

盐酸胺碘酮注射液短期致4例急性肝损害的临床分析

【作者】孙云川¹ 王家伟¹ 杨毅² 秦明照³

1 首都医科大学附属北京同仁医院药剂科(北京 100730)

2 首都医科大学附属北京同仁医院心内科(北京 100730)

3 首都医科大学附属北京同仁医院干部医疗科(北京 100730)

【摘要】目的 分析胺碘酮注射液致急性肝损害的临床特点、转归及用药方案。方法 对我院 2010 年 12 月至 2011 年 1 月静脉应用胺碘酮后致 4 例急性肝损害患者的适应证、剂量、肝损害出现的时间、转归以及用药方案进行分析。结果 4 例患者中, 男性 3 例, 女性 1 例, 平均年龄为 69 ± 8 岁, 心功能 III / IV 级 3 例, 合并急性冠脉综合征 2 例, 出现急性肝损害时静脉胺碘酮累计剂量为 $1200 \sim 1700(1467.5 \pm 205.5)\text{mg}$, 平均用药后 $16(16.2 \pm 8.9)\text{h}$ 出现肝酶升高, ALT 峰值为 $732 \sim 4810(2722.5 \pm 1666.0)\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, AST 峰值为 $2366 \sim 11010(4641.5 \pm 1069.0)\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ 。停药后保肝治疗 $16(15.7 \pm 6.7)\text{d}$ 肝酶恢复正常。结论 静脉应用胺碘酮可致急性肝损害, 应在 24h 内监测肝功能, 出现转氨酶水平升高 > 3 倍时应及时减量或停药。

【关键词】胺碘酮注射液; 急性肝损害; ALT; AST

【中图分类号】R972.2

【文献标志码】A

【文章编号】1672-3384(2012)-04-0060-03

Analysis of a short-term acute hepatotoxicity induced by intravenous amiodarone in 4 cases

【Writers】Sun Yun-chuan Wang Jia-wei Yang Yi Qin Ming-zhao

【Abstract】**Objective** To analyze the clinical characteristics, prognosis of hepatotoxicity by using intravenous amiodarone and rationality of medication. **Methods** The primary disease, dosage of amiodarone, characteristics of hepatic injury, prognosis of patients and regimen were analyzed in 4 patients in our hospital from December 2010 to January 2011. **Results** The average accumulated dosage of intravenous amiodarone was 1467.5mg , ranging from 1200mg to 1700mg . increased acute liver enzymes occurred after 16 hours of intravenous amiodarone. The peak of ALT ranged from 732U/L to 4810U/L and AST from 2366U/L to 11010U/L . Discontinuation of amiodarone resulted in a decrease in liver enzyme levels to baseline values within 16 days. **Conclusion** Intravenous amiodarone could result in severe hepatotoxicity. Liver function should be monitored within 24 hours after treatment. It was necessary to reduce dosage or withdraw promptly when transaminase is higher than 3 times ULN.

胺碘酮是目前临床应用最广泛的抗心律失常药物之一, 静脉使用胺碘酮是急性冠脉综合征(ACS)合并严重左室功能不全或心力衰竭的心房颤动患者的适宜选择。静脉使用胺碘酮可致静脉炎、窦性心动过缓、房室传导阻滞和严重低血压, 也可致严重肝损害, 多为个案报道^[1]。现分析我院静脉应用胺碘酮致 4 例急性肝损害患者的临床特点、肝功能损

害及转归, 以及临床用药的合理性, 从而提高临床医师对静脉用胺碘酮可致急性肝损害的防范意识。

1 资料和方法

1.1 病例资料

2010 年 12 月至 2011 年 1 月, 我院 4 例住院患者的急性肝损害均由静脉常规应用盐酸胺碘酮注射液治疗心律失常而引起, 患者的心功能、胺碘酮使

用时长和累计用量、ALT 和 AST 检查结果等见表 1。

表 1 4例急性肝功能损害患者的临床资料

| 病例 | 性别 | 年龄/岁 | 心功能分级 | 用药指征 | 胺碘酮使用时长/h | 胺碘酮累计用量/mg | 心律转归 | ALT峰值时间/d | AST峰值时间/d | ALT峰值/ $U \cdot L^{-1}$ | AST峰值/ $U \cdot L^{-1}$ | 肝功能恢复至正常时间/d |
|----|----|------|---------------------|------------|-----------|------------|------|-----------|-----------|-------------------------|-------------------------|--------------|
| 1 | 男 | 72 | 心功能Ⅲ级 (Killip分级) | 房颤 | 22 | 1470 | 房颤 | 4 | 3 | 2721 | 2541 | 14 |
| 2 | 男 | 72 | 心功能Ⅲ级 (NYHA分级) | 房颤; 室上速 | 26 | 1700 | 房颤 | 2 | 2 | 4810 | 11010 | 23 |
| 3 | 男 | 57 | 心功能Ⅰ级 (Killip分级) | 房颤 | 25 | 1500 | 窦律 | 3 | 3 | 2627 | 2366 | 10 |
| 4 | 女 | 75 | 心功能Ⅲ级 (Killip分级) | 房颤 | 20 | 1200 | 窦律 | 3 | 3 | 732 | 2649 | 死亡 |

