治疗。2 月 10 日 Plt $11 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，停用莫西沙星片，加用升血小板胶囊 1.8 g，po，tid 以及醋酸泼尼松片 30 mg，po，

bid 升血小板治疗。2月11日 $\text{Plt } 4 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ，患者球结膜可见少许出血，血液科会诊考虑免疫性血小板减少，建议继续口服泼尼松及进行骨髓穿刺。查自身抗体均为阴性。予以输注血小板 10 u 治疗。2月14日 $\text{Plt } 4 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ，球结膜可见少许出血，并出现鼻出血，加用酚磺乙胺注射液 0.75 g，ivd，q12h 止血，并再次输注血小板 10 u。药师考虑患者 Plt 持续降低可能与孟鲁司特钠有关，建议停用孟鲁司特钠，医师予以采纳。骨髓穿刺结果：聚合产板欠佳，血小板减少。再次请血液科会诊，考虑免疫性血小板减少，建议继续口服醋酸泼尼松。2月16日 $\text{Plt } 9 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ，较前有所升高。2月18日 $\text{Plt } 13 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ，患者眼球结膜出血较前减少，未出现鼻出血。2月20日 $\text{Plt } 15 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 。患者呼吸困难较前好转，无明显咳嗽咳痰，无出血， Plt 较前有所升高，于2022年2月25日予以出院。

2 讨论

2.1 患者血小板减少的原因

患者血小板减少的原因可能有3种：①疾病原因，如感染、肿瘤侵犯骨髓等；②患者自身因素，如自身免疫性疾病等；③药物因素，如抗肿瘤药物、抗菌药物等^[2-3]。本例患者入院时 Plt 正常，入院治疗第5天，患者出现 Plt 降低，此时患者的炎性指标较前已有明显下降，且症状明显好转，因此感染加重导致患者 Plt 降低可能性较小。患者既往无肿瘤病史，肿瘤侵犯骨髓导致 Plt 降低可能性低。患者既往无自身免疫性疾病病史，入院时 Plt 正常，查自身抗体均阴性，因此，自身免疫性疾病导致血小板减少可能性较小。最终考虑药物导致患者血小板减少可能性较大。

2.2 导致患者血小板减少可能的药物

查阅药品说明书和文献报道，未见注射用甲泼尼龙琥珀酸钠、吸入用布地奈德混悬液、吸入用复方异丙托溴铵溶液、盐酸氨溴索注射液引起 Plt 降低的文献报道。孟鲁司特钠药品说明书中血液系统不良反应为出血倾向增加、血小板减少症。该患者长期使用孟鲁司特钠，入院时患者 Plt 在正常范围内，因此考虑孟鲁司特钠引起血小板减少可能性较小。头孢哌酮钠舒巴坦钠为三代头孢菌素类 β 内酰胺酶抑制剂复合物，其说明书提示可引起全血细胞减少、粒细胞减少（包括粒细胞

缺乏症）、血小板减少等。目前，有较多文献报道使用头孢哌酮钠舒巴坦钠出现血小板减少的不良反应^[4-6]，发生率为9.68%^[7]。武东等^[8]对药源性血小板减少症（DITP）进行分析，结果显示头孢哌酮钠舒巴坦钠致血小板减少症患者所占比例仅次于低分子量肝素和替罗非班。根据文献报道以及用药时间关系，药师判断头孢哌酮钠舒巴坦钠导致该患者血小板减少可能性较大。

