

那曲肝素钙致肝功能异常 2例

王玉柱 常艳 王庆 路聪哲 于晓红 (解放军海军总医院干二科, 北京 100048)

摘要 2例男性患者(年龄 52、79岁),分别因脑梗死和不稳定型心绞痛给予那曲肝素钙 6 000 IU 1次/12h皮下注射。例 1于第 6天检查肝功能示 ALT 169 U/L;例 2于第 3天实验室检查示 ALT 246 U/L, γ -GT 521 U/L, TBil 28.5 μ mol/L, DBil 8.9 μ mol/L。停用那曲肝素钙,静脉滴注多烯磷脂酰胆碱,随后肝功能逐渐好转。

关键词 那曲肝素钙; 不良反应; 肝功能异常

中图分类号: R 972.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1008-5734(2010)2-0136-02

Abnormal liver function due to nadroparin calcium in two patients

Wang Yuzhu, Chang Yan, Wang Qing, Lu Congzhe, Yu Xiaohong (Cadre Department No. 2, General Navy Hospital PLA Beijing 100048, China)

ABSTRACT Two male patients aged 52 and 79 years received SC nadroparin calcium 6 000 IU every 12 hours for cerebral infarction and unstable angina pectoris respectively. Liver function tests in patient 1 showed an ALT level of 169 U/L on day 6, and laboratory examinations in patient 2 revealed the following values on day 3: ALT 246 U/L, γ -GT 521 U/L, TBil 28.5 μ mol/L, DBil 8.9 μ mol/L. Nadroparin calcium was stopped and an IV infusion of polyene phosphatidylcholine was given. Subsequently their liver function improved gradually.

KEY WORDS nadroparin calcium; adverse reactions; abnormal liver function

例 1男, 52岁, 因头昏、行走不利 1 d于 2009年 2月 22日入院。既往有高血压、糖尿病史, 长期服用阿司匹林肠溶片及阿卡波糖, 无慢性肝脏及胆道系统疾病史; 曾服用吲达帕胺、辛伐他汀、红曲提取物时, 出现全身红斑样皮疹。入院查体: BP 160/85 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 皮肤巩膜无黄染, 心肺未见异常, 腹平软, 肝脾肋下未触及, 双下肢无水肿, 四肢肌力正常。实验室检查: ALT 36 U/L, γ -GT 36 U/L, TBil 11.8 μ mol/L, DBil 2.4 μ mol/L, 乙肝血清学六项检查均为阴性。X线胸片、心电图及腹部超声检查均未见异常。头颅 CT 右侧尾状核头及侧脑室体旁可见腔隙性脑梗死。入院初步诊断: 脑梗死。给予阿司匹林肠溶片 75 mg 1次/d口服; 阿卡波糖 50 mg 3次/d口服; 那曲肝素钙 6 000 IU 1次/12h皮下注射。入院第 6天复查肝功能示 ALT 169 U/L, γ -GT 43 U/L, TBil 6.2 μ mol/L, DBil 1.8 μ mol/L。患者无发热、腹痛、恶心、厌食等不适感, 查体未见皮肤黄染, 肝脾不大, Murphy 征阴性, 肝区无叩痛。因阿司匹林肠溶片、阿卡波糖均系患者长期用药, 考虑血清 ALT 异常可能与那曲肝素钙有关, 立即停用那曲肝素钙, 静脉滴注多烯磷脂酰胆碱 465 mg/d。入院第 8天复查肝功能: ALT 265 U/L, γ -GT 58 U/L。此后上述指标逐渐下降。入院第 23天再次复查肝功能: ALT 34 U/L, γ -GT 50 U/L。入院第 33天检查肝功能各项指标均恢复正常。

例 2男, 79岁, 因突发胸闷 3 h于 2009年 5月 23日入院。既往有高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)、陈旧性心肌梗死病史, 长期服用阿司匹林肠溶片、美托洛尔、硝酸异山梨酯; 无慢性肝病、胆囊疾病史, 无药物过敏史。入院查体: P 60次/min, BP 132/78 mm Hg, 皮肤巩膜无黄染, 双肺叩诊呈清音, 未闻及干湿啰音。HR 60次/min, 律齐, 各瓣

