

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.01169

伊布利特与胺碘酮转复冠状动脉旁路移植术后新发房颤的安全性及效能比较

韩庆奇, 郎希龙, 韩 林, 陆方林, 邹良建, 徐志云*

第二军医大学长海医院胸心外科, 上海 200433

[摘要] **目的** 比较伊布利特与胺碘酮在转复冠状动脉旁路移植术后新发房颤中的安全性与效能。**方法** 本研究是一项前瞻性随机单盲的临床试验, 共纳入 100 名满足入选标准的患者, 根据随机化原则分别静脉给予伊布利特(组 A)或胺碘酮(组 B)。给药方法如下: 对于组 A 患者, 10 min 内给予伊布利特 1 mg, 若成功转复则不再给药, 若未能转复则 10 min 后重复给药一次, 无论转复与否, 均不再给药。对于组 B 患者, 首先在 30 min 内, 按 5 mg/kg 的剂量给予负荷量, 在接下来的 24 h 内以 1 200 mg 维持给药, 无论转复与否, 24 h 后均不再给药。试验的第一终点是房颤的即时转复率和转复时间效应, 第二终点是术后 30 d 的房颤复发率。**结果** 试验期间, 两组均未发生严重不良反应。组 A 的房颤即时转复率高于组 B(82% vs 58%, $P < 0.01$), 而转复时间短于组 B(66 min vs 660 min, $P < 0.01$)。两组之间术后 30 d 的房颤复发率没有统计学差异(7.3% vs 6.9%, $P > 0.05$)。**结论** 伊布利特和胺碘酮均可安全应用于转复冠状动脉旁路移植术后的新发房颤, 相比较而言, 伊布利特效果更好, 速度更快, 效能更高。

[关键词] 伊布利特; 胺碘酮; 冠状动脉旁路移植术; 心房颤动; 转复

[中图分类号] R 654.33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)11-1169-05

Ibutilide and amiodarone in management of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a comparison of safety and efficacy

HAN Qing-qi, LANG Xi-long, HAN Lin, LU Fang-lin, ZOU Liang-jian, XU Zhi-yun*

Department of Cardiothoracic Surgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To compare the safety and efficacy of ibutilide and amiodarone in converting post-coronary artery bypass grafting (CABG) new-onset atrial fibrillation (AF) to sinus rhythm. **Methods** This study was a prospective, single-blinded, randomized clinical trial. Totally 100 patients who met the inclusion criteria were enrolled and were intravenously treated with ibutilide (group A) or amiodarone (group B). In group A, Ibutilide was administered at a dose of 1 mg in 10 min, which was repeated after an interval of another 10 min if the arrhythmia was not converted; ibutilide was not given anymore no matter the conversion was achieved or not. In group B, amiodarone was administered at a dose of 5 mg/kg for the first 30 min, followed by 1 200 mg in the next 24 h; amiodarone was not given anymore no matter the conversion was achieved or not. Immediate conversion rate, conversion time and post-operative recurrence rate within 30 days were compared between the two groups. **Results** No severe adverse reactions were observed in both groups. The immediate conversion rate of group A was significantly higher than that of group B (82% vs 58%, $P < 0.01$), and the conversion time was significantly shorter than that of group B (66 min vs 660 min, $P < 0.01$). The post-operative recurrence rates were not significantly different between the two groups within 30 days after operation (7.3% vs 6.9%, $P > 0.05$). **Conclusion** Ibutilide and amiodarone are both safe in converting post-CABG new-onset AF to sinus rhythm, and ibutilide is more effective, more rapid in functioning and with a higher efficacy.

[Key words] ibutilide; amiodarone; coronary artery bypass grafting; atrial fibrillation; conversion

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(11):1169-1173]

心房纤颤(atrial fibrillation, AF)是冠状动脉旁路移植(coronary artery bypass grafting, CABG)术

[收稿日期] 2010-08-14 **[接受日期]** 2010-10-25

[基金项目] 国家自然科学基金(30772157). Supported by National Natural Science Foundation of China (30772157).

