

## • 研究报告 •

## 伊布利特致心律失常及安全性评价

陈超峰<sup>1</sup> 楚建民<sup>2</sup> 王靖<sup>2</sup> 郝素芳<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的:**探讨静脉应用伊布利特的安全性。**方法:**结合 2 例心房颤动射频消融术后患者于静脉推注伊布利特后出现的心律失常并复习相关文献。**结果:**伊布利特的最严重不良反应为多形性室性心动过速,尖端扭转型室性心动过速(TdP)为表现之一,发生率为 1%~8%,TdP 一般发生于用药 40 min 内。其防治措施如下:用药前电解质异常患者应纠正电解质;用药期间进行心电监测;女性患者较男性更易出现心律失常,应予以注意;一旦出现 TdP 应立即停药,给予电复律,同时给予药物异丙基肾上腺素、阿托品、钾镁及  $\beta$  受体阻滞剂。**结论:**伊布利特引起心室肌复极异常与早期后除极致触发活动有关。

**[关键词]** 心律失常;伊布利特;不良反应;安全性评价

**doi:**10.13201/j.issn.1001-1439.2017.11.022

**[中图分类号]** R541.7 **[文献标志码]** A

## Ibutilide-induced arrhythmias: safety evaluation

CHEN Chaofeng<sup>1</sup> CHU Jianmin<sup>2</sup> WANG Jing<sup>2</sup> HAO Sufang<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Cardiology, the Third People's Hospital of Xuzhou, Xuzhou, Jiangsu 221005 China; <sup>2</sup>Department of 56, Chinese Academy of Medical Sciences Fuwai Hospital, Beijing 100037, China)

Corresponding author: CHU Jianmin, E-mail:51362892@qq.com

**Abstract Objective:** To observe the safety of intravenous Ibutilide. **Method:** Two patients who underwent radiofrequency catheter ablation and given intravenous administration of Ibutilide were studied. Related documents were reviewed. **Result:** Ibutilide exhibited the most severe for polymorphic ventricular tachycardia, torsade de pointes (TdP) ventricular tachycardia as one manifestation of heart beat, and the incidence rate was about 1%~8%. The time to TdP onset was within 40 minutes after drug administration. The measures of prevention and treatment of ibutilide-induced arrhythmias were as follows: electrolyte abnormalities should be corrected before treatment start; ECG monitoring should be carried out during ibutilide treatment; Ibutilide-induced arrhythmias was liable to occur in women than men, and caution is needed when using ibutilide in women. If arrhythmias occurred, the drug should be withdrawn immediately. Electrical cardioversion, isoprenaline and atropin injections, potassium and magnesium supplements as well as beta blockers should be given. **Conclusion:** The mechanism of ibutilide-induced TdP may be related to the ventricular repolarization abnormalities and triggered activity after early defibrillation.

**Key words** arrhythmia; Ibutilide; adverse reactions; safety evaluation

伊布利特(ibutilide)为Ⅲ类抗心律失常药物,20世纪90年代初,被FDA批准为治疗心房颤动(房颤)和心房扑动的一线药物<sup>[1]</sup>,2011年发表的AHA/ACC/HRS房颤诊疗指南中,对于房颤的药物转复其被作为A级推荐使用<sup>[2]</sup>。与其他抗心律失常药物相比,其机制更为复杂,不但可以抑制复极时快钾通道的外向电流,也可以促进内向的慢钠电流及慢钙电流,后者是其独特的作用机制。国内已有少量对其不良反应的个案报道<sup>[3]</sup>,其最严重的不良反应表现为QT间期延长、尖端扭转型室性心动过速(TdP)和心室颤动。本文结合发生在中国医学科学院阜外医院的2例典型病例并复习相关文献,对伊布利特致心律失常及安全性评价做一简

要概述,从而为临床安全用药提供一定帮助。

## 1 病例报道

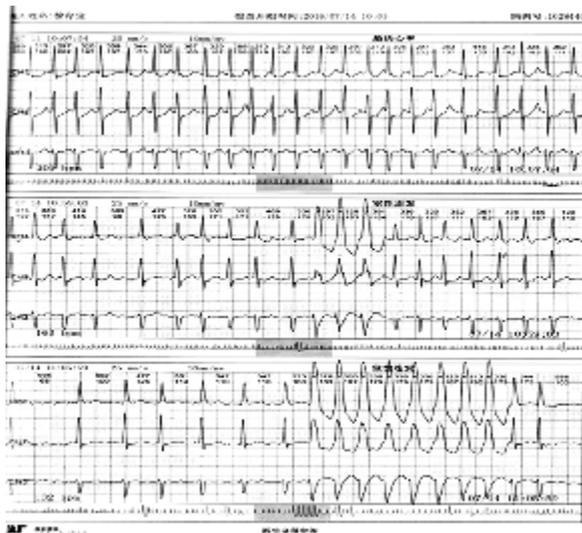
例1 男,49岁,体质量80 kg。于2016-07-13因胸闷、憋气3个月入院。入院动态心电图示房颤、频发室性异位搏动、短阵室性心动过速(室速),平均QTc为367 ms(图1),入院心电图示房颤,QTc为398 ms,心脏超声左房(LA)前后径45 mm,左室舒张末期前后径55 mm,左室射血分数(LVEF)42%,经食管心脏超声左房及左心耳内未探及血栓,冠状动脉造影前降支、回旋支、右冠状动脉少许斑块,未示明显狭窄病变,心脏磁共振(MRI)示左心室增大,室壁运动普遍减低,血钾4.38 mmol/L,既往无特殊疾病史。体检:T 36.5℃,P165次/min,R16次/min,BP108/87 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。诊断:扩张型心肌病、心律失常、持续性房颤心脏扩大、心功能Ⅱ级(NYHA

