

伊布利特对人心脏正常传导系统及房室旁道的电生理作用

赵 亮,廖德宁*,张家友,赵 学,顾兴建,赵 伟,吴宗贵

(第二军医大学长征医院心内科,上海 200003)

[摘要] **目的:**观察新型Ⅲ类抗心律失常药物伊布利特对人心脏正常传导系统及房室旁道的电生理作用,评价其应用于电生理检查及射频消融的安全性。**方法:**21例经电生理检查证实为房室折返性心动过速患者,静脉注射伊布利特1 mg,比较用药前、用药后即刻、15 min、30 min时P-A间期、A-H间期、H-V间期、QRS时限、QT间期、右室起搏下QT间期、右心房不应期、右心室不应期、房室结不应期、房室结文氏点、旁道前传及逆传不应期。**结果:**与用药前相比,用药后P-A间期、A-H间期、H-V间期、QRS时限均无明显变化($P>0.05$),QTc间期、右室起搏下QT间期、右房不应期、右室不应期、房室结文氏点均明显延长($P<0.05$);与用药前相比,用药后旁道前传及逆传不应期明显延长($P<0.05$),无一例出现前传或逆传功能丧失;无尖端扭转性室速及其他不良反应发生。**结论:**伊布利特对心脏正常传导系统的传导性无明显影响;常规剂量伊布利特能够延长旁道不应期但不阻断旁道传导功能,不影响对房室旁道的标测和消融;将其用于房室折返性心动过速患者未发生不良反应。

[关键词] 伊布利特;心脏传导系统;房室旁道;导管消融术;电生理学技术,心脏

[中图分类号] R 540.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2007)08-0859-04

Electrophysiological effects of ibutilide on normal cardiac conduction system and accessory pathways

ZHAO Liang, LIAO De-ning*, ZHANG Jia-you, ZHAO Xue, GU Xing-jian, ZHAO Wei, WU Zong-gui (Department of Cardiology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

[ABSTRACT] **Objective:** To observe the electrophysiological effects of ibutilide on the normal cardiac conduction system and accessory pathways (AP) of patients with accessory pathways mediated reentrant tachycardia (AVRT) and to assess the safety of ibutilide in electrophysiology study (EPS) and radiofrequency catheter ablation (RFCA). **Methods:** Twenty-one patients with AVRT undergoing EPS received intravenous ibutilide (1 mg). Electrophysiological parameters, including P-A interval, A-H interval, H-V interval, QRS complex width, QT interval, paced QT interval, right atrial effective refractory period (RA ERP), right ventricular ERP (RV ERP), atrioventricular node ERP (AVN ERP), AVN block cycle length (AVN BCL), antegrade AP ERP and retrograde AP ERP, were observed before and instantly, 15 min, and 30 min after injection of ibutilide. **Results:** There was no statistical difference in the P-A interval, A-H interval, H-V interval and QRS complex width before and after ibutilide injection ($P>0.05$). After injection of ibutilide, the QTc, QT intervals, the RA ERP, RV ERP, and AVN BCL were all significantly prolonged ($P<0.05$). The antegrade and retrograde ERP of AP were also increased ($P<0.05$), with no loss of antegrade and retrograde function of AP. All patients underwent successful ablation and Torsade de pointes (TdP) and no other adverse effects were noticed. **Conclusion:** Ibutilide has no effect on the conductivity of normal cardiac conduction system. Routine dosage of ibutilide can prolong ERP of AP but does not block the conductivity, with no influence on electrophysiology study and radiofrequency catheter ablation. Ibutilide has no adverse effect on patients with AVRT.

[KEY WORDS] ibutilide; heart conduction system; accessory pathways; catheter ablation; electrophysiologic techniques, cardiac

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2007, 28(8): 859-862]

在电生理检查 (electrophysiology study, EPS) 和射频消融术 (radiofrequency catheter ablation, RFCA) 中,由于导管的机械刺激以及为诱发心动过速程序性刺激时常会导致房颤的发生,从而对旁道 (accessory pathway, AP) 无法进行准确的标测和消融。伊布利特自 1996 年应用于临床以来,国外就其对房颤和房扑的转复作了多方面的研究。与其他药物相比,伊布利特以其起效快、转复成功率高、致心律失常作用和对血流动力学影响小等优势逐渐被认可^[1-2]。如伊布利特这些优势应用于电生理检查

时房颤的转复,则可为手术节省大量时间、减少不必要的电复律。但国内外就伊布利特对旁道电生理作用的研究相对较少,其对旁道电生理特性的影响是否会使得旁道难以标测或影响标测的准确性,导致消融失败,尚不明确。本研究对 21 例经电生理检查证实为房室折返性心动过速患者注射伊布利特,观察其对人心脏正常传导系统及房室旁道系统电生理的

