决奈达隆的药物不良反应文献分析Δ

上官可可[1*]，曹曼卿[2]，王荣环[1#]（1.天津医科大学第二医院药学部，天津 300202；2.天津医科大学肿瘤医院乳腺外科，天津 300202）

中图分类号 R972+.2 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2023）07-0854-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.07.16

摘 要 目的 分析决奈达隆药物不良反应（ADR）的临床表现及特点，为临床安全用药提供参考。**方法** 计算机检索PubMed数据库、万方数据、中国知网、维普网自建库起至2022年8月31日收录的决奈达隆ADR的案例报道，对案例中患者年龄、性别、国籍，决奈达隆的用法用量，ADR发生的时间分布、临床表现、治疗措施及转归情况等进行回顾性分析。**结果** 共纳入案例报道26篇，合计27例患者。患者年龄41～86岁，平均年龄为68.8岁，其中60～79岁年龄段发生ADR较多（20例，74.1%）。男性（14例）与女性（13例）数量相差不大。患者来源于6个国家，美国最多（16例，59.3%）。14例患者用法用量为400 mg，bid；1例为200 mg，bid；12例患者未明确用法用量。用药1个月内ADR发生率较高（16例，59.3%），其中11例发生于1周内（40.7%），无用药12个月以上的ADR报道。ADR累及系统器官以肝胆疾病（7例次，23.3%），皮肤和皮下组织疾病（6例次，20.0%），呼吸道、胸膈和纵隔疾病（5例次，16.7%）为主，此外还包括心脏疾病、肾脏和泌尿系统疾病、血管病、医学检查、眼部疾病。27例患者中，3例发生死亡，其不良反应分别为闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎、中毒性表皮坏死松解症、肝功能衰竭；1例进行了肝移植。**结论** 决奈达隆存在多器官系统的ADR，用药前需完善包括心电图、肝功能、肺功能等检查；用药1个月内应加强用药监测，尤其是肝胆、皮肤、呼吸道系统的ADR。其严重ADR的发生与用药时间长短无明显关系，需要持续进行药学监护和随访，以确保患者临床用药安全。

关键词 决奈达隆；不良反应；文献分析；闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎；中毒性表皮坏死松解症；肝功能衰竭

Literature analysis of adverse drug reactions induced by dronedarone

SHANGGUAN Keke[1], CAO Manqing[2], WANG Ronghuan[1] (1. Dept. of Pharmacy, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300202, China; 2. Dept. of Breast Surgery, Tianjin Medical University Cancer Institute&Hospital, Tianjin 300202, China)

ABSTRACT OBJECTIVE To analyze the clinical manifestations and characteristics of adverse drug reactions (ADR) induced by dronedarone, and to provide reference for clinically safe drug use. **METHODS** Retrieved from PubMed database, Wanfang database, CNKI and VIP (up to August 31st, 2022), ADR cases of dronedarone were analyzed retrospectively in respect of patient's age, gender, nationality, usage and dosage of dronedarone, and occurrence time, clinical manifestations, treatment measures and outcome of ADR, etc. **RESULTS** A total of 26 case reports were included, with a total of 27 patients. The age of the patients was 41-86 years old, with an average age of 68.8 years. The proportion of patients aged 60-79 was the largest (20 cases, 74.1%). There was no significant difference in the number of males (14 cases) and females (13 cases). The patients came from 6 countries, of which the United States was the largest (16 cases, 59.3%). The dosage of 14 patients was 400 mg bid; one patient was 200 mg bid; the dosage for 12 patients was not specified. The most ADR cases (16 cases, 59.3%) occurred within 1 month, of which 11 cases (40.7%) occurred within 1 week, and there were no ADR reports with medication more than 12 months. Organs/systems involved in ADRs were mainly liver and biliary diseases (7 case times, 23.3%), skin and subcutaneous tissue diseases (6 case times, 20.0%), respiratory tract, thoracic and mediastinal diseases (5 case times, 16.7%). In addition, ADR also occurred in heart diseases, kidney and urinary system diseases, vascular diseases, medical examinations and eye diseases. Among 27 patients, there were 3 cases of death, the ADR were bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia, toxic epidermal necrolysis and hepatic failure, respectively. One patient underwent liver transplantation. **CONCLUSIONS** Dronedarone can cause multiple organ system ADR. Before use, it is necessary to improve the examination including ECG, liver function, lung function, etc. and strengthen drug use monitoring within one month after the start of use, especially the ADR of hepatobiliary, skin and respiratory system. The occurrence of severe ADR has no obvious relationship with the duration of medication; even if it is taken safely for a long time, it still needs continuous pharmaceutical monitoring and follow-up to ensure the clinical medication safety of patients.

