

·病例报告·

口服屈螺酮炔雌醇片(Ⅱ)诱发急性缺血性脑梗死

王宝华 于丹 朱旭 肇丽梅

中国医科大学附属盛京医院药学部, 沈阳 110004

通信作者: 肇丽梅, Email: zhaolm@sj-hospital.org

【摘要】 1例45岁女性患者子宫内息肉切除术后给予屈螺酮炔雌醇片(Ⅱ)(每片含屈螺酮3 mg和炔雌醇0.02 mg)口服, 1片/d。用药第11天, 患者无明显诱因出现头痛、左侧肢体活动不利及言语不清, 头部CT血管造影提示右顶叶及颞叶脑梗死。考虑与屈螺酮炔雌醇有关。停用该药, 给予改善脑损伤症状、降低颅内压、降脂、补铁、补钾及吸氧等治疗。11 d后患者左侧肢体症状较前好转, 余无明显改变。

【关键词】 脑梗死; 炔雌醇; 屈螺酮

DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20200724-00806

Acute ischemic cerebral infarction induced by oral drospironone and ethinylestradiol tablets (Ⅱ)

Wang Baohua, Yu Dan, Zhu Xu, Zhao Limei

Department of Pharmacy, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China

Corresponding author: Zhao Limei, Email: zhaolm@sj-hospital.org

【Abstract】 A 45-year-old female patient received drospironone and ethinylestradiol tablets (Ⅱ) (containing drospironone 3 mg and ethinylestradiol 0.02 mg in each tablet) orally, once daily after endometrial polypectomy. On the 11th day of medication, the patient developed headache, movement disorder of left limb, and unclear speech without obvious inducement and CT angiography of the head showed cerebral infarction in the right parietal lobe and temporal lobe, which was considered to be related to drospironone and ethinyl estradiol. Drospironone and ethinylestradiol tablets (Ⅱ) was stopped. The treatments such as improving the symptoms of brain injury, reducing intracranial pressure, lowering blood lipids, supplementing iron and potassium, and oxygen inhalation were given. After 11 days of treatments, her movement function of the left limb was improved but the rest had no significant change.

【Key words】 Brain infarction; Ethinyl estradiol; Drospironone

DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20200724-00806

患者女, 45岁, 因宫腔镜下子宫内膜息肉切除术后11 d, 突发头痛、左侧肢体活动不利和言语不清16 h, 于2019年12月30日收入我院神经内科。患者因阴道持续不规则流血于12月20日在外院就诊并行宫腔镜下子宫内膜息肉切除术, 病理学检查示良性增生。术后遵医嘱口服屈螺酮炔雌醇片(Ⅱ)(每片含屈螺酮3 mg、炔雌醇0.02 mg)1片/d及多糖铁复合物胶囊150 mg, 1次/d。服药第11天, 患者突然出现头痛、左侧肢体活动不利及言语不清, 在外院行头部CT检查示右侧颞叶条形略高密度, 为进一步诊治转入我院。患者既往体健, 否认高血压病、糖尿病、心脏病等病史, 否认外伤史、输血史, 否认肝炎、结核等传染病史, 否认吸烟、饮酒史, 否认家族遗传史, 否认食物、药物过敏及中毒史。

入院体检: 体温36.6℃, 呼吸19次/min, 脉搏75次/min, 血压103/60 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 体重55 kg。患者

神智清楚, 精神状态可; 心、肺、腹部检查无明显异常。神经内科专科查体: 构音障碍, 双眼右侧凝视, 左侧闭目无力, 左侧鼻唇沟浅, 示齿右偏, 左侧肢体肌力0级伴痛觉消失, 左侧巴氏征阳性, 深浅感觉粗查正常。美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分: 15分(凝视: 2分, 面瘫: 2分, 上肢: 4分, 下肢: 4分, 感觉: 2分, 构音: 1分)。实验室检查: 白细胞计数 $6.9 \times 10^9/L$, 中性粒细胞0.84, 红细胞计数 $3.9 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白84 g/L, 血小板计数 $254 \times 10^9/L$, D-二聚体610 $\mu g/L$, 血清钾3.45 mmol/L, 三酰甘油1.8 mmol/L, 胆固醇总量4.12 mmol/L, 低密度脂蛋白胆固醇2.2 mmol/L, 高密度脂蛋白胆固醇1.27 mmol/L, 载脂蛋白A 11.61 g/L, 载脂蛋白B 0.68 g/L。头部CT血管成像检查提示右侧大脑中动脉中段闭塞, 右顶叶及颞叶脑梗死。入院诊断: 急性大面积缺血性脑梗死。因入院时发病已超过6 h, 未做溶栓治疗。停用屈螺酮炔雌醇

片(Ⅱ),给予长春西汀注射液 20 mg 静脉滴注、1 次/d 及奥拉西坦注射液 4 mg 静脉滴注、1 次/d 改善脑损伤及伴随症状,20%甘露醇注射液 125 ml 静脉滴注、1 次/12 h 脱水降低颅内压,阿托伐他汀钙 20 mg 口服、1 次/d 降脂,多糖铁复合物胶囊 150 mg 口服、1 次/d 补铁,以及补充钾离子及吸氧等治疗。入院第 3 天,患者诉头痛明显加重,将 20%甘露醇注射液剂量改为 125 ml、1 次/8 h。入院第 7 天,患者头痛症状消失,左侧肢体活动能力有所恢复,将 20%甘露醇注射液逐渐减量至 125 ml、1 次/12 h,并给予阿司匹林肠溶片 100 mg 口服、1 次/d。入院第 11 天,神经内科专科检查示左侧上肢肌力 2 级,左侧下肢肌力 2 级,左侧肢体痛觉下降,其他结果同前。NIHSS 评分:10 分(凝视:2 分,面瘫:2 分,上肢:2 分,下肢:2 分,感觉:1 分,构音:1 分),实验室检查:白细胞计数 $6.2 \times 10^9/L$,中性粒细胞 0.65,红细胞计数 $3.9 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 91 g/L,血小板计数 $217 \times 10^9/L$,D-二聚体 236 $\mu g/L$,血清钾 4.60 mmol/L,三酰甘油 1.1 mmol/L,余无明显异常。患者出院,嘱出院后继续口服阿司匹林和阿托伐他汀钙治疗。

