

## · 药物不良反应和相互作用 ·

# 胺碘酮毒副作用及药物相互作用

第二军医大学长海医院

刘泉林

胺碘酮 (Amiodarone) 为苯并呋喃的衍生物, 是一种广谱抗心律失常药物, 疗效确切, 作用持续时间长, 临床应用日趋广泛。由于该药含碘量高 (每200mg含有有机碘75mg), 半衰期长 (平均半衰期45d左右), 排泄缓慢, 母体及其代谢产物能在各种脏器和组织中积聚, 近年来随着临床经验积累, 有关其毒副作用及与其它药物相互作用的报道日渐增多, 本文参阅近期文献, 就此作一介绍。

### 毒副作用

1. 心血管系统 胺碘酮可引起窦性心动过缓、窦房结传导阻滞和各类房室传导阻滞, 给予阿托品亦不能对抗和逆转, 临床应引起足够重视。窦房结、房室或室内传导阻滞患者忌用。原有窦房结功能减退的老年患者慎用, 以免发生意外。用药剂量过大或时间过长时, 由于药物在心肌内造成蓄积, 可诱发QT间期延长, T波降低, 出现明显U波和诱发快速性心律失常。有学者提出, QT间期延长但小于23%属于正常的药理效应, 超过23%为中毒表现, 可作为减量或停药的指征。静脉给药疗效不优于口服给药, 而且副反应发生率高, 严重左心室功能不全的病人, 可产生明显低血压循环性虚脱或死亡的危险, 临床应严格掌握适应症。通常仅限于急诊病人, 以每次2.5~7 mg/kg的量用5%葡萄糖或生理盐水20ml稀释后缓慢注入, 15 min内不再重复给药。或以0.15~0.3g/d的量静脉滴注。心脏明显扩大, 心肌病者慎用。如果发生休克和低血压, 可用升压药。

静脉用药时, 浓度不宜超过3 mg/ml, 以避免发生静脉炎<sup>(1)</sup>。

2. 肺部损害 肺毒性目前被认为是胺碘酮最严重且有生命危险的副作用之一<sup>(2)</sup>, 发生率约6%, 早在用药2周即出现, 迟在用药12~30mon才出现。用药1年以上者平均发生率可高达11~15%, 原有肺部疾患者较易发生。临床主要表现为间质性肺炎和肺胞壁纤维化等。这可能与该药能引起类脂质在肺部沉积导致继发性炎症和纤维增生有关, 给予甾体激素有利于损害的恢复。临床已有因肺毒性而导致死亡<sup>(3)</sup>的报道。用药过程中应定期进行X光检查及肺功能测定, 以便早期发现。由于临床一些病例中抗核抗体阳性和免疫球蛋白升高, 有人认为胺碘酮引起的肺部损害可能系自身免疫功能失调所致<sup>(3)</sup>。Wood等报道<sup>(4)</sup>, 两例疑有胺碘酮肺毒性的病人在肺血管造影后发生急性呼吸衰竭而死亡。肺血管造影是否为这些病人的禁忌尚需进一步研究, 但临床医师应注意这方面所存在的危险。

3. 肝功能变化 胺碘酮对肝脏毒性的报道近年渐有所增多, 大多数患者转氨酶可升高15~30%, 谷草转氨酶和乳酸脱氢酶有轻度或中度升高, 但血清胆红素, 碱性磷酸酶, 胆固醇、总蛋白和白蛋白的变化却罕见。Rigas等报道, 5例51~73岁的老年患者, 用药期间, 血清转氨酶都升高; 4例碱性磷酸酶轻度升高, 病理检查发现有脂肪变性、细胞退化或细胞坏死。肝脏损害的程度与疗程和剂量似无关系。亦有报道, 胺碘酮

