

老年心律失常患者胺碘酮相关药物性肝损伤临床特点分析及相关处理

陈淑茜, 何训, 吕世文, 雷莹, 刘丽仙

背景资料

现今的中国医生中, 很少有人能够根据患者情况科学合理地应用胺碘酮, 仍然有不少医生由于经验不足或者其他各种原因而使得胺碘酮的用量与实际需要不相符。

陈淑茜, 何训, 吕世文, 雷莹, 金华市中心医院药剂科 浙江省金华市 321000

刘丽仙, 丽水市人民医院药学部 浙江省丽水市 323000

刘丽仙, 副主任药师, 主要从事心内科药学方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由陈淑茜与刘丽仙设计; 研究过程及数据分析由陈淑茜、何训、吕世文、雷莹及刘丽仙共同实施完成; 本论文写作由陈淑茜与刘丽仙共同完成。

通讯作者: 刘丽仙, 副主任药师, 323000, 浙江省丽水市莲都区大众街15号, 丽水市人民医院药学部。lpluck_66@yeah.net
电话: 0578-2780086

收稿日期: 2016-06-17

修回日期: 2016-08-14

接受日期: 2016-08-23

在线出版日期: 2016-09-28

Published online: 2016-09-28

Abstract

AIM

To explore the clinical characteristics and management of amiodarone induced liver dysfunction in elderly patients with arrhythmia.

METHODS

Two hundred and seventy-eight elderly patients with cardiac arrhythmias treated with amiodarone at Central Hospital of Jinhua and Lishui People's Hospital from January 2013 to December 2015 were enrolled, including 183 male patients and 95 female patients. Their age ranged from 60 to 85 years, with a mean age of $71.52 \text{ years} \pm 7.19 \text{ years}$. Before the medication each patient underwent liver ultrasound and venous blood liver function tests, including alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin, direct bilirubin, indirect bilirubin, albumin, globulin, and-glutamyltransferase, to exclude liver function abnormalities. The liver function of patients was monitored by liver function tests every 2 wk, and by liver ultrasound monthly during the process of medication.

RESULTS

Abnormal liver function was detected in 71 patients, including 48 males and 23 females. Within 2 wk after amiodarone medication, ALT increased from $15.08 \text{ U/L} \pm 1.17 \text{ U/L}$ to $102.27 \text{ U/L} \pm 1.72 \text{ U/L}$, and AST increased from $19.83 \text{ U/L} \pm 1.17 \text{ U/L}$ to $125.27 \text{ U/L} \pm 1.72 \text{ U/L}$. After 2 wk all other indicators rose more

Amiodarone induced liver dysfunction in elderly patients with arrhythmia: Clinical characteristics and management

Shu-Qian Chen, Xun He, Shi-Wen Lv, Ying Lei, Li-Xian Liu

Shu-Qian Chen, Xun He, Shi-Wen Lv, Ying Lei, Department of Pharmacy, Central Hospital of Jinhua, Jinhua 321000, Zhejiang province, China

Li-Xian Liu, Department of Pharmacy, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang province, China

Correspondence to: Li-Xian Liu, Associate Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, Lishui People's Hospital, 15 Dazhong Road, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. lpluck_66@yeah.net

Received: 2016-06-17

Revised: 2016-08-14

Accepted: 2016-08-23

同行评议者

南极星, 教授, 延边大学药学院; 唐映梅, 副主任药师, 昆明医科大学第二附属医院消化内科

than two times than those before medication. However, these indicators returned to normal after discontinuation of amiodarone for 1 mo. Liver ultrasound also showed that after discontinuation of amiodarone, ultrasonographic changes returned to normal spontaneously only in patients with abnormal liver function. In patients with liver cirrhosis, ultrasonographic changes were irreversible.

CONCLUSION

Amiodarone is a main cause of liver dysfunction, and clinical manifestations of amiodarone induced liver dysfunction show individual differences. After discontinuation of amiodarone, liver injury can recover spontaneously; however, in patients with liver cirrhosis, liver injury is irreversible.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Amiodarone; Drug induced liver injury; Arrhythmia

Chen SQ, He X, Lv SW, Lei Y, Liu LX. Amiodarone induced liver dysfunction in elderly patients with arrhythmia: Clinical characteristics and management. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(27): 3920-3924 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3920.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i27.3920>