[作者简介] 赵 亮,硕士. E-mail: twosock@hotmail.com

* Corresponding author. E-mail: y3590140@sohu.com

影响,探讨将其应用于电生理检查及房颤转复的可行性及安全性。

1 资料和方法

1.1 药品与主要仪器 富马酸伊布利特注射液 1 mg/10 ml(北京红惠生物制药股份有限公司,1 mg/支,批号 030408),MENNENEMS4.2 多导电生理记录仪(美国美联公司),Cordis 电生理检查导管、消融导管(美国强生公司)。

1.2 病例选择 选择 2006 年 1 月至 2006 年 8 月经 EPS 证实为房室折返性心动过速(atrial-ventricular reentrant tachycardia,AVRT)的患者 21 例,男 13 例,女 8 例,年龄 20~70(45±25)岁,合并高血压病 2 例;心动过速病史 2~20 年;其中左侧旁道 20 例,右侧旁道 1 例。所有患者均知情同意并签署知情同意书。

排除标准:严重的器质性心血管病,包括未控制的重度高血压[SBP≥180 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或(和)DBP≥105 mmHg]、不稳定性心绞痛、急性心肌梗死、高度房室传导阻滞、未行起搏治疗的病态窦房结综合征、窦性心动过缓、尖端扭转性室性心动过速病史、胸片提示双肺严重淤血、心力衰竭 NYHA≥Ⅲ级或左心室射血分数<35%、栓塞病史者、血流动力学不稳定(SBP<90 mmHg)、4 周内应用Ⅲ类抗心律失常药物、I 类抗心律失常药物 5 个半衰期内、严重的慢性阻塞性肺病和哮喘或其病史者;未控制的甲状腺性疾病、电解质紊乱、严重肝肾功能不全、有药物过敏史者、妊娠和哺乳期妇女、拒绝签署知情同意书者。

1.3 方法 所有入选患者术前禁食,停用各种抗心律失常药物至少 5 个半衰期,描记 12 导联心电图。术中 3 根电生理检查导管分别置于高位冠状静脉窦、希氏束和右室心尖部。EPS 证实为 AVRT 后,静脉注射伊布利特,均以 0.9%氯化钠注射液稀释至 20 ml,给药时间为 10 min。分别在用药前、用药后即刻、15 min、30 min,在窦性心律和程序刺激下行电生理检查。用药后 4 h 内禁用延长 QT 间期的药物,包括Ⅲ类抗心律失常药物、抗组胺药(H₁受体阻滞剂)、三环或四环类抗抑郁药物。给药过程中发生严重心律失常,包括快速室性心律失常、束支传导阻滞、房室传导阻滞等有可能威胁患者的安全时;药

后心电图 QRS 时限较前延长>50%或 QTc>0.6 s 者;药后血液动力学不稳定(SBP<90 mmHg)者;出现药物过敏反应者;发生其他 EPS 和 RFCA 并发症者;以上情况均立即终止给药及电生理检查。

1.4 电生理观察指标 P-A 间期、A-H 间期、H-V 间期、QRS 波时限、QT 间期、右室起搏下 QT 间期(S₁S₁=500 ms)、右房不应期(RA ERP)、右室不应期(RV ERP)、房室结前传不应期(AVN ERP)、房室结文氏点(AVN BCL)、旁道前传不应期(antegrade AP ERP)、旁道逆传不应期(retrograde AP ERP)。

1.5 统计学处理 数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以 SPSS 10.0 软件处理, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,用药前及用药后组间比较采用方差分析,用药后各组间比较采用 LSD-*t* 检验。

2 结果

2.1 一般情况 术中 2 例诱发短阵房颤,分别持续 2.4 s 和 10.0 s 后自行终止;1 例诱发房颤持续 30 min 后,再次给予伊布利特 1 mg 后转复成功。无 1 例发生尖端扭转性室速(Torsade de pointes,Tdp),其他心脏及心脏外不良反应术中及术后也均未发生。21 例患者经门诊随访 1~2 个月后,均无 AVRT 复发及房颤发作,无其他心血管并发症发生。

2.2 用药前、后人正常心脏传导系统电生理指标的变化 与用药前相比,用药后的 P-A 间期、A-H 间期、H-V 间期、QRS 波时限差异无显著差异;QTc 间期及右室起搏下 QT 间期明显延长($P < 0.01$);AVN ERP 有延长趋势,但无显著差异;AVN BCL 明显延长($P < 0.05$);RA ERP 及 RV ERP 明显延长($P < 0.01$)。用药后各时间点(即刻、15 min、30 min)间比较:P-A 间期、A-H 间期、H-V 间期、QRS 波时限,差异均无统计学意义;用药后即刻 QTc 间期、右室起搏下 QT 间期、AVN BCL、RA ERP、RV ERP 与用药后 30 min 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 1。