[作者简介] 韩庆奇, 博士, 主治医师, 讲师. E-mail: handoctor@gmail.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81873417, E-mail: zhiyunx@hotmail.com

后最常见的心律失常并发症^[1]。与窦性心律相比, AF可增加 CABG 患者中远期病残率及病死率^[2]。胺碘酮是最经典,也是最常用的预防和治疗 CABG 术后 AF 的药物^[3]。伊布利特是一种新型的专门治疗新发房性心律失常(<90 d)的Ⅲ类抗心律失常药物,在控制和转复新发房性心律失常方面已显示出对胺碘酮明显的比较优势^[4]。但对于控制和转复 CABG 术后 AF,国内外尚未见伊布利特和胺碘酮随机化前瞻性的比较研究^[5]。

1 资料和方法

1.1 试验入选标准 (1)均为 CABG 术后 1 周内新发 AF;(2)术前无任何心律失常病史且 QT 间期<440 ms;(3)无胺碘酮和伊布利特禁忌证(如同类药物过敏史、甲状腺功能异常、房室传导阻滞、窦性心动过缓等);(4)均在中度低温体外循环下行单纯择期 CABG,全部选用自体大隐静脉和(或)左侧内乳动脉作为旁路移植术;(5)术后酸碱度及电解质均维持在正常范围,尤其血清钾保持在 4.0~5.5 mmol/L 范围内,血流动力学稳定(SBP>100 mmHg, PCWP<15 mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa, CI>2.5 L·min⁻¹·m⁻²);(6)除了持续深静脉微泵<5 μg·kg⁻¹·min⁻¹的多巴胺外,无其他强心药物支持;(7)术后需要植入 IABP、出现其他重要脏器功能不全或出现非 AF 心律失常者除外;(8)手术前同意签署入选试验的知情同意书。

1.2 试验设计与方法

1.2.1 随机化原则及给药方法 根据入选序号个位数奇偶性将入选者分成 2 组。个位数是奇数者构成组 A(伊布利特组),对于组 A 患者,10 min 内给予伊布利特(安徽丰原药业股份有限公司,规格:10 ml/1 mg,生产批号:090304)1 mg,若成功转复则不再给药,若未能转复则 10 min 后重复给药 1 次;个位数是偶数者构成组 B(胺碘酮组),对于组 B 患者,首先在 30 min 内,按 5 mg/kg 的剂量给予负荷量的胺碘酮(杭州赛诺菲圣德拉堡民生制药有限公司,规格:3 ml/150 mg,生产批号:1641),然后以 1 200 mg 维持给药 24 h,无论转复与否,24 h 后均不再给药。

1.2.2 试验时间及目标人数 试验从 2008 年 1 月 1 日开始,共计划入选符合试验标准的患者 100 例,达到目标试验人数后结束本研究。

1.2.3 试验终点及其定义 试验的第一终点是房颤的即时转复率和转复时间效应,第二终点是术后

30 d 的房颤复发率。即时转复率和转复时间效应定义为用药后 24 h 内成功转复为窦性心律的百分数和转复为窦性心律所需要的时间;术后 30 d 的房颤复发率定义为成功转复为窦性心律的患者术后 30 d 内再发房颤的百分数。

1.2.4 试验流程及应急预案 术后第 1 周内进行 24 h 不间断心电监测,若在此期间发生 AF 且满足入选标准,则按照入选序号进入组 A 或组 B,按照既定的给药方法给予伊布利特或胺碘酮予以复律,给药 24 h 后计算即时转复率和统计转复所需时间并进行差异显著性分析。术后 1 周至 30 d 期间以 24 h 动态心电图评价心律失常事件,第 30 天终止试验,计算术后 30 d 房颤复发率。对于在试验期间出现的任何不良事件,详细记录在案并按照相应医疗常规处理。

1.3 统计学处理 根据数据性质的不同,采用 *t* 检验和 χ^2 检验;转复率和转复率曲线的估计采用 Kaplan-Meier 法,两组曲线的比较采用 log-rank 检验。检验水平(α)为 0.05。