摘要

目的

探索老年心律失常患者因长期服用胺碘酮所致肝功能异常的临床特征及其相关临床处理措施。

方法

选取金华市中心医院和丽水市人民医院2013-01/2015-12收治的278例服用胺碘酮的老年心律失常患者,其中有183例男性患者,95例女性患者,年龄为60-85岁,平均年龄为71.52岁±7.19岁。在每位患者服药前均查肝脏彩超,并采集静脉血化验肝功能情况,包括谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、白蛋白、球蛋白、γ-谷氨酰胺转氨酶等确保排除了肝功能异常现象。在患者服药过程中,每2 wk检测患者上述各指标水平,同时每月复查患者肝脏彩超。

结果

研究过程中,发现肝功能异常患者共计71例,其中男性48,女性23例;患者在服用胺碘酮之后的短期内即有转氨酶水平的变化,与药前相比,患者体内ALT的含量在2 wk内由15.08 U/L±1.17 U/L上升至102.27 U/L±1.72 U/L,AST的含量在2 wk内由19.83 U/L±1.17 U/L上升至125.27 U/L±1.72 U/L,其他各指标服药2 wk后均较服药前升高2倍以上。然而,以上指标各指标均在停药1 mo后恢复至正常水平。同时,本研究也对患者服药前、服药中及停药后3个时间段的肝脏彩超变化情况进行了分析,结果显示仅出现肝功能异常患者肝脏彩超服药前后未见明显异常改变;但合并肝硬化患者肝脏彩超结果显示肝脏结果变化明显。

结论

胺碘酮的不良反应主要表现在引起患者肝功能明显异常,且临床上个体表现有较大的差异,而在停药后,该异常现象可逐步自动恢复;然而当肝脏损伤发展为肝硬化时,停药后临床恢复情况欠佳。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胺碘酮; 药物相关性肝损伤; 心律失常

核心提要: 胺碘酮可能会造成人体内碘的含量超标从而导致甲状腺及人体其他脏器损伤,本研究老年心律失常患者因长期服用胺碘酮碘含量超标临床特征,尤其其相关肝功能损伤,深入分析相关处理措施,为临床治疗提供相关依据。

陈淑茜, 何训, 吕世文, 雷莹, 刘丽仙. 老年心律失常患者胺碘酮相关药物性肝损伤临床特点分析及相关处理. *世界华人消化杂志* 2016; 24(27): 3920-3924 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3920.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i27.3920>

0 引言

随着人们年龄的增加,到老年后其心血管系统发生衰退,容易引起心律失常的情况。同时由于老年人的肝肾功能较青年时期有所减退,导致老人对药物的适应性及承受力大大减弱,因此在对老年人用药时应该更加注意药物可能产生的不良反应,时刻检测可能出现的因药物不良反应而引起的其他症状^[1]。我国应用胺碘

■ 研究前沿

胺碘酮中的碘含量较高,使得胺碘酮的器官毒性易造成患者的甲状腺功能异常。然而胺碘酮相关药物不良反应不仅限于此,胺碘酮相关肝功能异常在临床中亦不少见,甚至有可能致命。

■ 相关报道

胺碘酮在之后的几年经过临床的再认识和再评估后, 重新认识到其对心律失常患者有较好的作用, 又重新受到重视. 经过一段时间的研究, 人们发现胺碘酮在治疗快速性心律失常时, 是一个广谱强效的药物, 当其他抗心律失常药物治疗无效时, 胺碘酮可作为一种有效的替代药物.

■ 创新盘点

服用胺碘酮而出现肝功能异常后, 大部分患者在不药物治疗的情况下, 其转氨酶在半年左右的时间便可逐渐恢复正常. Logistic回归分析的结果显示, 年龄增长及基础心血管疾病史是服用胺碘酮后肝功能是否异常的独立危险因素. 然而由于老年人肝功能异常的症状隐匿, 误诊、漏诊的情况常见, 所以大家应更密切地关注老年患者服用胺碘酮时肝功能的症状.

表 1 观察对象构成情况

	分组	n(%)
性别	男	183(65.8)
	女	95(34.2)
适应证	持续性房颤	139(50.0)
	阵发性房颤	85(30.6)
	短阵室性心动过速	29(10.4)
	频发室性早搏	25(9.0)

