

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.01.028

盐酸多奈哌齐片致尿失禁 1 例

邱彦龙

(山东省平邑县人民医院临床药学科, 山东 临沂 273300)

中图分类号: R969.3; R971

文献标识码: D

文章编号: 1006-4931(2020)01-0092-02

1 临床资料

患者,男,59岁,因“双下肢无力,言语不清 10 d 余,加重 2 d”于 2017 年 7 月 20 日夜间入院治疗。初步诊断为“脑梗死后遗症,高血压 3 级,高脂血症”。入院体格检查示:体温 36.5℃,血压 150/95 mmHg,脉搏 70 次/分,呼吸 18 次/分;神志清楚,言语不清,认知功能轻度损害,双侧瞳孔等大形圆,直径 3.0 mm,光反射存在,示齿口角无歪斜,伸舌居中,颈软,无感觉异常,上肢 V 级、下肢 IV 级,腱反射活跃,双侧病理征(-)。血常规检查无明显异常;血生化检查:肌酐 93.3 μmol/L,尿素氮 4.71 mmol/L;尿常规:尿酮体阴性,镜检未见红细胞、白细胞。超声检查示双肾、输尿管、膀胱、前列腺未见明显异常;头颅 CT 示多发腔隙性脑梗死。患者既往有高血压史 5 年,脑梗死史 4 年,规律服用苯磺酸氨氯地平片(10 mg,1 日 1 次),血压控制可;吸烟史 30 余年,

20 支/日。否认药物和食物过敏史,否认泌尿系统病史。

患者入院后给予阿司匹林肠溶片(100 mg,1 日 1 次)抗血小板治疗,阿托伐他汀钙片(20 mg,1 日 1 次)调脂,苯磺酸氨氯地平片(10 mg,1 日 1 次)继续控制血压;此外,静脉滴注注射用奥扎格雷(40 mg,1 日 1 次)改善脑梗死所伴随的运动障碍。2017 年 7 月 31 日,家属诉患者近期记忆障碍、认知功能损害较前明显,遂请山东大学齐鲁医院神经内科专家远程会诊,行简易精神状态检查量表评分为 27 分,考虑为阿尔茨海默病;医嘱遂加用盐酸多奈哌齐片(商品名安理申,卫材<中国>药业有限公司,国药准字 H20050978,批号为 1604081,规格为每片 5 mg)5 mg,每晚 1 次。8 月 2 日,医师查房时家属诉 8 月 1 日当晚 23:30 患者去卫生间途中出现尿失禁,估计尿液约 200 mL;诉患者有夜间排尿习惯,否认睡前大量饮水,近日无腹痛、腹泻、排尿不畅、尿失

第一作者:邱彦龙,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学及药理学,(电子信箱)1140970779@qq.com。

能全面收集药品不良反应的信息,即使电话随访得到,也可能由于患者的主观判断和不够专业影响结果,因此未将药品不良反应发生的费用计算到总费用中。

本研究中治疗时间分别选择 14 d 和 1 年。由于确定 ITP 患者疗效时要至少检测 2 次血小板计数,间隔至少 7 d,且蒙药起效相对较慢,故治疗时间选择 14 d。成人的 ITP 多为慢性疾病,还需比较长时间的疗效和成本,但由于时间和经济的限制,本研究的治疗时间只选择了 1 年。

本研究样本量较小,3 种治疗 ITP 方式的安全性、有效性、经济性的结果还需要扩大样本量加以验证。

参考文献:

- [1] NEUNERT C, LIM W, CROWTHER M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia[J]. Blood, 2011, 117(16): 4190-4207.
- [2] 王涓. 小牛脾提取物对特发性血小板减少性紫癜患者免疫功能的影响[J]. 中国药业, 2016, 25(10): 46-48.
- [3] 王兆阳, 许月琴. 大剂量维生素 C 联合泼尼松治疗特发性血小板减少性紫癜疗效观察[J]. 中国药业, 1998, 7(12): 45-46.
- [4] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊治的中国专家共识(修订版)[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(3): 218-220.

