

# 1例罕见的烟酸注射液致过敏性休克继发脑梗死的病例分析<sup>△</sup>

杨萍\*, 安薇<sup>#</sup>(江汉大学附属湖北省第三人民医院药学部, 武汉 430033)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)18-2267-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.18.15



**摘要** 目的:为临床安全使用烟酸注射液提供参考。方法:临床药师对我院心血管内科1例高血压患者使用烟酸注射液导致过敏性休克继发脑梗死的发生与治疗过程进行介绍。通过查阅相关药品说明书及检索相关文献资料,评估该不良反应(ADR)的诱因及严重程度,提出烟酸注射液的合理用药建议。结果与结论:根据《药品不良反应报告和监测管理办法》,分析本例患者过敏性休克与烟酸注射液的关联性为“很可能”,继发脑梗死主要考虑与多种危险因素(高血压、高脂血症等)有关,其中因过敏性休克、血压急剧下降导致脑灌注不足而继发脑梗死的可能性较大。以上症状不及时抢救可危及生命,定义为“严重的ADR”。临床药师建议临床在使用烟酸注射液时应当详细询问患者过敏史,从小剂量开始使用并在用药早期密切监测患者反应。对于存在脑血管疾病高危因素(高血压、高脂血症等)的患者,如发生过过敏性休克,应尽快恢复有效循环血容量,待血压回升后,再使用改善微循环等药物以防止继发性脑梗死。临床药师对该类患者应及时进行用药教育,告诫患者后期就诊时务必告知医师此次严重ADR的相关药物,杜绝过敏性休克以及严重并发症的再次发生,同时在联用降压药与他汀类药物时加强血压监测及对肌肉毒性等ADR的监护,保障患者的用药安全。

**关键词** 烟酸注射液;不良反应;过敏性休克;脑梗死;临床药师

## Analysis of a Rare Case of Cerebral Infarction Secondary to Anaphylactic Shock Caused by Nicotinic Acid Injection

YANG Ping, AN Wei (Dept. of Pharmacy, Third People's Hospital Affiliated to Jiangnan University, Wuhan 430033, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To provide reference for safe use of Nicotinic acid injection in the clinic. **METHODS:** The clinical pharmacist introduced the occurrence and treatment of cerebral infarction secondary to anaphylactic shock caused by Nicotinic acid injection in a patient with hypertension in the cardiovascular medicine department of our hospital. By consulting the relevant drug instructions and searching the relevant literatures, the inducement and severity of ADR were evaluated, and the rational drug use suggestions of Nicotinic acid injection were put forward. **RESULTS & CONCLUSIONS:** According to the *Management Measures for ADR Reporting and Monitoring*, the correlation between anaphylactic shock and Nicotinic acid injection was analyzed and evaluated as “very likely”. Secondary cerebral infarction was mainly associated with a variety of risk factors (hypertension, hyperlipidemia, etc.), among which there was a greater possibility of secondary cerebral infarction due to insufficient cerebral perfusion caused by anaphylactic shock and sharp drop of blood pressure. The above symptoms could be life-threatening if not rescued in time, which was defined as “severe ADR”. Clinical pharmacists suggest that when using Nicotinic acid injection, the patient's allergy history should be inquired in detail, the use should be started from a small dose, and the patient's reaction should be closely monitored in the early stage of medication. For patients with high-risk factors of cerebrovascular diseases (hypertension, hyperlipidemia, etc.), if anaphylactic shock occurs, the effective circulating blood volume should be restored as soon as possible. After the blood pressure rises, drugs such as improving microcirculation can be used to prevent secondary cerebral infarction. Clinical pharmacists should timely carry out medication education for such patients, and warn patients to inform doctors of the related drugs with severe ADR in the later stage of treatment, so as to prevent the recurrence of anaphylactic shock and severe complications. At the same time, when antihypertensive drugs and statins are combined, the blood pressure monitoring and the monitoring of ADR such as muscle toxicity should be strengthened, so as to ensure the medication safety of patients.

