

替格瑞洛致精神症状 2 例

吉顺利, 张春燕, 罗佳, 范震宇(南通大学附属医院药学部, 江苏 南通 226000)

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2018)10-1562-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.10.029

引用本文: 吉顺利, 张春燕, 罗佳, 等. 替格瑞洛致精神症状 2 例[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(10): 1562-1563.

1 病历资料

患者 1, 男, 75 岁, 因“反复胸痛十余年, 再发 1 d”于 2016 年 11 月 4 日入院。该患者 2008 年行冠脉造影显示三支血管堵塞, 行冠脉搭桥术后长期口服阿司匹林肠溶片和他汀类药物。该患者有高血压病史, 长期服用缬沙坦胶囊; 有糖尿病病史, 平时服用瑞格列奈。入院检查, T: 36.4 °C; P: 80 次/分; R: 18 次/分; 血压: 153/80 mmHg; 神志清楚, 步入病房。胸片: 两肺未闻及干湿啰音。心电图显示: 窦性心律, ST-T 改变, Q-T 间期延长。

辅助检查: 血红蛋白 141 g·L⁻¹, 血细胞比容 0.40, 红细胞 $4.45 \times 10^{12} \cdot \text{L}^{-1}$, 白细胞 $7.1 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 中性粒细胞 $4.54 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 淋巴细胞 $1.85 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 血小板 $176 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$; 空腹血糖 5.8 mmol·L⁻¹。丙氨酸氨基转移酶 21 U·L⁻¹, 天冬氨酸氨基转移酶 27 U·L⁻¹, 总胆红素 13.8 μmol·L⁻¹, 直接胆红素 2.8 μmol·L⁻¹, 碱性磷酸酶 68 U·L⁻¹, r-谷氨酰基转移酶 44 U·L⁻¹, 尿素 7.2 mmol·L⁻¹, 肌酐 115 μmol·L⁻¹。

治疗过程: 该患者入院前长期服用阿司匹林肠溶片和氯吡格雷, 11 月 5 日入院后给予强化抗栓治疗, 改氯吡格雷为替格瑞洛(阿斯利康制药有限公司, 批号: 1608033), 同时阿司匹林抗血小板、低分子肝素钙抗凝、美托洛尔缓释片减慢心率、阿托伐他汀调脂稳斑、泮托拉唑护胃、营养心肌等治疗。患者当日出现头晕、目眩, 同时出现幻觉, 看静止物体时出现晃动, 查头颅 CT、眼底检查无明显异常, 患者 11 月 6 日停用替格瑞洛, 换氯吡格雷后好转。

患者 2, 男, 72 岁, 因“反复胸痛 14 h”于 2017 年 2 月 5 日入院。该患者既往有高血压病十余年, 具体服用药物不详, 平素未规律监测血压。

入院检查, T: 36.8 °C; P: 90 次/分; R: 26 次/分; 血压: 90/60 mmHg。患者神志清, 精神可, 双肺可闻及散在的哮鸣音, 双下肢无水肿。心电图: 急性广泛前壁心肌梗死。

辅助检查: 血红蛋白 113 g·L⁻¹, 血细胞比容 0.33, 红细胞 $3.72 \times 10^{12} \cdot \text{L}^{-1}$, 白细胞 $7.7 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 中性粒细胞 $6.08 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 淋巴细胞 $1.17 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 血小板 $113 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 。空腹血糖 5.2 mmol·L⁻¹。丙氨酸氨基转移酶 188 U·L⁻¹, 天冬氨酸氨基转移酶 38 U·L⁻¹, 总胆红素 8.9 μmol·L⁻¹, 直接胆红素 6.9 μmol·L⁻¹, 碱性磷酸酶 98 U·L⁻¹, r-谷氨酰基转移酶 98 U·L⁻¹, 尿素 9.0 mmol·L⁻¹, 肌酐 104 μmol·L⁻¹。胸片提示两下肺炎症。

