

尼可地尔联合抗血栓治疗触发脑出血 1 例

吴泊^{1,2}, 谢诚¹

(1. 苏州大学附属第一医院药理学部, 苏州 215006; 2. 江苏大学附属宜兴市人民医院药理学部, 无锡 214200)

关键词 尼可地尔; 抗血栓治疗; 出血; 脑; 药品不良事件

中图分类号 R973.2

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2019)06-0811-02



DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.06.029

开放科学(资源服务)标识码(OSID)

1 病例介绍

患者,女,51岁,体质量 79 kg。因“反复胸闷痛 3 年余,加重半年余”于 2017 年 8 月 14 日入院。患者 3 年前无明显诱因下出现胸闷痛,位于心前区,常于活动后发生,持续数分钟,休息后缓解,平均每个月 2 或 3 次,未予重视。近半年来患者上述症状发作频率增加,2~3 d 一次,劳累后易发。既往有高血压病病史 10 年余,血压最高为 160/100 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),长期口服美托洛尔缓释片(47.5 mg, qd)、硝苯地平缓释片(20 mg, qd)和厄贝沙坦/氢氯噻嗪片(150 mg/12.5 mg, qd),血压控制在约 130/85 mmHg;有糖尿病病史 3 年余,口服格列齐特缓释片(30 mg, qd),血糖控制可。无食物药物过敏史。入院诊断:冠状动脉粥样硬化性心脏病,不稳定性心绞痛,高血压病(2 级、极高危),2 型糖尿病。

体格检查:体温 36.3 °C,脉搏 66 次·min⁻¹,呼吸 16 次·min⁻¹,血压 145/83 mmHg。双肺呼吸音清,未闻及干湿啰音。心率 66 次·min⁻¹,律齐。双下肢无水肿。实验室检查:白细胞计数 $5.14 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,红细胞计数 $4.77 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$,红细胞压积 0.44,血红蛋白 153 g·L⁻¹,血小板计数 $160 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,丙氨酸氨基转移酶 21.4 U·L⁻¹,天冬氨酸氨基转移酶 23.1 U·L⁻¹,血肌酐 66 μmol·L⁻¹,血钾 3.36 mmol·L⁻¹,血糖 7.18 mmol·L⁻¹,糖化血红蛋白 6.5%,胆固醇 7.44 mmol·L⁻¹,低密度脂蛋白胆固醇 4.59 mmol·L⁻¹,部分凝血活酶时间 31.1 s,凝血酶原时间 10.1 s,国际标准化比值(INR)0.88。心脏超声:左心房增大,左心室壁增厚,二尖瓣中度返流,舒张功能减退,左心室射血分数 0.58。心电图:Ⅲ导联异常 Q 波,Ⅰ、aVL、V4-V6 导联 ST

段压低,T 波倒置。入院后予口服阿司匹林肠溶片(100 mg, qd)、氯吡格雷片(75 mg, qd)、阿托伐他汀钙片(20 mg, qd),并继续院外降压降糖治疗方案。2017 年 8 月 16 日行经皮冠状动脉介入治疗,于回旋支植入药物洗脱支架 1 枚,术后心电监护示血压 120/80 mmHg,心率 75 次·min⁻¹,将氯吡格雷片调整为替格瑞洛片(90 mg, bid),同时皮下注射依诺肝素注射液(0.4 mL, bid)。2017 年 8 月 23 日再次行经皮冠状动脉介入治疗,于前降支植入药物洗脱支架 2 枚,术后心电监护示血压 130/80 mmHg,心率 72 次·min⁻¹。考虑到患者为多支病变,2017 年 8 月 24 日予注射用尼可地尔(北京四环科宝制药有限公司,批号:16122003,规格:每支 12 mg)24 mg,加入 0.9%氯化钠注射液 500 mL 静脉滴注(50 mL·h⁻¹),静脉滴注约 0.5 h,患者感头痛,心电监护示血压 106/66 mmHg,心率 70 次·min⁻¹,调低滴速至 25 mL·h⁻¹,继续静脉滴注 0.5 h 后,上述症状亦无缓解,即停药。2017 年 8 月 25 日,患者头痛较前剧烈,且伴恶心,心电监护示:血压 125/88 mmHg,心率 70 次·min⁻¹,急查头颅 CT 示“左侧枕叶见团片状高密度影,范围 3.4 cm×1.8 cm,周围见低密度水肿带,左枕部颅板下见条带状高密度影;余脑实质未见异常密度影;各脑室、脑池大小形态及密度未见异常;中线结构无移位;脑沟、脑裂未见异常;大脑镰及小脑幕密度增高”,诊断为“左侧枕叶脑出血,左侧枕部硬膜下血肿,蛛网膜下腔出血”。实验室检查:血小板计数 $199 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,凝血酶原时间 12.9 s,INR 0.94。2017 年 8 月 26 日停阿司匹林肠溶片、替格瑞洛片和依诺肝素钠注射液,并间断予注射用硝普钠 50 mg,加入 5%葡萄糖注射液 100 mL 静脉滴注,20%甘露醇注射液 250 mL 静脉滴注,降低颅内压后头痛较前缓解。2017 年 8 月 27 日查头颅 CT 示“左侧枕叶血肿,蛛网膜下腔出血”,停用硝普钠。2017 年 9 月 4 日重新予口服氯吡格雷片(50 mg, qd);9 月 6 日查头颅 CT 较前无明显改变;9 月 9 日患者已无头痛;9 月 13 日停用甘露醇;9 月 14 日查头颅 CT 示“左侧枕叶脑出血,蛛网膜下腔出血,较前吸收”,予以出院。2018 年 1 月 23 日回访患者,主诉出院后规律口服氯吡

