

## 地高辛致 QT 间期延长和心室颤动 7 例不良反应分析

胡扬<sup>1</sup>, 丁建杰<sup>2</sup>, 梅丹<sup>1\*</sup>, 张波<sup>1</sup>

(1. 中国医学科学院 北京协和医学院北京协和医院药剂科, 北京 100730; 2. 荥阳市人民医院临床药学科, 河南 荥阳 450100)

**【摘要】** 目的: 探讨地高辛致 QT 间期延长和心室颤动的临床特征、危险因素及诊治方案。方法: 对北京协和医院 1 例应用地高辛治疗慢性心功能不全诱发 QT 间期延长和心室颤动的病例进行分析, 并在全球范围内就其病例进行文献复习。结果: 1 例 81 岁女性患者的临床症状出现时间是连续服用地高辛 0.062 5 mg, qd, 用药 4 年 9 月后, 近期 10 d 剂量加倍至 0.125 mg, qd。在停药 2 d 后, 地高辛浓度:  $3.91 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  (正常值:  $0.5\sim 2.0 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ), 诊断为洋地黄中毒。停药 4 d 后, 临床症状减轻, 血药浓度恢复正常。文献复习查阅的其他 6 例患者, 患病年龄 27~86 岁, 男女比例 1:6, 不良反应发生在服用地高辛 5 d 至 16 年。4 例查地高辛血药浓度  $> 2.0 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 提示洋地黄中毒, 3 例未查地高辛血药浓度。治疗上均是电除颤和心肺复苏。5 例经电除颤后逐渐好转。2 例患者电除颤失败死亡。结论: 长期服用地高辛治疗慢性心功能不全的患者建议定期监测电解质、血药浓度。洋地黄中毒在女性患者更易出现。若血药浓度  $> 2.0 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 应考虑洋地黄中毒并停用。

**【关键词】** 地高辛; 中毒; 心室颤动

**【中图分类号】** R972; R969

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2016)03-0053-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.03.013

### Prolonged QT Interval and Ventricular Fibrillation Induced by Digoxin: Pooled Analysis of 7 Cases

HU Yang<sup>1</sup>, DING Jian-jie<sup>2</sup>, MEI Dan<sup>1\*</sup>, ZHANG Bo<sup>1</sup>

(1. Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100730, China; 2. Department of Clinical Pharmacy, Xingyang People's Hospital, Xingyang 450100, China)

**【Abstract】** **Objective:** To investigate clinical features, risk factors, and strategies of diagnosis and treatment of the prolonged QT interval and ventricular fibrillation induced by digoxin. **Methods:** Analysis was upon 7 cases of prolonged QT interval and ventricular fibrillation developed after administration of digoxin for treatment of chronic heart failure all over the world. **Results:** Clinical symptoms of the patient in our hospital started after digoxin was taken (0.062 5 mg qd) for 4 years and 9 months and added to 0.125 mg qd for 10 days recently. The serum Digoxin concentration reduced to  $3.91 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  (range:  $0.5\sim 2 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) after the drug withdrawn of 2 days. Digitalis poisoning was diagnosed. The clinical symptoms relieved and digoxin concentration reduced to normal after the drug withdrawn of 4 days. In the other 6 patients, aged 27~86, and whose gender ratio was 1:6, ADR is occurred in 5 days~16 years after taking digoxin. In 4 cases digoxin concentrations increased to over  $2.0 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ , and digitalis poisoning was diagnosed. In the other 3 cases concentration testing was not administrated. The treatment was electrical defibrillation and cardiopulmonary resuscitation. 5 cases recovered and 2 cases died. **Conclusion:** When digoxin was used for chronic heart failure long-term, electrolyte and digoxin concentration should be monitored. Digitalis poisoning was more likely to happen in female patients. Life-threatening digoxin-induced arrhythmias and other toxic manifestations occurred at mostly as the serum digoxin concentration rose up to above  $2.0 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ .

