

胺碘酮、伊布利特序贯治疗新发持续性房颤及其对跨壁复极异质性的影响

李俊桥, 申红梅, 郭磊, 杨贵宝, 袁俊强

(信阳市中心医院心内科一病区, 河南省信阳市 464000)

[关键词] 心房颤动; 持续性; 伊布利特; 胺碘酮; 跨壁复极异质性; 室性心律失常

[摘要] **目的** 探讨胺碘酮、伊布利特序贯治疗新发持续性房颤(PAF)及其对跨壁复极异质性的影响。**方法** 选取76例新发PAF患者,随机分为伊布利特组(38例)和序贯组(38例)。伊布利特组患者应用伊布利特1 mg(或0.01 mg/kg)稀释后匀速注射10 min,如果失败,相隔10 min后再以同样的剂量及方法二次给药;序贯组患者先用胺碘酮150 mg稀释后匀速注射10 min,如果失败,相隔10 min后再用伊布利特1 mg(或0.01 mg/kg)稀释后匀速注射10 min。比较两组患者二次用药后24 h内的房颤转复成功率、室性心律失常发生率,检测用药前及用药结束即刻、用药后30 min、1 h、3 h、4 h QT间期和Tpeak-end/QT间期比值的变化。**结果** 在第1次注药后,伊布利特的房颤转复成功率高于胺碘酮($P<0.05$);二次注药合计,两组的房颤转复成功率比较差异无统计学意义($P>0.05$);在转复成功患者中,序贯组伊布利特个体用药量显著小于伊布利特组($P<0.01$);用药结束即刻及用药后30 min伊布利特组患者的Tpeak-end/QT均高于序贯组(均 $P<0.01$);伊布利特组患者的Tpeak-end/QT于用药结束即刻开始显著升高($P<0.05$),至用药后1 h恢复至用药前水平($P>0.05$);序贯组患者的Tpeak-end/QT用药后各个时间点与用药前比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 伊布利特房颤转复率高于胺碘酮,但单用伊布利特后跨壁复极异质性(Tpeak-end/QT)增加;先用一次胺碘酮后再用一次伊布利特,与二次单用伊布利特相比,房颤转复成功率相当,跨壁复极异质性(Tpeak-end/QT)没有增加,并有降低室性心律失常发生率的趋势。

[中图分类号] R541.75

[文献标识码] A

Effects of amiodarone and ibutilide sequential treatment on efficacy and transmural dispersion of repolarization in cardioversion of new persistent atrial fibrillation

LI Junqiao, SHEN Hongmei, GUO Lei, YANG Guibao, YUAN Junqiang

(The First Ward, Department of Cardiology, Xinyang Central Hospital, Xinyang, Henan 464000, China)

[KEY WORDS] atrial fibrillation; persistent; ibutilide; amiodarone; transmural dispersion of repolarization; ventricular arrhythmia

[ABSTRACT] **Aim** To study the effects of first using amiodarone and then using ibutilide on efficacy and transmural dispersion of repolarization in cardioversion of new(7 d ~ 90 d) persistent atrial fibrillation(PAF). **Methods** 76 patients of new PAF were randomly divided into two groups: ibutilide group (38 cases) and sequential group (38 cases). Patients(38 cases) in the ibutilide group were treated with ibutilide intravenous injection, initial dose 1 mg(or 0.01 mg/kg), slow injection after dilution; amiodarone group(50 cases) were treated with amiodarone intravenous injection on conversion, initial dose 150 mg, diluted uniform injection for 10 min. If it failed, the same dose and method were used for the second time at intervals of 10 min; Patients(38 cases) in the sequential group were first diluted with amiodarone at 150 mg and then injected with it at a constant rate for 10 min. If it failed, 1 mg (or 0.01 mg/kg) of ibutilide was used to dilute the solution and then inject at a constant rate for 10 min. The success rate of atrial fibrillation recovery within 24 h after second administration, the incidence of ventricular arrhythmia were compared between two groups, changes in the ratios of QT interval and Tpeak-end/QT interval ratio (30 min, 1 h, 3 h, 4 h) were detected. **Results** After the first injection, the success rate of atrial fibrillation was higher than that of amiodarone($P<0.05$); Total reinjection, comparison of the success rate of PAF reversion between the two groups ($P>0.05$), showed no significant difference. In patients with