2 结果

2.1 试验基本情况及不良事件 2008 年 1 月至 2010 年 6 月,我科共完成体外循环下 CABG 手术 368 例,共 119 例患者术后发生 AF,术后 AF 的总发生率为 32.3%,其中有 100 名 AF 患者符合试验标准并入选本试验。两组患者相关临床指标比较见表 1,均无统计学差异。所有入选患者均顺利完成试验,无死亡,无试验期间提出异议或拒绝者,无因严重不良反应或不能耐受而中途退出者。不良反应发生情况:组 A 4 例(发生率 8%),组 B 4 例(发生率 8%),均为轻微胃肠道反应,经对症处理后缓解,均未发生低血压、窦性心动过缓、房室传导阻滞、室性心律失常等严重不良反应。

2.2 第一试验终点指标 组 A 共有 41 例患者在用药 24 h 内成功转复为窦性心律,即时转复率为 82%;组 B 共有 29 例患者在用药 24 h 内成功转复为窦性心律,即时转复率为 58%。两组之间即时转复率的比较差异有统计学意义($P<0.01$)。组 A 转复时间的中位数为 66 min(95%可信区间[60, 72]),组 B 转复时间的中位数为 660 min(95%可信区间[117, 1 203])。如图 1 所示,两组之间转复率时间曲线的比较有统计学差异($P<0.01$)。由图 1 可见,组 A 的即时转复率高于组 B;对于组 A 中成功

转复的患者而言,接近 50% 的患者在 1 h 之内转复,几乎全部患者均在 2 h 之内转复,仅有 1 例患者的转复时间超过 2 h(为 125 min);而对于组 B 中成功转复的患者而言,1 h 之内无一例转复,仅有 1 例患者

的转复时间短于 2 h(为 110 min),超过 50% 患者的转复时间长于 600 min,所有患者全部转复的时间超过 18.3 h。

表 1 两组患者相关临床指标比较

Tab 1 Comparison of patient clinical profiles between two groups

(N=50)

Index	Group A (ibutilide)	Group B (amiodarone)	P
Age (year)	62.3±7.7	63.4±6.9	>0.05
Sex (M:F)	36:14	33:17	>0.05
LVEF (%)	59.7±13.1	60.3±11.8	>0.05
Pre-operative use of β -blocker (n)	41	39	>0.05
Number of diseased vessels (n)	2.9±0.9	3.1±0.7	>0.05
Dimension of left atria d/mm	25.4±4.1	26.4±3.9	>0.05
ECC time t/min	108.7±34.6	117.5±30.4	>0.05
Perfusion volume V/ml	860±320	820±360	>0.05
Post-operative drainage volume V/ml	330±209	370±224	>0.05

LVEF: Left ventricular ejection fraction; ECC: Extracorporeal circulation

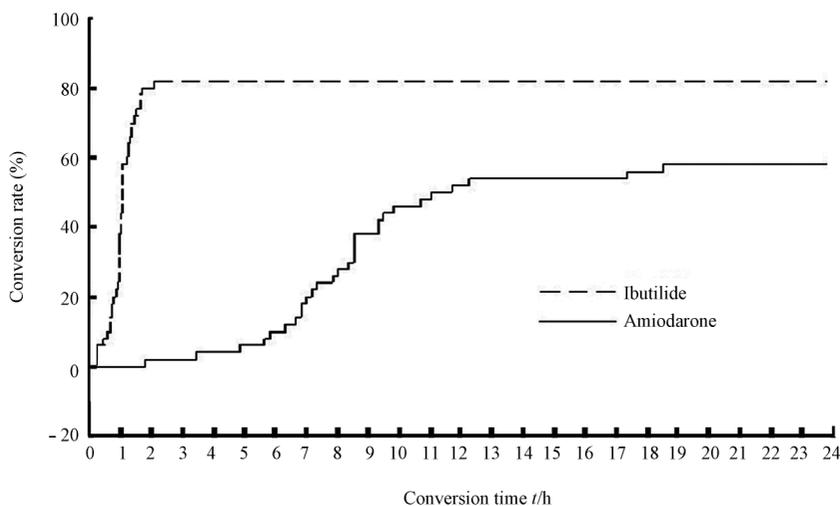


图 1 两种药物效能比较的生存分析图

Fig 1 Comparison of efficacies of two drugs (survival analysis)