KEYWORDS dronedarone; adverse drug reaction; literature analysis; bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia; toxic epidermal necrolysis; hepatic failure

Δ**基金项目** 国家自然科学基金资助项目（No.82103642）

＊**第一作者** 主管药师，硕士。研究方向：临床药学。电话：022-88329039。E-mail：shguk@126.com

＃**通信作者** 副主任药师。研究方向：临床药学、药事管理。电话：022-88328604。E-mail：wrh1964@126.com

决奈达隆（dronedarone）是一种脱碘的苯并呋喃衍生物，其抗心律失常作用机制与胺碘酮类似，但由于不含碘而不会引起碘相关的药物不良反应（adverse drug reaction，ADR），被认为优于胺碘酮。该药于2009年7月被美国FDA批准上市，《心房颤动：目前的认识和治疗的建议（2021）》将其推荐用于预防无心力衰竭的稳定性冠心病或瓣膜性房颤复发，且为1A类推荐[1]。2019年11月国产决奈达隆（商品名：达新宁）在国内上市，2022年3月进口决奈达隆（商品名：迈达龙）在国内上市。鉴于该药在国内上市时间短，笔者拟通过检索国内外有关其ADR的个案报道并加以整理和分析，研究其ADR的特点并探讨处理措施，为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“决奈达隆”“迈达龙”“达新宁”“不良反应”“病例”“不良事件”为中文关键词，检索万方数据、中国知网、维普网；以“case”“adverse effects”“adverse drug reaction”“ADR”“AE”“ADV EFF”“multaq”“dronedarone”为英文关键词，检索PubMed数据库，检索时限均为数据库建库起至2022年8月31日。剔除综述、非病例报道、重复报道后，共筛选出决奈达隆的ADR报道26篇，全部为英文文献，涉及27例患者。

1.2 资料提取与统计学方法

采用回顾性分析的方法，对纳入病例进行信息提取，包括：患者年龄、性别、国籍，决奈达隆的用法用量，ADR发生的时间分布、临床表现、治疗措施及转归情况等。采用美国卫生及公共服务部常见不良事件评价标准（CTCAE）5.0版进行ADR严重程度分级，并按系统器官分类（SOC）进行ADR分类，采用Excel软件对上述信息进行统计和描述性分析。

2 结果

2.1 决奈达隆的用法用量

27例患者中，文献报告了详细用法用量的有15例。其中13例遵照指南使用推荐剂量400 mg，bid；1例为ATHENA试验参与者[2]，剂量也为400 mg，bid；1例为200 mg，bid。另12例患者未明确用法用量。

2.2 患者年龄、性别、CTCAE等级分布

27例患者的年龄为41～86岁，平均年龄为68.8岁，其中60～79岁年龄段发生ADR较多（20例，74.1%），尤其是70～79岁年龄段发生ADR的比例高达48.1%。在性别方面，男性14例，女性13例，数量相差不大。发生ADR患者的性别与年龄分布详见表1。

表1 发生ADR患者的性别与年龄分布

年龄/岁	男性/例	女性/例	合计/例	构成比/%
≤49	2	0	2	7.4
50～59	2	0	2	7.4
60～69	2	5	7	25.9
70～79	6	7	13	48.1
≥80	2	1	3	11.1
合计	14	13	27	100

对患者性别、年龄进行CTCAE等级分级整理，可知发生5级事件的患者（3例，11.1%）全部为女性，年龄均为70～79岁；发生4级事件的患者（8例，29.6%）中女性有5例，其中3例年龄为70～79岁；发生3级事件的患者（6例，22.2%）中男性有5例；发生2级事件的患者（3例，11.1%）全部为男性；发生1级事件的患者（7例，25.9%）中女性有4例。1～3级事件在各年龄层均有发生。