successful outcome, the dosages of ibutilide individuals in the sequential group were significantly lower than that in the ibutilide group ($P < 0.01$); Tpeak-end/QT in the ibutilide group was higher than that in the sequential group immediately after medication and 30 min after medication ($P < 0.01$); The tpeak-end/QT of the ibutilide group was significantly increased immediately after the end of the treatment ($P < 0.05$), after 1 h of administration, the drug returned to the level before administration ($P > 0.05$); Comparison of each time point after administration and before administration showed that there was no statistically significant difference of the Tpeak-end/QT in the sequential group ($P > 0.05$). **Conclusion** The atrial fibrillation conversion rate of ibutilide was higher than that of amiodarone, however, the transmural dispersion of repolarization (Tpeak-end/QT) increased after ibutilide alone; for first using amiodarone and then using ibutilide, compared to the single usage of ibutilide for twice, the success rate of atrial fibrillation is comparable, the transmural dispersion of repolarization (Tpeak-end/QT) do not increase, there is a tendency to reduce the incidence of ventricular arrhythmia.

近年来多项临床研究表明新型Ⅲ类抗心律失常药伊布利特转复新发的持续性心房颤动 (persistent atrial fibrillation, PAF) 和心房扑动起效迅速、转复率高, 疗效优于其他抗心律失常药如普鲁卡因胺、索他洛尔和胺碘酮, 仅次于电复律, 因此获得广泛认可^[1]。伊布利特于 1996 年被美国 FDA 批准为转复新发 PAF 和心房扑动的一线药物^[2]。然而临床应用中发现伊布利特具有致心律失常作用, 能延长 QT 间期, 增加跨室壁复极离散 (transmural dispersion of repolarization, TDR), 从而增加尖端扭转型室速 (torsade de pointes, Tdp) 的潜在风险^[3]。如何扬长避短, 药物联合成为研究方向, 但重叠或序贯联合治疗的安全性限制了其临床应用。原则上讲, 伊布利特不应与延长 QT 间期的抗心律失常药联合应用。张煜等^[4]动物实验表明, 给予新西兰大白兔口服胺碘酮后再用伊布利特, 可减少 TDR, 从而减少伊布利特单独应用时诱发的室性心律失常。刘慧慧等^[5]临床研究显示, 口服胺碘酮联合伊布利特转复房扑、房颤成功率高于单一用药, 并可预防其复发, 联用并不增加不良反应发生率。本文旨在探讨静脉注射胺碘酮后再用伊布利特, 对于 PAF 患者的疗效、安全性及 Tpeak-end/QT 有何影响, 从而为先用胺碘酮后再用伊布利特的序贯联合应用提供循证学依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月至 2018 年 7 月在本院住院的新发 PAF 患者 76 例。按照分层区组随机化原则分为伊布利特组和序贯组各 38 例。本研究经过本院医学伦理委员会批准。

入选标准: (1) 年龄 18 ~ 75 岁; (2) 心电图诊断心房颤动, 发作时间超过 7 d 不能自行转复, 最长不

超过 90 d; (3) 心室率 ≥ 60 次/min, QTc < 440 ms; (4) 血流动力学稳定, 收缩压 90 ~ 180 mmHg, 舒张压 60 ~ 110 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa); (5) 血清钾 > 4.0 mmol/L, 血清镁 > 0.8 mmol/L; (6) 心功能 NYHA 分级 I 或 II 级; (7) 经食管彩超未发现左心房内血栓形成; (8) 已经有效抗凝将国际标准化比值 (INR) 调节至 2 ~ 3; (9) 未使用或已停用 I、III 类抗心律失常药物 5 个半衰期以上; (10) 患者签署知情同意书。

