·药物警戒·

小剂量甲泼尼龙致严重窦性心动过缓 1 例

曹格溪，张晓旭，方灵芝，马银玲，邱志宏(河北省人民医院，石家庄 050051)

关键词：小剂量；甲泼尼龙；窦性心动过缓；不良反应
中图分类号：R969.3　　**文献标志码**：B　　**文章编号**：1007-7693(2020)21-2655-02
DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.21.016
引用本文：曹格溪，张晓旭，方灵芝，等. 小剂量甲泼尼龙致严重窦性心动过缓 1 例[J]. 中国现代应用药学，2020，37(21): 2655-2656.

1　病例资料

患者，女，54 岁，体质量 59 kg。主因眼黄、尿黄伴厌食 10 余天于 2019 年 10 月 9 日入河北省人民医院。患者缘于 10 余天前无明显诱因出现巩膜黄、尿黄，伴乏力，伴食欲不振、厌倦油腻饮食。当地医院查肝功能：总胆红素 186.5 μmol·L^{-1}，直接胆红素 98.4 μmol·L^{-1}，谷丙转氨酶：715 U·L^{-1}，谷氨酰转移酶 368 U·L^{-1}，碱性磷酸酶：309 U·L^{-1}。为进一步治疗来河北省人民医院，门诊以“药物性肝损伤”收入院。既往类风湿关节炎 10 余年，间断口服白芍总苷胶囊、硫酸羟氯喹片、来氟米特片，现已停用 10 月余；继发性干燥综合征、慢性胃炎、直肠乙状结肠炎及双侧乳腺增生 1 年余；2 月前患带状疱疹，自行口服清火栀麦片和龙胆清安片治疗。入院查体：心率每分钟 62 次，皮肤及巩膜黄染。予以注射用还原性谷胱甘肽、甘草酸单铵半胱氨酸氯化钠注射液、脱氧核苷酸钠注射液、异甘草酸镁注射液、注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸保肝治疗。治疗第 15 天(2019 年 10 月 23 日)，因黄疸加重，为减轻炎症反应予以注射用甲泼尼龙 60 mg(意大利辉瑞，批号：X94657)溶于生理盐水 100 mL 中静脉滴注，滴速 2 mL·min^{-1}。患者用药 30 min 后出现心慌，多次测量心率持续低于每分钟 60 次，最低每分钟 36 次。治疗第 19 天(2019 年 10 月 27 日)，甲泼尼龙减量至 40 mg 静脉滴注，滴速 2 mL·min^{-1}，同时予以异丙肾上腺素 1 mg 微量泵入，提升心率，心率保持在每分钟 60 次左右。治疗第 20 天(2019 年 10 月 28 日)，换用甲泼尼龙片(意大利辉瑞制药，批号：AF4454)20 mg，每日 1 次，口服。治疗第 21 天(2019 年 10 月 29 日)，加用心宝丸 120 mg，每日 3 次口服，提升心率。24 h 动态心电图示平均心率每分钟 46 次，最慢心率每分钟 34 次，最长间歇 2 128 ms。补充诊断：窦性心动过缓。立即停用甲泼尼龙并于 2019 年 11 月 3 日出院。药师随访，患者出院后 2 d 心率恢复正常。1 个月后(2019 年 12 月 11 日)患者再次入院，肝脏穿刺病理结果示药物性肝损伤伴自身免疫现象，需再次使用激素治疗。入院第 15 天(2019 年 12 月 25 日)予以甲泼尼龙片(意大利辉瑞，批号：AL0951) 40 mg，每日 1 次口服，心宝丸 240 mg，每日 3 次口服，同时予以心电监护。用药 12 h 心率逐步降低至每分钟 42 次，予以异丙肾上腺素 1 mg 微量泵入，心率维持在每分钟 60 次。第 17 天(2019 年 12 月 27 日)，甲泼尼龙片减量至 20 mg，每日 1 次口服，心率在每分钟 38~87 次。患者出院后甲泼尼龙片逐步减量至 8 mg，多次监测白天心率在每分钟 50 次左右，夜间卧床心率在每分钟 38 次左右，仍低于正常值。因药物性肝损伤伴自身免疫现象不得不使用糖皮质激素，未予以停用。采取密切监测心率、定期减低剂量的措施，每周电话回访患者，每 2 周让患者来医院门诊复查。