<sup>△</sup> 基金项目:湖北省卫生健康委员会科研项目(No.WJ2021F136)

\* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:027-83743191。

E-mail:523253148@qq.com

<sup>#</sup> 通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:

027-83743191。E-mail:769959046@qq.com

**KEYWORDS** Nicotinic acid injection; ADR; Anaphylactic shock; Cerebral infarction; Clinical pharmacist

烟酸又称维生素B<sub>3</sub>,主要用于预防和治疗烟酸缺乏症、扩张小血管、缓解血管痉挛症状、改善局部供血、降血脂等。该药常见的不良反应(ADR)为皮肤潮红(88%),部分患者会出现恶心(4%~9%)、呕吐(2%~9%)等消化道不适症状。过敏性休克继发脑梗死是烟酸较罕见且严重的ADR,如抢救不及时则可因长时间脑部供血不足、缺血缺氧严重而继发多系统、多器官损伤,严重者可危及患者生命<sup>[1]</sup>。截至目前,仅有数篇烟酸注射液导致过敏性休克的报道<sup>[2-3]</sup>,而该药导致过敏性休克继发脑梗死的ADR则鲜见于国内外报道。为此,本文针对我院心血管内科某高血压患者使用烟酸注射液导致过敏性休克继发脑梗死的发生与治疗过程进行介绍,探讨临床药师在该罕见且严重ADR患者治疗过程中的作用,分析烟酸注射液导致过敏性休克继发脑梗死的特点和相关因素,旨在为临床安全合理使用烟酸注射液提供依据。

## 1 病例资料

### 1.1 基本情况

患者,男性,51岁,2年前发现高血压,未给予降压药对症治疗;1 d前因拔牙查体,测得血压180/122 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),门诊于2021年1月19日以“发现高血压2年”收入我院心血管内科。该患者既往有肺结核病史,已治愈1年,否认药物过敏史。

### 1.2 入院查体与诊断

患者入院查体显示:体温36.1℃;脉搏72次/min,规则;呼吸19次/min,规则;血压188/123 mmHg;神志清楚;自动体位;颈软,颈静脉无怒张,肝颈静脉回流征呈阴性;双肺呼吸音正常,无干湿性啰音;心律整齐,无杂音;全腹柔软,无压痛;双下肢无浮肿,四肢肌力及肌张力正常,病理征为阴性。

患者初步诊断为:(1)高血压病3级(极高危);(2)高脂血症;(3)高尿酸血症;(4)甲状腺结节;(5)轻度脂肪肝;(6)肝囊肿。

### 1.3 治疗过程

患者入院后血脂指标检查示血清总胆固醇5.53 mmol/L、三酰甘油3.48 mmol/L;肾功能指标检查示尿酸494 μmol/L。医师予以改善循环、降血压、降脂等对症治疗:以5%葡萄糖注射液250 mL+盐酸倍他司汀注射液(5 mg,静脉滴注,每天1次,第1~4天)改善循环,以培哚普利氨氯地平片(Ⅲ)[15mg,口服(po),每天1次]+苯磺酸氨氯地平片(5 mg, po, 每天下午4:00给药1次)降血压,以阿托伐他汀钙片(20 mg, po, 每晚1次)降脂。入院第3天,患者血管彩超示双侧颈动脉内-中膜不均匀增

厚,给予抗血小板聚集药阿司匹林肠溶片(100 mg, po, 每天1次)+替格瑞洛片(90 mg, po, 每12 h给药1次)治疗。入院第4天,患者因心电图异常行冠状动脉造影,使用造影剂碘克沙醇注射液(160 mg, 动脉推注),术中及术后均未诉不适,冠状动脉造影示单支病变累及前降支。