酮作为老年人抗心律失常药物, 自1976年起已经有近40年的临床经验. 而对于胺碘酮的认识, 与国外的医生认识过程基本一样. 我国医生在开始的10年, 由于对胺碘酮的认识不足, 对患者应用胺碘酮的剂量经常超过实际需要, 从而导致出现较多严重的不良反应, 使得胺碘酮的应用大幅下降^[2,3]. 然后胺碘酮在之后的几年经过临床的再认识和再评估后, 重新认识到其对心律失常患者有较好的作用, 又重新受到重视. 经过一段时间的研究, 人们发现胺碘酮在治疗快速性心律失常时, 是一个广谱强效的药物, 当其他抗心律失常药物治疗无效时, 胺碘酮可作为一种有效的替代药物^[4,5]. 但遗憾的是现今的中国医生中, 很少有人能够根据患者情况科学合理地应用胺碘酮, 仍然有不少医生由于经验不足或者其他各种原因而使得胺碘酮的用量与实际需要不相符. 我们知道由于胺碘酮中的碘含量较高, 使得胺碘酮的器官毒性易造成患者的甲状腺功能异常. 然而胺碘酮相关药物不良反应不仅限于此, 胺碘酮相关肝功能异常在临床中亦不少见, 甚至有可能是致命的. 本研究通过对金华市中心医院和丽水市人民医院2013-01/2015-12近3年时间所收治的278例服用胺碘酮的老年心律失常患者进行研究, 对其临床特征和肝功能损伤及恢复情况等相关指标进行记录分析, 同时探讨了胺碘酮相关肝功能损伤的临床处理措施.

1 材料和方法

1.1 材料 本文选取的对象为金华市中心医院和丽水市人民医院近3年收治的278例服用胺碘酮的老年心律失常患者, 男性和女性患者分别为183例和95例, 年龄为60-85岁, 平均年龄71.52岁±7.19岁. 在每例患者服药前均行肝脏彩超, 并采集静脉血化验肝功能, 以确保去除肝功能异常的现象, 排除对本研究的干扰. 在

表 2 肝功能功能异常情况记录表 n(%)

分组	肝酶升高	肝硬化
有典型症状	10(82.1)	9(60)
无典型症状	46(17.9)	6(40)
合计	56(100)	15(100)

进行治疗前, 所有患者都经过详细的检查, 全面排除可能对研究结果有严重影响的情况. 在所选取的278例患者中, 服用胺碘酮的适应证分别为: 短阵室性心动过速29例、阵发性房颤85例、持续性房颤139例、频发室性早搏25例. 所选的所有患者均未同时服用其他抗心律失常药物, 均无胺碘酮用药史. 资料同时也登记了所有患者的性别、年龄等基本资料, 以及血常规、甲状腺功能、肾功能、合并基础心脏病等情况. 观察对象基本构成情况如表1所示.

1.2 方法 患者的服用方法如下: 在开始的第1周3次/d; 第2周2次/d; 以后1次/d; 服用量均是200 mg/次. 服药过程中一般每2 wk测定1次肝功能情况, 每月查肝脏彩超. 如果数据显示肝功能异常, 则随时抽血测定谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TB)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、间接胆红素(indirect bilirubin, IDBIL)、白蛋白(albumin, ALB)、球蛋白(globulin, GLB)、 γ -谷氨酰胺转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)等, 同时马上停止用药. 停药后对上述这些指标每月测定1次, 直到患者的肝功能恢复正常水平.

统计学处理 软件选择SPSS19.0, 所有数据都用mean±SD表示, 对于连续资料采用t检验, 配对资料采用配对t检验, 单因素分析采用 χ^2 检验, 采用多因素逻辑回归分析危险因素, 显著性水平选择 $\alpha = 0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

本组患者资料中, 有71个患者出现甲状腺功能异常, 其中48例为男性, 23例为女性. 年龄处于63-85阶段, 平均年龄为74.2岁±0.3岁. 从患者开始用药到检测出肝功能水平异常的最短时间为2 wk, 最长时间为2年, 平均时间为11.4 mo±9.2 mo. 在71例肝功能异常患者中有56例(78.9%)肝酶升高, 但是患者表现出典型的消化道症状及黄疸症状者有10例; 肝

表 3 胺碘酮相关药物性肝损伤血清肝功能相关指标变化情况

测试指标	ALT	AST	ALP	GGT
服药前	15.08 ± 1.17	19.83 ± 1.17	50.89 ± 1.37	39.56 ± 1.77
服药2 wk后	102.27 ± 1.72	125.27 ± 1.72	293.89 ± 1.72	124.89 ± 1.68
停药1 mo后	28.08 ± 1.13	39.83 ± 1.20	100.89 ± 1.31	53.48 ± 1.52
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: γ -谷氨酰转肽酶。