- [5] 敖格日乐图, 宝山, 肖志彬. 基于文献计量方法的免疫血小板减少症研究现状分析[J]. 重庆医学, 2017, 46(21): 2947-2951.
- [6] 崔中光. 大剂量地塞米松优化方案治疗成人 ITP 及双靶点联合干预的探索[D]. 济南: 山东大学, 2014.
- [7] 包金全, 韩丽华. 蒙医药治疗特发性血小板减少性紫癜临床观察[J]. 中国民族医药杂志, 2014(10): 13-14.
- [8] 沈梯, 赵永强, 周道斌, 等. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第 4 版. 北京: 科学出版社, 2018: 186-189.
- [9] 孙振球, 徐勇勇. 医药统计学[M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 238-259.
- [10] BURENBATU, BORJIGIN M, EERDUNDULENG, et al. Profiling of miRNA expression in immune thrombocytopenia patients before and after Qishunbaolier (QSBLE) treatment[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2015, 75: 196-204.
- [11] 陈玉良, 斯庆格. 蒙药治疗原发性血小板减少性紫癜 60 例[J]. 内蒙古中医药, 1985(4): 24-26.
- [12] 白桂芝. 蒙药治疗对特发性血小板减少性紫癜的临床观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(82): 246.
- [13] 布仁巴图. 蒙药生血康胶囊毒性试验研究[J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(11): 1619-1620.

(收稿日期: 2019-03-04; 修回日期: 2019-05-07)

禁、无尿急、尿痛、血尿、泡沫尿、烦渴、多尿、腰痛史。当日复查尿常规,示尿糖、尿酮体阴性,镜检未见红细胞、白细胞。膀胱超声检查示无残余尿。泌尿外科会诊建议,暂停用盐酸多奈哌齐片;尿失禁原因待查,建议留置导尿管,但患者拒绝。神经内科医师建议给予抗胆碱药物奥昔布宁治疗,临床药师考虑其会加重胆碱酯酶抑制剂盐酸多奈哌齐所致尿失禁,建议暂时停药,医师接受建议。患者持续尿失禁5 d。8月6日至8月8日,患者未出现尿失禁。8月9日,患者生化检查示血肌酐 $77.8\ \mu\text{mol/L}$,尿素氮 $4.31\ \text{mmol/L}$ 。患者8月16日出院,随访12个月,未再出现尿失禁。

2 讨论

患者既往无尿失禁史和泌尿系统基础疾病,加用多奈哌齐第2天夜间出现尿失禁,停用多奈哌齐,其他药物继续应用,尿失禁持续5 d后未再出现,随访12个月也未出现尿失禁;同时,患者使用多奈哌齐的用法用量适宜,且尿失禁的发生也不能用原发疾病状况、合并用药、其他治疗措施的影响来解释,因此可排除其他药物引起尿失禁的可能。年龄大于60岁、已婚、有妊娠分娩史、高血压、糖尿病等是女性发生尿失禁的风险因素,男性发生尿失禁的唯一风险因素为年龄大于60岁^[1]。根据诺氏(Naranjo's)评估量表,该药品不良反应得分为5分,提示很可能有关;国家药品不良反应关联性评价结果亦为可能。故考虑为盐酸多奈哌齐导致的尿失禁。

目前,国内关于多奈哌齐的不良反应报道主要为中枢及外周神经系统损害、肌肉骨骼系统损害、神经紊乱等^[2]。检索Wanfang、CNKI、VIP数据库,截至2018年8月31日尚未见多奈哌齐致尿失禁的国内报道。8月2日至8月5日,患者出现尿失禁现象,昼夜排尿次数由住院前的3~4次增加至8~10次,夜尿也由原来的2~3次增加至4~5次;自主排尿次数减少,尿失禁次数在8月3日达最大值(8次),夜尿达6次;发生尿失禁时间多在22:00至3:00时,在安静环境下更易发生尿失禁;尿量较少,每次尿量约30 mL。8月4日至8月5日尿失禁次数逐渐减少。8月6日,患者未再出现尿失禁。这与HASHIMOTO等^[3]报道的结果相似,即7例患者中的6例患者,尿失禁出现在较高剂量下,其中1例患者停用多奈哌齐时尿失禁就消失。提示盐酸多奈哌齐使用与尿失禁之间存在偶然的剂量依赖关系;预计尿失禁会随着盐酸多奈哌齐诱导的外周乙酰胆碱的增加而发生。提示通过记录排尿日记可反映尿失禁程度,可帮助医师监测治疗反应。

