

· 综 述 ·

有关胺碘酮的若干临床研究进展

张雪华 单 江 (浙江医科大学附属第二医院, 杭州 310009)

胺碘酮(Amiodarone, Am)60年代作为抗心绞痛药物,后因有较多不良反应而被其它更有效及安全的抗心绞痛药所代替。70年代初发现它有明显的抗心律失常作用,对室上性、室性心律失常,包括致命性及潜在致命性心律失常都有较好的疗效。由于Am特殊的药理学和药动学特性,国内外对Am的研究不断。本文将介绍近年来有关该药的一些临床研究进展。

1 减少急性心肌梗塞患者的死亡率问题

急性心肌梗塞患者出院后第1年的死亡率为10%,其中室性心律失常是预测心源性猝死的强有力的危险因素^[1]。1989年,1991年美国相继发表了CAST-I和CAST-II结果^[2,3],发现I_c类药物氟卡胺和英卡胺、I_a类药物乙吗噻嗪虽能有效抑制心肌梗塞后患者的心律失常,却未改善预后,反而增加死亡率。以往虽已证实 β -受体阻滞剂能减少心肌梗塞后死亡率,但许多病人不能耐受。自CAST结果发表以后,人们把兴趣投向了III类药物Am,近4—5年来,对Am进行了一些类似CAST的研究,结果有力地证明了Am能改善一些病人的预后,尤其是那些近期心肌梗塞后伴或不伴有室性心动过速发作的病人。以下介绍几个比较大型的研究:

1.1 1990年Burkat F等报道的BASIS(The Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival)试验包括312个心梗后无症状性复杂心律失常的患者,分成三组,一组进行个体化的抗心律失常治疗($n=100$),一组用小剂量Am治疗($n=98$),第三组不用抗心律失常药物作为对照组($n=114$)。随访12mo发现个体化治疗组累积死亡率为10%,Am组为5%,对照组为13%,Am组死亡率较对照组减少了61%($P<0.05$),VT/VF发生率较对照组减少了66%($P<0.01$)^[4]。

BASIS研究者在上述试验结束以后,对上述

患者进行了跟踪随访,平均随访了72mo后,发现Am组死亡率为30%,对照组死亡率为45%,差异有显著性,所以研究者认为这类患者口服Am 1年对以后数年都有益^[5]。

1.2 1992年Ceremuzynki等报道,613名不能耐受 β -阻滞剂的心梗后患者,随机接受Am($n=305$)或安慰剂($n=308$)治疗1a,发现Am组死亡率为6.9%,安慰剂组为10.7%($P<0.05$);严重心律失常(Lown氏4级)发生率Am组为7.5%,安慰剂组为19.5%($P<0.001$),说明Am既可有效地控制心律失常,又能降低死亡率^[6]。

1.3 加拿大Cairns等对急性心肌梗塞合并室速的病人进行了随机双盲试验,77名病人按2:1的比例服用Am或安慰剂治疗,用药d_{wk}即发现Am组心律失常控制良好;随访2a,发现Am组死亡率为10%,安慰剂组为21%;由室速等心律失常致死的死亡率在Am组为3例(6%),安慰剂组为4例(14%),结果令人满意。基于这个试验,加拿大随即进行了大型多中心的Am治疗心肌梗塞后心律失常治疗试验,即CAMIAT(Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial),计划收集1200个病人,研究2a以上Am治疗的潜在意义^[7]。

1.4 欧洲心肌梗塞心律失常试验(European Myocardial Infarction Arrhythmia Trial, EMIAT)包括12个国家62个中心2500个心肌梗塞病人,这些病人均为左室功能低下,射血分数小于40%,具有或不具有室性心律失常,随访2a,观察这些病人的猝死率和总死亡率,随访计划于1995年9月结束^[8]。

