

频发药源性长程恶性心律失常病例分析

龚晨晨 方慧 毕红英 夏云松 唐艳 王迪芬

贵州医科大学附属医院重症医学科, 贵州贵阳 550004

通信作者: 唐艳, Email: 17518478@qq.com

【摘要】 恶性心律失常是极其危重的一种疾病状态, 但由药物导致的恶性心律失常在临床上并不多见, 一般在停止使用药物后能逐渐缓解。现报告贵州医科大学附属医院 2017 年 11 月 7 日收治的 1 例由喹诺酮类药物所致恶性心律失常患者的临床特点及诊治过程, 以期类似疾病的诊治提供临床经验及提醒重症医学科(ICU) 医生使用喹诺酮类药物时应提高警惕。

【关键词】 左氧氟沙星; 恶性心律失常; 抗菌药物; 药源性

基金项目: 贵州省科技计划项目(2016-7249); 国家临床重点专科建设项目(2011-170); 贵州省临床重点学科建设项目(2011-52)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.06.030

The analysis in treatment of one case with frequent and long-term persistent drug-induced malignant arrhythmia Gong Chenchen, Fang Hui, Bi Hongying, Xia Yunsong, Tang Yan, Wang Difen

Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, GuiYang 550004, Guizhou, China

Corresponding author: Tang Yan, Email: 17518478@qq.com

【Abstract】 Malignant arrhythmia is an extremely severe clinical condition, but drug-induced malignant arrhythmia is rarely seen clinically, and generally it will gradually be relieved once the inducing drug is discontinued. Now the clinical characteristics and whole clinical therapeutic course of a patient with malignant arrhythmia induced by levofloxacin admitted to Affiliated Hospital of Guizhou Medical University on November 7, 2017 are reported in order to provide a clinical experience for the diagnosis and treatment of similar diseases and remind department of critical care medicine, doctors to be vigilant when using quinolone antibiotics.

【Key words】 Levofloxacin; Malignant arrhythmia; Antibiotics; Drug-induced

Fund program: Science and Technology Planning Program in Guizhou Province (2016-7249); National Key Clinical Specialized Construction Project (2011-170); Guizhou Key Clinical Subject Construction Project (2011-52)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.06.030

恶性心律失常指在短时间内引起严重血流动力学障碍, 导致患者晕厥甚至猝死的心律失常。由药物导致的恶性心律失常临床较少见, 诊断和处理不及时会导致患者病情恶化甚至死亡, 严重威胁患者生命安全。现报告本院收治的 1 例由左氧氟沙星所致频发、长程恶性心律失常的救治体会如下。

1 病例简介

患者女性, 因“头晕、呕吐 5 d 余, 昏迷 2 次”于 2017 年 11 月 7 日入住本院肝胆外科。曾因痔疮并局部感染输注左氧氟沙星 200 mg, 每日 2 次, 共 1 d。随后患者出现恶心、呕吐、腹泻, 偶感气促、心悸、胸闷, 无明显诱因出现昏迷 2 次, 以胆囊炎收入本院肝胆科。入院初步诊断: 胆囊结石伴急性胆囊炎; 昏迷原因待查。既往无心脏疾病和家族性心源性猝死病史, 入院当日无明显诱因再次出现全身无力、意识障碍, 床旁心电图显示: 阵发性室性心动过速(室速); 平均心率(HR) 279 次/min, 无脉室速, 反复多次给予盐酸利多卡因、电复律等治疗后效果不佳, 因病情危重遂转入重症医学科(ICU)。转入时患者意识清楚, 自述无特殊不适和肢体抽搐, 无创血压(NBP) 106/68 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), HR 101 次/min, 呼吸频率(RR) 34 次/min, 脉搏血氧饱和度(SpO₂) 0.98。转入 ICU 后给予重症监护、抗心律失常、维持电解质稳定等综合处理。患者在 ICU 期间心电图(ECG)

多次显示频发室性恶性心律失常〔尖端扭转型室性心动过速(TdP)及室速〕, 发作持续时间 1 min~20 h、间隔时间几秒至几小时不等。发作时伴有血压下降〔有创血压(ABP)最低至 30/20 mmHg〕、意识障碍(程度不一)、SpO₂ 降低(最低至测不出)、呼吸微弱。给予电复律、持续泵注硫酸镁和利多卡因(入院 8 d 停药)、口服美托洛尔, 曾使用胺碘酮和三磷酸腺苷 1 次。维持电解质稳定(K⁺ 3.42~5.29 mmol/L, Ca²⁺ 1.60~2.06 mmol/L, Mg²⁺ 0.66~2.52 mmol/L), 心肌肌钙蛋白 T(cTnT) 0.007~0.024 μmol/L。床旁超声提示胸腔大量积液, 入院 2 d 行穿刺引流, 病程中出现四肢麻木, 至出院仍未缓解, 给予抗肛周感染、局部处理保持肛周干燥, 于 2017 年 11 月 20 日病情逐渐稳定转出 ICU, 复查 ECG 正常。