2.3 第二试验终点指标 在组 A 41 例成功转复为窦性心律的患者中,术后 30 d 内有 3 例患者再发 AF,术后 30 d 的房颤复发率为 7.3%;而在组 B 29 例成功转复为窦性心律的患者中,术后 30 d 内有 2 例患者再发 AF,术后 30 d 的房颤复发率为 6.9%。两组间比较,术后 30 d 的房颤复发率差异无统计学意义(7.3% vs 6.9%, $P>0.05$)。

3 讨论

AF 是 CABG 术后最常见的心律失常并发症,其发生率各家报道不一(5%~70%^[1]),最近多项大

规模前瞻性国际间多中心研究显示,CABG 术后 AF 发生率大约在 30% 左右^[1-2, 6]。本组患者的总体 AF 发生率为 32.3% (119/368),与之基本相符。AF 可以在 CABG 术后任何时段内(一般认为发生在术后 1 个月内者为手术并发症),绝大多数(超过 95%)发生在术后 1 周以内,高峰期出现在术后 2~4 d^[2]。故本研究的试验设计主要针对术后 1 周之内发生的 AF,对于超过术后 1 周时间内发生的 AF 则不在本研究范围之内。CABG 术后 AF 的确切发病机制目前尚不清楚,推测可能是多种因素共同作用的结果。但其心脏电生理改变与非术后性 AF 是一致的,均

是由于心房肌不应期离散度增加而形成的多源性连续折返^[2]。既往人们曾一度认为 CABG 术后 AF 是一个“良性”并发症,无需特别关注,对中远期预后也不会产生太大的不良影响^[1-2]。但随着临床研究的深入,人们逐步认识到 CABG 术后 AF 是一个非常严重的并发症,有时甚至是致命性的^[2],研究发现,与窦性心律患者相比,CABG 术后 AF 患者中远期病死率显著增加(上升 9.7%),而且 AF 患者术后中风、慢性肾功能衰竭、慢性心力衰竭、心肌梗死、恶性室性心律失常发生率和永久起搏器植入率均远远高于窦性心律患者^[1-2]。因此,如何预防和治疗 CABG 术后 AF 就显得至关重要。如果要进行有效预防,则必须弄清楚其易感因素。众多学者通过大量的临床观察和研究,总结出一些 CABG 术后发生 AF 的易感因素,但除了高龄(>60 岁)得到公认以外,其他如性别(男性易感)、左房增大、AF 既往史、高血压、糖尿病、COPD、地高辛应用史、肥胖等易感因素都存在异议^[1-2]。因此,就目前情况而言,有效预防还难以做到。当下处理 CABG 术后 AF 的焦点集中在发生 AF 后如何迅速高效的转复为窦性心律。虽然抗心律失常治疗的方法和技术日新月异,使得处理 AF 的治疗策略不断拓展和优化,但药物转复治疗仍然是抗心律失常治疗的主导和基石。

胺碘酮是最经典,也是最常用的预防和治理 CABG 术后 AF 的药物^[3,7]。胺碘酮是一个相对比较古老的抗心律失常药物,其在预防和治理 CABG 术后 AF 方面的安全性和有效性已经得到公认^[8-9]。胺碘酮属于Ⅲ类抗心律失常药物,主要延长心肌动作电位时限和有效不应期,减慢心率和传导速度。其药理作用为非选择性阻滞钾通道,以阻滞延迟整流钾电流,延长 2 相平台期和动作电位时限^[10]。在临床应用,人们发现,胺碘酮存在转复速度慢,效能低等不足,而且存在诸多使用禁忌证和心外副作用。伊布利特是 1996 年获美国 FDA 批准的用于快速转复房性心律失常的新型Ⅲ类抗心律失常药物,与其他Ⅲ类抗心律失常药物一样,其基本细胞电生理作用为抑制快速激活的延迟整流性钾通道,抑制复极时 K^+ 外向电流,延长动作电位时程和有效不应期。同时伊布利特又具有与其他Ⅲ类抗心律失常药物不同的独特的电生理特点:在平台期促进缓慢 Na^+ 和 Ca^{2+} 内流,这使其转复房性心律失常的作用得到加强^[4]。国内外多个临床对照试验显示:伊布利特转复房性心律失常的成功率要高于其他一些传统抗心律失常药,如普罗帕酮、胺碘酮等^[11-15]。伊布利特最主要的不良反应是诱发多形性室性心动过

