

胺碘酮致肺毒性20例文献分析

杜美欣*,陈细兰#,刘晓琦(广东省医学科学院/广东省人民医院药学部,广州 510080)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)15-2066-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.15.15

摘要 目的:总结应用胺碘酮致肺毒性的一般规律与特点,为临床合理使用胺碘酮及避免相关不良反应发生提供参考。方法:检索中国知网(CNKI)、中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据库收录的1990—2016年间发表的胺碘酮致肺毒性相关个案报道文献,对符合要求的病例进行统计和分析。结果:共收集到19篇相关文献,涉及20例应用胺碘酮致肺毒性的患者。其中,年龄>60岁的患者占75.0%,男女比例为3:1;75.0%的患者肺毒性发生时的用药时间>1个月;17例患者胺碘酮的口服维持量为200~400 mg/d;6例患者死亡,占30.0%。结论:胺碘酮致肺毒性可能与患者的性别、年龄、用药时间、用药剂量等因素有关,其致死率相对较高,应引起广大医务工作者的关注,定期监测,以便及时发现和处理。

关键词 胺碘酮;肺毒性;文献分析

Literature Analysis of 20 Cases of Amiodarone-induced Pulmonary Toxicity

DU Meixin, CHEN Xilan, LIU Xiaoqi (Dept. of Pharmacy, Guangdong Academy of Medical Sciences/Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510080, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To summarize general regularity and characteristics of amiodarone-induced pulmonary toxicity, and to provide reference for rational use of amiodarone and avoiding the occurrence of ADR. METHODS: Retrieved from CNKI, VIP and Wanfang database, individual case report literatures about amiodarone-induced pulmonary toxicity were collected during 1990-2016. The included cases were analyzed statistically. RESULTS: A total of 19 related literatures were collected, involving 20 cases of amiodarone-induced pulmonary toxicity. Among them, the patients older than 60 years old accounted for 75.0% with ratio of male to female 3:1. 75.0% patients had used medicine more than 1 month when pulmonary toxicity occurred. The dose of amiodarone in 17 patients ranged 200-400 mg/d. Six patients died, accounting for 30.0%. CONCLUSIONS: Pulmonary toxicity induced by amiodarone may be related to patients' gender, age, dose and medication time. The mortality of it is in relative high level. Medical staff should pay attention to it, regularly monitor and process it timely.

KEYWORDS Amiodarone; Pulmonary toxicity; Literature analysis

胺碘酮为广谱Ⅲ类抗心律失常药物,同时具有Ⅰ、Ⅱ、Ⅳ类抗心律失常药物的电生理作用,对各型室性期前收缩、室性或室上性心动过速以及房扑、房颤或预激综合征所致的心动过速等有较好的疗效^[1]。该药在临床上使用已超过了30年,在治疗心律失常方面获得了医师和患者的肯定,但在其长期临床使用过程中也发现了不少相关不良反应(ADR),包括肺毒性、肝毒性、甲状腺毒性、心脏毒性、消化系统毒性、角膜色素沉着等^[2],其中肺毒性最为严重。本文中,笔者通过对胺碘酮致肺毒性相关个案报道文献进行收集、统计、分析,旨在总结应用胺碘酮致肺毒性的一般规律与特点,为临床合理使用胺碘酮及避免相关不良反应发生提供参考。

1 资料与方法

以“胺碘酮”“乙胺碘呋酮”“可达龙”“肺毒性”“肺纤维化”为主题词,检索中国知网(CNKI)、中文科技期刊

数据库(VIP)、万方数据库收录的1990—2016年期间公开发表的胺碘酮致肺毒性相关个案报道文献。入选标准:系有关胺碘酮致肺毒性的原始临床个案报道,用药原因、经过完整,用药剂量明确,ADR发生时间和临床表现清楚。剔除标准:记录不详细的文献;二次文献;综述文献;动物实验报道;同一病例重复报道。并查阅相关参考文献,查漏补缺。根据国家药品不良反应监测中心颁布的《药品不良反应报告和监测工作手册》,对ADR关联性被评为肯定、很可能、可能这3个级别的病例采用Excel 2007软件进行数据统计和分析,所涉及的信息包括患者性别、年龄、原患疾病、肺毒性发生时的用药时间、给药途径、用药剂量、临床表现、处置与转归等。

2 结果

共收集到19篇符合标准的相关文献,涉及20例应用胺碘酮治疗心律失常致肺毒性的患者^[3-21]。

2.1 患者性别与年龄分布

20例患者中,男性15例(占75.0%),女性5例(占25.0%),男女比例为3:1;年龄最大的是85岁,年龄最小

* 药师。研究方向:医院药学与合理用药。电话:020-83827812-60230。E-mail:meixindu@163.com

通信作者:副主任药师。研究方向:医院药学与合理用药。电话:020-83827812-60232。E-mail:lan2386@sina.com

的是49岁,其中年龄>60岁患者有15例(占75.0%),详见表1。

表1 患者性别与年龄分布(例)

Tab 1 Distribution of age and gender in patients(case)