排除标准: (1) 曾经行普罗帕酮、胺碘酮、伊布利特治疗失败, 电复律失败, 或房颤射频消融术后复发; (2) 有 Tdp 病史; (3) 急性心肌梗死、急性冠脉综合征、接受临时或永久心脏起搏器治疗、II 度或 II 度以上房室传导阻滞、病态窦房结综合征; (4) 合并恶性肿瘤、严重的肝肾功能不全、甲状腺功能异常、电解质紊乱、慢性阻塞性肺病、呼吸衰竭; (5) 对伊布利特或胺碘酮药物过敏或有禁忌、妊娠及哺乳期妇女。

1.2 治疗方法

1.2.1 准备工作及基础治疗 两组患者均静卧床休息, 持续心电监护, 建立静脉通路。用药前均检测血清钾、镁, 如果不达标 (血清钾 > 4.0 mmol/L, 血清镁 > 0.8 mmol/L), 静脉滴注门冬氨酸钾镁, 直至达到上述标准。转复前按常规进行立即全身肝素化或华法林抗凝 3 周入组。事先必须备好除颤仪、临时起搏器和心肺复苏抢救药品, 在用药过程中随时准备紧急电除颤及临时心脏起搏。

1.2.2 伊布利特组 应用富马酸伊布利特注射液 (1 mg/10 mL, 浙江九旭药业有限公司生产, 国药准字 H20090242), 对于体质量超过 60 kg 患者, 首次剂量 1 mg 加生理盐水 20 mL 稀释, 经微量电子泵匀速静脉注射 10 min。注药过程中或注药完毕观察心电监护 10 min, 一旦转为窦性心律, 立即停药; 如果转复未成功, 且 QTc 间期 < 550 ms, 间隔 10 min 后

再以相同剂量及方法二次给药。对于体质量不足 60 kg 患者,首次剂量及二次剂量均为 0.01 mg/kg。二次给药后无论转复成败,均不再给药。

1.2.3 序贯组 先给予盐酸胺碘酮注射液(赛诺菲杭州制药有限公司,国药准字 J20130036),对于体质量超过 50 kg 患者,用量 150 mg 加 5% 葡萄糖溶液 20 mL 稀释,经微量电子泵匀速静脉注射 10 min。对于体质量不足 50 kg 患者,用量为 3 mg/kg。注药过程中或注药完毕观察心电监护 10 min,一旦转为窦性心律,立即停药;如果转复未成功,且 QTc 间期 < 550 ms,间隔 10 min 后给予富马酸伊布利特注射液(同伊布利特组),对于体质量超过 60 kg 患者,剂量 1 mg 加生理盐水 20 mL 稀释,经微量电子泵匀速静脉注射 10 min。对于体质量不足 60 kg 患者,用量为 0.01 mg/kg。注药过程中或注药完毕观察心电监护 10 min,一旦转为窦性心律,立即停药。二次给药后无论转复成败,均不再给药。二次给药后 24 h 仍未转复窦性心律患者应用体外同步直流电复律。

1.2.4 停药指征 在静脉注射药物转复的过程中出现下列任一情况应及时终止用药:已转复为窦性心律;QTc 间期 ≥ 550 ms;低血压(收缩压 < 90 mmHg);快速室性心律失常;心室率 < 50 次/min;Ⅱ度或Ⅱ度以上房室传导阻滞、束支传导阻滞;出现其他严重的药物不良反应。

1.3 观察指标及方法

1.3.1 基本指标 两组患者均经食管彩超未发现左心房内血栓形成,均于用药前及用药后 24 h 检测血常规、肝肾功能、甲状腺功能、血糖、血脂、心肌酶、电解质。记录两组患者转复成功率、转复成功时所用伊布利特药量及药物的不良反应。