治疗期间患者 2 次(入院 1 d 和 6 d) 24 h 动态 ECG 结果: 入院 1 d 总心搏 102 039 次, 室性期前收缩(早搏) 占总心搏的 25.8%; 室速、TdP 及室性心房扑动(室扑) 283 阵, 时呈融合波; QT 间期延长。入院 6 d 总心搏 103 838 次, 室性早搏占总心搏的 14.3%; 室速 190 阵, 多为 TdP; QT 间期延长。

2 讨论

药源性室性心律失常是比较常见的药物不良反应, 但发生恶性心律失常的病例却是少见的, 恶性心律失常可危及患者生命, 诊断和处理不及时会导致患者病情恶化甚至死亡;

其中,喹诺酮类抗菌药物是导致药源性心律失常较常见的原因之一^[1],鉴于此类药物具有良好的抗感染效果,因而更易忽视其少见的、严重心律失常等不良反应,从而造成严重后果^[1-2]。在普通科室,患者若无明显诱因出现突发意识障碍时,应警惕心源性因素,且合并外科基础疾病易掩盖本身病因。本例患者有曾输注喹诺酮类药物史,提醒各科医生尤其是 ICU 医生需更全面关注病史才能不耽误病因诊断。

本例患者为中年女性,既往无心血管疾病、神经系统疾病史,病程中多次出现突发意识障碍,发作时 ECG 提示以 TdP 类的室性心律失常居多、Q-T 间期延长。鉴于曾有院外输注左氧氟沙星药物史,根据 Karch 等^[3]研究结果,明确本次心脏毒性反应由左氧氟沙星所致。本病例虽然所用药物剂量小,但本次药源性心律失常的发作持续时间长、发作频繁、病情危急,而有报道左氧氟沙星所致 TdP 持续最长时间为 14 d^[4]。分析本例患者恶性心律失常的发作特点与既往不同,原因可能与患者为女性、曾使用 1 次延长 QT 间期药物(胺碘酮)加重原发疾病、肝脏功能受损延长药物代谢及电解质紊乱、合并胸腔积液、感染等有关。因为,研究表明左氧氟沙星引起恶性心律失常的可能机制是阻断心室肌细胞膜上快速激活的延迟整流钾电流^[5],使心肌复极时间延长,表现为 Q-T 间期延长,在此基础上诱发恶性心律失常^[5-6],女性的心脏电生理特点为复极时相相对延长,因而更易发生获得性 QT 间期延长^[7],这一生理特点也解释了女性患者药源性心律失常发生率高的原因;同时研究也表明,胺碘酮、低血钾、低血钙、肝脏功能损伤均能增加 QT 间期和恶性心律失常发生的风险^[8-10]。此外,肛周感染因素在此次恶性心律失常发作中亦有参与,因为相关文献已指出炎症能增加室性心律失常发生率^[11-14],病程后期患者局部感染控制后病情逐渐稳定,减少了恶性心律失常的发作时间及频率。同时合并大量胸腔积液通过挤压心脏和肺脏使呼吸循环受阻^[15],从而也加重了此次药源性恶性心律失常,穿刺引流后,恶性心律失常在一定程度上得以缓解。指南中提出, TdP 心律失常的一线治疗方案是给予硫酸镁。本例患者病程中持续泵注硫酸镁,动态监测 Mg^{2+} 浓度变化,结果显示, Mg^{2+} 最高达 2.52 mmol/L,超过正常高限的 2 倍,但患者未出现恶心、呕吐、嗜睡、低血压等,也未出现呼吸骤停、腱反射减弱等[文献报道通常 $Mg^{2+} > 3.5$ mmol/L 出现严重不良反应^[16]],在给予抗心律失常药物的同时,亦给予补钾、补钙,使 K^+ 、 Ca^{2+} 维持在正常高限范围,在一定程度上能保持心肌细胞膜内外离子稳定性、减少心律失常的发生。另外,有文献指出,用电复律纠正恶性心律失常,单相波则首次能量 200 J,最高 360 J^[17],而在本例抢救过程中,曾给予单相波 9 次电复律,首次 100 J 效果不佳,升高至 300 J,患者出现 cTnT 升高,考虑与电除颤损伤心肌细胞有关,因为单相波电除颤较双相波更易引起心肌损伤^[18]。给予综合治疗后, cTnT 降至正常水平。

参考文献

[1] 张建红,朱立勤,田丹丽,等. 203 例药源性尖端扭转型室性心动过速文献分析[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37 (13): 1268-