膜听诊区未闻及病理性杂音。腹平软, 无压痛及反跳痛, 未扪及包块, 肝脾肋下未触及, Murphy 征阴性, 移动性浊音阴性, 双肾区无叩击痛。实验室检查: WBC $9.77 \times 10^9/L$, N 0.705, ALT 48 U/L, TBil 23 μ mol/L, DBil 4.9 μ mol/L, CK 53 U/L, CK-MB 5.0 U/L, 肌钙蛋白 I(-)。心电图提示陈旧性心肌梗死, 部分 ST-T 改变。入院诊断: 冠心病, 陈旧性前壁心肌梗死, 不稳定型心绞痛。入院后给予硝酸甘油 10 μ g/min 静脉滴注, 那曲肝素钙 6 000 IU 皮下注射。按平时用药继续口服阿司匹林肠溶片 100 mg 1次/d 及美托洛尔 25 mg 2次/d。患者胸闷症状很快好转。停用硝酸甘油, 继续口服阿司匹林肠溶片及美托洛尔, 并行那曲肝素钙 6 000 IU 皮下注射, 1次/12h。2d后实验室检查: ALT 246 U/L, γ -GT 521 U/L, TBil 28.5 μ mol/L, DBil 8.9 μ mol/L, HBSAg (-), 丙肝抗体 (-)。患者无发热、腹痛、恶心、厌食等不适感, 查体未见皮肤黄染, 肝脾不大, Murphy 征阴性, 肝区无叩痛, 腹部超声及 CT 检查示肝、胆、胰、脾、双肾均未见明显异常。考虑那曲肝素钙引起肝功能异常可能性大, 立即停用该药, 静脉滴注多烯磷脂酰胆碱 930 mg/d 其他口服药物继续服用。此后肝功能逐渐好转。住院第 9天复查肝功能: ALT 64 U/L, γ -GT 269 U/L, TBil 14 μ mol/L, DBil 3.1 μ mol/L。住院共 13 d 出院。出院后继续口服多烯磷脂酰胆碱。复查肝功能: ALT 14 U/L, γ -GT 60 U/L, TBil 15.4 μ mol/L, DBil 3.2 μ mol/L。

讨论 本组 2例患者既往均无慢性肝病史, 本次入院所患疾病无肝损害倾向, 入院时肝功能基本正常, 肝胆超声检查未见异常。入院后应用那曲肝素钙治疗, 分别于用药后 5 d 和 2 d 发现血氨基转移酶、转氨酶升高, 氨基转移酶最高值均超过正常值上限 5 倍, 例 2 同时出现轻度胆红素升高,

发现后立即停药,同时给予保肝治疗,肝功能开始好转,3周左右肝功能基本恢复正常。因此,考虑2例患者肝功能损害为那曲肝素钙所致。2例患者均系长期口服阿司匹林肠溶片等药物,导致肝功能异常的可能性不大,但不排除口服药与那曲肝素钙有相互作用。

那曲肝素钙是一种低分子量肝素,系由动物肠黏膜获取的氨基葡聚糖(肝素)片段钙盐,由具有抗血栓形成和抗凝作用的普通肝素解聚而成,有明显的抗凝血因子X^a活性,抗凝血因子II^a或抗凝血酶活性较低。临床常用于深静脉血栓、预防体外循环中的血凝块形成、不稳定型心绞痛和心肌梗死急性期的治疗,缺血性脑卒中的治疗等。其不良反应与其他肝素类制剂相同,主要有不同部位的出血、偶有血小板减少症和血栓形成报道,极少数患者出现皮肤坏死、注射部位小血肿、皮肤反应、停药后可恢复的嗜嗜红细胞增多、全身性过敏反应,包括血管神经性水肿、一过性氨基转移酶增高、极个别病例有阴茎异常勃起和与肝素诱导的醛固酮抑制有关的可逆性高血钾症等^[1]。