2.3 ADR报道国家分布

27例患者分别来源于6个国家，以美国报道最多（16例，59.3%），随后依次是德国4例（14.8%），西班牙、英国、中国各2例（7.4%），法国1例（3.7%）。

2.4 ADR发生时间分布

决奈达隆ADR的发生时间分布较广，最短在服药后20 min即出现低血压休克；最长发生在用药后9个月，经支气管活检诊断为闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎（bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia，BOOP）。3例患者无详细的ADR发生时间。用药1个月以内ADR发生率较高（16例，59.3%），其中发生在1周以内的ADR多达11例（40.7%）；尚无用药12个月以上的ADR报道。具体情况详见表2。

表2 决奈达隆ADR发生的时间分布

用药时间	例数	构成比/%	SOC（例数）
不详	3	11.1	皮肤和皮下组织疾病（1），心脏疾病（1），医学检查（1）
≤1周	11	40.7	肝胆疾病（2），肝胆疾病+肾脏和泌尿系统疾病（1），呼吸道、胸膈和纵隔疾病（1），皮肤和皮下组织疾病（2），肾脏和泌尿系统疾病（1），心脏疾病+肝胆疾病+肾脏和泌尿系统疾病（1），血管病（2），医学检查（1）
8 d～1个月	5	18.5	呼吸道、胸膈和纵隔疾病（2），皮肤和皮下组织疾病（3）
2～6个月	6	22.2	肝胆疾病（2），心脏疾病（2），呼吸道、胸膈和纵隔疾病（1），眼部疾病（1）
7～12个月	2	7.4	肝胆疾病（1），呼吸道、胸膈和纵隔疾病（1）

2.5 ADR的临床表现分布

按SOC，决奈达隆的ADR共计发生30例次，以肝胆疾病发生率最高（7例次，23.3%），其次为皮肤和皮下组织疾病（6例次，20.0%），呼吸道、胸膈和纵隔疾病（5例次，16.7%），心脏疾病（4例次，13.3%），肾脏和泌尿系统疾病（3例次，10.0%），血管病（2例次，6.7%），医学检查（2例次，6.7%），眼部疾病（1例次，3.3%）。多数患者出现的ADR累及单一的系统器官，2例患者累及到多个系统器官，分别为肝胆疾病+肾脏和泌尿系统疾病、心脏疾病+肝胆疾病+肾脏和泌尿系统疾病。具体情况详见表3。

表3 决奈达隆的ADR按SOC的临床表现分布

SOC	例次	构成比/%	临床表现（例数）
眼部疾病	1	3.3	视神经障碍（1）
血管病	2	6.7	低血压（1）、血管炎（1）
医学检查	2	6.7	QT间期延长（1）、转氨酶升高（1）
肾脏和泌尿系统疾病	3	10.0	急性肾损伤（3）
心脏疾病	4	13.3	室上性心动过速（1）、室性心动过速（1）、室性心律失常（1）、心力衰竭（1）
呼吸道、胸膈和纵隔疾病	5	16.7	肺炎（5）
皮肤和皮下组织疾病	6	20.0	斑丘疹（1）、光敏反应（4）、中毒性表皮坏死松解症（1）
肝胆疾病	7	23.3	肝功能衰竭（7）

2.6 治疗措施及转归情况

27例患者中有3例发生死亡。其中，1例为肝胆疾病，表现为肝功能衰竭，转氨酶、胆红素升高，并出现肝性脑病、腹水、低蛋白血症、门脉高压；治疗上立即停药，使用皮质醇、白蛋白、利福昔明等进行治疗，但患者最终因消化道出血死亡。1例为呼吸道、胸膈和纵隔疾病，诊断为BOOP；经甲泼尼龙、广谱抗生素及机械通气治疗，最终因呼吸衰竭死亡。1例为中毒性表皮坏死松解症，患者经历发热、躯干背侧出现乳白色皮疹和小而松弛的水疱，进展为背部、臀部和颈部严重表皮松解（约占体表面积的30%），伴有口腔、舌头溃疡，合并肝、肾功能衰竭；给予对症治疗、肠外营养、抗菌药物等治疗但无效，最终死亡。详细情况见表4。