硬化者15例(21.1%), 其中出现肝区叩击痛阳性、腹水者9例(表2)。

在未进行保肝药物治疗的情况下, 上述56例转氨酶升高患者中, 有36例(64.3%)患者在停药后逐渐恢复正常。ALT、AST、TB、DBIL、IDBIL、ALB、GLB、GGT等指标均恢复正常水平的平均时间为8.2 mo ± 3.4 mo。其中AST平均恢复时间为5.6 mo ± 3.2 mo, ALT平均恢复时间为11.3 mo ± 6.2 mo。根据检验结果, 两组数据间差异有统计学意义($P < 0.001$); 而有6例肝硬化患者未经药物治疗, 在停药后肝功能恢复情况较差, ALT、AST、TB、DBIL、IDBIL、ALB、GLB、GGT等均恢复正常的平均时间为1.8年 ± 0.2年, 但由于所选择的样本该病例数较少, 做统计学检验没有实际意义。

Logistic回归分析的结果显示, 在所选取的4个影响因素中, 年龄增长及合并基础心脏病情况对患者服用胺碘酮过程是否出现肝功能异常有显著的影响($P < 0.001$), 而其他因素如性别、血常规、甲状腺功能、肾功能等与患者是否发生胺碘酮导致的肝功能异常均无显著相关性。年龄影响患者服用胺碘酮过程是否出现肝功能异常这一结论与我们的常识相符, 因为随着年龄的增加, 人们各脏器的功能均会有所减退, 从而导致老年人受药物不良反应影响的可能性更大。同时我们对入选患者在出现肝功能异常、停药后及肝功能恢复正常后的3个时间段行肝脏彩超, 结果显示仅出现肝功能异常患者肝脏彩超服药前后未见明显异常改变; 但合并肝硬化患者肝脏彩超结果显示肝脏结果变化明显(表3)。

3 讨论

胺碘酮对肝功能有影响早在40多年前Rózycka-Kosmalka等^[6]就已经发现了。有研究发现, 胺碘酮有较高的含碘量, 而人体每日的

碘摄入量仅需很少的部分, 根据患者胺碘酮的用药, 每日至少200 mg, 这可能会造成人体内碘的含量超标从而导致甲状腺及人体其他脏器损伤。

在本文的研究中, 278例服用胺碘酮的患者中, 出现肝功能异常的有71例(25.5%)。服药后仅2 wk就有患者出现转氨酶升高现象, 最晚出现转氨酶异常是在用药后2年, 该数据显示该药物对患者的影响有明显的个体差异性。根据记录的数据分析得出, 老年患者在服用胺碘酮后有较大的概率发生肝功能异常, 其中以转氨酶一过性升高为主(78.9%)。当患者服用胺碘酮而出现肝功能异常后, 大部分患者在无药物治疗的情况下, 其转氨酶在半年左右的时间便可逐渐恢复正常。Logistic回归分析的结果显示, 年龄增长及基础心血管病史是服用胺碘酮后肝功能是否异常的独立危险因素。然而由于老年人肝功能异常的症状隐匿, 误诊、漏诊的情况常见, 所以我们应更密切地关注老年患者服用胺碘酮时肝功能的症状。

由前面的分析我们知道, 胺碘酮中碘的含量是造成其临床相关不良反应的重要因素。但人体内大量缺碘会对人体造成严重的伤害, 所以食盐加碘计划从20世纪30年代起在全世界大多数国家和地区开始大力实行, 一直至今。随着碘摄入量增加, 各种内分泌及消化系统疾病的发病率呈现升高的趋势^[7,8]。而患者服用含碘较高的胺碘酮后更是加剧了这种情况的发生, 因此, 在对患者服用胺碘酮时, 我们也应该询问患者的生活习惯, 如果其平时食用较多的加碘食盐, 则对该患者用药时应该多加注意, 以免造成患者肝功能异常等的症状。

胺碘酮在抗心律失常症状的应用很广^[9]。但是在实际用药时由于医生的水平或是其他的许多因素导致患者用药广泛存在不合理性。比如在本研究中, 有近一半服用胺碘酮的患者

应用要点

本研究中, 近一半服用胺碘酮的患者为持续性房颤, 而对于此症状应采用以控制心室率为主的治疗方式。尽管胺碘酮对其有一定的作用, 但是相较于其可能造成的不良反应, 采用胺碘酮治疗显然不合理。对此医生们可以采用不良反应较小的其他药物来加以治疗, 而不是一味地让患者服用胺碘酮。

名词解释

胺碘酮属III类抗心律失常药: 具有轻度非竞争性的 α 及 β 肾上腺素受体阻滞剂。且具轻度I及IV类抗心律失常药性质; 主要电生理效应: 延长各部心肌组织的动作电位及有效不应期, 有利于消除折返激动。抑制心房及心肌传导纤维的快钠离子内流, 减慢传导速度。减低窦房结自律性。对静息膜电位及动作电位高度无影响。