入院第5天上午9:04,患者使用0.9%氯化钠注射液250 mL+烟酸注射液(80 mg, 静脉滴注)以扩张血管、改善循环,约5 min后突发头晕、头胀、黑朦、恶心、欲吐,立即停止输注烟酸注射液并更换输液器,静脉注射醋酸地塞米松注射液5 mg,测得血压59/45 mmHg,主诉头昏、胸闷、腹部不适、伴便意,立即静脉注射盐酸肾上腺素注射液1 mg,同时静脉滴注0.9%氯化钠注射液500 mL加快补液。上午9:20,患者复测血压132/91 mmHg,心率63次/min。上午9:25,给予0.9%氯化钠注射液100 mL+注射用法莫替丁40 mg,静脉滴注,复测血压101/75 mmHg,心率64次/min,患者症状逐渐好转。上午9:25,医师申请药学部紧急会诊,讨论ADR可疑药物与后期预防措施。临床药师结合患者用药史与时间关联性,考虑烟酸注射液引起休克可能性较大,建议停用该药,并密切监测患者血压变化。上午10:10,患者诉双眼视物不清,医师再次电话联系药学部,并请神经内科会诊。临床药师通过检索相关资料发现,关于烟酸导致视网膜水肿或中毒性弱视进而引起的视力模糊已有报道,但非常罕见,且该ADR通常在停用烟酸后可逆<sup>[4]</sup>;此外有研究指出,该眼部副作用的发生率和严重程度可能与烟酸长疗程、高剂量的使用有关<sup>[5]</sup>。本例患者使用烟酸的剂量为常规剂量且为首次使用,故临床药师推测其直接导致患者视物不清的可能性较小。神经内科会诊建议行急诊CT,CT检查未见出血,考虑大脑动脉血栓形成引起脑梗死,立即转入神经内科,予以静脉滴注0.9%氯化钠注射液100 mL+注射用尿激酶100万单位溶栓。溶栓开始后,患者完善头颈部CT血管成像(CTA)、CT灌注成像(CTP)及颅脑磁共振弥散加权成像(DWI)检查,结果示右侧半卵圆中心急性-亚急性脑梗死可能,但未见明显大血管闭塞。入院第6天,患者诉仍间断头晕不适,复查头颅CT未见明显异常。入院第8天,患者诉头晕明显改善,无胸闷、胸痛不适,视力已恢复。

## 2 分析与讨论

### 2.1 ADR关联性分析

临床药师参考《药品不良反应报告和监测管理办法》<sup>[6]</sup>,对该ADR进行关联性评价,发现:(1)烟酸注射液为当日输注的第1组药品,患者输注约5 min后出现不

适症状,时间关系合理;(2)烟酸注射液上市后ADR监测数据提示其存在罕见的过敏反应致休克的报道<sup>[2-3]</sup>;(3)ADR发生后,临床停用烟酸注射液并予升压、补液、护胃等处理后,患者症状逐渐好转。患者发生ADR的前一天使用了造影剂碘克沙醇,不排除碘克沙醇引起的迟发型过敏反应。检索相关文献发现,造影剂导致的速发反应(造影后1 h内)可能引发荨麻疹、呼吸困难、过敏性休克等全身性过敏反应的严重后果<sup>[7-9]</sup>;而造影剂导致的迟发反应(造影后1 h~7 d)通常表现为皮疹(30%~90%),以T细胞介导的IV型变态反应为主。结合时间关联性和症状关联性来看,烟酸注射液导致过敏性休克的可能性最大,关联性评价为“很可能”。

## 2.2 烟酸注射液引发ADR的原因分析

烟酸注射液引发的过敏性休克较罕见。黄洁玉等<sup>[10]</sup>对223例烟酸注射液所致ADR的统计结果显示,其所致ADR主要表现为皮肤及皮肤附件损害,如皮肤潮红、瘙痒、皮疹、胸闷及静脉炎等,其中有2例表现为过敏性休克。陈亚淳等<sup>[9]</sup>报道,注射用烟酸可导致患者过敏性休克,推测过敏原可能为其辅料甘露醇;此外,烟酸自身的扩张血管作用也可能加剧了血压的下降,从而引发了休克。本例患者使用的是烟酸注射液,辅料为碳酸氢钠,其引起过敏性休克的可能性较小,而由该药自身导致过敏性休克的可能性更大。本例患者是首次使用烟酸注射液即出现过敏性休克,也可能是因为既往接触过化学结构类似的物质,体内已产生与之可以特异结合的抗体,再次接受相同抗原时引发了过敏性休克<sup>[11]</sup>。由于本例患者既往无特殊用药史,故未分析其既往用药史与此ADR的关联性。