速,少数可发生尖端扭转型室速,多见于合并有心肌肥厚、心室扩大、心功能减退、心动过缓、基础 QT 间期长、血清钾及血清镁低等情况时^[12,14-15]。鉴于伊布利特的优良特性,在 2006 年 ACC/AHA/ESC 房颤治疗指南中,伊布利特作为转复房颤的一线药物被推荐使用(Ⅰ类, A 级),对于术后发生房颤的情况,伊布利特也可以作为药物复律的首选(Ⅱa 类, B 级)^[7]。目前,国内外尚未见有关伊布利特与胺碘酮控制和转复 CABG 术后 AF 的前瞻性随机化对照研究。由于药品进口限制等原因,2007 年伊布利特始在中国上市,我们在 2007 年底开始本研究的试验设计,2008 年初开始进行临床试验。

无论伊布利特还是胺碘酮,均属于Ⅲ类抗心律失常药物,其基本作用原理都是延长动作电位时程,在心电图上则表现为 QT 间期延长。如本研究结果所示,无论伊布利特组还是胺碘酮组,QT 间期均显著延长,但延长时间并没有显著性差异。那么又如何解释本研究中所观察到的伊布利特的高效能呢?这应该从药物和 AF 的电生理基础来着手分析:伊布利特和胺碘酮均能抑制复极时的外向钾电流,但除此之外,伊布利特还能促进平台期缓慢内向钠电流和钙电流^[4](胺碘酮则没有这一作用),而这能够显著降低心房肌不应期的离散度,从而大大减少多源性连续折返的形成,促成 AF 向窦性心律转复。

药物转复 CABG 术后 AF 首先要考虑药物安全性,因为 95% 以上的 CABG 术后 AF 发生在术后 1 周之内,此时患者仍处于围术期,心脏电生理活动及血流动力学仍不十分稳定,如果转复药物存在明显的心脏副作用,则有可能造成严重的不良后果,从本研究的过程和结果来看,伊布利特和胺碘酮均未发生严重不良反应,应该说均可以安全的应用于转复 CABG 术后的新发 AF 的治疗;其次要考虑药物的有效性,如果有效,最为理想的是复律速度快、效能高,而复发率低。从本研究的结果来看,伊布利特和胺碘酮均能有效转复 CABG 术后的新发 AF,而伊布利特的效果更好、速度更快、效能更高。从复发率的角度考察则二者没有显著性差异,这说明对于 CABG 术后新发 AF,伊布利特应该列为首选,这和 ACC/AHA/ESC 指南的推荐^[7]是一致的。

本研究的主要缺点是这是一个单中心单盲小样本量临床试验,可能会对结果的观察和解释产生偏差,其主要原因是伊布利特与胺碘酮自身药理学和药代学特点和静脉给药方法的不同,临床上难以做到双盲。此外对本研究的结果不宜做扩大化的解释,本研究入选标准已经将那些心功能差或心衰

患者排除在外,对于这类患者,应用伊布利特要特别小心,已经有研究^[16]显示这类患者有可能发生严重的心血管不良事件。如果要得出确定性的临床结论,则需要大规模多中心前瞻性随机双盲试验研究。

[参考文献]