■ 同行评价

本文对于老年人临床服用胺碘酮预防药物性肝损伤有实际的指导意义。

为持续性房颤^[10,11], 而对于此症状应采用以控制心室率为主的治疗方式。尽管胺碘酮对其有一定的作用, 但是相较于其可能造成的不良反应, 采用胺碘酮治疗显然不合理。对此我们可以采用不良反应较小的其他药物来加以治疗, 而不是一味地让患者服用胺碘酮。上面的研究^[12-14]发现胺碘酮造成的转氨酶升高等现象能够在停药后自动恢复正常, 同部分学者的研究相一致。但是我们也不能忽略其对患者造成的伤害, 对于高龄患者, 尤其是适应证不很强烈时, 应尽量少用或者不用胺碘酮, 而考虑其他不良反应较小的药物, 以免造成严重的不良反应而得不偿失。

根据上面的研究我们知道胺碘酮引发临床不良反应的原因是该药物内含有许多碘, 而我国不同地区的人群其摄入碘的量是有所差异的, 比如广东等沿海地区由于海带等含碘高的食物较多, 从而导致该地区人群体内的碘含量可能较其他地区高。所以胺碘酮的用药时还应该考虑患者平时的生活饮食习惯, 根据患者的实际情况科学合理的用药, 而不应该对所有患者一概而论, 统一配药。

4 参考文献

- 1 Fogoros RN, Anderson KP, Winkle RA, Swerdlow CD, Mason JW. Amiodarone: clinical efficacy and toxicity in 96 patients with recurrent, drug-refractory arrhythmias. *Circulation* 1983; 68: 88-94 [PMID: 6851057 DOI: 10.1161/01.CIR.68.1.88]
- 2 Huang CJ, Chen PJ, Chang JW, Huang DF, Chang SL, Chen SA, Jap TS, Lin LY. Amiodarone-induced

- thyroid dysfunction in Taiwan: a retrospective cohort study. *Int J Clin Pharm* 2014; 36: 405-411 [PMID: 24515549 DOI: 10.1007/s11096-013-9910-9]
- 3 Egloff M, Philippe J. [Iodine excess induced thyroid dysfunction]. *Rev Med Suisse* 2016; 12: 804-809 [PMID: 27276725]
- 4 Danzi S, Klein I. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. *J Crit Care Med* 2013; 59: 833-835
- 5 Szabolcs I, Podoba J, Feldkamp J, Dohan O, Farkas I, Sajgó M, Takáts KI, Góth M, Kovács L, Kressinszky K, Hnilica P, Szilágyi G. Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long-term iodine prophylaxis and abundant iodine intake. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 87-92 [PMID: 9302377 DOI: 10.1046/j.1365-2265.1997.2271040.x]
- 6 Różycka-Kosmowska M, Michalak R, Kosmowski M, Ptaszyński P, Wrancik JK, Zieleniewski W, Cygankiewicz I. [Clinical procedure in amiodarone-induced thyroid dysfunction]. *Pol Merkur Lekarski* 2016; 40: 46-52 [PMID: 26891437]
- 7 任志强. 72例胺碘酮治疗心律失常致甲状腺功能减退临床分析. *中国实用医药* 2015; 10: 150-151
- 8 袁放, 吴天凤, 俞蔚, 俞晓映, 金行一. 胺碘酮片对老年患者甲状腺功能和形态的影响. *浙江医学* 2010; 32: 854-855
- 9 胡文娟, 金辉, 王建, 袁芳, 邓筱华. 胺碘酮不良反应国内文献分析. *药物流行病学杂志* 2012; 21: 627-630
- 10 尹海平. 胺碘酮治疗老年室性心律失常的临床疗效及安全性分析. *中国老年学杂志* 2010; 30: 1422-14231
- 11 石云章. 胺碘酮治疗老年冠心病室性心律失常临床疗效观察. *吉林医学* 2010; 31: 3717-3718
- 12 Preda C, Aprotosoaie AC, Petris A, Costache IL. Amiodarone-induced thyroid dysfunction--clinical picture. Study on 215 cases. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2014; 118: 359-363 [PMID: 25076700]
- 13 秦俭, 谢文桃. 胺碘酮致甲状腺功能低下18例临床报告. *贵州医学杂志* 2011; 35: 76-79
- 14 刘晓艳, 李晓玉, 范斌, 楚卡琳, 张萍. 68例服胺碘酮的75岁以上老年心律失常患者甲功变化分析. *现代生物医学进展* 2011; 11: 4273-4275

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