引起的肝毒性症状类似于乙醇肝毒性症状。

4. 对甲状腺影响 每日摄取胺碘酮400mg可产生12mg游离碘。长期用药,因碘负荷过大,可导致甲状腺功能亢进或减退(简称甲亢或甲减),发生率4~8%。Miaskiewicz等报道,1例47岁的女患者,因长期用药引起甲状腺毒症,给予心得安、丙基硫脲嘧啶和强的松治疗也未能奏效,后不得不行甲状腺切除术。Martino Rumolo等分别观察了467例和50例服用胺碘酮病人甲状腺功能的变化。其中50例为每日服用400mg,每周服用5d,持续用药25mon之久,其中有3例因甲亢而中断了治疗。467例中有28例出现甲减。Forest等报道,46例服用胺碘酮的病人,每人平均240mg/d,时间2年以上,结果有3例出现甲亢,2例甲减,另外还有19例实验室显示有甲状腺功能异常,但无症状表现。Bambini等<sup>(5)</sup>,将长期服用胺碘酮(0.6~2.5g/wk,连用6~24mon)的55例患者分成3组。组1为 $T_3$ 、 $T_4$ 正常,甲状腺功能正常;组2为 $T_3$ 正常 $T_4$ 升高,甲状腺功能正常;组3为 $T_3$ 、 $T_4$ 升高,甲亢。作者分别同时测定了3组患者的性激素结合球蛋白(SHBG)水平。结果发现,甲亢组患者血清SHBG水平显著升高,而另外甲状腺功能正常组,不管 $T_3$ 、 $T_4$ 升高与否,SHBG均正常。因此,作者建议,在病人服用胺碘酮期间,可定期测定血清SHBG水平,以作为判定出现甲亢的一个指征。胺碘酮易透过胎盘,每天重复用药可造成胎儿甲状腺碘蓄积,引起甲状腺肿、甲减及智力减退。Rey等报道<sup>(6)</sup>,妊娠妇女胎儿体内碘水平可较正常值(5.5~7.4 $\mu$ g/dl)高10~40倍之多。鉴于胎儿对碘作用非常敏感,妊娠和哺乳期妇女应避免使用。胺碘酮可引起 $T_3$ 值下降和 $T_4$ 值升高,但一般都在正常范围,而血清反三碘甲状腺原氨酸( $rT_3$ )值与胺碘酮的抗心律失常效果和毒副作用密切相关。Singh等报道<sup>(7)</sup>,应用胺碘酮的病

人,疗效常出现于血清 $rT_3$ 50~100ng/dl,而副作用多出现在超过100ng/dl时。林淑英等人的研究也证实了这点<sup>(8)</sup>。因此, $rT_3$ 水平的动态变化可作为疗效和毒性的监测指标。但是,影响 $rT_3$ 水平的因素很多,如急性心肌梗塞、肝硬化、肾功能衰竭等均可引起反射性的 $rT_3$ 升高。许美龄的报道指出<sup>(9)</sup>,有些病例 $rT_3$ 水平小于50ng/dl有效,有些高于100ng/dl甚至高达280ng/dl也未出现中毒症状,作者指出,血药浓度测定在指导临床合理用药方面更有意义。Kerin等<sup>(10)</sup>,观察研究了31例患者血清 $rT_3$ 水平与胺碘酮抗心律失常疗效和毒性之间的关系。结果表明, $rT_3$ 水平低于105ng/dl者,胺碘酮能否控制心律失常和是否出现副作用均无法预报, $rT_3$ 水平若超过130ng/dl,无论QT间期延长与否,胺碘酮可引起心律失常和心源性猝死。老年患者服用该药甲状腺功能紊乱的危险性高于年轻人。有甲状腺肿或甲状腺病史者尽量不用。

5. 对眼睛的影响 眼睛常见的副作用是产生角膜微粒沉着,表现为一种特殊的棕黄色结节状颗粒沉积于角膜下缘处,但用裂隙灯才能观察到,这可能与碘自泪液排泄有关。临床一般无症状,也未发现视力障碍等严重后果,停药后自行消失,可用1%甲基纤维素点眼以防之。