2.3 用药前、后人房室旁道系统电生理指标的变化 与用药前相比,用药后 antegrade AP ERP($P < 0.05$)、retrograde AP ERP($P < 0.01$)均显著延长,而用药后各时间点二者无显著差异(表 2)。

表1 用药前后人正常心脏传导系统电生理指标的变化

Tab 1 Comparison of electrophysiological data of conduction system before and after intravenous administration of ibutilide
($n=21, \bar{x} \pm s$)

Index	Pre-treated	Time after administration		
		0 min	15 min	30 min
P-A	29.73±12.25	28.63±9.57	27.90±7.54	29.18±8.30
A-H	79.91±21.62	82.27±22.24	86.30±19.53	83.45±21.58
H-V	34.64±11.62	33.90±8.83	33.40±8.67	35.10±9.53
QRS	93.91±19.98	91.81±20.83	99.20±22.37	94.91±21.26
QTc	424.27±28.87	505.10±68.52**	503.32±75.53**	485.12±60.53**
QT (paced)	355.09±23.39	419.63±36.21**	405.50±33.31**	396.45±38.11**
AVN ERP	266.36±57.49	281.91±49.28	284.00±50.15	271.82±59.29
AVN BCL	306.45±78.72	355.00±65.02*	345.71±70.20*	330.00±46.59*
RA ERP	229.09±28.09	265.45±33.57**	261.05±32.85**	254.55±39.58**
RV ERP	222.72±20.04	260.00±17.32**	259.00±16.63**	250.00±17.88**

AVN ERP: atrioventricular node ERP; AVN BCL: AVN block cycle length; RA ERP: right atrial effective refractory period; RV ERP: right ventricular ERP. * $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs Pre-treated

表2 用药前后人房室旁道不应期的变化

Tab 2 Comparison of AP ERP before and after intravenous administration of ibutilide

($n=21, \bar{x} \pm s$)

Index	Pre-treated	Time after administration		
		0 min	15 min	30 min
Antegrade AP ERP	274.33±11.54	333.33±30.55*	331.00±26.45*	320.00±10.00*
Retrograde AP ERP	240.91±27.00	303.73±50.81**	300.00±43.46**	299.18±43.08**

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs Pre-treated

3 讨论

本研究中应用的转复房颤的药物伊布利特是一种新型的Ⅲ类抗心律失常药物,其主要作用的离子通道为:抑制复极时 K^+ 外向电流;促进平台期缓慢内向 Na^+ 内流^[1];促进平台期内向 Ca^{2+} 内流^[2]。国外研究^[3]显示伊布利特转复房颤的成功率可达到30%~50%,转复平均时间为3~70(19±15)min。近80%患者多在治疗后40min内转复至窦性心律,表现出起效快、转复成功率高的特点。Glatter等^[4]研究表明伊布利特可延长AVN BCL、RA ERP、RV ERP和QTc间期,并可用于终止AP参与的房颤。但因伊布利特在国内正在进行二期临床试验,尚未有大规模应用,转复房颤的临床经验及对传导系统及旁道电生理作用的研究较少。

3.1 伊布利特对心脏正常传导系统电生理特性的影响 在本实验中,静脉给予伊布利特后,用药后与用药前相比,P-A间期、A-H间期、H-V间期、QRS波群时限均无明显变化,表明伊布利特对心房内、房室结及心室内的传导性无明显影响。在伊布利特转

复房颤的多项研究中,转复房颤的时间平均为3~70(19±15)min,近80%患者多在治疗后30min内转复至窦性,本实验中亦显示RA ERP在用药后延长至最大值,30min后逐渐恢复,延长时间与文献报道体外转复房颤成功的时间基本一致。RV ERP的延长提示伊布利特对抑制室性心律失常也可能有作用。早期的动物实验^[5-6]已证实其能降低室性心动过速/心室颤动时的除颤阈值。Wood等^[7]对55例冠状动脉疾病患者的电生理研究发现,使用伊布利特后有44%的患者不能再次诱发出单形型室速,且QTc和心室肌ERP、单相APD均延长。Baskin等^[8]在离体白鼬心房室细胞实验中证实伊布利特增加RA ERP的作用比增加RV ERP作用更加明显(90%~110% vs 10%~20%),提示伊布利特终止房性心律失常可能比室性心律失常更为有效。本研究发现,在人体内给予伊布利特后,各时间点RA ERP和RV ERP延长值并无显著差异,与Baskin等^[8]的研究不同,提示伊布利特对人RA ERP和RV ERP作用强度可能相近。

