

十一酸睾酮致颅内静脉窦血栓形成 1 例

费爱丽¹, 戴海斌² (1. 嘉兴市第二医院, 浙江 嘉兴 314000; 2. 浙江大学医学院附属第二医院, 杭州 310000)

中图分类号: R994.11

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2017)07-1046-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.07.025

引用本文: 费爱丽, 戴海斌. 十一酸睾酮致颅内静脉窦血栓形成 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(7): 1046-1047.

1 病例资料

患者, 女, 29 岁, 因“口齿含糊伴右侧上肢抽动 2 d”于 2016 年 5 月 13 日收治入院。患者于 5 月 11 日无明显诱因出现口齿含糊, 讲话声音低沉, 右侧上肢抽动, 无意识不清, 无大小便失禁。查头颅 CT 示左侧额叶梗塞伴部分梗塞性出血可能, 右枕叶少许稍高密度, 较 2016 年 5 月 2 日老片密度略低, 出血可能; 脑动脉 CTA 示左侧大脑中动脉远端较对侧狭窄。拟诊“出血性脑梗死”。既往史: 患者 2 个月前因“蛛网膜下腔出血”入院治疗, 3 月 15 日行脑血管造影术示脑内血管未见明显动脉瘤和血管畸形, 血管走行正常。患者因诊断为再生障碍性贫血 1 年余, 一直接受口服十一酸睾酮软胶囊(Catalent France Beinheim S.A., 规格: 40 mg, 批号: 155166)80 mg bid, 联合环孢霉素 A(CsA)100 mg bid 治疗。

入院查体: 体温 37.7 °C, 呼吸每分钟 20 次, 脉搏每分钟 69 次, 血压 123/80 mmHg。神清, 精神可, 颜面多毛, 双侧额纹对称, 双侧瞳孔等大圆, 对光反射可, 双眼各方向活动自如, 未及眼震; 伸舌右偏, 示齿左偏, 咽反射减弱; 右上肢肌力 3+, 余肢体肌力 5 级, 右侧上下肢浅感觉减退, 双侧肱二头肌肱三头肌腱反射(++), 双膝反射(+), 巴氏征阴性, 右侧指鼻不配合, NIHSS 评分: 7 分, 洼田饮水 3 级。心肺听诊无殊, 胸腹未见明显异常。

5 月 19 日行头颅磁共振检查提示: 上矢状窦、窦汇, 直窦、右侧横窦、右侧乙状窦及颈内静脉多发充盈缺损, 考虑为颅内静脉窦血栓形成(CVST), 停用十一酸睾酮予 CsA 单药治疗, 并予低分子肝素抗凝及对症治疗。5 月 20 日行经颅内静脉窦血栓置管溶栓术, 手术过程顺利。5 月

24 日患者红细胞为 $2.27 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$ 、血红蛋白 $76 g \cdot L^{-1}$, 贫血明显, 血液科会诊认为再生障碍性贫血治疗不建议骤停药物, 建议重新加用十一酸睾酮治疗, 故恢复十一酸睾酮 80 mg bid 治疗。6 月 1 日患者病情稳定, 加用华法林 3 mg qd 抗凝, 并注意监测 INR, 抗凝目标为 INR 值达 2~3 之间。6 月 5 日 INR 值为 2.02, 患者病情稳定好转, 6 月 6 日予带药华法林出院, 建议患者暂予华法林抗凝治疗 6 个月, 并要求其予血液科随访调整雄激素的用量。2 个月后, 药师随访患者得知其目前情况稳定, 十一酸睾酮剂量已降低至 40 mg bid, 联合 CsA 100 mg bid 治疗, 继续予华法林 3 mg qd 抗凝治疗, 用药依从性较好, INR 值维持在 2~3 之间, 并定时予神经内科及血液科门诊就诊。

2 讨论

CVST 是较为少见的脑血管疾病, 只占所有卒中的 1%, 绝大部分归因为各种原因引起的血凝异常, 如血液高凝状态(妊娠和产褥期)、遗传性凝血机制异常、血流动力学异常、感染及药物(口服避孕药、皮质醇激素和雄激素等)均可引起。CVST 的治疗包括抗凝、溶栓、对症及病因治疗等, 其中抗凝治疗是关键。

CVST 可导致或合并蛛网膜下腔出血, 但并无蛛网膜下腔出血导致 CVST 的文献报道。本例患者的影像学检查中发现颅内静脉新旧血栓, 由此怀疑患者此次入院前 2 个月的蛛网膜下腔出血很可能为 CVST 继发引起。患者未见动脉瘤及血管畸形, 也未处于产褥期, 目前也无再生障碍性贫血致 CVST 的报道, 基本排除了其他可能的非药物性致病原因。患者口服十一酸睾酮 1 年左右后出现 CVST, 存在时间相关性, 根据诺氏药物不良反应评估量表, 最终得分为 6 分, 提示该不良反