性别	年龄			合计,例(%)
	<40岁	40~60岁	>60岁	
男性	0	3	12	15(75.0)
女性	0	2	3	5(25.0)
合计,例(%)		5(25.0)	15(75.0)	

2.2 患者原患疾病情况

20例患者皆因心悸、房颤、室颤、早搏等原因而使用胺碘酮进行治疗,其中原患疾病包括高血压(8例次)、冠心病(10例次)、动脉粥样硬化(1例次)等。有5例未提及原患疾病。

2.3 肺毒性发生时的用药时间分布

20例患者均详细记录了肺毒性发生时的用药时间,15例患者发生于用药1个月后,占75.0%,其中2例发生于持续用药10年后;5例患者发生于用药1个月内,最快的1例发生于首次用药9h后(静脉给药),详见表2。

表2 肺毒性发生时的用药时间分布

Tab 2 Distribution of occurrence time of pulmonary toxicity

时间	例数	比例, %
0~1个月	5	25.0
>1~6个月	5	25.0
>6个月~1年	3	15.0
>1~5年	4	20.0
>5年	3	15.0
合计	20	100

2.4 给药途径分布

20例患者中,口服给药的有17例,占85.0%;静脉给药合并口服给药的有3例,占15.0%。

2.5 用药剂量分布

10例患者首先使用400~600 mg/d的口服治疗量,然后逐步减量至200~400 mg/d维持;7例患者一直使用200 mg/d的口服日剂量,2例患者一直使用50 mg/d和100 mg/d的口服日剂量,未调整剂量;另有1例患者仅单日口服600 mg。

2.6 肺毒性临床表现、处置与转归

20例患者在使用胺碘酮后均发生不同程度的肺毒性,急性发病包括发热、胸痛、呼吸困难,类似心衰的表现,慢性发病表现为逐渐发生的咳嗽和呼吸困难。X光片早期表现为局部或弥漫性浸润,以后逐渐出现双肺底部肺纹理增粗甚至网格样改变。其中,4例患者(占20.0%)在发现疑似肺毒性症状后及时停药,肺毒性症状

逐渐缓解;10例患者(占50.0%)及时停药并经检查确诊后给予激素对症治疗,肺毒性症状得到缓解;6例患者(占30.0%)因抢救治疗失败而死亡。

3 讨论

3.1 肺毒性发生与性别、年龄的关系

从性别与年龄分布来看,男女比例为3:1,男性患者明显多于女性,与岳光兴^[22]的研究结果一致。似乎胺碘酮致肺毒性好发于男性患者,但由于本研究所收集的病例数较少,此规律仍有待更多的病例报道加以验证。>60岁的患者肺毒性发生率明显高于≤60岁患者。这可能与老年患者肾功能减退、血浆蛋白含量较低等引起的胺碘酮药动学过程改变有关,或者可能与老年患者对药物的敏感性增加和用药依从性较差有关;此外,老年患者常因并发多种疾病而需要同时使用多种药物,更易由药物之间的相互作用引起不良反应的发生^[23]。所以,需密切监测老年患者使用胺碘酮时的不良反应发生情况,应当向其强调及时复查血常规、肾功能、甲状腺功能、胸部X光片等的重要性。

3.2 肺毒性发生与用药剂量的关系

经查阅《胺碘酮抗心律失常治疗应用指南(2008)》^[1],发现100~300 mg/d为当前较推荐的口服维持量。另据文献报道,胺碘酮口服维持量不超过400 mg/d的肺毒性发生率为1.9%,如果不超过200 mg/d则肺毒性发生率更低^[24]。而本研究中有12例患者使用200~300 mg/d的口服维持量,5例患者使用>300~400 mg/d的口服维持量,提示较高的口服用药剂量是发生肺毒性的重要因素。另有2例患者使用<200 mg/d的口服维持量,提示口服低剂量胺碘酮仍可致肺毒性发生,与Ott MC等^[25]的研究结果一致。

3.3 肺毒性发生与用药时间的关系

胺碘酮用药1个月内发生肺毒性的患者占25.0%,用药1个月后发生肺毒性的患者占75.0%,而用药6个月后发生肺毒性的患者占50.0%,提示长期用药的情况下更易引起肺毒性发生。Emawati DK等^[26]研究也显示,用药时间长(6~12个月)是胺碘酮致肺毒性的危险因素。在6例死亡患者中,1例在口服用药12 d后死亡,其余均在长期口服用药后死亡。说明长时间用药后累积剂量较高,由此导致了较高的死亡率。

3.4 肺毒性发生机制

胺碘酮致肺毒性的机制最早由Rotmensch HH等^[27]提出,认为可能是:①药物毒性作用。胺碘酮及其代谢物在肺泡Ⅱ型上皮细胞溶酶体中蓄积,能阻断内源性磷

脂循环,从而引起磷脂在肺泡巨噬细胞和Ⅱ型上皮细胞中沉积并纤维化,产生一系列毒性反应。②免疫反应,胺碘酮可能激活机体非特异性免疫反应,引起细胞毒性损伤。但胺碘酮致肺毒性的机制目前仍未完全明确,有研究认为很可能是药物直接毒性作用以及炎症反应、过敏反应等多种因素的综合作用结果^[28]。