**【Key words】** Digoxin; Toxicity; Ventricular Fibrillation

地高辛是从毛花洋地黄中提纯制得的中效强心苷, 其特点是排泄较快而蓄积性较小。用于各

[收稿日期] 2016-02-17

[基金项目] 国家临床重点专科建设项目 (国卫办医函 [2013]544 号)

[作者简介] 胡扬, 女, 主管药师; 研究方向: 医院药学; Tel: (010)69156537; E-mail: elieenhuyang@163.com

[通讯作者] \*梅丹, 女, 主任药师; 研究方向: 医院药学; Tel: (010)69156527; Email: meidanpunch@163.com

种急性和慢性心功能不全以及室上性心动过速、心房颤动和扑动等。通常口服，严重心力衰竭患者可静脉注射<sup>[1]</sup>。

1997年经FDA批准用于治疗心力衰竭，美国心脏协会（american heart association, AHA）、美国心衰学会（heart failure society of america, HFSA）、欧洲心脏病学会（european society of cardiology, ESC）等制定的心力衰竭指南仅把地高辛作为左心室射血分数降低的心衰的Ⅱ类推荐<sup>[24]</sup>。地高辛最严重的药物不良反应（adverse drug reaction, ADR）是心脏毒性，常发生室上性或室性心律失常和传导障碍，致QT间期延长和心室颤动罕见。

笔者报告1例小剂量地高辛致QT间期延长和心室颤动，并就其已知在全球范围内发生的共计7例不良反应报道进行文献复习，以提高医护人员以及药师在临床治疗过程中对于地高辛致该不良反应的临床表现、危险因素及诊治方案的认识。

## 1 临床资料

### 1.1 病例基本信息

患者女，81岁，因反复晕厥6 h入院。患者于4年9月前因慢性心功能不全长期口服地高辛0.0625 mg qd，氢氯噻嗪25 mg qd，螺内酯20 mg qd，入院10 d前地高辛剂量加倍至0.125 mg qd。入院当日突发晕厥数次，持续1 min自行好转。第2天下午就诊本院期间再次出现晕厥、心脏骤停，予以胸外按压20 s自主心跳恢复。患者近3月面部发青。既往史：糖尿病、房颤、起搏器植入术后、陈旧性脑梗死。对酒精过敏（具体不详），可疑磺胺类药物过敏（具体不详）。家族史无特殊。

### 1.2 入院检查

患者营养不良，慢性面容，面色发青。肺部听诊未闻及干湿性啰音。T 36.5℃、P 60次/分、R 21次/分、BP 116/64 mmHg、SpO<sub>2</sub> 99%。心律齐，心尖区可闻及约3~4级收缩期杂音。双下肢按压无水肿。余无殊。

实验室指标：血常规：WBC  $4.5 \times 10^9/L$ ，NEU  $3.26 \times 10^9/L$ ，RBC  $3.83 \times 10^{12}/L$ ，HGB 133g/L，PLT  $154 \times 10^9/L$ ；TBi 126.2 μmol/L，DBi 111.8 μmol/L，肝酶及肌酐正常；尿素6.62 mmol/L；电解质：K<sup>+</sup> 4.3 mmol/L（正常值3.5~5.5 mmol/L）；心肌标志物：CK

39 U/L，CKMB 0.5 μg/L，CTn 10.020 μg/L；NT-proBNP 2004 pg/mL；血气分析：pH 7.4，PO<sub>2</sub> 162.0 mmHg，PCO<sub>2</sub> 37.0 mmHg。