- 1270, 1284. DOI: 10.13286/j.cnki.chinospfarmacyj.2017.13.13.
Zhang JH, Zhu LQ, Tian DL, et al. Literature analysis of 203 cases of drug induced torsades de pointes [J]. Chin J Hosp Pharm, 2017, 37 (13): 1268-1270, 1284. DOI: 10.13286/j.cnki.chinospfarmacyj.2017.13.13.
- [2] Liu X, Ma J, Huang L, et al. Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias: A systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96 (44): e8273. DOI: 10.1097/MD.0000000000008273.
- [3] Karch FE, Lasagna L. Adverse drug reactions: a critical review [J]. JAMA, 1975, 234 (12): 1236-1241.
- [4] 贾雪冬,王硕. 与氟喹诺酮治疗相关的心血管及代谢安全性[J]. 国外医药(抗生素分册), 2013, 34 (3): 123-128. DOI: 10.3969/j.issn.1001-8751.2013.03.004.
- Jia XD, Wang S. Cardiovascular and metabolic safety associated with fluoroquinolone therapy [J]. World Notes Antibiot, 2013, 34 (3): 123-128. DOI: 10.3969/j.issn.1001-8751.2013.03.004.
- [5] Milberg P, Hilker E, Ramtin S, et al. Proarrhythmia as a class effect of quinolones: increased dispersion of repolarization and triangulation of action potential predict torsades de pointes [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2007, 18 (6): 647-654. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2007.00793.x.
- [6] Alexandrou AJ, Duncan RS, Sullivan A, et al. Mechanism of hERG K^+ channel blockade by the fluoroquinolone antibiotic moxifloxacin [J]. Br J Pharmacol, 2006, 147 (8): 905-916. DOI: 10.1038/sj.bjpp.0706678.
- [7] 张萍. 女性心律失常的特点及分析[J]. 心电与循环, 2014, 33 (1): 24-26.
- Zhang P. Characteristics and analysis of female arrhythmias [J]. J Electrocardiol Circ, 2014, 33 (1): 24-26.
- [8] Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval [J]. N Engl J Med, 2004, 350 (10): 1013-1022. DOI: 10.1056/NEJMra032426.
- [9] Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management [J]. Ther Adv Drug Saf, 2012, 3 (5): 241-253. DOI: 10.1177/2042098612454283.
- [10] Guo D, Cai Y, Chai D, et al. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review [J]. Pharmazie, 2010, 65 (9): 631-640.
- [11] Lewek J, Kaczmarek K, Cygankiewicz I, et al. Inflammation and arrhythmias: potential mechanisms and clinical implications [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2014, 12 (9): 1077-1085. DOI: 10.1586/14779072.2014.942286.
- [12] Yu X, Patterson E, Huang S, et al. Tumor necrosis factor alpha, rapid ventricular tachyarrhythmias, and infarct size in canine models of myocardial infarction [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2005, 45 (2): 153-159. DOI: 10.1097/01.fjc.0000151930.12026.b7.
- [13] Blangy H, Sadoul N, Dousset B, et al. Serum BNP, hs-C-reactive protein, procollagen to assess the risk of ventricular tachycardia in ICD recipients after myocardial infarction [J]. Europace, 2007, 9 (9): 724-729. DOI: 10.1093/europace/eum102.
- [14] Petkova-Kirova PS, Gursoy E, Mehdi H, et al. Electrical remodeling of cardiac myocytes from mice with heart failure due to the overexpression of tumor necrosis factor- α [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006, 290 (5): H2098-2107. DOI: 10.1152/ajpheart.00097.2005.
- [15] 贾巍,王蕊恒,刘晖. 69 例癌性胸腔积液的心电图分析[J]. 实用肿瘤学杂志, 2000, 14 (1): 41-42. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3070.2000.01.026.
- Jia W, Wang RH, Liu H. Electrocardiogram analysis of 69 cases with cancerous pleural effusion [J]. Pract Oncol J, 2000, 14 (1): 41-42. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3070.2000.01.026.
- [16] Thomas SH, Behr ER. Pharmacological treatment of acquired QT prolongation and torsades de pointes [J]. Br J Clin Pharmacol, 2016, 81 (3): 420-427. DOI: 10.1111/bcp.12726.
- [17] 张海澄. 急诊心律失常的心脏电复律和电除颤 [C] // 中华医学会. 第六届国际心血管热点论坛暨心脏交叉学科论坛论文集, 北京, 2014. 北京: 中华医学会, 2014: 312-317.
- Zhang HC. Electrocardiogram and defibrillation in emergency arrhythmias [C] // Proceedings of the 6th International Cardiovascular Hotspot Forum and Heart Interdisciplinary Forum, Beijing, 2014. Beijing: Chinese Medical Association, 2014: 312-317.
- [18] 莫荣浩. 低能量双相波在恶性室性心律失常电除颤中的应用 [J]. 检验医学与临床, 2014, 11 (19): 2739-2740. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.19.042.
- Mo RH. Application of low energy bipolar wave in electrodebrillation of malignant ventricular arrhythmias [J]. Lab Med Clin, 2014, 11 (19): 2739-2740. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.19.042.

(收稿日期: 2019-04-28)