2.3 停用头孢哌酮钠舒巴坦钠血小板继续降低的原因

对于药物导致血小板减少一般是可逆的，停药57个半衰期后， Plt 可逐渐回升^[9]。头孢哌酮体内半衰期为1.6~2.4 h^[10]，理论上停药24 h后， Plt 可逐渐恢复。患者停用头孢哌酮钠舒巴坦钠，并予以积极升血小板治疗，但 Plt 仍持续降低。停药5 d后， Plt 最低降至 $4 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 。因此，药师考虑可能还存在导致血小板减少的原因。骨髓穿刺未能明确有血液系统疾病原因导致 Plt 持续降低。进一步筛查患者正在使用的药物，唯有孟鲁司特钠说明书记载其不良反应包括血小板减少。查阅文献，日本厚生省已在2015年2月17日警示孟鲁司特钠的血小板减少症风险，建议在药品说明书不良反应项下添加可发生血小板减少症，初始体征和症状为出血倾向，紫癜、鼻衄和牙龈出血等，出现上述症状，应停药并采取相应措施^[11]。目前，孟鲁司特钠导致血小板减少的机制尚不明确，引起血小板减少的病例较少，郑芸颖等^[12]报道了1例孟鲁司特钠导致严重血小板减少病例。本例患者既往因过敏性鼻炎长期服用孟鲁司特钠，并未引起血小板减少，在入院后使用头孢哌酮钠舒巴坦钠，导致严重血小板减少。虽停用头孢哌酮钠舒巴坦钠， Plt 仍持续降低，停用孟鲁司特钠后 Plt 逐渐回升，表明血小板减少也和使用孟鲁司特钠有关。栗啸阳等^[13]对17 569例使用头孢哌酮钠舒巴坦钠的患者进行自动监测研究，结果显示血小板减少症发生率为2.73%，严重血小板减少症发生率为0.38%，无器官出血现象。本例患者发生出血症状，可能与联用两种引起血小板减少的药物有关。有研究发现，联用 ≥ 2 种致血小板减少症的药物是导致血小板减少患者出血的独立危险因素^[8]。

采用国家药品不良反应关联性评价标准^[14]进行评价：①患者血小板减少与使用头孢哌酮钠

舒巴坦钠和孟鲁司特钠存在合理的时间相关性；②有文献报道头孢哌酮钠舒巴坦钠和孟鲁司特钠均可导致血小板减少，符合该药品不良反应类型；③停用头孢哌酮钠舒巴坦钠和孟鲁司特钠后，患者 Plt 逐渐恢复；④未再使用头孢哌酮钠舒巴坦钠；⑤再次使用孟鲁司特钠后，再次出现血小板减少，停药后 Plt 再次恢复。综合评价头孢哌酮钠舒巴坦钠致患者血小板减少的关联性判定为“很可能”，孟鲁司特钠致患者血小板减少的关联性判定为“肯定”。

2.4 出院随访

患者出院后继续以醋酸泼尼松 30 mg, po, q12h、升血小板胶囊 1.8 g, po, tid、氨肽素片 1 g, po, tid 升血小板治疗，布地奈德福莫特罗粉吸入剂 320 g, 吸入 bid 治疗，嘱患者定期复查血常规。2022 年 3 月 2 日复查 Plt $38 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，较前进一步升高。患者 3 月 14 日外院复查 Plt $7 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，3 月 20 日 Plt $17 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，考虑泼尼松治疗效果不佳，停用泼尼松，予以艾曲泊帕乙醇胺片升血小板治疗。由于患者服用艾曲泊帕乙醇胺片后出现胃肠道不适，自行停用（具体时间不详）。4 月 18 日、5 月 9 日、6 月 2 日复查 Plt 分别为 57×10^9 ， 34×10^9 ， $45 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。药师通过电话以及微信随访，得知患者在出院后仍自行服用孟鲁司特钠，再次建议患者停用，患者于 6 月 9 日停用孟鲁司特钠。6 月 23 日复查 Plt $163 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，较前明显升高，恢复正常。

2.5 小结

孟鲁司特钠在临床被广泛应用于哮喘和过敏性鼻炎的治疗，其不良反应尤其是血液系统不良反应未引起临床足够的重视。本文报道了 1 例合并使用头孢哌酮钠舒巴坦钠和孟鲁司特钠致 Plt 严重降低的病例。提示在临床使用过程中，应警惕孟鲁司特钠引起血小板减少的可能，尤其当与能引起血小板减少的药物合用时，血小板减少的风险可能会进一步增加。在合用这些药物时，应更加密切关注 Plt 变化，必要时停用所有可导致血小板降低的药物。药师应通过合理用药分析、提供最新的药学信息以及用药监护为临床用药提供帮助。

参考文献

1 吴光华, 马姝丽. 孟鲁司特钠不良反应分析 [J]. 医

药导报, 2020, 39(6): 868-873. [Wu GH, Ma SL. Review of adverse reactions of montelukast sodium[J]. Herald of Medicine, 2020, 39(6): 868-873.] DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2020.06.029.