注: 房颤=心房颤动; 窦律=窦性心律; 室上速=室上性心动过速; AST=天冬氨酸转氨酶; ALT=丙氨酸转氨酶

2 分析与讨论

近年来胺碘酮注射液导致不良反应的报道逐渐增多^[2-8], 胺碘酮注射液不良反应包括静脉炎、恶心、窦性心动过缓、房室传导阻滞、严重低血压和肌肉痉挛, 也可引起肝损害, 表现为转氨酶、胆红素升高, 多数为无症状的肝损害。

静脉应用胺碘酮导致肝损害机制不甚清楚, 可能的机制包括: ①胺碘酮本身导致严重肝损害。研究^[9]证实胺碘酮可引起肝细胞线粒体毒性反应; ②助溶剂聚山梨醇酯 80 致肝损害, Rhodes 等^[10]首次提出聚山梨醇酯 80 可能是静脉应用胺碘酮引起急性肝损害的主要原因; ③药物相互作用, 胺碘酮及代谢产物去乙基胺碘酮抑制肝药酶的活性, 增加其他潜在肝毒性药物的浓度; ④患者自身因素, 研究提示免疫机制和特异体质在胺碘酮致肝损害中有一定作用^[11]; 心力衰竭、男性是胺碘酮致肝损害的危险因素^[12]。据文献^[4]报道, 静脉胺碘酮致严重肝损害的发生率为 1.1%, 有可能以上各种机制都有涉及。

本文报道的 4 例急性肝损害病例集中发生在同一病房, 时间跨度 40d, 其中 1 例已达严重肝损害标准。4 例患者既往均无肝炎病史, 肝炎病毒学、自身免疫性肝炎等需鉴别的检查均呈阴性。3 例患者静脉应用胺碘酮后 24h 内出现血清转氨酶急性升高, 另 1 例用药约 27h 后转氨酶急性升高, 停用胺碘酮并予保肝治疗后, 肝酶迅速下降, 故 4 例患者的肝损害考虑主要与应用胺碘酮有关。据国家食品药品监督管理局 (SFDA) 药品评价中心的药物不

良反应因果关系评价方法, 胺碘酮与肝损害的因果关系评价为可能。

我院发生的急性肝损害较为集中, 质控部曾组织多科临床医师、药师专题病例讨论会。主要从以下几个方面进行分析。

2.1 药品质量因素

胺碘酮共涉及两个批号, 我院在此期间大约共使用 540 支, 经详细调查, 同期所有其他用药科室无肝损害发生。此外, 从生产企业提供的《成品检验报告书》及北京市药品不良反应监测中心的数据库检索结果来看, 可排除药品质量的原因。

2.2 患者自身因素

3 例患者心功能 > Ⅲ级 (Killip 或 NYHA 分级), 可致肝脏灌注不足, 增加了胺碘酮致肝损害的易感性; 男性患者 3 例, 与男性易感相符^[12]。2 例患者用药前因心力衰竭, 肝淤血致肝功能异常; 1 例患者在应用胺碘酮期间有难以控制的低血压, 低血压亦可致肝脏灌注不足而易致肝脏受损。

2.3 医源性因素

2.3.1 用药指征 2010 年欧洲房颤指南^[13]推荐, 对于心功能 > Ⅲ级 (NYHA 分级) 的患者, 维持窦性心律的抗心律失常药物仅限于胺碘酮 (IC); 合并 ACS 的患者, 推荐静脉给予胺碘酮用于减慢 ACS 患者心房颤动的快速心室反应 (IC)。故 4 例患者用药指征无不当。

2.3.2 给药速度 3 例患者曾静脉注射胺碘酮, 说明书要求“静脉注射禁用于低血压、重度呼吸衰竭、心肌病或心力衰竭的患者”。静脉推注与说明书推荐的“负荷滴注”方法相比, 难以保证 150mg 的胺碘酮进入

体内的给药时间 > 10min 及药物在单位时间内匀速进入体内。文献^[14]报道, 胺碘酮所致的低血压、窦性心动过缓、肝功能损害、房室传导阻滞的风险是剂量和输注速度依赖性的。因胺碘酮注射液中的助溶剂聚山梨醇酯 80 有降压作用^[10], 静脉注射或快速静脉滴注胺碘酮, 都可能会导致肝脏灌注下降, 进而出现肝损害。临床应严格按照说明书控制输液速度。

