

1 例胺碘酮合用莫西沙星致 QTc 间期延长并发尖端扭转型室速的病例分析

武东¹, 汪晓娟¹, 杨昭毅², 舒冰^{2*}

(1. 阜阳市人民医院 药剂科, 安徽 阜阳 236000; 2. 安徽医科大学附属省立医院 药剂科, 合肥 230000)

【摘要】目的: 探讨 QTc 延长并发尖端扭转型室速的原因, 为临床用药的安全性提供参考。方法: 临床药师参与 1 例胺碘酮合用莫西沙星致 QTc 间期延长并发尖端扭转型室速的治疗, 分析不良反应发生的原因及处理方法。结果: 此次不良反应可能与胺碘酮和莫西沙星有关, 该患者危险因素较多, 临床用药时应加强用药安全的监督。结论: 临床使用胺碘酮联用莫西沙星时, 临床药师应掌握药物相互作用, 加强药学监护, 提高用药安全性。

【关键词】 临床药师; 胺碘酮; 莫西沙星; QTc 间期; 尖端扭转型室速

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2017)11-0077-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.11.017

QTc interval prolongation complicated by torsade de pointes induced by amiodarone and moxifloxacin: a case report

WU Dong¹, WANG Xiao-juan¹, YANG Zhao-yi², SHU Bing^{2*}

(1. Department of Pharmacy, Fuyang People's Hospital, Anhui Fuyang 236000, China; 2. Department of Pharmacy, Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230000, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the causes of QTc interval prolongation complicated by torsade de pointes, and to provide reference for drug safety. **Methods:** Clinical pharmacists participated in the treatment and causes analysis for a patient with QTc interval prolongation complicated by torsade de pointes induced by amiodarone and moxifloxacin. **Results:** The adverse effect might be related to amiodarone and moxifloxacin, the clinical drug monitoring should be strengthened on this patient with many risk factors. **Conclusion:** Drug-drug interactions should be recognized by clinical pharmacists as amiodarone combined with moxifloxacin. The pharmaceutical care should be strengthened for improving drug safety.

【Key words】 clinical pharmacist; amiodarone; moxifloxacin; QTc interval; torsade de pointes

QT 间期为 QRS 起点至 T 波结束的时间, 反应心室除极和复极所需时间。但心率的快慢直接影响 QT 间期的长短, 校正的 QT (QTc) 间期可纠正心率对 QT 间期的影响: $QTc = QT / RR^{0.5}$ (Bazetts 公式)。若 QTc 间期男性 >470 ms, 女性 >480 ms, 则视为 QTc 间期延长^[1]。QTc 间期延长最严重的并发症是引起尖端扭转型室速 (TdP), 虽然发病率低, 但是病情凶险, 易转变为心室颤动, 引起心源性猝死^[2]。常见的诱因包括电解质紊乱 (低钾、低镁等)、药物因素、心脏基础疾病 (心力衰竭、心肌梗死、

心率 <50 次 · min⁻¹)、长 QT 综合征家族史、高龄等^[3]。本文以 1 例低钾血症患者服用胺碘酮和莫西沙星致 QTc 间期延长并发 TdP 的病例为例, 分析 QTc 间期延长和发生 TdP 的原因, 探讨临床药师在预防 TdP 的作用。

1 病例简介

患者, 男, 75 岁, 因“胸闷、气喘 2 月余, 加重 10 d”于 2017 年 05 月 13 日入院治疗。患者 2 月余前活动后出现胸闷、气喘, 伴咳嗽咳白痰, 夜

[收稿日期] 2017-09-03

[作者简介] 武东, 男, 药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (0558)3010571; E-mail: wudongxw@163.com

[通讯作者] *舒冰, 女, 主管药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (0551)62283379; E-mail: ahslyysb@163.com

间不能平卧，双下肢水肿，于2017年05月01日就诊于该院门诊。心电图示频发房性早搏，QTc间期436 ms；考虑心力衰竭、房性早搏，给予盐酸胺碘酮片每次0.2 g、每日1次、呋塞米每次20 mg、每天1次等对症治疗，自觉无明显改善，现为求进一步诊治入院。患者既往有高血压病史10年，长期服用复方利血平片每次1片、每天3次，血压控制不佳，慢性阻塞性肺疾病6年，家族中无长QT间期综合征病史。