2　讨论

2015 年药物性肝损伤诊治指南指出，糖皮质激素可用于超敏或自身免疫且停用肝损伤药物生化指标改善不明显或继续恶化的患者中，但应充分权衡治疗收益和不良反应。甲泼尼龙是人工合成的糖皮质激素，可扩散透过细胞膜，与细胞内

基金项目：河北省医学科学研究重点课题(20180157，20180148)
作者简介：曹格溪，女，主管药师　Tel: (0311)85988640　E-mail: caogexi@163.com

特异性受体结合，进入细胞核内与 DNA 结合，启动 mRNA 转录，合成多种酶蛋白。全身给药后，可影响炎症和免疫过程。甲泼尼龙静脉给药 25 min，血药浓度达峰，口服给药 1.5~2.3 h 血药浓度达峰，清除半衰期为 1.8~2.5 h，作用时间为 12~36 h。肝损伤患者药动学特点无差异。

查阅药品说明书及国内外文献，甲泼尼龙导致心动过缓的机制未得到明确阐述，可能与抑制细胞因子的产生和交感神经系统的功能有关。有文献报道，窦性心动过缓多发生在静脉注射大剂量甲泼尼龙的过程中，是一种罕见且呈剂量依赖性的不良反应，小剂量给药可能会减少发生概率。

根据糖皮质激素类药物临床应用指导原则，甲泼尼龙根据公斤体质量计算剂量，小剂量 <0.4 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$，中等剂量 0.4~0.8 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$，大剂量>0.8 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$。上述患者首次使用 60 mg 静脉给药，属于大剂量，引发心慌不适进而发现心动过缓。第 2 次入院后服用 40 mg 中等剂量甲泼尼龙再次引起严重窦性心动过缓。出院后，临床药师随访 2 个月，患者口服小剂量甲泼尼龙片 (8~16 mg)，均出现窦性心动过缓。查阅国内外文献，无小剂量甲泼尼龙引起的严重窦性心动过缓的报道。

根据诺氏药物不良反应评分：小剂量甲泼尼龙引起窦性心动过缓无报道；窦性心动过缓是在使用甲泼尼龙后发生的；停用后症状缓解至消失；再次使用甲泼尼龙重复出窦性心动过缓；不存在其他原因单独引起该不良反应；该患者未使用安慰剂对照；未测定血液或其他体液中药物浓度；甲泼尼龙未随剂量减少而缓解；患者未暴露于同类药物的经历；从药物作用机制与心率持续监测考虑，存在客观依据证实该反应，故甲泼尼龙的诺氏评分为 8 分，评价结果为很可能。

国外文献指出大剂量甲泼尼龙等糖皮质激素诱导的心动过缓可能表现为头晕乏力心慌，但也可能是无症状的，个别患者因此死亡。不良反应的发生时间可能在用药后 1 min，也可能延迟至第 5 天。甲泼尼龙适应证多，应用人群广，使用疗程长，需要反复调节剂量。住院患者多用静脉剂型，窦性心动过缓的发生可能与给药速度及剂量有关，应注意避免给药速度过快并监测心率、血压。门诊患者多使用口服剂型，需要患者自行监测心率。由于发生率低或无症状未被报道，该类不良反应发生率未得到明确统计而被认为是罕见的。但严重的窦性心动过缓可能引起晕厥甚至死亡。本研究旨在提示应用小剂量甲泼尼龙时也应注意监测心率，以免严重的不良事件发生。

收稿日期：2020-02-25
(本文责编：李艳芳)

http://www.chinjmapt.com