2. 3. 3 使用中的注意事项 ①溶媒选择, 说明书建议“仅用等渗葡萄糖溶液配制”。从原研厂提供的资料可见, 胺碘酮与 0.9% 生理盐水混合时, 观察到轻度絮状沉淀现象, 因此说明书上明确指出胺碘酮与盐水溶液不相容。这是生产厂家对于产品的药学监测得出的, 具有指导意义和法律意义; 而这几例患者未严格用等渗葡萄糖溶液配制; ②用药方案调整, 1 例患者应用胺碘酮前转氨酶 > 3 倍正常值上限 (upper limit of normal, ULN), 未能参考说明书“如须使用胺碘酮应减量”; 4 例患者均于 24h 内开始监测肝功能, 出现肝损害后, 2 例因未能及时判断为药物性肝损害而未及时停药。

2. 3. 4 合并用药 因患者病情较重, 合并用药较多, 4 例患者中有 2 例患者联用莫西沙星注射液 (因尖端扭转性室速的发生率增加而禁忌配伍), 3 例联用阿托伐他汀钙和 (或) 头孢哌酮钠舒巴坦钠等可能致肝损害的药物, 上述肝损害尚不能除外合并用药的影响。ACS 患者需强化他汀治疗, 临床常需应用相对大剂量的阿托伐他汀等药物, 通过 CYP3A4 代谢的药物与胺碘酮联合用药时肌肉毒性风险增加, 推荐联合使用不通过 CYP3A4 代谢的他汀类药物 (如普伐他汀、氟伐他汀), 如与辛伐他汀联用, 辛伐他汀每日剂量应 ≤ 20mg, 临床使用时应加以注意。

3 急性肝损害的防治

所以 4 例集中出现的急性肝损害患者, 既与患者自身因素有关, 同时医源性因素亦不能除外。胺碘酮的安全合理使用首先应做到严格把握适应证, 认真按照说明书控制输液浓度和速度, 特别是对于心力衰竭患者, 用药 24h 内即应开始监测肝功能, 一旦发生肝损害, 立刻减量或停药, 同时给予保肝治疗, 并避免再次静脉应用胺碘酮。

在规范使用后, 1 年多来, 仅有 1 例转氨酶至

1000 U · L⁻¹ 的病例, 未再发生急性肝损害集中爆发的事件, 说明规范应用可以避免上述事件的发生。

【参考文献】

- [1] 兰安杰, 褚燕琦, 刘丽宏, 等. 胺碘酮致心动过缓、低血压及严重肝损害 [J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12: 137-139.
- [2] Babatin M, Lee SS, Pollak PT, et al. Amiodarone hepatotoxicity [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2008, 6: 228-236.
- [3] Huang X, Yang Y, Zhu J, et al. Clinical applications and acute hepatotoxicity of intravenous amiodarone [J]. J Int Med Res, 2009, 37: 1928-1936.
- [4] 黄兴福, 杨艳敏, 朱俊, 等. 静脉胺碘酮的主要不良反应分析 [J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2007, 21: 485-488.
- [5] Saha SA. Severe muscle cramps after intravenous administration of amiodarone—a novel, potentially dose-dependent adverse effect [J]. Br J Clin Pharmacol, 2011, 71: 624-625.
- [6] Cataldi A, Gonella D, Robutti N, et al. Hepatotoxicity after intravenous amiodarone [J]. Aging Clin Exp Res, 2008, 20: 593-596.
- [7] Chan AL, Hsieh HJ, Hsieh YA, et al. Fatal amiodarone-induced hepatotoxicity: a case report and literature review [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2008, 46: 96-101.
- [8] 黄兴福, 杨艳敏, 朱俊. 静脉胺碘酮与严重肝功能损害 [J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2009, 23: 477-479.
- [9] Varbiro G, Toth A, Tapodi A, et al. Concentration dependent mitochondrial effect of amiodarone [J]. Biochem Pharmacol, 2003, 65: 1115-1128.
- [10] Rhodes A, Eastwood JB, Smith SA. Early acute hepatitis with parenteral amiodarone: a toxic effect of the vehicle [J]. Gut, 1993, 34: 565-566.
- [11] Babatin M, Lee SS, Pollak PT. Amiodarone hepatotoxicity [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2008, 6: 228-236.
- [12] Rätz Bravo AE, Drewe J, Schlienger R G, et al. Hepatotoxicity during rapid intravenous loading with amiodarone: description of three cases and review of the literature [J]. Crit Care Med, 2005, 33: 128-134, discussion 245-246.
- [13] European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation [J]. Eur Heart J, 2010, 31: 2369-2429.
- [14] Tuset V, Jaatun HJ, Dickstein K. Amiodarone infusion in the treatment of acute atrial fibrillation or flutter: high versus low dose treatment [J]. Heart, 2005, 91: 964-965.