2 关于治疗心力衰竭合并心律失常问题

心源性猝死是充血性心力衰竭最常见的死因。严重充血性心力衰竭具有很高的室性心律失常发生

率(包括多源性室早、成对室早、非持续性室速等),由于心律失常引起的猝死大约占了所有心衰患者的40%。对于心衰患者,选择抗心律失常药物必须考虑到该药是否有负性肌力作用,以免加重心力衰竭程度。许多I类抗心律失常药就具有负性肌力作用^[9]。以往关于Am治疗慢性心力衰竭的研究为数很少,并且没有足够的统计学意义,对心衰也没有按严重程度分级进行研究^[10-11]。

其中Nicklas等为了研究小剂量Am能否减少充血性心衰患者的死亡率问题^[11],对111个EF小于30%(NYHAⅢ或Ⅳ级)及室性心律失常(Lown氏Ⅲ至Ⅴ级)的病人,随机接受小剂量Am或安慰剂治疗,治疗1mo后即发现Am组室性心律失常显著减少,副反应少,且Am组与安慰剂之间无显著差异,但观察1a后发现1a死亡率Am组较安慰剂组并无降低。所以研究者认为小剂量Am能显著地抑制严重充血性心衰患者的室性心律失常,且能安全地应用,但对死亡率无或只有很小的影响。

直到1994年阿根廷Doval等报道了GESICA结果^[12],即关于小剂量Am治疗充血性心力衰竭的随机试验,516个严重充血性心衰患者,在标准治疗(洋地黄+利尿剂+伊那普利)的基础上,随机分为两组,一组加Am 300 mg/d(n=260),另一组不加Am(n=256),两组再按非持续性室速的有无各分为两个亚组。随访2a,发现Am组死亡87人(33.5%),对照组死亡106人(41.4%),Am组的死亡危险较对照组减少了23%(P=0.024),猝死的危险性减少了27%(P=0.16),由充血性心衰恶化致死的危险性减少了23%(P=0.16)。不管非持续性室速的有无,Am治疗的两个亚组的死亡率和住院率均较对照组减少。只有12个患者因副反应而停用Am,多数是由于窦性心动过缓。

GESICA试验发现Am除了减少猝死的危险性外,尚减少了由心衰恶化致死的死亡率,这可能与Am具有减慢心率、扩张血管以及非竞争性的交感阻滞有关。GESICA的结果令人振奋并信服在慢性心衰常规治疗的基础上可以加用小剂量的Am。

但最近Ammar等发现长期Ami治疗在提高心室收缩功能的同时抑制了心室的舒张功能^[13]。

正在进行的退伍军人管理部门合作研究(The Veterans Administration Cooperative Stu-

dy)将比较Am和安慰剂治疗合并有恶性心律失常的Ⅲ或Ⅳ级充血性心力衰竭的疗效^[14]。

3 关于Am的不良反应,尤其是心血管不良反应问题

80年代初美国用Am治疗一些顽固性、威胁生命的心律失常取得了较好的疗效,但因为使用剂量较大,出现了一些严重的不良反应,包括肺纤维化及浸润性病变、甲亢或甲低、扭转性室速等,使一些医生对Am产生了望而生畏的态度。Kerin等分析了两组(分别为550及557例)大,小不同剂量Am的长期疗效及不良反应,大负荷量平均31.92g,维持剂量平均0.5g/d,小负荷量平均7.27g,维持量0.28g/d。结果发现大剂量组不能耐受的副反应发生率为16.7%,小剂量组为5.4%,但疗效两组相当^[15]。近年美国已吸取教训,采用小剂量。