### 1.3 诊断与治疗

患者入院1 d第3天下午左右突发室颤，予电除颤2次，心外按压5 s后室颤消失，意识恢复。辅助检查提示：cTnI 0.491 μg/L，NT-proBNP 2004 pg/mL，ECG示QT间期526~650 ms。停用所有药物（包括地高辛），静脉泵入胺碘酮注射液（0.15 g/100 mL），门冬氨酸钾镁（40 mL/500 mL）。目前起搏心律和自主心律交替，血栓栓塞危险评估评分（CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分）4分，予华法林2.25 mg qd抗凝治疗。入院2 d第2天上午患者突发意识丧失，心电监护示室颤心律，予心肺复苏，拟行电复律，5 s后意识恢复。心电监护示起搏心律，HR 60次/分（起搏心律），BP 120/73 mmHg，SpO<sub>2</sub> 99%，R 20次/分。停用胺碘酮，艾司洛尔静脉泵入控制心室率，降低交感活性。测地高辛浓度：3.91 ng·mL<sup>-1</sup>。血尿毒物检测示氯苯那敏浓度正常，除外氯苯那敏中毒引起的室性心动过速等恶性心律失常。基本诊断洋地黄中毒。5 d复查地高辛浓度：1.47 ng·mL<sup>-1</sup>，恢复正常。7 d查体：面部、颈部、上胸部皮肤发青较前好转。ECG示QT间期恢复正常（428~482 ms）。艾司洛尔改为口服美托洛尔12.5 mg bid序贯治疗，8 d地高辛浓度：0.68 ng·mL<sup>-1</sup>（0.8~2.0 ng·mL<sup>-1</sup>），25 d后好转出院。

## 2 文献汇总与分析

以地高辛、QT间期延长、心室颤动为关键词，检索中国生物医学检索数据库（SINOMED）、万方全文数据库；以digoxin、long QT interval、ventricular fibrillation为关键词，检索PubMed数据库，收集在1980年1月1日至2015年12月31日时间范围内地高辛致QT间期延长和心室颤动的文献报道。排除波兰语报道的病例1例，地高辛常用剂量为0.125~0.5 mg，每日1次，排除给药剂量>0.5 mg·d<sup>-1</sup>的文献报道，纳入中国大陆地区病例报道2例，国际病例报道4例，加上笔者报道的1例，共计7例（7例患者基本情况见表1）。

患病年龄27~86岁，男女比例1:6，不良反应发生在服用地高辛5 d至16年。起病表现为3例突

表1 地高辛致QT间期延长和心室颤动的报道

序号	年份	年龄	性别	服药至洋地黄中毒时间	用法	地高辛血药浓度/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	停药至血药浓度恢复正常	血钾/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	QT间期/s	室颤次数	转归
1	2015(本例)	81	女	4年9月	$0.0625\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ (4年9月) $0.125\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ (近期10d)	3.91	5d	4.6	0.65	2	好转
2	2015 <sup>[5]</sup>	68	女	5d	-	-	-	3.85	0.66	1	死亡
3	2011 <sup>[6]</sup>	79	女	20d	$0.125\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$	2.4	-	2.7	-	-	好转
4	2012 <sup>[7]</sup>	80	女	-	-	3.2	-	4.7	0.60	1	好转
5	2005 <sup>[8]</sup>	86	女	16年	$0.25\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$	13	6d	-	0.44	-	好转
6	2003 <sup>[9]</sup>	54	女	长期	$0.125\text{ mg bid}$	-	-	3.7	0.54	1	好转
7	1981 <sup>[10]</sup>	27	男	15d	$0.25\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$	-	-	-	-	1	死亡

发意识丧失(其中1例查血药浓度 $3.91\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 1例查血药浓度 $2.4\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 1例未查血药浓度)。行心电监护证实2例为心室颤动, 1例为心脏骤停, 1例出现尖端扭转型室速伴心率显著减慢( $45\text{次}/\text{min}$ ), 后演变为心室颤动; 1例地高辛血药浓度 $3.2\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 出现心动过缓, 予临时起搏治疗, 起搏心率 $90\text{次}/\text{分}$ , 后出现多形性室速经临时起搏器刺激出现心室颤动; 1例急性肾衰竭透析患者因心衰、房颤静脉注射地高辛 $0.125\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 约20d后出现心室颤动、双向性心动过速, 后电除颤恢复房颤律, 查地高辛血药浓度为 $2.4\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ; 1例心率突然降低出现心室颤动。以上患者均出现不同程度的QT间期延长( $0.44\sim 0.66\text{ s}$ )。实验室检查主要表现为4例查地高辛血药浓度 $>2.0\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 提示洋地黄中毒, 3例未查地高辛血药浓度。4例血钾均处于正常范围, 1例血钾偏低, 2例未查血钾。