3 讨论

3.1 决奈达隆ADR与患者年龄、性别、国家的关系

房颤的患病率和发病率随年龄增长逐步提高，且各年龄段男性均高于女性[1]。从本研究收集的病例来看，决奈达隆发生ADR的平均年龄为68.8岁，主要集中在60～79岁；男性与女性病例数量相差不大；美国患者最多（16例，59.3%），远高于其他国家。由此推断，决奈达隆的ADR多发生于老年患者，这可能与老年人本身房颤发生率高有关，同时老年人各项身体机能下降，肝肾功能差，可能更容易引起药物的蓄积。美国报道例数较多，可能与该药首先在美国上市有关。虽然发生ADR的性别数量相差不大，但是发生死亡的病例（3例，11.1%）均为女性且年龄均在70～79岁，推测老年女性

表4 发生ADR患者的临床表现、治疗措施及转归情况

SOC	患者编号	ADR发生时间	临床表现	治疗措施	结局
肝胆疾病	1[3]	6个月	肝功能衰竭、转氨酶及胆红素升高、肝性脑病、低蛋白血症、腹水、门脉高压、消化道出血	停药、皮质醇、白蛋白、乳糖醇、利福昔明	消化道出血，死亡
	2[4]	4 d	肝功能衰竭、腹痛、呕吐、凝血障碍、肝酶升高	停药、维生素K1、冷冻血浆	24 d后恢复正常
	3[5]	8个月	肝功能衰竭、疲劳、恶心、转氨酶升高、胆红素33.5 mg/dL、轻度肝性脑病，病理结果为融合性和桥接性坏死伴胆汁淤积	停药	好转
	4[6]	6个月	肝功能衰竭、疲劳、高胆红素血症、肝性脑病、肝腺泡广泛坏死、大量小管和胆管胆汁淤积、混合性细胞炎症浸润和胆管增生	停药、类固醇治疗无效，肝移植	手术成功，患者康复
	5[7]	5 d	肝功能衰竭、疲劳、腹痛、恶心、AST>1 600 U/L、ALT 1 791 U/L、白蛋白2.5 g/dL	停药、支持治疗	5 d后好转
肝胆疾病+肾脏和泌尿系统疾病	6[8]	2 d	肝功能衰竭、肾功能衰竭、疲劳、ALT 3 155 IU/L、AST 3 930 IU/L、总胆红素2.4 μmol/L、INR 6.1、血肌酐5.38 mg/d	停药、对症支持治疗	4 d后好转
呼吸道、胸膈和纵隔疾病	7[9]	2周	呼吸困难、干咳、发烧，肺右侧中上部区域明显实变、左侧实变	停药、抗菌药物、甲泼尼龙	2周后好转
	8[10]	1个月	BOOP、呼吸困难、肺部不同程度的啰音和菱形杂音、颈静脉扩张、弥漫性肺泡损伤	停药、抗生素、利尿剂、肺活检、甲泼尼龙、无创正压通气	好转出院
	9[11]	6 d	呼吸困难，CT显示符合BOOP	停药、广谱抗生素、机械通气、甲泼尼龙冲击治疗	好转
	10[11]	9个月	BOOP、呼吸困难、呼吸衰竭	停药、机械通气、广谱抗生素、甲泼尼龙	死亡
	11[12]	70 d	呼吸困难、干咳、消化不良，活检示肺泡组织中有大量泡沫细胞和成纤维细胞	停药、活检	好转
皮肤和皮下组织疾病	12[13]	1个月	光敏反应，严重日晒后颈部前下部、胸部上部和颈部出现瘙痒性红色	停药、倍他米松二丙酸软膏	2周后皮疹消失
	13[14]	1个月	光敏反应，阳光下颈部、胸部和前臂出现瘙痒性红色	停药	2周后皮疹消失
	14[15]	不详	光敏反应，光照部位出现瘙痒皮疹，耳朵、颈部、双侧手臂和大腿出现弥漫性红斑	继续服药、穿高领长袖衬衫、防晒霜、戊酸倍他米松乳膏	好转
	15[16]	4周	光敏反应，脸、脖子和手背发红、肿胀、瘙痒、水肿，肝酶升高，皮肤损伤持续3～4周	停药、类固醇软膏和抗组胺药	6周后愈合，整个夏天对光敏感性增加
	16[17]	5 d	下肢瘙痒性斑丘疹、发热	停药	15 d后临床症状缓解
	17[18]	5 d	中毒性表皮坏死松解症，背部、臀部和颈部严重表皮松解（约占体表面积的30%），急性肾损伤，肝功能衰竭，发热，斑状皮疹、水疱，口腔、舌头溃疡，肝酶升高，低蛋白血症，INR升高	停药、镇痛、经验性抗菌药物、肠外营养液、白蛋白	死亡
肾脏和泌尿系统疾病	18[19]	5 d	急性肾损伤、口渴、尿颜色浅、少尿、水肿	停药、血液透析1次	肾功能好转
心脏疾病	19[20]	不详	完全性左束支传导阻滞，QT间期延长，反复发作的自终止TdP，失代偿性充血性心力衰竭	停药、地高辛0.5 mg、呋塞米40 mg、ICD	置入ICD后好转
	20[21]	6个月	室上性心动过速、心悸、呼吸急促、恶心，心率230次/min	射频消融，后续服用决奈达隆+β受体阻滞剂治疗	好转
	21[22]	3个月	室性早搏、QT间期延长、疲劳、心悸、一度房室传导阻滞、二度Ⅰ型房室传导阻滞	停药	3周后好转
心脏疾病+肝胆疾病+肾脏和泌尿系统疾病	22[23]	3 d	慢性心力衰竭急性发作、血肌酐2.6 mg/dL、ALT 3 282 U/L、总胆红素4.1 mg/dL、INR从3.4升至5.8	停药、地高辛、米力农、维生素K	入院第20天好转出院
血管病	23[24]	20 min	低血压休克	停药、NS、ICU去甲肾腺素1日	3 d后好转出院
	24[25]	6 d	白细胞破坏性血管炎，心悸、呼吸急促、灼烧感，胸部和腹部散在紫癜性病变、瘀斑，下肢有暗沉的色素沉着，紫癜区域有压痛的溃疡、结痂和少量大疱	停药、抬高腿部、加压袜、氯倍他索洗剂	好转出院
眼部疾病	25[26]	2个月	神经障碍、闪烁和漂浮物感，右眼视力20/30并逐步加重、右眼疼痛逐渐加重为持续剧烈疼痛、右侧视盘水肿、右侧传入瞳孔缺损	停药	随访2年，右眼视力20/400，视觉诱发电位无变化
医学检查	26[27]	不详	肝酶升高，AST 98 IU/L、ALT 101 IU/L	停药	好转
	27[28]	1 d	QRS时限延长	停药	第2天心电图恢复正常