6. 对神经系统的影响 神经系统经常见的副作用为头痛、梦魇、失眠、口苦和嗅觉异常等。在大剂量用药时,可出现肢体近端肌无力,震颤、共济失调、腿多动综合症和周围神经病变等,发生率为3.2~7.4%。Palakurthy等报道<sup>(11)</sup>,102例顽固性心律失常而接受胺碘酮治疗的病人中,有45例出现不同程度的神经毒性反应,其中有9例严重至需要停药或减量,常见的症状为震颤、周围神经病变和共济失调。另外还有5例出现罕见的神经毒性反应,如偏肢感觉丧失,下降性眼球震颤和间歇性上睑下垂、运动障

碍等。胺碘酮的神经毒是一种可逆性反应，机制不清，性别、年龄、剂量、疗程与并发症没有关系。

7. 皮肤的副作用 胺碘酮可引起皮肤色素沉着和对阳光敏感性增高。少数出现瘙痒、皮疹、红斑等，常发生于暴露部位的皮肤。多见于长期用药者，采用低剂量和使用遮光剂可以避免。

8. 胃肠道反应 常见有恶心、呕吐、厌食、腹胀、腹泻等，其发生率约为25%。长期用药有便秘倾向。上述反应多见于空腹给药及原有消化道疾患者，可能与该药直接刺激胃肠粘膜有关。饭后给药，症状可减轻。

9. 其它 男性服用偶可引起女型乳房和诱发狼疮综合症。Anfonelli等报道一位47岁男性患者，服药期间出现了女性乳房，停药后恢复正常，当再次给予胺碘酮时又出现。

### 药物相互作用

1. 胺碘酮与地高辛 两药合用，能使后者血浓度升高而发生洋地黄中毒，其机理可能是胺碘酮能有力地与组织结合，置换了与组织结合的地高辛或抑制了肾小管对地高辛的分泌。Klein等报道<sup>(12)</sup>，有1例患者合用胺碘酮后，地高辛浓度从原来的不到1.0ng/ml猛升到2.6ng/ml。国内杨福英和李培也有类似的报道。儿童两药合用，地高辛浓度增加更为明显。Koren等<sup>(13)</sup>曾报道2例服用地高辛多年而无任何并发症的病人，加服胺碘酮后发生了严重的地高辛中毒。因此，临床两药若必需合用时，地高辛量应减半，并注意作心电图观察和血清浓度监测。两药合用亦能引起高钙血症<sup>(14)</sup>。洋地黄中毒性心律失常，禁用胺碘酮治疗。

2. 胺碘酮与华法令 两者有竞争性蛋白结合作用。合用时华法令作用增强，致使部分患者出现凝血酶原时间延长甚至皮下血肿或出血等。Haffaice等报道<sup>(15)</sup>，38例合

用的病人，华法令作用增强30~60%，其中有8例因出血需住院治疗。两者合用时，华法令剂量应降低30~50%，并监测凝血酶原时间。华法令作用增强的原因亦有作者认为是胺碘酮抑制了其消除之故。

3. 胺碘酮与β-阻滞剂和钙拮抗剂 胺碘酮与心得安、异搏停和硫氮革酮合用时，可加重对窦房结的抑制，使房室传导恶化，导致严重的窦性心动过缓甚至发生窦性停搏和房室传导阻滞。对于病态窦房结综合征和不完全房室传导阻滞的病人，胺碘酮不宜与这些药物同用。

4. 胺碘酮与I类抗心律失常药物 胺碘酮与奎尼丁、双异丙吡胺和普罗卡因酰胺合用易诱发严重的毒副反应，如尖端扭转型室速、室颤。临床如确需合用时，可将I类抗心律失常药物的量减低30~50%。

5. 胺碘酮与苯妥英钠<sup>(16)</sup> 两者合用时，苯妥英钠血浓度可升高2~4倍，引起共济失调，嗜睡、眼球水平震颤等苯妥英钠中毒症状。

6. 胺碘酮与排钾利尿药<sup>(17)</sup> 低钾可掩盖和加重胺碘酮对QT间期U波的影响。胺碘酮与速尿、利尿酸钠等强作用排钾利尿药合用时，应注意即时补钾，以防止严重心律失常的发生。