- 2 刘丹娜, 苏田丽, 吴通, 等. 基于文献分析药学监护对化疗相关性血小板减少症的作用及流程 [J]. 中国药师, 2022, 25(7): 1235-1239. [Liu DN, Su TL, Wu T, et al. Effects and procedures of pharmaceutical care in chemotherapy-induced thrombocytopenia based on literature analysis[J]. China Pharmacist, 2022, 25(7): 1235-1239.] DOI: 10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.07.024.
- 3 赵晖, 张千, 颜明明, 等. 基于上海市临床药事质量控制中心数据库的药物致血小板减少回顾性分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(7): 454-462. [Zhao H, Zhang Q, Yan MM, et al. Drug-induced thrombocytopenia: a descriptive survey in adverse drug reaction spontaneous reporting database of Shanghai in China[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2022, 31(7): 454-462.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.07.005.
- 4 杨保. 注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠不良反应 33 例 [J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(10): 1322-1323. [Yang B. Adverse reactions of cefoperazone sodium and sulbactam sodium for injection in 33 cases[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2006, 26(10): 1322-1323.] DOI: 10.3321/j.issn:1001-5213.2006.10.072.
- 5 刘颖, 袁晔, 宋立刚. 注射用头孢哌酮钠 / 舒巴坦钠的不良反应文献分析 [J]. 中国药物警戒, 2007, 4(5): 285-288. [Liu Y, Yuan Y, Song LG. Analysis of cases on adverse drug reaction of cefoperazone sodium and sulbactam sodium for injection[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2007, 4(5): 285-288.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-8629.2007.05.008.
- 6 马丽娜, 冯明, 周英智. 头孢哌酮钠 / 舒巴坦钠致不良反应 68 例分析 [J]. 中国临床药学杂志, 2009, 18(5): 299-300. [Ma LN, Feng M, Zhou YZ. Analysis of 68 cases of adverse reactions caused by cefoperazone sodium/sulbactam sodium[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacy, 2009, 18(5): 299-300.] DOI: 10.19577/j.cnki.issn10074406.2009.05.012.
- 7 李颖, 胡永芳, 彭芳辰. 头孢哌酮 / 舒巴坦引起血小板减少症的循证分析 [J]. 中国药学杂志, 2009, 44(24): 1938-1941. [Li Y, Hu YF, Peng FC. Evidence-based analysis of thrombocytopenia caused

- by efoperazone/sulbactam[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2009, 44(24): 1938–1941.] DOI: 10.3321/j.issn:1001-2494.2009.24.026.
- 8 武东, 汪晓娟, 汪小五. 104例住院患者药源性血小板减少症不良反应报告分析[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(17): 1766–1771. [Wu D, Wang XJ, Wang XW. Analysis of 104 cases of adverse reaction of drug-induced thrombocytopenia in hospitalized patients[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2019, 39(17): 1766–1771.] DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosp pharmacy.2019.17.11.
 - 9 Kam T, Alexander M. Drug-induced immune thrombocytopenia[J]. J Pharm Pract, 2014, 27(5), 430–439. DOI: 10.1177/0897190014546099.
 - 10 Craig WA, Gerber AU. Pharmacokinetics of cefoperazone: a review[J]. Drugs, 1981, 22(Suppl 1): 35–45. DOI: 10.2165/00003495-198100221-00010.
 - 11 The WHO Pharmaceuticals Newsletter. 日本警示孟鲁司特钠的血小板减少症风险[J]. 中国药物评价, 2015, (4): 201. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3593.2015.04.005.
 - 12 郑芸颖, 崔向丽, 刘丽宏. 药物引发血小板严重减少症1例[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(3): 64–66. [Zheng YY, Cui XL, Liu LH. A case of drug-induced severe thrombocytopenia[J]. Clinical Medication Journal, 2017, 15(3): 64–66.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2017.02.016.
 - 13 栗啸阳, 郭代红, 刘思源, 等. 注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠相关血小板减少的自动监测研究[J]. 中国药物警戒, 2020, 17(12): 890–893, 903. [Li XY, Guo DH, Liu SY, et al. Automatic surveillance of cases of cefoperazone sodium and sulbactam sodium-related thrombocytopenia[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance 2020, 17(12): 890–893, 903.] DOI: 10.19803/j.1672-8629.2020.12.09.
 - 14 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测手册 [EB/OL]. (2012–11–01) [2021–11–19]. <http://www.cdadr.org.cn/xzzx/hyzl/hyzl2013nd/201304/t201304265436.html>.

收稿日期: 2022年09月14日 修回日期: 2023年04月03日
本文编辑: 杨燕 钟巧妮