AST：谷草转氨酶（aspartate aminotransferase）；ALT：谷丙转氨酶（alanine aminotransferase）；INR：国际标准化比值（international normalized ratio）；TdP：尖端扭转型室性心动过速（torsades de pointes）；ICD：植入型心律转复除颤器（implantable cardioverter defibrillators）；NS：生理盐水（normal saline）；ICU：重症监护室（intensive care unit）

使用决奈达隆后可能更容易出现严重的不良事件，因此该群体在使用该药时更加需要谨慎。

3.2 决奈达隆ADR发生时间分析

本研究中，患者在使用决奈达隆1周内ADR的发生率最高（11例，40.7%），其中1例患者在服药后20 min即发生低血压休克[24]，1例患者在服用后1 d即出现无症状的QRS时限延长[28]；6个月内累计发生率高达92.6%，累及系统器官也较广泛。ADR的严重程度与用药时间并无明显关系，3例患者分别在用药后5 d[18]（中毒性表皮坏死松解症）、6个月[3]（肝功能衰竭、消化道出血）、9个月[11]（BOOP）死亡；目前尚无超过12个月的ADR报道。建议患者在用药前行常规心电图、肝功能检查，并应在有抢救条件的医疗机构服用第1剂药物，服药后至少观察30 min，服药第2天需进行心电图检查以判断是否发生QT间期延长，并在服药后1周、1个月、半年进行常规的肝、肾功能检查；长时间用药还需持续监测。