药物引起过敏性休克继发脑梗死的ADR已有相关文献报道,主要存在两种机制:(1)过敏性休克导致血压急剧下降,脑部血流速度减慢而引起脑灌注不足,脑组织发生缺血、缺氧性坏死,从而导致脑梗死发生;(2)休克时,凝血因子被激活后诱发凝血级联反应,最终形成血栓<sup>[12-13]</sup>。考虑到本例患者有高血压、高脂血症,同时存在双侧颈动脉内-中膜不均匀增厚,因过敏性休克、血压急剧下降导致脑灌注不足而继发脑梗死的可能性较大。

## 2.3 烟酸的合理使用

我院烟酸注射液常用方案:0.9%氯化钠注射液100 mL或250 mL+烟酸注射液40~100 mg,静脉滴注,每天1次。烟酸注射液药品说明书推荐的给药方式是肌内注射或缓慢静脉注射,然而临床药师通过检索烟酸注射液临床使用相关文献发现,其给药方式大多数采用静脉

滴注<sup>[2,10,14]</sup>。烟酸注射液药品说明书推荐的静脉注射用量为每次25~100 mg,每天2次或多次,并提醒第1次使用时宜从低剂量开始。本例患者首次使用烟酸的剂量为80 mg,接近正常范围上限,发生ADR风险更高<sup>[5]</sup>。因此,临床药师建议临床使用该药时应将首次剂量定为25~50 mg,并密切监护患者的临床反应,无ADR发生时方可缓慢增加剂量。

本例患者入院后合并使用了降压药、降脂药以及抗血小板聚集药,血压较前明显下降,使用烟酸后发生过过敏性休克,血压进一步下降。因烟酸自身有扩张血管作用,可能进一步加重休克症状<sup>[3,15]</sup>,故临床药师建议,临床应在高血压患者使用烟酸的初期加强血压监测,尤其是入院后增加降压药品种或剂量的患者。此外,临床在联用烟酸与他汀或贝特类降脂药时应充分权衡利弊,目前已有烟酸与他汀类联用而导致肌病的报道<sup>[16-17]</sup>,考虑他汀类降脂药强大的降脂作用,故尽管烟酸改善了血脂水平,却未给患者带来心血管获益<sup>[18]</sup>,临床药师事后建议本例患者无需常规联用烟酸治疗。本例患者在使用烟酸的同时还使用了阿司匹林,阿司匹林药品说明书中注明其可能通过竞争肝脏的甘氨酸结合途径,减少烟酸的代谢与清除,使后者血浆浓度升高,但并未见相关ADR报道。值得注意的是,文献报道较多的是烟酸与阿司匹林联用的获益:使用烟酸前0.5 h预先服用阿司匹林或其他非甾体抗炎药,可缓解烟酸所致的皮肤血管扩张<sup>[19]</sup>。综合以上分析,烟酸联用降压药、降脂药与非甾体抗炎药时,临床应密切监测患者血压,关注其有无肌肉疼痛、触痛、无力的征兆或症状;合理安排非甾体抗炎药服用时间以减轻患者皮肤不适感,提高用药依从性<sup>[20]</sup>。

## 3 结语

参考《药品不良反应报告和监测管理办法》ADR的分类,本例患者静脉滴注烟酸注射液5 min后发生速发型过敏性休克,危及生命,可定义为“严重的ADR”<sup>[6]</sup>。医师快速判断、及时抢救、紧急会诊并积极干预,使患者症状得以明显改善。临床药师及时参与会诊,判断ADR与药物关联性,对该严重ADR进行评价与分析并在全院发布通告,针对使用烟酸注射液的科室进行“一对一”合理用药沟通,对临床科室进行合理用药培训,为临床安全使用烟酸注射液奠定了基础。建议临床在使用烟酸注射液时应当详细询问患者过敏史,从小剂量开始使用并在用药早期密切监测患者反应,出现ADR及时处理;对于存在脑血管疾病高危因素(高血压、高脂血症、高龄、动脉硬化、糖尿病等)的患者,如果发生过敏性