1.3.2 QT 间期和 Tpeak-end/QT 间期 分别于注药前及注药结束即刻、注药后 0.5、1、3、4 h 记录患者在静息状态下的标准 12 导联同步心电图(纸速 25 mm/s,振幅 10 mm/mV),由两位电生理医师在同一份心电图上分别测量 QT 间期和 T 波顶点至 T 波终点 Tpeak-end 的距离。选取 V4 ~ V6 导联内 Tpeak-end 值最大导联作为数据分析 TDR 的相关导联,之后 QT 间期、Tpeak-Tend 间期测量均采用该导联。若 V4 ~ V6 导联的 T 波波幅 < 0.1 mV 或 T 波中含有巨大的 U 波,要取Ⅱ导联的 T 波作分析。取基线平稳的一段进行测量,每个指标均在同一导联连续测量 3 个心搏,取 3 个值的平均值。(1)QT 间期测量:自 QRS 起点到 T 波终点,T 波终点取 T 波下降支与等电位线的交点。若 T 波后有 U 波,取 T 波和 U 波交界的最低点为界,排除双向 T 波和双峰 T

波(两峰间距 > 150 ms)。校正 QT 间期(QTc)采用 Bazett 公式计算得出。(2)Tpeak-end 测量:自 T 波顶点到 T 波终点。T 波顶点为正向直立 T 波的最高顶峰垂直与等电位线上缘的交点,倒置 T 波的最低谷峰垂直与等电位线下缘的交点。若 ST-T 波融合或 ST 呈弓背样抬高,取基线水平移动后与融合波的切点作为 T 波顶点。T 波终点认定同 QT 间期测量。用测得的 Tpeak-end 值除以 QT 值,即得 Tpeak-end/QT。每个测量数据均由两位医师共同完成。若数据不一致取其平均值。若两者测量数据差距 > 10 ms 时,交给第 3 位电生理医师判定。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,正态分布方差齐的组间计量资料采用 *t* 检验,偏态计量资料采用非参数 Mann-Whitney U 检验;两组患者不同时间点重复测量数据的比较采用重复测量方差分析,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料的比较

两组患者的性别、年龄、体质指数、原发病、房颤持续时间、左心房内径、心室率、血压、糖化血红蛋白、血清钾、血清镁及合并用药等方面比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性(表 1)。

2.2 两组患者房颤转复及伊布利特用量的比较

二次注药后 24 h 统计,伊布利特组 38 例中转复窦性心律 27 例(71.1%),其中 9 例在第 1 次注射伊布利特后转复,18 例在第 2 次注射伊布利特后转复;序贯组 38 例中转复窦性心律 26 例(68.4%),其中 2 例在第 1 次注射胺碘酮后转复,24 例在第 2 次注射伊布利特后转复。在第 1 次注药后,伊布利特组的房颤转复成功率高于序贯组($P < 0.05$),即伊布利特的房颤转复成功率高于胺碘酮;二次注药合计,两组的房颤转复成功率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。在转复成功患者中,序贯组伊布利特个体用量显著小于伊布利特组($P < 0.01$)(表 2)。

2.3 不良反应

二次注药后 24 h 统计,伊布利特组 38 例中出现窦性心动过缓 1 例,房室传导阻滞 2 例,室性早搏 3 例,单形性室性心动过速 1 例,Tdp 1 例,共 8 例(21.1%);序贯组 38 例中窦性心动过缓 1 例,一过性窦房阻滞 1 例,房室传导阻滞 2 例,低血压 1 例,共 5

例(13.2%)。序贯组的心律失常发生率略低于伊布利特组,但差异无统计学意义($\chi^2 = 0.835, P = 0.361$)。伊布利特组二次注药后出现的 Tdp 1 例,经体外同步直流电复律 200 J 后 1 次成功转为窦性心律。