3.3 决奈达隆ADR主要累及的系统器官、临床表现和转归情况分析

3.3.1 肝胆疾病 在本研究所收集的病例中，肝胆疾病ADR发生率最高（7例次，23.3%），全部导致患者肝功能衰竭。其中有1例患者死亡，为78岁老年女性，其在服药6个月后因乏力、恶心、胃肠疼痛就诊，就诊时发现转氨酶升高，1周后黄疸加重、转氨酶进一步升高，并出现低蛋白血症、腹水，超声提示存在门脉高压；排除病毒性肝炎，经过皮质醇、白蛋白等药物治疗后，最终在入院第18天因消化道出血而死亡，尸检结果为药物/毒物引起的胆汁淤积型和细胞溶解型混合型肝炎[3]。1例患者进行了肝移植，患者在服药6个月时，因疲劳和高胆红素血症入院治疗；排除了病毒性肝炎，使用类固醇治疗后无效，并出现肝性脑病，紧急肝移植后好转，病理学检查发现肝腺泡广泛坏死，大量小管和胆管胆汁淤积，混合性细胞炎症浸润和胆管增生[6]。其他几例患者与前2例患者表现基本一致，部分患者同时存在凝血功能障碍，治疗上均在第一时间停药，并行其他对症治疗等[4－5,7－8]。

决奈达隆在结构上是与胺碘酮相似的非碘化苯并呋喃衍生物，碘原子的缺失可能会降低对非目标器官（如甲状腺）的不良影响，同时添加甲基磺酰胺基团降低了药物的亲脂性，也降低了神经毒性[29]。决奈达隆的肝毒性可能与胺碘酮的共同结构有关，胺碘酮可以引起广泛的肝损伤，从转氨酶升高到致死性的肝炎、肝硬化，其可能的机制是胺碘酮诱导的肝毒性，包括抑制线粒体对脂肪酸的β氧化和氧化磷酸化解偶联，从而导致肝细胞微脂肪变性、凋亡和坏死[30]。早在2011年1月，美国FDA发布了关于使用决奈达隆的罕见但严重的肝损伤病例的安全公告；在ATHENA试验中，肝功能异常的发生率为12/2 291（0.5%）[2]，虽然总体发生率不高，但是仍需强调药物使用期间监测肝功能的重要性，在药物治疗前后均应监测患者的各项肝功能指标。

3.3.2 皮肤和皮下组织疾病 本研究中，皮肤和皮下组织疾病的ADR共有6例次（20.0%），其中1例患者因严重的中毒性表皮坏死松解症而死亡[18]，4例为光敏反应[13－16]，1例为斑丘疹[17]。死亡患者在用药后5 d出现发热症状，体检发现有乳白色斑状皮疹、水疱，主要集中在躯干背侧，第9天出现严重表皮松解，占体表面积的30%，尤其在背部、臀部、颈部等部位，合并肝、肾功能衰竭，接受镇痛、抗菌药物等治疗无效，经过超过4周的治疗后因多器官衰竭死亡。发生光敏反应的患者症状相对轻微，症状局限于光照暴露较多的部位，经过类固醇、抗组胺药物治疗后均能在2～4周左右好转。斑丘疹患者同时合并发热，停药后15 d也自行好转。

从收集的资料来看，决奈达隆引起的皮肤和皮下组织疾病是多种多样的，有轻微的也有可致命的，大多发生在药物使用的早期。因此，需向患者强调使用决奈达隆早期应加强ADR监测，如出现皮疹、怕热、瘙痒、光照下不适等症状，应及时停药就医。

3.3.3 呼吸道、胸膈和纵隔疾病 本类疾病共有5例次（16.7%），其中3例诊断为BOOP[10－11]，并有1例死亡。本类疾病的发生率虽较前2种略低，但在严重程度上不容忽视。本类ADR总体表现一致，均为不同程度的呼吸困难，部分患者合并发热等症状。治疗措施均为抗菌药物+皮质醇激素等，严重时使用机械通气方式辅助通气，患者基本转归良好。