入院查体：体温36.5℃，血压190/99 mmHg（1 mmHg=0.133 kpa），心率94次·min⁻¹，律不齐，可闻及早搏。双肺呼吸音粗，可闻及哮鸣音，双下肢轻度水肿。心电图示：窦性心律，房性早搏，QTc间期476 ms。入院诊断“心律失常，房性早搏，高血压病，心功能不全，心功能Ⅲ级，慢性阻塞性肺疾病”。

治疗经过：入院后查血钾2.34 mmol·L⁻¹，给予静脉滴注氯化钾注射液每次0.7 g，联合氯化钾注射液30 mL和口服氯化钾缓释片1.0 g·L⁻¹对症治疗。血常规：白细胞计数11.80×10⁹·L⁻¹，中性粒细胞百分比82.3%，超敏C-反应蛋白>5 mg·L⁻¹，提示肺部感染。给予每日2次注射用头孢唑肟钠，每次2.0 g，以抗感染治疗。第2天21:40患者出现心慌、头晕，伴剧烈咳嗽，心电图示房扑，心率167次·min⁻¹，复查电解质：血钾4.00 mmol·L⁻¹，血镁0.87 mmol·L⁻¹，给予5%葡萄糖注射液250 mL+盐酸胺碘酮注射液0.3 g静脉滴注，患者转为窦性心律后改每日2次口服盐酸胺碘酮片，每次0.2 g维持。同时考虑抗感染方案不佳，第3天10:20加用静脉滴注盐酸莫西沙星氯化钠注射液250 mL抗感染治疗，约于11:20结束用药；第4天凌晨4:30患者突发头晕、黑朦，心电图示尖端扭转型室速，急查电解质：血钾3.46 mmol·L⁻¹、血镁0.77 mmol·L⁻¹，立即给予0.9%葡萄糖注射液30 mL+盐酸利多卡因注射液0.4 g微泵维持（4 mL·L⁻¹），补钾补镁对症治疗，复查心电图示偶发室早，QTc间期由入院时476 ms延长至710 ms，停用盐酸胺碘酮片。当天9:00，临床药师考虑盐酸莫西沙星氯化钠注射液也有致QTc间期延长的不良反应，及时建议停用并将抗感染方案调整为每日2次静脉滴注注射用头孢哌酮/钠舒巴坦钠，每次2.0 g，医师采纳。随后多次查

心电图示QTc间期646、568、557 ms，停药1 d后心电图示QTc间期450 ms，随后多次复查心电图，QTc间期均在正常范围。住院14 d后，病情稳定出院。

住院期间，由于患者有心衰症状，给予每日1次静推0.9%氯化钠注射液20 mL+呋塞米注射液20 mg利尿，每日1次口服螺内酯20 mg防止心室重构；每日1次口服缬沙坦胶囊80 mg联合苯磺酸氨氯地平片5 mg/次降压；每日2次静推5%葡萄糖注射液20 mL+盐酸氨溴索注射液30 mg祛痰；每日2次静推5%葡萄糖注射液20 mL+二氢丙茶碱注射液0.25 g平喘；05月19日动态心电图示频发房早，给予每日3次口服稳心颗粒5.0 g对症治疗。

2 讨论与分析

2.1 患者入院时引起QTc间期延长的原因分析

患者2017年05月1日就诊时QTc间期436 ms，在服用盐酸胺碘酮片、呋塞米片和复方利血平片后，05月13日入院时血钾2.34 mmol·L⁻¹，QTc间期延长至476 ms，达到QTc间期正常值上限。考虑此次QTc间期延长可能与低钾血症和盐酸胺碘酮片有关。

患者入院时重度缺钾，可能与长期服用复方利血平片和呋塞米排钾利尿、摄钾不足有关。低钾血症时，心肌细胞膜的静息电位明显升高，发生明显的超级化。人体细胞外液处于低钾环境时，可以使得延迟整流钾通道（I_{kr}）发生钝化失活，或者通过细胞外Na⁺的作用加强I_{kr}的阻滞。从而导致的心肌细胞外向钾电流减弱，造成心肌细胞的复极减慢，心肌细胞的动作电位时程延长，尤其是2相复极时间的延长，心电图上表现为QTc间期延长^[4]。

胺碘酮通过抑制心室肌细胞的快速激活延迟整流钾电流，延长动作电位时间，延长QT间期。胺碘酮虽然可以引起QT间期延长，但是由于均一的延长心肌细胞复极时间以及不增加心肌复极离散度，在临床上很少引起尖端扭转型室速，发生率为0.7%^[5-6]。有文献报道^[7]胺碘酮用于低血钾的患者，可加大其延长QTc间期的不良反应。本例患者75岁，既往有器质性心脏病史，心力衰竭，在此基础上存在严重低钾血症并合用影响心肌细胞电流的胺碘酮，是致入院时QTc间期延长的主要原因。