表 1. 两组患者一般资料的比较

Table 1. Comparison of general information between two groups

项目	伊布利特组 (n=38)	序贯组 (n=38)	χ^2/t	P
男/女(例)	23/15	25/13	0.226	0.643
年龄(岁)	53.8±11.6	53.3±13.3	0.184	0.855
体质指数(kg/m ²)	22.1±2.2	22.6±2.4	-0.921	0.360
原发病(例)				
冠心病	20	18	0.474	0.491
高血压	14	17	0.490	0.484
心脏瓣膜病	4	3	Fisher	1.000
房颤持续时间(d)	41.3±17.0	45.1±16.0	-1.043	0.300
左心房内径(mm)	38.5±3.6	37.8±3.5	0.934	0.353
心室率(次/分)	103.0±16.8	107.4±17.9	-1.098	0.276
收缩压(mmHg)	134.2±12.6	130.3±10.7	1.453	0.150
舒张压(mmHg)	86.9±9.6	85.5±14.7	0.498	0.620
糖化血红蛋白(%)	6.05±0.88	6.10±0.78	-0.290	0.772
血清钾(mmol/L)	4.80±0.46	4.79±0.37	0.138	0.891
血清镁(mmol/L)	0.90±0.05	0.88±0.06	1.409	0.163
谷丙转氨酶(U/L)	26.9±9.0	24.4±7.2	1.339	0.185
谷草转氨酶(U/L)	35.3±10.5	32.3±9.8	1.316	0.192
血尿素(mmol/L)	4.7±1.7	5.0±1.6	-0.946	0.347
血肌酐(μmol/L)	89.5±27.2	90.2±19.3	-0.115	0.909
复律前抗凝用药(例)				
华法林 3 周	31	28	0.682	0.409
全身肝素化	7	10	0.682	0.409
合并不同用药(例)				
ARB	12	10	0.256	0.613
ACEI	10	13	0.561	0.454
CCB	8	6	0.350	0.554
β受体阻滞剂	20	17	0.474	0.491
氢氯噻嗪	6	4	0.461	0.497
螺内酯	5	6	0.106	0.744
胰岛素	4	5	Fisher	1.000

注: Fisher-Fisher 精确检验。

表 2. 两组患者房颤转复情况及伊布利特用量的比较

Table 2. Comparison of atrial fibrillation conversion and ibutilide dosage between two groups

分组(n)	第 1 次注药 [例(%)]	第 2 次注药 [例(%)]	二次合计 [例(%)]	伊布利特 个体用量 (mg)
伊布利特组(38)	9(23.7)	18(47.4)	27(71.1)	1.59±0.08
序贯组(38)	2(5.3) ^a	24(63.2)	26(68.4)	0.91±0.07 ^b

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与伊布利特组比较。

2.4 QT 间期与 Tpeak-end/QT 间期

2.4.1 组间比较 用药前两组患者的 QT 间期与 Tpeak-end/QT 间期比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。用药后两组患者重复测量的 QT 间期总体比较差异无统计学意义($P > 0.05$);用药后两组患者各个时间点的 QT 间期比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。用药后两组患者重复测量的 Tpeak-end/QT 总体比较差异无统计学意义($P > 0.05$);用药结束即刻及用药后 30 min 伊布利特组患者的 Tpeak-end/QT 均高于序贯组(均 $P < 0.01$),其余各个时间点两组患者的 Tpeak-end/QT 比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.4.2 组内比较 伊布利特组患者的 QT 间期于用药结束即刻开始显著延长($P < 0.05$),至用药后 2 h 恢复至用药前水平($P > 0.05$);序贯组患者的 QT 间期于用药后 30 min 开始显著延长($P < 0.05$),至用药后 1 h 恢复至用药前水平($P > 0.05$)。伊布利特组患者的 Tpeak-end/QT 于用药结束即刻开始显著升高($P < 0.05$),至用药后 1 h 恢复至用药前水平($P > 0.05$);序贯组患者的 Tpeak-end/QT 用药后各个时间点与用药前比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 3。

