

乙胺碘呋酮的不良反应(综述)

邬 锦 文

乙胺碘呋酮(amiodarone)为苯并呋喃衍生物,能选择性地扩张冠状动脉,增加血流量,减少心肌耗氧量,1967年后用于治疗心绞痛,1970年始用于抗心律失常,1974年Rosenbaum MB以其治疗预激综合征患者的室上性心动过速,取得很高疗效,此后渐被广泛用于治疗室上性及室性心律失常,被医药界认为是一新型、高效、安全,药物作用持续时间长且可长期服用的广谱抗心律失常药物。但由于它是含碘量较高药物,每片(200mg)中含碘75mg,在稳态下每200mg本品经代谢每日可产生无机碘6mg。美国国家科学院食品营养部(FNB)认为人体食物碘最适摄入量应保持在每天100~300 μ g,过高或过低均将引起甲状腺疾患。人体食物碘摄入的耐受限为每天1000 μ g,成年人每天主要经尿排出无机碘约20~70 μ g。因此本品为高碘摄入性药物,某些不良反应与此化学性质密切相关。

一、不良反应

乙胺碘呋酮的不良反应表现是多系统的,并与剂量、用药延续时间密切相关。发生率报道不一,如能及时发现和停药,反应多呈可逆性。但心脏和肝脏的反应,国内已有死亡病例报道,值得注意。

神经系统 中枢神经系统异常发生率有达24%,表现为:共济失调,头晕、震颤、头痛、恶梦等。神经-肌病发生率14%,有广泛性肌软弱(尤其近端肌群)和肌触痛。服高剂量患者虽出现神经传导阻滞,但EMG却正常,剂量较大者于服药的头几周即可出现神经-肌异常症状,随剂量的减少症状可

减轻或消失。国内报道一例房扑患者以0.6g/d剂量治疗至总量12g时出现肢体震颤,当房扑控制,剂量减至0.2g/d经16天后,肢体震颤自然消失。

心血管系统 国内已有多篇报道,其中并有发生死亡者。不良反应主要表现为:1.窦性心动过缓,服药后心率一般均减慢,过缓者心率减少至49~30次/分。国外报道发生率1.2~92.6%,国内两组黄宛、陈灏珠报道发生率分别为12.3%与16.9%。2.房室传导阻滞,国外发生率4~16.7%,国内为16.7~4.9%,P-R间期延长,达0.24",但发生II°传导阻滞者仅属个别。3. QT间期延长,最长达0.6",国外报道发生率为12~100%,国内报道为14.6~26.8%。4.室性心动过速,国内一组24例中发生室速二例,其中一例因发展为室颤死亡。

肺 局限性间质性肺炎,发生率为5%,患者可有呼吸急促、困难,胸部X线检查两侧有绒毛状不透明阴影。病理组织学改变,可见肺泡间隙充满成纤维细胞和胶原细胞,并散布有淋巴细胞和中性细胞,呈增生性、非典型性及多核性改变,停用药物并进行糖皮质激素治疗有效,国内尚少这方面的病例报道。

甲状腺 有相当多服药病人发生血甲状腺素过多(或过低)症,表现为T₄(甲状腺素)及rT₃(反向三碘甲状腺氨酸)增高,或T₄减低,TSH(促甲状腺激素)增高,其中仅有少数患者可出现甲亢或甲低的临床症状,国外文献曾称为碘性(或碘、相关性)甲亢(低),并认为碘、相关性甲亢比过去所认识

的要多见,但此种改变在个体间有很大变异,但有作者认为,由于 T_4 受代谢性廓清影响,不能单纯以 T_4 浓度为乙胺碘呋酮效应性甲亢的诊断依据,在诊断同时应对由TRF(促甲状腺激素释放因子)引起的TSH分泌缺乏及对总/游离 T_3 (三碘甲腺原氨酸)作出特别评价。

肝脏 国外报道约有15%服药者引起血清天冬氨酸转氨酶及丙氨酸转氨酶活性增高1.5~4倍,此效应与血乙胺碘呋酮及其主要代谢物(脱乙基乙胺碘呋酮)呈密切相关。胆红素及碱性磷酸酶水平不受影响。肝活检无异常发现,认为肝酶改变不需停药。国内曾报道服用乙胺碘呋酮至总量15.4g~19.8g时发生药物性肝炎两例,其中一例于停药后半月,因突发心脏骤停而死亡。

皮肤 光敏性皮炎发生率可高达57%,虽可由减少用药剂量使症状减轻,但与血药物(及其代谢物)浓度无关,皮肤可出现因脂褐质沉着而发生的皮肤青灰色变。此外,在治疗初期可有瘙痒、红斑、斑丘疹等症状。

眼 于治疗初期(一月内,有的早在10天)服药者角膜可出现微小沉积物,其中仅少数人因沉积物接近角膜中心,发生视觉障碍症状。

胃肠 约有1/3服药者出现胃肠功能紊乱,表现恶心、厌食等。

泌尿系统 可引起尿素氮、肌酐升高。

妇女在孕期服药,对生后小儿影响问题,国外报道一例于第16周孕期开始服用本品剂量400mg/d,出生小孩除有窦性心动徐缓外,其他均健康,婴儿于9周龄时乙胺碘呋酮血浆浓度仅为其母的25%,婴儿从母乳中摄入乙胺碘呋酮量,相当成人治疗的低剂量(1.5mg/kg/d)。此剂量对新生儿的潜在影响意义尚未知。