2.2 患者住院时发生尖端扭转型室速的原因分析

患者2017年5月16日发生TdP,QTc间期由入院时476 ms延长至710 ms,停用盐酸胺碘酮片和盐酸莫西沙星氯化钠注射液,未同时停用其他合用药物,随后多次查心电图示QTc间期646、568、557 ms,停药1天后心电图示QTc间期恢复至基线水平。

尖端扭转型室速是多形性室性心动过速的一种特殊类型,多发生在有明显QTc延长的患者,可分为先天性和获得性。该患者05月01日查QTc间期正常,排除先天性QTc间期延长的TdP。而获得性QTc间期延长的TdP最常见的原因是应用延长动作电位的药物,如奎尼丁、胺碘酮等。低钾低镁血症也是常见的触发因素。患者发生TdP时,电解质示血钾 $3.46\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、血镁 $0.77\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,血钾浓度低于正常值底限。临床药师分析,发生TdP期间使用缬沙坦胶囊、苯磺酸氨氯地平片、呋塞米注射液、螺内酯片、盐酸胺碘酮片、盐酸莫西沙星氯化钠注射液、注射用头孢唑肟、盐酸氨溴索注射液。这些药物中只有胺碘酮和莫西沙星报道过能致QTc间期延长并诱发TdP。停用胺碘酮和莫西沙星,未同时停用其他合用药物,QTc间期逐渐恢复正常并未再发生TdP,提示住院时致QTc间期延长并发TdP与患者低钾血症合用胺碘酮和莫西沙星有关。

莫西沙星所致QTc间期延长是由于其阻断了心肌细胞膜上快速激活的延迟整流钾电流,该电流的抑制使心肌复极时间延长,动作电位时间延长,表现为QTc间期延长^[8]。国内外学者均报道在常用的喹诺酮类药物中,莫西沙星致QTc间期延长的危险性最大^[7,9-10]。此外,该患者输注盐酸莫西沙星氯化钠注射液250 mL的时间为60 min,少于推荐的90 min。莫西沙星说明书警示QT间期延长的程度会随着药物浓度或者注射液输液速率的增加而增加,因此不应超过推荐剂量或滴注速度。所以该患者出现TdP,可能与莫西沙星滴注速度过快有关系。胺碘酮虽然诱发TdP的概率低,但是这些研究都是单药治疗,QTc间期延长的患者如果再合并低钾血症、使用其他增加QTc间期的药物等更易诱发尖端扭转型室速。本例患者入院时QTc间期已经达到476 ms,且处于严重低钾状态,期间反复使用胺碘酮,并在此基础上加用能延长QTc间期延长的莫

西沙星,是导致QTc间期进一步延长,并发尖端扭转型室速的原因。

2.3 TdP处理

《心律失常紧急处理专家共识》^[1]指出对于已经发生的获得性QTc间期延长的TdP,首要措施是寻找并停用一切可能引起QTc间期延长的药物或纠正相关因素;硫酸镁缓慢静脉注射用于发作频繁且不易自行转复者,静脉输注用于发作不严重者,直至TdP减少和QTc间期缩短至500 ms以内;积极静脉及口服补钾,将血钾维持在 $4.5\sim 5.0\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$;在心率正常或临时起搏器基础上使用利多卡因治疗。本例患者发生QTc间期延长并发TdP后,立即停用可疑药物胺碘酮和莫西沙星,并及时补钾补镁,纠正电解质紊乱,随后患者胸闷症状好转,QTc间期恢复正常。

3 小结

对于有心律失常伴有肺部感染的老年患者,在使用胺碘酮时,应注意监测心电图及电解质水平,谨慎合用其他影响QTc间期的抗感染药物(如莫西沙星),一旦发现心电图QTc间期延长,应立即停药,避免发生更严重的心律失常,危及生命。

临床药师在参与临床药物治疗当中,应掌握易引起QTc间期延长的药物、药物的相互作用,以及易感因素,避免多种QTc间期延长的药物联合使用,将药理学理论知识运用于药物治疗中,优化患者药物治疗方案,尽量避免相关药物不良反应的发生,以及在出现药物不良反应后第一时间做出正确的处理。加强与临床医务人员和患者的沟通,以患者为中心,发现并解决问题,这样才能提高医疗水平和促进合理用药。

【参考文献】

- [1] 中华医学会心血管病学分会,中国生物医学工程学会心律分会,中国医师协会循证医学专业委员会,等.心律失常紧急处理专家共识[J].中华心血管病杂志,2013,41(5):363-376.
- [2] 袁志达.尖端扭转型室速的研究进展[J].内蒙古中医药,2009,28(14):79.
- [3] Drew B J, Ackerman M J, Funk M, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings[J]. Circulation, 2010, 121(8): 1047-1060.
- [4] Roden D M. Long Q T syndrome: reduced repolarization reserve and the genetic link [J]. J Intern Med, 2006, 259(1):59-69.