<sup>1</sup>江苏省徐州市第三人民医院心内科(江苏徐州,221005)

<sup>2</sup>中国医学科学院阜外医院56病区(北京,100037)

通信作者:楚建民,E-mail:51362892@qq.com

分级)。入院第7天给予心脏电生理检查+射频消融术,上台后心电监护示房颤,给予伊布利特1 mg,微量泵10 min泵入,泵入过程中患者无不适,心电监护可见单发、成对出现室性早搏、短阵TdP,QT间期逐渐延长至600 ms(图2),5 min后心电监护示再次出现TdP,伴阿-斯发作,予以双相非同步200J电复律1次,监护示恢复窦性心律,伴有频发室性早搏(图3),18 s后心电监护示再次出现TdP、阿-斯发作,再次予以双相非同步200J电复律一次,心电监护示恢复窦性心律,同时予以钾镁合剂应用,动态监测QTC最长652 ms,患者自觉症状明显缓解。继续完成房颤射频消融术,术后第2天复查心电图窦性心律,HR76次/min, QTC580 ms,患者无不适,未遗留不良反应,术后第3天心电图示窦性心律,HR77次/min, QTC480 ms,病情稳定出院。

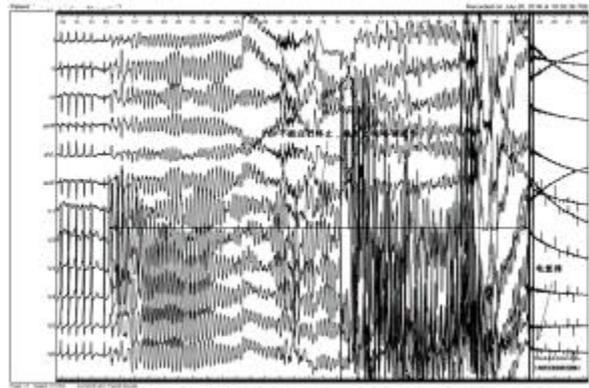


房颤、短阵室速,平均QTc为367ms。

图1 例1入院时动态心电图

Figure 1 ECG in case one

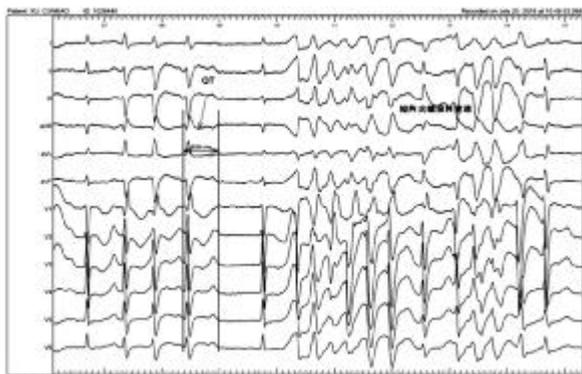
例2 女,62岁,体质量77 kg。于2016-07-17因胸闷心悸3年入院。入院心电图示房颤,心脏超声示LA前后径39 mm,左室舒张末期前后径50 mm, LVEF5%,经食管心脏超声左房及左心耳内未探及血栓,血钾5.18 mmol/L,既往无特殊疾病史。体检:T 36.4℃, P105次/min, R16次/min, BP128/81 mmHg。诊断:心律失常、持续性房颤。入院后第3天予以心脏电生理检查+射频消融术,上台后心电监护示房颤,行双侧环肺静脉隔离术后,心电监护示房颤,给予伊布利特1 mg,微量泵10 min泵入,泵入过程中患者无不适,伊布利特应用结束后7 min,心电监护示出现短阵TdP(图4),自行终止恢复窦性心律,心率36次/min,患者无不适,予以钾镁合剂应用,右心室起搏80次/min提高心率,动态监测QTC最长688 ms,整个过程患者未诉不适,无不良反应发生,术后第2天复查心电图示窦性心律,HR73次/min, QTC500 ms,患者无不适,术后第3天心电图示窦性心律,HR74次/min, QTC470 ms,病情稳定出院。