Am可产生各系统的副作用,严重的不良反应一般在大剂量时发生。但又由于Am会在体内蓄积,有报道小剂量用药导致肺毒性,因此长期治疗的患者必须定期仔细随访^[16]。

3.1 致心律失常问题

Am具有强大的抗心律失常作用,却只有很小的致心律失常作用,Am的致心律失常作用明显低于I类和其它Ⅲ类药,以往认为这可能与Am的钙通道阻滞作用抑制了产生扭转性室速(Tdp)的早期后除极有关^[17-19]。近年研究认为可能与Am减少了QT离散度有关。QT离散度即12导联心电图上最长QT间期与最短QT间期之差,反映了心肌细胞复极的非同步性。心肌细胞复极的非同步性导致了心肌细不应期胞的不均一性,如果这种不均一性显著增大,就易于造成兴奋折返,发生心律失常^[20]。

Gui等用Ⅲ类药Am、Sematilide和Sotalol治疗心律失常^[21],每组各26个患者,3mo后发现三组患者的QT间期和QT_c值都有显著的延长,但只有Am减少了QT离散度和QT_c离散度。结果说明Ⅲ类药中各药延长动作电位时间各有不同的机制,研究者认为Am较少导致Tdp的原因可能与减少QT离散度有关。

Hii等^[22]先后用I_a类药物和Am治疗38例心律失常,9位患者在I_a类药物治疗期间产生了Tdp,改用Am治疗后,Tdp无反复发生。比较发现二药在这9位患者的体表心电图上引起相同程度的QT间期延长,但只有I_a类药物使胸前导联QT

离散度显著增加。研究者认为 I_a 类药物治疗期间 QT 离散度增加预示可能发生 Tdp, Am 不增加 QT 离散度, 因而致心律失常作用小, 安全性好。

3.2 对植入性心脏自动除颤器除颤阈值的影响

由于一系列原因, 大部分植入心脏自动除颤器 (AICD) 的病人也同时辅以抗心律失常药物治疗, 其中 Am 是较常用药物之一。

在麻醉的狗模型上, 静脉注射 Am 不会改变除颤阈值 (DFT), 但长期口服 Am 200 mg/d 或 400 mg/d 把 DFT 从 $7.5 \pm 0.3 J$ 分别提高至 $15.4 \pm 0.6 J$ 及 $17.9 \pm 0.8 J$ [23]。Jung 等进行了一个预期, 随机的试验、观察药物对 DFT 的影响 [24]。22 位植入 AICD 的患者, 随机应用 Am (400 mg/d) 和慢心律 (720 mg/d) 治疗, 随访 24 ± 6 mo 后, 发现 Am 组 DFT 显著增加, 从用药前的 $14.1 \pm 3.0 J$ 提高至 $20.9 \pm 5.4 J$ ($P < 0.001$), 慢心律组 DFT 无显著变化。所有 DFT 升高的患者, 在停用抗心律失常药物后, 发现 DFT 又减小。

为了对 AICD 的 DFT 变化做到心中有数, 临床医生在使用抗心律失常药物后应重新测定 DFT。又因为 Am 药理作用的滞后出现, Manz M 等建议在 Am 治疗 3~4 wk 后重新测试 DFT [25]。

参 考 文 献

- 1 The Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification, and survival after myocardial infarction. The Multicenter Postinfarction Research Group. N Eng J Med 1983, 309(6): 331-6
- 2 The cardiac arrhythmia suppression trial (CAST) investigators. Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. N Eng J Med 1989, 321(6): 406-412
- 3 The CAST-II Investigators. Effect of antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction, N Eng J Med 1992, 327(4): 227-233
- 4 Burkart F, Pfisterer M, Kiowski W et al. Effect of antiarrhythmic therapy on mortality in survivors of myocardial infarction with asymptomatic complex ventricular arrhythmias after myocardial infarction.