本研究中伊布利特对AVN ERP和AVN BCL

影响表现为相互矛盾,AVN ERP 用药前后相比差异无统计学意义,而 AVN BCL 用药前后各组相比差异有统计学意义,亦与 Glatter 等^[4]的结果相矛盾。这可能由于实验中 AVN ERP \leq RA ERP,即 AVN ERP 未测量时已达 RA ERP,导致无法得到真实的 AVN ERP。上述情况出现在用药前 5 例,药后即刻 6 例,15 min 6 例、30 min 7 例,且同一病例在不同实验阶段既可出现真实 AVN ERP,亦可出现 AVN ERP \leq RA ERP 情况,导致数据无统计学意义,不能准确反映伊布利特对 AVN ERP 的影响。AVN BCL 因不受上述测量因素的影响,其统计学结果可认为较好反映了伊布利特对房室结的影响。

3.2 伊布利特对人心脏房室旁道电生理特性的影响 本研究中伊布利特使用后各时间点 antegrade AP ERP 和 retrograde AP ERP 均较用药前明显延长($P<0.05$),且无 1 例出现 AP 前传和(或)逆传功能丧失,从而导致无法标测或消融失败,显示 AP 作为参与心动过速形成的基本传导功能并未丧失,从而保证了标测和消融的成功。用药后有 3 例患者诱发房颤,2 例房颤历时较短,分别 2.4 s 和 10.0 s 后自行终止,显示给予伊布利特后对房颤的持续具有一定的抑制作用;另 1 例药后程序起搏时诱发房颤后持续 30 min,再次给予伊布利特 1 mg,15 min 后转复成功,转复后 AP 逆传功能存在,并成功消融。

3.3 伊布利特应用的安全性 伊布利特转复房颤、房扑过程中,最严重的不良事件是 Tdp,常发生于先天或获得性 QT 间期延长患者中,在器质性心脏病、血流动力学不稳定、血电解质紊乱的基础上更易发生,国外文献报道发生率 4.3%。绝大多数发生在静脉用药后 40 min 以内^[9]。本研究中 21 例患者给予伊布利特后,QTc 明显延长,并在电极导管机械刺激和心房、心室不同频率下程序起搏,Tdp 发生的危险度增加,但在静脉给药后观察的 30 min 内及术

后无 1 例发生 Tdp,可能与本研究排除了合并器质性心脏病、心衰和电解质紊乱病例,并以 R 波触发心室起搏等因素有关。

本研究为临床上进一步应用伊布利特奠定了基础,但仍有一些缺陷:(1) 样本量少,结果还待更大样本的进一步研究证实;(2) 国内伊布利特应用经验尚不多,未行伊布利特术中用药的量效关系及用药前后诱发房颤对比的实验;(3) QTc 间期与 RA ERP 的内在关系有待于基础研究来进一步阐明。

[参考文献]

- [1] Cropp J S, Antal E G, Talbert R L. Ibutilide: a new class III antiarrhythmic agent[J]. *Pharmacotherapy*,1997,17: 1-9.
- [2] Naccarelli G V, Lee K S, Gibson J K, et al. Electrophysiology and pharmacology of ibutilide[J]. *Am J Cardiol*,1996, 78 (8A): 12-16.
- [3] Murray K T. Ibutilide[J]. *Circulation*,1998,97: 493-497.
- [4] Glatter K A, Dorostkar P C, Yang Y, et al. Electrophysiological effects of ibutilide in patients with accessory pathways[J]. *Circulation*,2001,104: 1933-1939.
- [5] Wesley R C Jr, Farkhani F, Morgan D, et al. Ibutilide: enhanced defibrillation *via* plateau sodium current activation[J]. *Am J Physiol*,1993,264(4Pt2): H1269-1274.
- [6] Buchanan L V, Kabell G, Turcotte U M, et al. Effects of ibutilide on spontaneous and induced ventricular arrhythmias in 24-hour canine myocardial infarction: a comparative study with sotalol and encainide[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*,1992, 19: 256-263.
- [7] Wood M A, Stambler B S, Ellenbogen K A, et al. Suppression of inducible ventricular tachycardia by ibutilide in patients with coronary artery disease. Ibutilide Investigators[J]. *Am Heart J*,1998,135(6Pt1): 1048-1054.
- [8] Baskin E P, Lynch J J Jr. Differential atrial *versus* ventricular activities of class III potassium channel blockers[J]. *J Pharmacol Exp Ther*,1998,285: 135-142.
- [9] Kowey P R, VanderLugt J T, Luderer J R. Safety and risk/benefit analysis of ibutilide for acute conversion of atrial fibrillation/flutter[J]. *Am J Cardiol*,1996,78(8A): 46-52.

[收稿日期] 2007-03-10

[修回日期] 2007-07-02

[本文编辑] 贾泽军