收稿日期 2018-05-17 修回日期 2018-09-05

作者简介 吴泊(1983-),女,江苏宜兴人,主管药师,硕士,研究方向:临床药学。ORCID:0000-0003-0324-8290。电话:0510-87921084, E-mail:179021208@qq.com。

通信作者 谢诚(1980-),男,浙江绍兴人,副主任药师,硕士,研究方向:临床药学。电话:0512-67781403, E-mail:xiacheng_1999@163.com。

格雷片(50 mg,qd),期间未发生不良事件。

2 讨论

本例患者经 CRUSADE 评分为 24 分,属住院期间出血风险低危患者,入院后即予阿司匹林、替格瑞洛抗血小板和依诺肝素抗凝治疗,并予第 11 天加用尼可地尔抗心肌缺血治疗,符合指南推荐^[1-2]。患者静脉滴注尼可地尔约 0.5 h 出现头痛头胀,考虑可能为其扩血管作用所致,减慢滴速继续给予 0.5 h 后亦无缓解,故停药,上述症状持续至次日。有研究显示,尼可地尔所致头痛经减慢滴速或停药后即可缓解^[3],而本例患者次日上述症状愈发剧烈,且伴恶心,急查头颅 CT 示脑出血,未见其他实质性病变。目前认为,高龄、低体重、女性、既往脑血管疾病史、入院时血压升高是颅内出血的主要危险因素^[4],而血管畸形、动脉瘤、凝血功能障碍、抗凝或抗血小板药物治疗后、溶栓治疗后、梗死后出血转化、血液病、烟雾病、原发性或转移性肿瘤、静脉窦血栓形成、血管炎及妊娠是继发性脑出血的主要病因^[5]。该患者发生脑出血及出现相关症状与加用尼可地尔存在明显的时间相关性,且说明书指出静脉应用尼可地尔制剂后 24 h 仍有其原型药和代谢产物从尿中检出,说明静脉应用尼可地尔制剂后 24 h 后仍有一定的疗效。此外,该患者既往无脑血管疾病史。结合整个用药过程及病情进展考虑其头痛头胀和恶心亦可能为其脑出血的早期表现,采用诺氏评估量表^[6]提示可能相关,但由于患者同时抗血小板和抗凝治疗,故考虑可能与之存在叠加和触发效应。

尼可地尔属硝酸酯类化合物,兼有三磷酸腺苷依赖的钾通道开放作用及硝酸酯样作用。常见的不良反应有头晕、头痛、恶心、呕吐等,亦可导致血小板减少。以“尼可地尔、出血”为检索词检索中国知网、维普和万方数据库,以“Nicorandil、bleeding、hemorrhage”为检索词检索 Medline 数据库,均未见其致脑出血的报道,但可导致溃疡出血^[7-8]。由于尼可地尔含有硝酸酯和烟酰胺的功能基团,而硝酸酯类药物的抗血小板作用现已明确^[9-10]。OMAR 等^[11]研究发现,尼可地尔可通过抑制二磷酸腺苷介导的血小板聚集发挥抗血小板效应,其生物化学机制与鸟苷-磷酸循环的第二信使途径有关。PISANO 等^[8]则通过对尼可地尔导致的胃肠道不良反应和溃疡出血进行 Meta 分析后发现,多数研究均同时使用抗血小板药物,提示尼可地尔和抗血小板药物可能互为导致不良事件的触发因素。

本例患者提示,虽然尼可地尔本身并非抗血小板药物,但由于其可导致血小板减少并可抑制二磷酸腺苷介导的血小板聚集,故在使用过程中仍应关注有无出血表现,尤其是与抗血小板和抗凝药物联用时,一旦发生出血或出现征兆应及时停药,并予以对症处理。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J].中华心血管病杂志,2016,44(5):382-400.
- [2] 中华医学会心血管病学分会.中华心血管病杂志编辑委员会.非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)[J].中华心血管病杂志,2017,45(5):359-376.
- [3] 卢建新.尼可地尔与硝酸甘油治疗不稳定型心绞痛的临床疗效对比[J].临床医学工程,2009,16(6):36-37.
- [4] BASSAND J P,AFZAL R,EIKELBOOM J,et al.Relationship between baseline haemoglobin and major bleeding complications in acute coronary syndromes[J].Eur Heart J,2010,31(1):50-58.
- [5] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国脑出血诊治指南(2014)[J].中华神经科杂志,2015,48(6):435-444.
- [6] NARANJO C A,BUSTO U,SELLERS E M,et al.A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J].Clin Pharmacol Ther,1981,30(2):239-245.
- [7] SHAPEY I M,AGBAMU D,NEWALL N,et al.Nicorandil-associated ulceration of the gastrointestinal tract:side effects requiring surgical intervention[J].Int J Colorectal Dis,2015,30(8):1143-1145.
- [8] PISANO U,DEOSARAN J,LESLIE S J,et al. Nicorandil, gastrointestinal adverse drug reactions and ulcerations; a systematic review[J].Adv Ther,2016,33(3):320-344.
- [9] LOSCALZO J.Antiplatelet and antithrombotic effects of organic nitrates[J].Am J Cardiol,1992,70(8):18B-22B.
- [10] ZHOU R H,FRISHMAN W H.The antiplatelet effects of nitrates: is it of clinical significance in patients with cardiovascular disease? [J].Cardiol Rev,2010,18(4):198-203.
- [11] JARAKI O,STRAUSS W E,FRANCIS S,et al. Antiplatelet effects of a novel antianginal agent, nicorandil [J].J Cardiovasc Pharm,1994,23(1):24-30.