治疗经过: 患者 2 月 5 日入院行急诊 PCI 术后给予阿司匹林和替格瑞洛(阿斯利康制药有限公司, 批号: 1608033)抗血小板、低分子肝素钙抗凝、美托洛尔缓释片减慢心率、阿托伐他汀调脂稳斑、泮托拉唑护胃、营养心肌等治疗。患者 2 月 6 日夜开始出现胡言乱语、谵妄, 诉头晕明显, 行头颅 CT 检查示: 患者脑干、两侧基底节区及放射冠区腔梗、部分软化灶, 脑白质变性, 脑萎缩, 未出现脑出血和明显梗塞灶。患者 2 月 7 日晚上烦躁不安, 给予苯巴比妥注射后缓解。考虑患者精神症状可能与替格瑞洛引发的精神症状有关, 将替格瑞洛改为氯吡格雷。次日, 患者无胡言乱语、谵妄, 头晕较前好转。

2 讨论

替格瑞洛是一种新型口服 P2Y₁₂ 受体拮抗剂, 与氯吡格雷相比, 替格瑞洛具有更快、更强的抑制血小板作用。2016 年《替格瑞洛临床应用中国专家共识》中提到替格瑞洛的不良反应主要为: 出血、呼吸困难、心动过缓和痛风。笔者查阅国内外相关文献, 均未见替格瑞洛引起的中枢

神经系统毒性。查阅替格瑞洛说明书，可见意识混乱为罕见不良反应。

根据不良反应与药物因果关系的 5 个指标判断：①用药时间与可疑不良反应出现时间具有合理的先后关系；②可疑的不良反应符合该药品已知的不良反应类型；③停药后，相关不良反应消失。可认为患者出现精神症状与其使用替格瑞洛片之间属于“很可能”的关系。

患者 1 合并使用的药物有阿托伐他汀、阿司匹林、泮托拉唑、瑞格列奈、缬沙坦、美托洛尔缓释片、低分子肝素钙、曲美他嗪等。查阅相关药物的说明书，仅美托洛尔缓释片药品说明书有罕见幻觉、精神错乱不良反应，其余药物说明书无此类不良反应。但是该患者既往有冠心病史，除了替格瑞洛其他药物平时均在使用，未见精神异常相关不良反应，故临床药师推测精神异常为替格瑞洛所致不良反应，患者停用替格瑞洛，换氯吡格雷后好转。笔者分析可能原因为替格瑞洛一部分(约三分之一)通过 CYP3A4 代谢，合并使用阿托伐他汀时，阿托伐他汀竞争性抑制替格瑞洛代谢，使替格瑞洛浓度升高。

患者 2 合并使用的药物有阿托伐他汀、阿司匹林、泮托拉唑、美托洛尔缓释片、低分子肝素钙、术中使用的维拉帕米注射液。笔者查阅相关药物的说明书，仅美托洛尔缓释片药品说明书有罕见幻觉、精神错乱不良反应，其余药物说明书无

此类不良反应。分析该科室既往使用美托洛尔缓释片经验较多，未有此类不良反应发生；而使用替格瑞洛经验不足，之前已有 1 例类似不良反应，且替格瑞洛有替代药品氯吡格雷存在，换药较方便。临床药师建议将替格瑞洛更换为氯吡格雷，医师接纳了药师建议，患者次日无胡言乱语、谵妄，头晕较前好转。笔者分析该患者术中使用的维拉帕米是 CYP3A4 抑制剂，合并用药可能使替格瑞洛浓度升高，导致此次不良反应的发生。

替格瑞洛的分子结构中存在脂溶性的含硫取代基，为脂溶性药物，其分子量为 522，可少部分透过血脑屏障。群体药动学研究显示，替格瑞洛在老年患者(>75 岁)中的暴露量较年轻人有所增加(C_{max} 和 AUC 均增加约 25%)，活性代谢产物的暴露量也增加。笔者怀疑 2 例患者出现中枢神经系统症状首先可能因为该药透过血脑屏障后引发中枢兴奋的精神症状；其次可能与患者高龄、合并用药、潜在肾功能减退导致药物通过血脑屏障在脑内蓄积有关；也可能与 2 例患者对此药高度敏感有关。

临床使用替格瑞洛过程中，医务人员用药前应询问患者是否有神经系统的基础疾病，使用过程中需注意患者有无神经系统症状。如出现神经系统不良反应，首先要停用该药物，且今后的治疗中避免使用。

收稿日期：2018-01-05

(本文责编：曹粤锋)