决奈达隆与胺碘酮存在类似结构，而胺碘酮在使用中可引起严重的肺毒性，这可能是由于其可与细胞磷脂的疏水基团紧密结合并在细胞内蓄积，通过细胞毒性和免疫机制造成肺组织损伤[31]。有研究者在动物实验中发现，决奈达隆对肺泡巨噬细胞的毒性大于胺碘酮[32]。因此，建议在决奈达隆治疗前后持续进行肺功能、运动耐力监测，如患者出现呼吸系统不适或相关指标水平降低，应及时停药。

3.3.4 心脏疾病 本研究中，心脏疾病的ADR有4例次（13.3%），包括1例室性心动过速[20]、1例室性心律失常[22]，均与QT间期延长有关，前1例由于反复发作TdP，置入了ICD后好转；1例室上性心动过速患者接受了射频消融，后续服用决奈达隆和β受体阻滞剂治疗[21]；1例原有心力衰竭加重，合并肝肾功能不全，接受正性肌力药物地高辛和米力农治疗后好转出院[23]。决奈达隆的体外研究表现出抗肾上腺素能作用[33]，这可能是其加重心力衰竭的原因。因此，心功能Ⅲ～Ⅳ级患者在使用决奈达隆时需要更加谨慎，并应在使用该药前后进行心电图检查，以便早期发现QT间期变化，避免引起严重的室性心律失常。

综上所述，决奈达隆存在多器官系统的ADR，某些ADR（如肝功能衰竭、BOOP、中毒性表皮坏死松解症）甚至可能致命。患者在用药前需完善包括心电图、肝功能、肺功能等检查；用药1个月内应加强用药监测，尤其是肝胆、皮肤、呼吸道系统的ADR。另外，该药严重ADR的发生与用药时间长短无明显关系，需要持续进行药学监护和随访，以确保患者临床用药安全。

参考文献

[1] 中华医学会心电生理和起搏分会，中国医师协会心律学专业委员会，中国房颤中心联盟心房颤动防治专家工作委员会，等. 心房颤动：目前的认识和治疗建议：2021[J]. 中华心律失常学杂志，2022，26(1)：15-88.

[2] HOHNLOSER S H，CRIJNS H J，VAN EICKELS M，et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation[J]. N Engl J Med，2009，360(7)：668-678.

[3] GUZMÁN RAMOS M I，ROMERO GARCÍA T，MÁRQUEZ SAAVEDRA E，et al. Dronedarone-induced liver injury：a case report[J]. Gastroenterol Hepatol，2018，41(10)：636-638.

[4] RUIZ J J D P，MARTÍN S A，ALVAREZ V G，et al. Hepatotoxicidad asociada al uso de dronedarona. A propósito de un caso[J]. Farma Hosp，2012，36(6)：545-547.

[5] JAHN S，ZOLLNER G，LACKNER C，et al. Severe toxic hepatitis associated with dronedarone[J]. Curr Drug Saf，2013，8(3)：201-202.

[6] JOGHETAEI N，WEIRICH G，HUBER W，et al. Acute liver failure associated with dronedarone[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol，2011，4(4)：592-593.

[7] MALAS H，ATTAR D，LOREE S，et al. Dronedarone leading to acute liver failure and rapid recovery：a case report[J]. J Am Coll Cardiol，2018，71(11)：A2568.

[8] KHAN Z H，MUKHTAR K，AHMED M M，et al. Dronedarone-mediated acute hepatic and renal toxicity[J]. Cureus，2020，12(8)：e9611.

[9] THORNTON D，AVERY S，EDEY A J，et al. Organising pneumonia due to dronedarone[J]. J R Coll Physicians Edinb，2015，45(3)：213-214.

[10] STACK S，NGUYEN D V，CASTO A，et al. Diffuse alveolar damage in a patient receiving dronedarone[J]. Chest，2015，147(4)：e131-e133.

[11] SIU C W，WONG M P，HO C M，et al. Fatal lung toxic effects related to dronedarone use[J]. Arch Intern Med，2012，172(6)：516-517.

[12] HERNÁNDEZ VOTH A R，CATALÁN J S，BENAVIDES MAÑAS P D，et al. A 73-year-old man with interstitial lung disease due to dronedarone[J]. Am J Respir Crit Care Med，2012，186(2)：201-202.

[13] AMAR L，KHALIL M，SHULMAN K，et al. Dronedarone-induced photoallergic reaction[J]. JAAD Case Rep，2020，6(12)：1208-1210.