讨论 本例患者为中年女性,既往体健,无高血压病、糖尿病、心脏病等病史,无吸烟、饮酒史,无家族遗传史,非肥胖,不是心脑血管疾病的危险人群。屈螺酮炔雌醇片(Ⅱ)说明书中提示该药可引起心血管不良事件和卒中,根据诺氏不良反应评估量表^[1]评分为 6 分,屈螺酮炔雌醇片(Ⅱ)与急性大面积缺血性脑梗死的关联性评价为很可能。

屈螺酮炔雌醇片(Ⅱ)是新型复合口服避孕药,其说明书适应症为避孕及中度寻常痤疮,临床常用于子宫内膜异位症、痛经、月经量过多和月经不调等。已有该药引起静脉血栓和肺栓塞的报道^[2-3],罕见导致卒中的文献报道。Idota 等^[4]报道 1 例日本年轻女性由于痛经服用屈螺酮炔雌醇片(Ⅱ)17 个月引起肺血栓栓塞致死的案例,由于 1 年内出现 3 例因服用屈螺酮炔雌醇片(Ⅱ)出现栓塞性疾病而死亡的事件,日本有关部门发布了该药的安全警报。Atmaca 等^[5]报道 1 例除吸烟外,无其他冠状动脉病变危险因素的女性在服用屈螺酮/炔雌醇复方口服避孕药 6 个月出现了冠状动脉左前降支和回旋支同时完全闭塞。Girolami 等^[6]报道 1 例年轻女性服用屈螺酮/炔雌醇复方口服避孕药 10 d 后出现视网膜中央动脉闭塞。Vayú 等^[7]报道 1 例 21 岁年轻女性服用屈螺酮/炔雌醇 15 d 后出现短暂性脑缺血发作。截至 2016 年,以屈螺酮/炔雌醇为主要成分的口服避孕药在美国引起数百人死亡,其生产企业受到集体诉讼^[8]。

有研究表明口服避孕药中的雌激素,特别是炔雌醇可

增加凝血酶活性^[9]。目前屈螺酮/炔雌醇复方制剂对动静脉血栓的影响尚无明确定论,但有证据表明屈螺酮/炔雌醇可影响红细胞形态及生化特性,促进血小板活化,导致血液向高凝状态转变^[10]。这或许是导致血栓事件的基础。

本例提示,屈螺酮炔雌醇片(Ⅱ)可能有增加缺血性脑血管病的风险,对服用该药的患者应注意监护,并加强用药教育。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Naranjo CA, Shear NH, Lanctôt KL. Advances in the diagnosis of adverse drug reactions[J]. *J Clin Pharmacol*, 1992, 32(10): 897-904. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1992.tb04635.x.
- [2] López M, Vayú A, Martínez Triguero ML, et al. Yasmin and venous thromboembolism: new case reports[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2009, 42(1): 65-69. DOI: 10.3233/CH-2009-1190.
- [3] Pearce HM, Layton D, Wilton LV, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism reported in the prescription event monitoring study of Yasmin[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2005, 60(1): 98-102. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2005.02373.x.
- [4] Idota N, Kobayashi M, Miyamori D, et al. Drospirenone detected in postmortem blood of a young woman with pulmonary thromboembolism: a case report and review of the literature[J]. *Leg Med (Tokyo)*, 2015, 17(2): 109-115. DOI: 10.1016/j.legalmed.2014.10.001.
- [5] Atmaca H, Köprülü D, Kiriş T, et al. Simultaneous total occlusion of two coronary arteries associated with use of drospirenone-ethinyl estradiol (oral contraceptive) [J]. *Turk Kardiyol Dem Ars*, 2018, 46(1): 69-72. DOI: 10.5543/tkda. 2017. 57606.
- [6] Girolami A, Vettore S, Tezza F, et al. Retinal central artery occlusion in a young woman after ten days of a drospirenone-containing oral contraceptive (Yasmin) [J]. *Thromb Haemost*, 2007, 98(2): 473-474.
- [7] Vayú A, Mira Y, Ferrando F, et al. Transient ischaemic attack associated with the new contraceptive Yasmin[J]. *Thromb Res*, 2003, 112(1-2): 121. DOI: 10.1016/j.thromres.2003.10.019.
- [8] Geampana A. Pregnancy is more dangerous than the pill: a critical analysis of professional responses to the Yaz/Yasmin controversy[J]. *Soc Sci Med*, 2016, 166: 9-16. DOI: 10.1016/j.socscimed.2016.08.005.
- [9] Lima A, Martins L, Lopes M, et al. Influence of hormonal contraceptives and the occurrence of stroke: integrative review [J]. *Rev Bras Enferm*, 2017, 70(3): 647-655. DOI: 10.1590/0034-7167-2016-0056
- [10] Emmerson O, Bester J, Lindeque BG, et al. The impact of two combined oral contraceptives containing ethinyl estradiol and drospirenone on whole blood clot viscoelasticity and the biophysical and biochemical characteristics of erythrocytes[J]. *Microsc Microanal*, 2018, 24(6): 713-728. DOI: 10.1017/S1431927618015453.

(收稿日期:2020-07-24)

(本文编辑:李菁锦)