(下转 83 页)

理解相关指南外,更应结合患者的具体情况具体分析,以循证医学为基础,协助医师制定出个体化的治疗方案,从而为保障化疗的顺利进行及提高患者的生活质量发挥积极作用。

【参考文献】

- [1] Darmani N A, Crim J L, Janoyan J J, et al. A re-evaluation of the neurotransmitter basis of chemotherapy-induced immediate and delayed vomiting: evidence from the least shrew [J]. *Brain Res*, 2009, 1(1248):40-58.
- [2] Duenas-Gonzalez A, Zarba J J, Patel F, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage II B to IVA carcinoma of the cervix [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(13): 1678-1685.
- [3] 周甘平, 蔡静月, 黄政贵, 等. 癌症患者抑郁心境障碍对化疗药物不良反应发生的影响 [J]. *中国药物与临床*, 2009, 9(10): 916-917.
- [4] Roscoe J A, Morrow G R, Aapro M S, et al. Anticipatory nausea and vomiting [J]. *Support Care Cancer*, 2011, 19(10): 1533-1538.
- [5] 顾生旺, 张金荣, 刘欢, 等. 肝硬化行部分脾动脉栓塞术前常规量异丙嗪致锥体外系反应 1 例 [J]. *肝脏*, 2015, 20(8): 655-656.
- [6] Vinson D R. Diphenhydramine in the treatment of akathisia induced by prochlorperazine [J]. *J Emerg Med*, 2004, 26(3): 265-270.
- [7] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会. 肿瘤治疗相关呕吐防治指南 (2014 版) [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2014, 19(3): 263-273.
- [8] Mantovani G, Macciò A, Bianchi A, et al. Comparison of granisetron, ondansetron, and tropisetron in the prophylaxis of acute nausea and vomiting induced by cisplatin for the treatment of head and neck cancer: a randomized controlled trial [J]. *Cancer*, 1996, 77(5): 941-948.
- [9] 陈文举, 宋金森, 方惠娟, 等. 肿瘤化疗中止吐药物的合理应用 [J]. *中国药事*, 2013, 27(2): 209-214.
- [10] 黄鲁众, 张晓晔, 刘艳, 等. 阿瑞匹坦联合 5-HT₃ 受体拮抗剂和地塞米松预防化疗相关性恶心和呕吐的 meta 分析 [J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(15): 2198-2203.
- [11] Guitton J, Cohen S, Tranchand B, et al. Quantification of docetaxel and its main metabolites in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2005, 19(17):2419-2426.
- [12] Nygren P, Hande K, Petty K J, et al. Lack of effect of aprepitant on the pharmacokinetics of docetaxel in cancer patients[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2005, 55(6): 609-616.
- [13] Navari R M, Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting[J]. *N Engl J Med*, 2016,374(14):1356-1367.

(上接 79 页)

- [5] Chan A, Isbister G K, Kirkpatrick C M J, et al. Drug-induced QT prolongation and torsades de pointes: evaluation of a QT nomogram[J]. *QJM-Int J Med*, 2007, 100(10): 609-615.
- [6] Antonelli D, Atar S, Freedberg N A, et al. Torsade de pointes in patients on chronic amiodarone treatment: contributing factors and drug interactions[J]. *Isr Med Assoc J*, 2005, 7(3):163-165.
- [7] 白彩珍, 庄洁, 韩容. 致 QT 间期延长的药物及预防措施 [J]. *药品评价*, 2012, 9(35): 11-13.
- [8] 张筠, 王芳, 李成建. 莫西沙星所致心律失常文献概述 [J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2015, 21(2): 115.
- [9] Noel G J, Natarajan J, Chien S, et al. Effects of three fluoroquinolones on QT interval in healthy adults after single doses[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, 73(4):292-303.
- [10] Frothingham R. Rates of torsades de pointes associated with ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin[J]. *Pharmacotherapy*, 2001, 21(12): 1468-1472.