7例患者治疗上均是给予电除颤和心肺复苏。5例经电除颤后逐渐好转。其中1例经电除颤后静脉胺碘酮 $0.15\text{g}$ 、门冬氨酸钾镁 $40\text{ mL}$ 好转, 1例合并低钾血症经电除颤后好转, 1例置入临时起搏器患者经电除颤后静脉胺碘酮 $0.3\text{g}$ 、硫酸镁 $3\text{ g}$ 好转后72h撤除临时起搏器, 1例房颤患者心脏骤停经电除颤后出现双向性室性心动过速, 6d后地高辛血药浓度 $1.6\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 患者心律失常好转, 1例经电除颤后静脉滴注利多卡因 $2\text{ mg}\cdot\text{min}^{-1}$ 好转。2例患者电除颤失败死亡。

病例数有限, 从已知信息中分析, 患病人群女性显著多于男性, 老年显著多于青年。洋地黄中毒时低钾较为常见, 仅1例低钾出现QT间期延长和心室颤动, 4例患者血钾均为正常水平。2例死亡, 提示该不良反应一旦出现须立即诊治, 属于可能致

死的严重不良反应。

### 3 讨论

本例患者因慢性心功能不全长期服用地高辛, 10d前地高辛剂量加倍。患者出现心室颤动2次, 查地高辛浓度已升至中毒浓度, 停用地高辛对症治疗。停药3d地高辛浓度回复正常, 心室颤动未再发作。考虑心室颤动与基础病及其他药物治疗无直接关系, 应与地高辛相关。

地高辛的最严重不良反应是心脏毒性, 表现为心动过缓, 严重时可能引起心力衰竭或加重症状。一般心律失常的发生和严重程度与基础心脏病的程度有关。继发任何类型的心律失常都有可能, 尤需注意室上性心动过速。本例患者出现的心室颤动, 发生于地高辛中毒时, 通常发生很晚。洋地黄中毒的心脏表现几乎可包括任何类型的心律失常, 快速传导的房性心律失常除外。胃肠道体征(厌食、恶心、呕吐和腹痛)和神经系统体征(意识模糊和无力)可出现。

现阶段地高辛中毒促进心律失常发生的机制仍不完全明确。地高辛可通过多种途径引起心脏毒性, 可逆地抑制 $\text{Na}^+-\text{K}^+\text{ATP}$ 酶, 导致细胞内钠升高、钾降低。细胞内钠升高可阻止钠-钙反向转运体将钙移出肌细胞, 导致细胞内钙的增加。细胞内钙的净增加可增强收缩力。地高辛可增加迷走神经张力, 导致通过窦房结和房室结的传导减弱。细胞内钙过量可能导致后去极化延迟, 可反而导致期前收缩并诱发心律失常。地高辛可缩短心房和心室复极化, 从而减少心肌不应期, 因而增加自律性和心律失常的危险<sup>[11]</sup>。

低钾血症易诱发地高辛的毒性。本例患者血钾



正常, 出现 QT 间期延长和危及生命的室颤 ADR。如无致命性心律失常或明显电解质紊乱, 地高辛中毒患者, 须完善检查。监测血清地高辛浓度 (急性中毒在服药后 6 h 检查, 慢性中毒出现症状后立即检测), 应在末次剂量后至少 6 h, 最好是 12 h 或 12 h 以上进行测定, 因地高辛需通过血管外间隙逐渐分布达到稳态所需的时间。1~2 个  $t_{1/2}$  后, 地高辛血药浓度即可降到安全水平以下。