二、相互作用

乙胺碘呋酮与其它抗心律失常药、抗凝

剂、电复律的相互作用如下:

1. 狄戈辛 国外报道乙胺碘呋酮可增加狄戈辛的血浆浓度。国内报道一例高血压性心脏病合并症,左室增大、多源多发房性早搏,左心衰Ⅲ°的68岁女性患者,于心衰控制后,在狄戈辛维持量中用乙胺碘呋酮(0.6g/d),于用药的第8夜突发室颤死亡。

2. 奎尼丁 乙胺碘呋酮能使奎尼丁与体内的蛋白或受体结合能力发生变化,从而提高奎尼丁血浓度,导致QT间期延长,甚至发生多形性室性心动过速;同时,由于两药对心脏抑制作用的叠加,可造成窦性停搏、传导障碍。

3. β -阻滞剂 乙胺碘呋酮与 β -阻滞剂对窦房结功能及房室传导都有抑制作用,故两者不应合用。

4. 华法令 国外关于乙胺碘呋酮加强华法令的抗凝效应已有多篇报道,其作用机理是由于前者通过改变体内维生素K活性,使依赖于维K的第Ⅱ、Ⅳ及Ⅹ凝血因子明显减低,从而引起患者体内抗凝剂效应加强的反应。

5. 利多卡因 国外报道一例病窦综合征患者于静注利多卡因300mg及口服0.6g/d乙胺碘呋酮后发生窦性停搏,是两药抑制窦房结功能的结果。

6. 茚满丙二胺(aprindine) 乙胺碘呋酮能使其血浆浓度稳定地增高,并因此曾在一例中引起慢性室性心动过速;在另一例中引起共济失调和神志癫狂,机理不明。

此外,乙胺碘呋酮还能分别与下述各种抗心律失常药发生药效学的相互作用,如双异丙吡胺(disopyramide), propafenon, 慢心利(mexiletine)。

三、不良反应的监测和预防

1. 监测方法

(1) 血药浓度监测 Singh BN(1983)指出: rT_3 水平与乙胺碘呋酮的抗心律失常

疗效和药物的毒副作用密切相关,可作为可靠的监测指标, rT_3 在50~100ng/dl时,为治疗水平; >100ng/dl则易出现药物毒副反应(但影响 rT_3 的因素较多)。国内(周义福, 1985)实验结果认为: 如果 rT_3 维持在80~90ng/dl, 可停药观察, 结合临床治疗情况调整用药; 如果 rT_3 >100ng/dl时, 78%的服药者可出现不同程度的心脏毒性反应。

(2) 心电图监测 EKG 可用于对心血管系统毒副作用的监测方法。孙静平(1985)认为: 在治疗期间出现 QT 明显延长, 提示药物的毒性作用; 治疗中出现的巨大 U 波, 表明心肌应激性增高, 易诱发室性异位搏动; 上述均可作为临床上减量用药或停药的指标。

2. 预防

(1) 慎重选择用药对象 国内临床经验认为对原来患有传导功能不良, 如房性、交界性早搏及偶发性室性早搏, 甚至房室传导阻滞, 病窦综合征等, 均应列为本药使用的相对禁忌症。注意病人原来对心脏传导功能的影响因素, 如心脏的大小和传导功能、心肌疾患、老年性心传导系统的退行性改变等。由于本品半衰期长达30~45天, 对肝、肾功能改变者, 应注意发生蓄积性毒性反应的可能性。

(2) 剂量问题 据国内临床实践经验, 认为中小剂量的乙胺碘呋酮即可取得较好疗效, 用量过大弊多利少; 以 0.4~0.6g/d × 3~4天, 见效后断减至最小有效维持量(0.1~0.2g/d), 一周用药 5、6 天较安全, 关于小剂量的安全性, 有少数病人即使服用小

剂量(0.6g/d), 于开始治疗后的短期内, 即出现包含有 QT 间期延长, 继而室速、晕厥等症状的药源性 QT 间期延长综合征(类似奎尼丁晕厥反应), 说明患者对本品的作用特别敏感, 存在个体差异性, 应特别注意。

(3) 在治疗期间注意观察不良反应及其进展程度, 根据临床治疗需要, 区别主次, 权衡得失, 及时减量或停药。

(4) 对角膜表层微小沉淀物可于服药同时以肝素钠溶液滴眼进行预防。

(5) 避免有害的相互作用。

3. 心动过缓的处理

国内临床经验认为(孙静平, 1985), 对于心动过缓, 阿托品治疗无效; 静脉注射异丙肾上腺素可恢复正常房室传导及心室节律; 必要时, 可行心内起搏。

总之, 一旦发生不良反应, 如能及时发现并抢救治疗, 多可转危为安。

参 考 文 献

- [1] Dukes MNG, Side Effects of Drugs, Annual 6, 1982, Excerpta Medica, Amsterdam, P. 178, 181, 309
- [2] Ibid. Annual 7, 1983, P. 204, 349, 399
- [3] Ibid. Annual 8 1984, P. 177, 373
- [4] 杨如兰等, 重庆医药, 1983, (5):19
- [5] 孙静平, 中华心血管病杂志, 1985, 13(1):21
- [6] 曾旭初, 中华心血管病杂志, 1985, 13(4):328
- [7] 郭新等, 中华心血管病杂志, 1986, 14(4):229
- [8] 佟成文等, 中华心血管病杂志, 1986, 14(5):304
- [9] 杨桂元, 中华心血管病杂志, 1984, 12(3):215
- [10] 周义福等, 中华心血管病杂志, 1985, 13(1):5