HSIANG-YING等^[4]的研究结果显示,阿尔茨海默病患者的尿失禁风险高于一般人群,使用胆碱酯酶抑制剂是为了抑制乙酰胆碱酯酶对乙酰胆碱的水解,提高乙酰胆碱浓度;由于外周乙酰胆碱在膀胱逼尿肌收缩中起

主要作用,因此胆碱酯酶抑制剂可能影响膀胱储存功能并导致或诱导急迫性尿失禁。多奈哌齐是一种可逆、非竞争性哌啶类乙酰胆碱酯酶抑制剂,临床常用于治疗阿尔茨海默病。GILL等^[5]的研究结果显示,阿尔茨海默病患者使用胆碱酯酶抑制剂或可诱导抗胆碱药物治疗尿失禁的风险增加,导致尿失禁加重。临床医师应关注胆碱酯酶抑制剂在新发或恶化的尿失禁中可能起的作用,以应对合用胆碱酯酶抑制剂和抗胆碱药物的尿失禁风险;若不良事件未被确认,则可能导致处方级联反应,一旦产生不被识别为不良反应或药源性疾病的不良体征和症状时,处方级联的逐步产生将放大,将会严重影响患者的健康,同时产生沉重的经济负担;当处方级联已产生时,可通过处方精简^[6](如停用抗胆碱药物和胆碱酯酶抑制剂减量)来处理。

临床治疗中,阿尔茨海默病患者使用盐酸多奈哌齐时,应详细询问患者的病史,特别是泌尿系疾病史;是否正在服用抗胆碱药物,对服用过盐酸多奈哌齐发生过尿失禁不良反应者应慎用抗胆碱药物;如果患者出现尿失禁等临床表现时,应行血常规、尿常规、肾功能及泌尿系统超声检查,排除泌尿系统感染及膀胱占位性病变后,应考虑药物性尿失禁的可能;医师或药师在使用新的药物治疗时,要认真评估服用药物是否有利于目前的适应证,权衡继续用药的获益与害处;药师肩负着发现及处理处方级联的工作;药师应参与临床合理用药,以减少因用药造成的伤害,提高临床药物治疗水平,提升患者的生活质量,降低个人医疗费用支出,改善患者的用药依从性。

参考文献:

- [1] ANIULIENČE R, ANIULIS P, STEIBLIENE V. Risk factors and types of urinary incontinence among middle-aged and older male and female primary care patients in Kaunas Region of Lithuania: cross sectional study[J]. Urol J, 2016, 13(1): 2552-2561.
- [2] 汪龙,程军,朱玲娜. 多奈哌齐致不良反应文献分析[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(2): 230-235.
- [3] HASHIMOTO M, IMAMURA T, TANIMUKAI S, et al. Urinary incontinence: an unrecognised adverse effect with donepezil[J]. Lancet, 2000, 356(9229): 568.
- [4] HSIANG-YING LEE, CHING-CHIA LI, YUNG-SHUN JUAN, et al. Urinary Incontinence in Alzheimer's Disease: A Population-Based Cohort Study in Taiwan[J]. Am J Alzheimers Dis Other Dement, 2017, 32(1): 51-55.
- [5] GILL SS, MAMDANI M, NAGLIE G, et al. A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs[J]. Arch Intern Med, 2005, 165(7): 808-813.
- [6] 曾英彤,杨敏,伍俊妍,等. 药学服务新模式—处方精简(Deprescribing)[J]. 今日药学, 2017, 27(6): 390-393.

(收稿日期:2019-06-12)