4 结语

本研究通过对19篇文献的分析,发现胺碘酮致肺毒性可能与患者的性别、年龄、用药时间、用药剂量等因素有关,其致死率相对较高,应引起广大医务工作者的关注。笔者建议:(1)用药前应进行利益/风险评估;(2)用药过程中应密切关注患者有无呼吸道症状,如咳嗽、咳痰、活动后气喘等;(3)定期复查肺功能和胸部X光片;(4)一旦确诊为胺碘酮致肺毒性,应立即停药并给予对症治疗。

参考文献

[1] 中华医学会心血管病学分会.胺碘酮抗心律失常治疗应用指南:2008[J].中华心血管病杂志,2008,18(9):769-777.

[2] van Erven L, Schalij MJ. Amiodarone: an effective antiarrhythmic drug with unusual side effects[J]. *Heart*, 2010, 96(19):1593-1600.

[3] 侯幸赞,周园园,费轶博,等.1例口服胺碘酮致间质性肺炎的病例分析[J].药学服务与研究,2013,13(3):237-240.

[4] 岳红.疑似急性左心衰的胺碘酮肺毒性1例[J].中西医结合心血管病电子杂志,2014,2(9):84.

[5] 董宏艳,韦丽青,亓鹏,等.胺碘酮致弥漫性间质性肺炎1例报告并文献复习[J].中华保健医学杂志,2010,12(3):202-204.

[6] 范春,王颖.胺碘酮相关肺间质纤维化[J].药物不良反应杂志,2010,12(4):282-284.

[7] 黎丽,贾安喜,吕芹.盐酸胺碘酮致肺纤维化1例[J].医药导报,2013,32(增刊):322.

[8] 欧扬,周文.盐酸胺碘酮致肺间质纤维化1例[J].中国医院药学杂志,2009,29(12):1064.

[9] 荀丽颖,李树仁,董洁,等.老年人应用胺碘酮早期出现肺间质纤维化[J].临床误诊误治,2007,20(5):85.

[10] 李志毅,林彦.胺碘酮所致肺纤维化1例报告[J].解放军医学杂志,2006,31(7):737.

[11] 刘峰,黄华萍,李羲,等.2例胺碘酮致药物性间质性肺炎随访报告[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2015,8(1):101-102.

[12] 蓝晓红,周永刚,邹颖.临床药师在心肌梗死合并心衰、心律失常患者病例分析中的作用[J].药学与临床研究,2014,22(5):463-464.

[13] 王艳飞,薛燕,崔朝勃.短期小剂量胺碘酮致肺间质纤维化1例[J].临床肺科杂志,2008,13(1):114.

[14] 安亚平.胺碘酮致急性肺纤维化1例[J].中国综合临床,2007,23(12):1149.

[15] 尹世琦.胺碘酮致肺纤维化合并系统硬化症1例报告[J].当代医学,2009,15(16):92-93.

[16] 叶燕湘,邱毓骞,贝光霞,等.服用盐酸胺碘酮致肺纤维化1例[J].沈阳部队医药,2001,14(4):290.

[17] 陈冬梅.口服胺碘酮致肺纤维化1例[J].中外健康文摘,2010,7(32):436-437.

[18] 张立夏,王晓琳,孟冬红.盐酸胺碘酮致弥漫性间质性肺炎及肺纤维化2例报告[J].吉林大学学报(医学版),2009,35(6):1146.

[19] 夏金明,邵兰.长期口服胺碘酮致肺纤维化[J].临床误诊误治,2007,20(10):96.

[20] 朱再胜,杜晓红,李颖,等.胺碘酮致肺间质纤维化和甲状腺功能减退症1例报告[J].中国医师杂志,2006,8(1):87.

[21] 尤雪娜,王艳军.盐酸胺碘酮致重症肺间质纤维化1例[J].实用药物与临床,2007,10(1):35.

[22] 岳光兴.脑血管药物不良反应与用药人群性别及年龄的关系[J].中华脑血管病杂志(电子版),2014,8(2):15-17.

[23] Passarelli MC, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause[J]. *Drugs Aging*, 2005, 22(9):767-777.

[24] 梅叶祥.195例胺碘酮非心血管系统方面药物不良反应文献分析[J].中国实用医药,2010,5(19):148-149.

[25] Ott MC, Khoor A, Leventhal JP, et al. Pulmonary toxicity in patients receiving low-dose amiodarone[J]. *Chest*, 2003, 123(2):646-651.

[26] Emawati DK, Stafford L, Hughes JD. Amiodarone-induced pulmonary toxicity[J]. *Br J Clin Pharma*, 2008, 66(1):82-87.

[27] Rotmensch HH, Liron M, Tupilski M, et al. Possible association of pneumonitis with amiodarone therapy[J]. *Am Heart J*, 1980, 100(3):412-413.

[28] 陶海龙,马长生.胺碘酮的肺毒性及其防治[J].药物不良反应杂志,2008,10(1):22-28.

(收稿日期:2016-05-31 修回日期:2017-04-08)

(编辑:周 箐)