3 讨论

整体心室肌复极表现出一定异质性,称为 TDR,其发生于 3 层心室肌细胞生物电活动非同步性造成的时间先后和电位差异^[6]。3 层心室肌细胞(心外膜层、中层 M 细胞、心内膜层)具有不同电生理特性,在复极周期中,心外膜心肌复极最早、完成复极最快、复极时间最短;心内膜其次;中层 M 细胞复极最晚、完成复极最慢、复极时间最长。3 层心肌复极不均一性在慢频率时容易引起跨室壁心肌复极和不期期离散,导致 TDR 增大,易导致折返形成,诱发室性心律失常。体表心电图相对应的 T 波顶点显示心外膜复极结束,T 波终点代表中层 M 细胞复极结束。Tpeak-end 间期的形成源于 M 细胞与心内、外膜层心室肌细胞之间存在的电位差,是目前唯一可以间接反映 TDR 的量化指标^[7],而 Tpeak-end/QT 排除了心率和 QT 变异性的影响,更能敏感地预测室性心律失常的发生^[8]。

本文结果显示,序贯组患者的 Tpeak-end/QT 用药后各个时间点与用药前比较无显著差异,而伊布利特组患者的 Tpeak-end/QT 于用药结束即刻开始升高,至用药后 1 h 恢复至用药前水平。用药结束

表 3. 两组患者各时间点 QT 间期与 Tpeak-end/QT 间期的比较

Table 3. Comparison of QT interval and Tpeak-end/QT interval at each time point between two groups

分组	n	注药前	注药结束即刻	注药后 30 min	注药后 1 h	注药后 2 h	注药后 4 h
QT 间期(ms)							
伊布利特组	38	378.2±75.3	429.8±89.5 ^c	464.6±101.3 ^d	427.4±86.9 ^c	397.1±90.2	374.7±99.8
序贯组	38	402.3±86.3	428.0±95.3	446.1±82.6 ^c	429.2±87.5	414.1±84.7	387.4±79.2
Tpeak-end/QT							
伊布利特组	38	0.19±0.07	0.22±0.06 ^c	0.23±0.06 ^d	0.20±0.07	0.18±0.05	0.18±0.06
序贯组	38	0.17±0.07	0.18±0.06 ^b	0.18±0.04 ^b	0.19±0.08	0.19±0.05	0.19±0.07

b 为 $P<0.01$; 与注药前相比, c 为 $P<0.05$, d 为 $P<0.01$, 与伊布利特组相比。

即刻及用药后 30 min 伊布利特组患者的 Tpeak-end/QT 均高于序贯组, 由此推断, 这段时间内伊布利特组诱发室性心律失常的风险要大于序贯组。本文观察到伊布利特组有 5 例患者诱发了室性心律失常: 3 例室性早搏, 1 例单形性室性心动过速, 1 例 Tdp, 均发生在用药结束至在用药后 30 min 内; 序贯组在用药后 30 min 内未发生室性心律失常。但本文的结果仅显示序贯组的心律失常发生率略低于伊布利特组, 差异无统计学意义, 可能是因为本文观察的样本量较小有关。同时说明伊布利特和胺碘酮联合应用是安全的, 联合应用并没有增加不良反应, 并有减少室性心律失常的作用机制及趋势。

本研究发现两组患者注药后均存在 QT 间期延长, 但伊布利特组患者的 QT 间期于用药结束即刻开始延长, 至用药后 2 h 方恢复至用药前水平; 序贯组患者的 QT 间期于用药后 30 min 方开始延长, 至用药后 1 h 即恢复至用药前水平。序贯组患者的 QT 间期延长较伊布利特组出现的迟, 恢复的早, 持续时间短。可能是与序贯组所用的两种药物用量较小有关。在第 1 次注药后, 单用伊布利特的房颤转复成功率高于单用胺碘酮, 这与同行的研究结果一致^[9]。二次注药合计, 两组的房颤转复率比较无显著差异, 说明先用一次胺碘酮后再用一次伊布利特, 与二次应用伊布利特相比, 房颤转复成功率相当。在转复成功患者中, 序贯组伊布利特个体用量显著小于伊布利特组, 结合上面两组房颤转复疗效近似, 说明胺碘酮和伊布利特联合应用可能存在协同作用, 从而减少了伊布利特用量, 相应也减少了伊布利特的不良反应。