- [1] Kaireviciute D, Aidielis A, Lip G Y. Atrial fibrillation following cardiac surgery: clinical features and preventative strategies [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30:410-425.
- [2] Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51:793-801.
- [3] American College of Chest Physicians. American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery [J]. *Chest*, 2005, 128(2 Suppl):1S-64S.
- [4] Doggrell S A, Hancox J C. Ibutilide—recent molecular insights and accumulating evidence for use in atrial flutter and fibrillation [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2005, 14:655-669.
- [5] Ho K M, Lewis J P. Prevention of atrial fibrillation in cardiac surgery: time to consider a multimodality pharmacological approach [J]. *Cardiovasc Ther*, 2010, 28:59-65.
- [6] Mathew J P, Fontes M L, Tudor I C, Ramsay J, Duke P, Mazer D C, et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery [J]. *JAMA*, 2004, 291:1720-1729.
- [7] Fuster V, Rydén L E, Cannom D S, Crijns H J, Curtis A B, Ellenbogen K A, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48:854-906.
- [8] 韩庆奇, 沈美芳, 徐志云, 张宝仁, 黄盛东, 邹良建, 等. 胺碘酮在预防冠状动脉旁路移植术后房颤中的作用研究 [J]. *第二军医大学学报*, 2006, 27:973-976.
Han Q Q, Shen M F, Xu Z Y, Zhang B R, Huang S D, Zhou L J,

- et al. Amiodarone in prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting [J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2006, 27:973-976.
- [9] Samuels L E, Holmes E C, Samuels F L. Selective use of amiodarone and early cardioversion for postoperative atrial fibrillation [J]. *Ann Thorac Surg*, 2005, 79:113-116.
- [10] Shinagawa K, Shiroshita-Takeshita A, Schram G, Nattel S. Effects of antiarrhythmic drugs on fibrillation in the remodeled atrium: insights into the mechanism of the superior efficacy of amiodarone [J]. *Circulation*, 2003, 107:1440-1446.
- [11] 吴 瑛, 蒋 文, 严晓伟, 胡大一, 刘晓惠, 贾三庆, 等. 静脉注射伊布利特转复心房颤动、心房扑动的中国多中心随机对照临床研究 [J]. *中国新药杂志*, 2010, 19:1137-1141.
- [12] 杨 敏, 廖德宁, 张家友, 顾兴建, 杜荣增, 赵 伟, 等. 伊布利特转复心房颤动/心房扑动的临床观察 [J]. *中华心律失常学杂志*, 2005, 9:291-294.
- [13] Zhang N, Guo J H, Zhang H C, Li X B, Zhang P, Xn Y. Comparison of intravenous ibutilide vs. propafenone for rapid termination of recent onset atrial fibrillation [J]. *Int J Clin Pract*, 2005, 59:1395-1400.
- [14] 李 飒, 周文燕, 段淑琴, 佟秋艳, 王与章, 王彦霞. 伊布利特与胺碘酮对新发房扑转复的疗效对比 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2010, 8:873-874.
- [15] Kafkas N V, Patsilina S P, Mertzanos G A, Papageorgiou K I, Chaveles J I, Dagadaki O K, et al. Conversion efficacy of intravenous ibutilide compared with intravenous amiodarone in patients with recent-onset atrial fibrillation and atrial flutter [J]. *Int J Cardiol*, 2007, 118:321-325.
- [16] Shrivastava R, Smith B, Caskey D, Reddy P. Atrial fibrillation after cardiac surgery: does prophylactic therapy decrease adverse outcomes associated with atrial fibrillation [J]. *J Intensive Care Med*, 2009, 24:18-25.

[本文编辑] 尹 茶

· 书 讯 ·

《儿童护理》已出版

本书由徐静主编,第二军医大学出版社出版,ISBN 978-7-5481-0106-2,16开,定价:37.00元。本书突出基础理论知识、基本思维方法、基本实践技能,理论知识适度,加强技术应用能力,适当反映学科的新进展。除传统的生长发育与健康评估,住院、营养障碍、消化、呼吸、循环、血液、泌尿、神经、内分泌、免疫、遗传、感染等疾病的护理以外,还在内容与国家执业护士资格认证考试相衔接,书中增加了红臀、呼吸衰竭、心跳呼吸骤停、猩红热的护理等内容章节。

本书适合医学高职、高专的护理及相关专业的学生使用,也可供临床医师、护士工作时参考。

本书由第二军医大学出版社出版发行科发行,全国各大书店均有销售。

通讯地址:上海市翔殷路 800 号,邮编:200433

邮购电话:021-65344595,65493093

<http://www.smmup.com>