休克,应尽快恢复有效循环血容量,待血压回升后,再使用改善微循环等药物以防止继发性脑梗死。临床药师对该类患者应及时进行用药教育,告诫患者后期就诊时务必告知医师此次严重 ADR 的相关药物,杜绝过敏性休克以及严重并发症的再次发生,同时在联用降压药与他汀类药物时应加强血压监测及对肌肉毒性等 ADR 的监护,保障患者的用药安全。

### 参考文献

- [1] 许铁,张劲松,燕宪亮.急救医学[M].南京:东南大学出版社,2019:618.
- [2] 陈国庆.烟酸注射液致过敏性休克1例[J].中国现代应用药学,2019,36(22):2864.
- [3] 陈亚淳,陈长蓉,贺翠.注射用烟酸致过敏性休克2例[J].中国药业,2020,29(15):46-48.
- [4] CAI S, LIU T Y A, AREVALO J F. Evolution of ellipsoid zone abnormalities on optical coherence tomography associated with niacin maculopathy[J]. JAMA Ophthalmol, 2019,137(7):849-851.
- [5] MULARSKI R A, GRAZER R E, SANTONI L, et al. Treatment advice on the internet leads to a life-threatening adverse reaction: hypotension associated with niacin overdose[J]. Clin Toxicol, 2006, 44(1):81-84.
- [6] 卫生部.药品不良反应报告和监测管理办法:卫生部令第81号[S]. 2011-05-04.
- [7] 万宝艳,陈霞,罗子妹,等.冠状动脉造影及介入术后造影剂迟发型过敏反应的观察和护理[J].中国医药,2019,14(7):1100-1103.
- [8] 庄伟,刘玉清,李一石,等.我院5年间冠脉介入术中碘造影剂过敏反应监测报告分析[J].中国药物警戒,2013,10(12):734-736.
- [9] 丘岳,刘晓琦.造影剂迟发反应1例并文献复习[J].中南药学,2016,14(6):669-671.
- [10] 黄洁玉,廖淑英.对223起烟酸注射液所致不良反应及不良事件的回顾性分析[J].当代医药论丛,2020,18(8):123-125.
- [11] 任晓蕾,詹轶秋,张春燕,等.45例药源性过敏性休克病例分析[J].医药导报,2018,37(6):766-768.
- [12] 梁瑶,钟超.头孢哌酮舒巴坦致过敏性休克继发脑梗死1例[J].海峡药学,2020,32(8):222-224.
- [13] 张彩虹,洗丽娜,任少琳,等.长春西汀致高敏体质患者过敏性休克继发大面积脑梗1例[J].中国医院药学杂志,2019,39(12):1315-1316.
- [14] 张纾,林强,邓文,等.烟酸注射液药品不良反应报告分析[J].中国药物警戒,2020,17(12):907-912.
- [15] BAYS H E, RADER D J. Does nicotinic acid (niacin) lower blood pressure?[J]. Int J Clin Pract, 2009, 63(1):151-159.
- [16] 罗敏仪.辛伐他汀的不良反应及与其他药物的相互作用分析[J].中国药业,2016,25(14):90-92.
- [17] 黄立,李红,潘纬.辛伐他汀与烟酸联用致严重肌病2例[J].川北医学院学报,2004(4):250-251.
- [18] 南京,杨水祥.非他汀类调脂药物的研究进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2016,18(6):655-658.
- [19] MASON C M, DONEEN A L. Niacin: a critical component to the management of atherosclerosis: contemporary management of dyslipidemia to prevent, reduce, or reverse atherosclerotic cardiovascular disease[J]. J Cardiovasc Nurs, 2012, 27(4):303-316.
- [20] HAYNES R, VALDES-MARQUEZ E, HOPEWELL J C, et al. Serious adverse effects of extended-release niacin/laropiprant: results from the heart protection study 2: treatment of HDL to reduce the incidence of vascular events (HPS2-THRIVE) trial[J]. Clin Ther, 2019, 41(9):1767-1777.

(收稿日期:2021-04-19 修回日期:2021-08-10)

(编辑:邹丽娟)

《中国药房》杂志——RCCSE 中国核心学术期刊,欢迎投稿、订阅