[14] DATAR P，KAFLE P，SCHMIDT F M，et al. Dronedarone-induced phototoxicity in a patient with atrial fibrillation [J]. Cureus，2019，11(9)：e5731.

[15] LADIZINSKI B，ELPERN D J. Dronaderone-induced phototoxicity[J]. J Drugs Dermatol，2013，12(8)：946-947.

[16] AL-JARRAH R，BLASINI A，KURGYIS Z，et al. Severe photoallergy to systemic dronedarone（multaq）[J]. Contact Dermatitis，2020，83(3)：241-242.

[17] MIQUEL J，ADAMSKI H，OGER E，et al. Febrile maculopapular eruption due to dronedarone[J]. Ann Dermatol Venereol，2012，139(11)：740-742.

[18] GECKS T，PROCHNAU D，FRANZ M，et al. Toxic epidermal necrolysis during dronedarone treatment：first report of a severe serious adverse event of a new antiarrhythmic drug[J]. Cardiovasc Toxicol，2015，15(4)：399-401.

[19] YOUNG C，MARUTHAPPU M，WAYNE R P，et al. Reversible acute kidney injury requiring haemodialysis five days after starting dronedarone in a stable 71-year-old man at risk of cardiovascular polypharmacy[J]. J R Coll Physicians Edinb，2013，43(2)：122-125.

[20] HUEMER M，SARGANAS G，BRONDER E，et al. Torsade de pointes tachycardia in a patient on dronedarone therapy[J]. Pharmacotherapy，2015，35(5)：e61-e65.

[21] ROSMAN J，HOFFMEISTER P，REYNOLDS M，et al. Possible proarrhythmia with dronedarone[J]. J Cardiovasc Electrophysiol，2013，24(1)：103-104.

[22] GONZALEZ J E，SAUER W H，KRANTZ M J. Ventricular ectopy and QTc-interval prolongation associated with dronedarone therapy[J]. Pharmacotherapy，2013，33(10)：e179-e181.

[23] COONS J C，PLAUGER K M，SEYBERT A L，et al. Worsening heart failure in the setting of dronedarone initiation[J]. Ann Pharmacother，2010，44(9)：1496-1500.

[24] HASSIB M，ELKHOULY A，ANSARI S，et al. A case of dronedarone-induced hypotensive shock[J]. Cureus，2020，12(6)：e8478.

[25] SMITH S M，AL-BATAINEH M，IORFIDO S B，et al. A case report：multaq-induced leukocytoclastic vasculitis[J]. Am J Ther，2014，21(3)：e69-e70.

[26] SELVARAJ V，JOHNSON K G. Dronedarone-induced optic neuropathy[J]. Int J Cardiol，2013，167(1)：e8-e9.

[27] RAGUCCI K R. Elevated liver enzymes associated with dronedarone for atrial fibrillation[J]. SAGE Open Med Case Rep，2013，1：2050313X13511600.

[28] GENZ C，ESPERER H D，SCHMEISSER A，et al. Marked prolongation of QRS duration after initiation of dronedarone therapy[J]. Heart Int，2014，9(1)：33-35.

[29] HOY S M，KEAM S J. Dronedarone[J]. Drugs，2009，69(12)：1647-1663.

[30] FROMENTY B，FISCH C，LABBE G，et al. Amiodarone inhibits the mitochondrial beta-oxidation of fatty acids and produces microvesicular steatosis of the liver in mice [J]. J Pharmacol Exp Ther，1990，255(3)：1371-1376.

[31] 盛海燕，冯瑞娥，胥杰，等. 胺碘酮肺部不良反应二例[J]. 中华结核和呼吸杂志，2020，43(11)：977-980.

[32] QUAGLINO D，HA H R，DUNER E，et al. Effects of metabolites and analogs of amiodarone on alveolar macrophages：structure-activity relationship[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol，2004，287(2)：L438-L447.

[33] SINGH B N，CONNOLLY S J，CRIJNS H J，et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter[J]. N Engl J Med，2007，357(10)：987-999.

（收稿日期：2022-10-24　修回日期：2023-03-27）

（编辑：胡晓霖）