伊布利特与胺碘酮均属于 III 类抗心律失常的药物, 均能够抑制复极时延迟 K^+ 外向电流 (IK)。但二者还有不同的作用机制: (1) 胺碘酮为多通道阻断剂, 同时兼有 I、II、IV 类抗心律失常药物的电

生理作用, 除了对 K^+ 通道的阻滞, 还能对 Na^+ 、 Ca^{2+} 通道及 α 、 β 受体阻滞, 胺碘酮对 β 受体的阻滞作用也可能有助于减少房颤的发生^[10]; 伊布利特属于新型 III 类抗心律失常药, 不但能够抑制复极时延迟 IK, 还能够促进平台期缓慢内向 Na^+ 内流及平台期内向 Ca^{2+} 内流, 从而延长心肌动作电位时间 (action potential duration, APD) 和有效不应期 (effective refractory period, ERP), 其中后两条是其独特的作用机制^[11]。但增加 APD 后会增加平台期 Ca^{2+} 内流, 引起细胞内 Ca 超载, 易诱发早期后除极 (early after depolarization, EAD) 和 R on T 的室性早搏, 是导致 Tdp 的重要触发因素^[12]; 而胺碘酮能通过抑制 L-型 Ca 通道而抑制后除极引起的触发活动^[13]。(2) 基础研究研究证实, 在人体左心室跨壁各层心肌细胞中, IKr 电流密度分布无明显差异, 而 IKs 电流密度分布明显不均, 中层 M 细胞的 IKs 显著小于内膜、外膜层心肌^[14]; 其次, 动作电位 2 相主要由缓慢 Na^+ 内流形成, 中层 M 细胞的缓慢 Na^+ 内流失活缓慢且电流量大, 引起中层 2 相平台期及相应动作电位时程明显长于心内膜和心外膜^[15]。这种 IKs 电流分布及传导差异是形成左心室 TDR 的主要机制之一, 因此左心室 TDR 大小主要取决于 IKs/IKr 值的变化, IKs/IKr 值增加, TDR 则相应增大^[16]。伊布利特与胺碘酮在抑制复极时 IK 方面二者阻滞的通道靶点不同: 伊布利特抑制 IK 电流的快成分 IKr, 伊布利特阻滞 IKr 之后, IKs/IKr 值增大, TDR 增大, 导致 Tpeak-end 延长, Tpeak-end/QT 增大, Tdp 风险增加^[17], 尤其是在心室率较慢和心电图出现较长 QT 间期时更容易发生 Tdp^[18]; 而胺碘酮抑制 IK 电流的慢成分 IKs, 胺碘酮阻滞 IKs 之后, IKs/IKr 值减小, 尽管 QT 延长, 但 TDR 反而变小, Tpeak-end/QT 不会增大, Tdp 风险并不增加^[19]。(3) IKs 在快心率时较慢心率时密度更大, 导致胺碘酮阻滞 IKs 的效

应呈现频率依赖性^[20],因而胺碘酮引起 Tdp 风险较小(<1%)。

综上所述,先用胺碘酮后再用伊布利特静脉注射,与二次注射伊布利特相比,转复房颤疗效相当,但避免了伊布利特导致的跨壁复极异质性(Tpeak-end/QT)增加,降低了 Tdp 风险,减少了伊布利特用量,二者序贯联用可能存在协同作用。鉴于本文观察样本量较小,没有观察到两组患者不良反应发生率的差异。建议加大样本含量进一步探讨,以求得更为科学的循证学依据。

[参考文献]