7. 胺碘酮与慢心律<sup>(18)</sup> 两者合用对顽固性室性早搏和室性心动过速颇为有效，而很少引起副作用。

8. 胺碘酮与消胆胺 两者合用，胺碘酮代谢加快，半衰期变短，副作用减少。Nitsch等<sup>(19)</sup>，给11例心律失常病人服用胺碘酮(400mg/d)，同时给予消胆胺(4g/d，分次服)，另设对照组单用胺碘酮。结果合用组胺碘酮半衰期为23.5~32d，单用组为32~58d，合用组副作用亦减少。

### 小结

胺碘酮尽管存在着一定的毒副作用，但权衡利弊，仍不失为目前疗效最可靠的抗心

律失常药物,但宜严格掌握适应症,避免滥用。血浓度水平和脂肪内含量与毒副作用的发生存在着明显的相关性,这已为国内外的研究报道所证实<sup>(9,20)</sup>。但开展血浓度测定需要一定的条件和设备,目前还难以普及推广。作者认为,根据我国医院目前的条件,临床通过测定QT间期延长程度和SHBG、rT<sub>3</sub>水平的动态改变作为长期应用胺碘酮疗效及毒性的监测指标有一定意义。另据沈路一等报道,服用胺碘酮的患者淋巴细胞内钾含量,尤其是钾/钠比值的变化有可能成为一种较QT间期改变和rT<sub>3</sub>值变化更为敏感和特异性强的监测指标,作者的研究报道中指出,钾/钠比值在1.92以上为治疗有效水平,大于8.80为中毒水平。

### 参 考 文 献

1. Hilieman DE et al. Clin Pharm 1987; 6 (5): 364
2. Manolis AS et al. Arch Intern Med 1987; 147 (10): 1805
3. Promiloff RA et al. N Engl J Med 1987; 317 (8): 453
4. 雅德译·国外医学情报 1986; (7): 116
5. Bamibi G et al. Arch Intern Med 1987; 147 (10): 1781
6. Rey E et al. Can Med Assoc J 1987; 136 (9): 959
7. Singh BN et al. Am Heart J 1983; 106 (4): 857
8. 林淑英等. 上海医学 1986; 9 (6): 328
9. 许美龄等. 中华心血管病杂志 1985; 13(1): 1
10. 何梅生. 国外医学—心血管病分册 1987; 14 (1): 56
11. 梅恒. 国外医学—内科学分册 1988; 15(4): 189
12. Klein HO et al. Am Heart J 1987; 113 (2): 399
13. 朱松杰. 实用儿科临床杂志 1989; 4 (1): 54
14. Nathwani D. Br Med J 1987; 294 (4): 776
15. Haffajee CI et al. Am Heart J 1983; 106 (4): 935
16. Shackelford EJ et al. Drug Intell Clin Pharm 1987; 21 (11): 921
17. 聂春和. 安徽医学 1988; 9 (1): 42
18. 夏云译. 德国医学 1987; 4 (4): 195
19. Nitsch J et al. N Engl J Med 1987; 317 (8): 451
20. 陆再英. 德国医学 1987; 4 (2): 65

## 药 源 性 胃 肠 道 疾 病

Linda Beeley (英国伯明罕伊丽沙白皇后医院顾问临床药理学家)

雷招宝译 黄福昌校 张紫洞审

口服和直肠给药是主要的用药途径,因此药物除全身不良反应之外,胃肠道也是对药物反应敏感的局部。

### 口 腔

1. 口腔溃疡 West Midlands 药物不良反应报告中心接到的药源性口腔溃疡和胃炎的黄卡报告不少,其中关于吡罗昔康 8

例,萘普生 7 例、双氯芬酸 5 例、酮基布洛芬 4 例、复方新诺明 4 例的报告较多。多数药物在胃肠道的致溃疡作用一般可能属局部反应,但是已有用消炎镇痛剂致口腔糜烂的报告。

2. 牙龈增生 这是苯妥英治疗的最常见的不良反应,发生率高达50%,似乎与剂