Basel antiarrhythmic study of infarct survival. (BASIS). J Am Coll Cardiol 1990, 16(7): 1711-8

- 5 Pfisterer ME, Kiowski W, Brunner H et al. Long-term benefit of 1-year amiodarone treatment for persistent complex ventricular arrhythmias after myocardial infarction. Circulation 1993, 87(2): 309-311
- 6 Ceremuzynski L, Kleczar E, Krzeminska-pakula M et al. Effects of amiodarone on mortality after myocardial infarction. A double blind, placebo controlled, pilot study. J Am Coll Cardiol 1992, 20(5): 1056-62
- 7 Cairns JA, Connolly SJ, Gent M et al. Post-myocardial infarction mortality in patients with ventricular premature depolarizations. Canadian Amiodarone myocardial infarction arrhythmia trial pilot study. Circulation 1991, 84(2): 550-557.
- 8 Schwartz PJ, Camm AJ, Frangin G et al, on behalf of the EMIAT investigators. Does amiodarone reduce sudden death and cardiac mortality after myocardial infarction? The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial (EMIAT). Eur Heart J 1994, 15(4): 620-624
- 9 Paker M. Hemodynamic consequences of antiarrhythmic drug therapy in patients with chronic heart failure. J Cardiovasc Electrophysiol 1991, 2(3): S240-S247
- 10 Cleland JGF, Dargie HJ, Findlay JN et al. Clinical, haemodynamic, and antiarrhythmic effects of long term treatment with amiodarone of patients in heart failure. Br Heart J 1987, 57(5): 436-45.
- 11 Nicklas JM, McKenna WJ, Stewart RA et al. Prospective, double-blind, placebo-controlled trial of low-dose amiodarone in patients with severe heart failure and asymptomatic frequent ventricular ectopy. Am Heart J 1991, 122(4): 1016-21
- 12 Doval HC, Nul PR, Grancelli HD et al. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Lancet 1994, 344(8921): 493-498.
- 31 Ammar A, Wong M, Singh BN. Divergent

- effects of chronic amiodarone administration on systolic and diastolic function in patients with heart disease. *Am J Cardiol* 1995; 75(7): 465-9
- 14 Singh SN, Fletcher RD, Fisher S et al. Veterans affairs congestive heart failure antiarrhythmia trial. *Am J Cardiol* 1993; 72(16): 99F-102F.
- 15 Keriz NZ, Aragon E, Fattel K et al. Long-term efficacy and toxicity of high- and low-dose amiodarone regimens. *J clin pharmacol* 1989; 29(5): 418-423.
- 16 Wilson JS, Porid PJ. Side effects from amiodarone. *Am Heart J* 1991; 121(1): 158-171
- 17 Lubic SP, Nguyen KPV, Dave B et al. Antiarrhythmic agent amiodarone possesses calcium channel blocker properties. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24(5): 707-14
- 18 Takanaka C, Singh BN. Barium-induced nondriven action potentials as a model of triggered potentials from early afterdepolarizations: Significance of slow channel activity and differing effects of quinidine and amiodarone. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15(1): 213-221
- 19 Nademane K, Singh BN, Stevenson WG et al. Amiodarone and Post-MI patients. *Circulation* 1993; 88(2): 764-774
- 20 陈义汉, 龚兰生. QT 离散度. *中华心血管病学杂志* 1995; 23(4): 307-309
- 21 Cui G, Sen L, Sager P et al. Effects of amiodarone, sotalolol, and sotalol on QT dispersion. *Am J Cardiol* 1994; 74(9): 896-900.
- 22 Hii JT, Wyse DG, Gillis Am et al. Pre-ordial QT interval dispersion as a marker of torsade de pointes: disparate effects of class Ia antiarrhythmic drugs and amiodarone. *Circulation* 1992; 86(5): 1376-1382
- 23 Frame LH. The effect of chronic oral and acute intravenous amiodarone administration on ventricular defibrillation threshold using implantable electrodes in dogs. *Pace* 1989; 12(2): 339-46.
- 24 Jung W, Manz M, Pizzulli L et al. Effects of chronic amiodarone therapy on defibrillation threshold. *Am J Cardiol* 1992; 70(11): 1623-7
- 25 Manz M, Jung W, Luderitz B. Interaction between drugs and devices: Experimental and clinical studies. *Am Heart J* 1994; 127(4pt2): 978-84