- [1] Smith TA. It may come as no shock: cardioversion of atrial fibrillation/atrial flutter with ibutilide: answers to the January 2018 journal club questions[J]. *Ann Emerg Med*, 2018, 71(6): 788-792.
- [2] Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) [J]. *Europace*, 2006, 8(9): 651-745.
- [3] Vinson DR, Lugovskaya N, Warton EM, et al. Ibutilide effectiveness and safety in the cardioversion of atrial fibrillation and flutter in the community emergency department [J]. *Ann Emerg Med*, 2018, 71(1): 96-108.
- [4] 张煜,徐涛,廖德宁,等.胺碘酮应用后再使用伊布利特的室性心动过速发生情况及机制探讨[J].暨南大学学报(自然科学与医学版),2014,35(2):152-156.
- [5] 刘慧慧,李小明.伊布利特联合胺碘酮治疗心房扑动/心房颤动的疗效观察[J].中国药物与临床,2014,14(3):287-289.
- [6] Nafakhi H, Al-Mosawi AA, Alareedh M, et al. Index of cardiac electrophysiological balance and transmural dispersion of the repolarization index relationships with pericardial fat volume and coronary calcification[J]. *Biomark Med*, 2018, 12(4): 321-328.
- [7] Tse G, Gong M, Wong WT, et al. The Tpeak-Tend interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14(8): 1131-1137.
- [8] Mugnai G, Benfari G, Fede A, et al. Tpeak-to-Tend/QT is an independent predictor of early ventricular arrhythmias and arrhythmic death in anterior ST elevation myocardial infarction patients[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2016, 5(6): 473-480.
- [9] 冯泽瑞,王志敏,陈保增,等.伊布利特在房性心律失常中的临床应用[J].中华老年心脑血管病杂志,2018,20(6):593-595.
- [10] Lupercio F, Romero J, Peltzer B, et al. Efficacy and safety outcomes of direct oral anticoagulants and amiodarone in patients with atrial fibrillation [J]. *Am J Med*, 2018, 131(5): 573. e1-573. e8.
- [11] Bhargava K. Role of ibutilide in atrial fibrillation [J]. *J Assoc Physicians India*, 2016, 64(8): 27-30.
- [12] 孙彬,孙琦,商庆辉.伊布利特致尖端扭转型室性心动过速的文献分析[J].中国药师,2018,21(2):328-330.
- [13] Kamali A, Sanatkar A, Sharifi M, et al. Evaluation of amiodarone versus metoprolol in treating atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting[J]. *Interv Med Appl Sci*, 2017, 9(2): 51-55.
- [14] Kang C, Badiceanu A, Brennan JA, et al. β -adrenergic stimulation augments transmural dispersion of repolarization via modulation of delayed rectifier currents IKs and IKr in the human ventricle [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15922.
- [15] Tse G. Both transmural dispersion of repolarization and of refractoriness are poor predictors of arrhythmogenicity: a role for iCEB (QT/QRS)? [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2016, 13(9): 813-814.
- [16] Marill KA, Dorsey P, Holmes A, et al. Is myocardial repolarization duration associated with repolarization heterogeneity? [J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2018, 23(3): e12519.
- [17] Singh SM, d'Avila A, Kim YH, et al. The modified stepwise ablation guided by low-dose ibutilide in chronic atrial fibrillation trial (the MAGIC-AF study) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(20): 1614-1621.
- [18] 曾芝俊.富马酸伊布利特群体药代动力学和药效学研究[D].北京:北京协和医学院中国医学科学院,2017:1-80.
- [19] Shenthur J, Rachaiah JM, Pillai V, et al. Incidence of drug-induced torsades de pointes with intravenous amiodarone [J]. *Indian Heart J*, 2017, 69(6): 707-713.
- [20] Sato S, Zamami Y, Imai T, et al. Meta-analysis of the efficacies of amiodarone and nifekalant in shock-resistant ventricular fibrillation and pulseless ventricular tachycardia [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 12683.

(此文编辑 朱雯霞)