低分子肝素所致肝功能严重损害不常见,通常为长时间应用肝素治疗的患者,表现为轻度氨基转移酶升高,停药后

可恢复正常,其病理生理机制尚不明确^[1]。关于类似的病例,早些年国外有文献报道应用肝素和链激酶治疗急性心肌梗死时出现AST、ALT、 γ -GT升高,停药后肝功能恢复正常^[2]。国内近年尚无类似病例报道。本组2例患者出现的肝损害均发现较早,损伤较轻,及时停药、保肝治疗后,肝功能很快恢复正常。建议临床医生在使用低分子肝素的过程中,注意定期测定肝功能,发现问题及早停药,以免出现严重肝损害。

参考文献

[1] Walenga JM, Frenkel EP, Bick RL. Heparin-induced thrombocytopenia: paradoxical thrombocytopenia and other adverse effects of heparin-type therapy [J]. Hematol Oncol Clin North Am 2003 17(1): 259-282
 [2] Ppek R, Avizohar Q, Levy Y. Transient hepatic dysfunction in two brothers receiving heparin and streptokinase: a genetic predisposition [J]. Int J Cardiol 1994 46(3): 299-301

(收稿日期: 2009-08-28)

胺碘酮致心动过缓、低血压及严重肝损害

兰安杰^{1,2} 褚燕琦¹ 刘丽宏² 袁芳² (首都医科大学宣武医院药剂科,北京 100053² 中国人民解放军第二炮兵总医院药剂科,北京 100088)

摘要 1例69岁女性患者,因心律失常、阵发性室上性心动过速,HR 166次/分,给予胺碘酮150 mg静脉推注。30 min后,患者出现窦性心动过缓,低血压。HR 35次/分, BP 81/50 mm Hg。立即安装临时起搏器,静脉补液,静脉注射多巴胺,1 h后缓解。后因心动过速间断发作,再次给予胺碘酮注射液300 mg加入5%葡萄糖注射液50 ml,以0.6 mg/min泵入。次日实验室检查:ALT 1770 U/L, AST 1360 U/L, TBil 130.20 μ mol/L, DBil 98.40 μ mol/L, PT 17.3 s, NR 1.45。停用胺碘酮,给予对症、支持治疗。1周后症状好转。

关键词 胺碘酮; 不良反应; 心动过缓; 低血压; 肝损害

中图分类号: R 972.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1008-5734(2010)2-0137-02

Bradycardia, hypotension and severe liver damage due to amiodarone

Lan Anjie², Chu Yanqi¹, Liu Lihong², Yuan Fang² (Department of Pharmacy, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053; ²Department of Pharmacy, The General Hospital of PLA Second Artillery, Beijing 100088, China)

ABSTRACT A 69-year-old woman received an IV push of amiodarone 150 mg for arrhythmia paroxysmal supraventricular tachycardia and a heart rate of 166 beats/min. Thirty minutes later the patient developed sinus bradycardia and hypotension. Her heart rate was 35 beats/min and blood pressure was 81/50 mm Hg. She was undergone temporary pacemaker. Meanwhile fluid supplementation and an IV dopamine were given. One hour later her symptoms relieved. She was treated with an IV infusion of amiodarone 300 mg diluted in 5% glucose 50 ml via pump at a rate of 0.6 mg/min for intermittent episodes of tachycardia. The next day her laboratory tests revealed the following values: ALT 1770 U/L, AST 1360 U/L, TBil 130.20 μ mol/L, DBil 98.40 μ mol/L, PT 17.3 s, NR 1.45. Amiodarone was stopped and she received symptomatic and supportive treatment. One week later her symptoms improved.

KEY WORDS amiodarone; adverse reactions; bradycardia; hypotension; liver damage

患者女,69岁,因活动后胸闷、胸痛1年,加重1周,于2009年8月22日入院。患者既往血压正常,无糖尿病及肝炎病史,无药物过敏史。入院查体:T 36.7℃, P 160次/分

R 25次/分, BP 124/75 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。心电图示心律失常、阵发性室上性心动过速,HR 166次/分。生化检查:ALT 36 U/L, AST 18 U/L, TBil 21.30 μ mol/L