作者简介: 费爱丽, 女, 硕士, 药师 Tel: (0573)82057361 E-mail: 84441734@qq.com

应可能由十一酸睾酮引起。

雌激素和孕激素类药物引起血栓的风险已得到临床广泛认同,而雄激素对此的影响却未引起足够重视。近年来,关于睾酮类药物引起静脉血栓的报道逐渐增多,主要为下肢深静脉血栓及肺栓塞。美国食品药品监督管理局(FDA)于2014年6月19日发布公告,要求睾酮产品需添加一个通用标签,警告睾酮可增加静脉血栓风险。有研究表明,使用睾酮治疗与不使用睾酮治疗的人相比,心脏病发作、死亡及卒中发生率增长29%。因此,2015年FDA再次发布警告,提示低剂量睾酮治疗的心脏病发作及卒中风险。

睾酮类药物引起 CVST 国内外已有报道,其中不乏再生障碍性贫血患者服用睾酮类药物引起 CVST 的案例。睾酮可增加促红细胞生成素的产生,从而刺激红细胞的生成,因而用于再生障碍性贫血的治疗。理论上红细胞增多可能会引起静脉血栓,但据 FDA 报道,睾酮上市后的报告表明其引起的静脉血栓与红细胞增多无关,因此睾酮类药物引起血栓的机制还需进一步探索。有研究表明,超生理剂量的睾酮降低蛋白 C 及蛋白 S 水平,增加血栓素 A₂ 的合成,减少前列环素的合成从而增强血小板的聚集,增加血液黏性。此外,雄激素水平增高时凝血系统和纤溶系统均处于激活状态,表现为凝血活性及抗凝血物质 AT-III 活性同时增强,而纤溶抑制物质 α₂-P I 活性降低。同时,也有研究提出雄激素引起高凝状态的机制与雌激素相似,因男性体内 75% 的雌激素由雄激素转化而来,雄激素可发挥弱雌激素样作用。

对于再生障碍性贫血患者,雄激素可以刺激骨髓红系造血,减轻女性患者月经期出血过多,是该病治疗的基础促进血用药,与 CsA 配伍,治疗非重型再生障碍性贫血有一定疗效。一般应用司坦唑醇(2 mg, tid)或十一酸睾酮(40 mg, tid)。对于本例患者,确定其 CVST 致病原因意义重大,关系到患者之后的抗凝疗程。根据欧洲神经科学协会联盟(EFNS)的指南,如果 CVST 继发于可迅

速消退的危险因素,口服抗凝治疗可持续3个月;对于原发性 CVST 和存在轻度遗传性血栓形成倾向的患者,则需要治疗6~12个月;对于有过≥2次 CVST 以及有过1次 CVST 但存在严重遗传性血栓形成倾向的患者,应考虑永久性抗凝治疗。肝素联合华法林抗凝治疗是指南推荐的标准治疗方法,治疗目标为 INR 达2~3。

对于该患者的抗凝疗程,仍需个体化进行危险因素的评估。虽考虑十一酸睾酮为引起本例患者 CVST 的主要原因,但患者停用十一酸睾酮后贫血明显,暂予减少剂量处理。因此,患者仍存在一定的血栓形成风险,需继续华法林抗凝治疗,暂予抗凝治疗6个月,并定期复查,评估血栓风险。CVST 的抗凝疗程一般较长,有效的用药监护增加患者的安全性和用药依从性,使抗凝疗效得到有效提升。服用华法林期间因特别注意以下几点:①监测 INR 值,使其稳定在2~3的目标范围,该范围为华法林的最佳抗凝强度,门诊患者剂量稳定前应数天至每周监测1次,当 INR 稳定后,可以每4周监测1次;②药物及食物对华法林的抗凝疗效影响较大,故在用药期间要保持饮食均衡,尤其是绿色蔬菜的摄入,因其含有维生素 K 较丰富会拮抗华法林的抗凝作用。抗凝期间增减药物要在医师指导下进行,并做好 INR 监测,切勿自行服用其他药品及保健品,如需用药要告知医师;③华法林的用药可固定为1天的某个特定时间,提高用药依从性同时保持华法林血药浓度的稳定,如漏服时间≤4 h 可立即补上,>4 h 则无需补服,第2日按以往剂量服用,勿加倍服用;④华法林最大的不良反应即为出血,注意出血征兆,观察皮肤有无出血点,牙龈出血及大便是否有柏油色等。

十一酸睾酮引起 CVST 虽较为罕见,但已有先例报道又有药理机制支持,结合本案例分析两者相关性较大。睾酮类药物致血栓风险应引起临床足够重视。

收稿日期:2016-10-04
(本文责编:李艳芳)