如吸收、分布和消除的因素发生显著改变时, 剂量必须进行调整。影响因素较多, 包括由年龄或脂肪存储增加导致的分布容积改变、引起低白蛋白血症疾病中的蛋白结合减弱、肾损害、电解质紊乱尤其是低钾血症以及患者依从性。药师尤需关注患者的用药史明确最近是否加用药物或调整药物剂量, 维拉帕米、胺碘酮可能增加地高辛的血药浓度。7 例病例, 1 例因合用培哚普利、福辛普利和阿司匹林致地高辛血药浓度升高。本例患者合用药物有氢氯噻嗪, 按照美国最常用的药学信息数据库 MICROMEDEX 对相互作用分级定义为严重 (Major), 即该种相互作用可能危及生命和 (或) 需要医疗干预以尽量减少或避免严重的不良影响<sup>[12]</sup>。

尤其需注意患者是否有急性疾病 (如胃肠炎) 的相关症状, 因急性疾病可能导致脱水或急性肾功能不全。若患者出现为胃肠道、心脏和中枢神经系统症状 (视觉障碍), 该表现可能是与慢性中毒相关的最常见表现。应注意患者是否有灌注不足的症状, 如意识模糊和可能源于肠系膜缺血的腹痛。老年女性患者相对而言地高辛血药浓度更高, 也更容易出现 ADR ( $P<0.05$ )。结合患者情况, 考虑洋地黄中毒原因为老年女性和剂量加倍。

由于洋地黄中毒时血药浓度存在较大的个体差异, 临床缺乏特征性表现, 难与患者原有疾病表现鉴别, 很难从绝对剂量和血药浓度范围来预测。因此需要进行个体化给药。在严密监测患者心功能、电解质等影响洋地黄中毒的危险因素的同时, 临床

药师应该加强对地高辛的用法用量及血药浓度、药物相互作用等方面的药学监护。

#### 【参考文献】

- [1] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学 [M]. 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 374.
- [2] Lindenfeld J, Albert N M, Boehmer J P, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline[J]. J Card Fail, 2010, 16(6): 191-194.
- [3] McMurray J J, Adamopoulos S, Anker S D, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. Eur Heart J, 2012, 33(14): 1787-1847.
- [4] Yancy C W, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(16): 147-239.
- [5] 陈飞. 获得性长 QT 综合征致尖端扭转型室性心动过速 1 例 [J]. 心电与循环, 2015, 34(1): 47-48.
- [6] Kaneko Y, Nakajima T, Irie T, et al. Ventricular fibrillation following bidirectional tachycardia due to digitalis toxicity[J]. Intern Med, 2011, 50(19): 2243.
- [7] Garcia-Rubira J C, Suarez A, Ibañez B. Ventricular fibrillation after correct pacing in digoxin intoxication[J]. J Emerg Med, 2012, 42(4): 93-94.
- [8] Grimard C, De Labriolle A, Charbonnier B, et al. Bidirectional ventricular tachycardia resulting from digoxin toxicity[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2005, 16(7): 807-808.
- [9] 姚亚丽. 血钾正常服用小剂量地高辛引起 QT 间期延长并尖端扭转型室性心动过速和心室颤动二例 [J]. 中华心律失常学杂志, 2003, 7(2): 124-125.
- [10] Salmela P I, Ikäheimo M, Juustila H. Fatal ventricular fibrillation after treatment with digoxin in a 27-year-old man with mitral leaflet prolapse syndrome[J]. Br Heart J, 1981, 46(3): 338-341.
- [11] Kelly R A, Smith T W. Recognition and management of digitalis toxicity[J]. Am J Cardiol, 1992, 69 ( 18 ) : 108-119.
- [12] DAVID S T. Drug Interaction Facts[M]. St.Louis, Missouri: Wolters Kluwer Health, 2011: 622.