TdP不能自行终止,予以电复律。

图3 例1射频消融术5min后心电监护

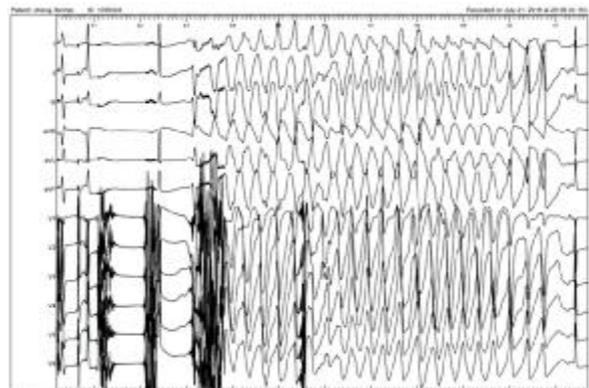
Figure 3 ECG after frequency ablation 5 min in case one



房颤,QT延长至608ms,并致短阵TdP自行终止。

图2 例1射频消融术上台后心电监护

Figure 2 ECG before frequency ablation in case one



患者出现短阵TdP,自行终止。

图4 例2射频消融术中心电监护

Figure 4 ECG in frequency ablation in case two

## 2 文献复习

### 2.1 伊布利特导致心律失常发生率

一项 Meta 分析显示<sup>[4]</sup>,在纳入 1 196 例患者 16 个临床研究,其中 543 例应用伊布利特治疗,其发生心律失常共 71 例。与普罗帕酮相比,伊布利特致心律失常发生率较常见(13.08% : 4.41%,  $P < 0.01$ )。其中短阵室速和频发室性期前收缩发生率较高,占 60.3%;窦性心动过缓占 34.2%;TdP 占 4.1%(多为非持续性),绝大多数心律失常发生在给药后 90 min 内。

另一项 Meta 分析显示<sup>[5]</sup>,在纳入 1 543 例患者 16 个临床试验中,应用伊布利特发生心律失常共 183 例,发生率为 11.8%。不良反应中最多的是多型性室速(polymorphic ventricular tachycardia, PVT),为 3.18%,多发生于静脉推注伊布利特后 40 min 之内。

Gowda 等<sup>[6]</sup>对 20 余篇伊布利特导致心律失常的相关文献进行了综述,在 1 720 例患者中使用伊布利特,58 例发生 TdP,发生率为 3.4%,其中女性为 5.6%,男性为 3%,男女性别比较有统计学意义。

### 2.2 伊布利特导致心律失常主要表现

Chiladakis 等<sup>[7]</sup>报道了 104 例心律平转复失败的患者应用伊布利特的经验,其中 1 例发生 2 次无症状的非持续性 TdP,1 例发生房室传导阻滞,其中 10 例(9.6%)发生短暂的心动过缓。Hongo 等<sup>[8]</sup>报告了 70 余例长期使用 IC 类抗心律失常药物的患者中应用伊布利特的经验,在给予伊布利特 2 mg 后,其中 2 例发生了 PVT,经予以多巴胺、钾镁合剂、异丙基肾上腺素以及电转复后缓解。Eidher 等<sup>[9]</sup>报告了 38 例急性单形性房性心动过速的患者应用伊布利特的经验,其中 3 例出现 TdP,其中 2 例需要电转复终止。Kafkas 等<sup>[10]</sup>报道了在新发房颤或心房扑动中应用伊布利特的前瞻性对照研究,伊布利特组有 3 例(3.8%)出现了 PVT,2 例电转复后终止;10 例(12.5%)出现单形性非持续性室速,而胺碘酮组仅 2 例。Hoyer 等<sup>[11]</sup>报道了 34 例患者中应用伊布利特的经验,其中 1 例发生了 TdP,另有 1 例出现了非持续性室速。应用伊布利特后导致的心律失常主要表现为非持续性或持续性 PVT、窦性停搏及窦性心动过缓等。窦性停搏、窦性心动过缓主要出现在窦房结功能障碍的患者中,多为一过性,无需特殊处理。最严重的心律失常为 TdP,其总发生率为 4.3%左右,大多数患者表现为非持续性 TdP,表现为持续性的 TdP 仅占总 TdP 发生率的 1.7%左右,仅约 0.8%需要电转复律。心动过缓、心力衰竭、低钾血症、女性、身材矮小、心室肌肥厚等是 TdP 发生的高危因素<sup>[12-13]</sup>。TdP 多数出现于给药后的 40 min 以内,60 min 后

发生率则明显下降,因此给药后早期监测显得非常必要(至少 4 h)。

### 2.3 发病机制

伊布利特的最严重不良反应为 TdP,其机制目前尚不完全清楚,可能机制与其延长心室肌复极、增加复极离散度及 2 相动作电位早期后除极(EAD)引起的触发活动等有一定的关系。EAD 是由 2 位相的  $\text{Na}^+$  和  $\text{Ca}^{2+}$  内流引起,进而引起触发活动,而跨室壁复极离散度的增加就可能形成功能性单向阻滞而导致折返,3 层心肌 EAD 的程度不同产生电流梯度,此电流梯度便产生 QRS 极性改变即 TdP<sup>[13-14]</sup>。

**2.3.1 伊布利特延长 QTC 间期及增加 QT 间期离散度的机制** 研究表明,伊布利特能延长 QTC 间期和增加 QT 间期离散度,呈剂量正相关,但其对 QRS 波时限以及房室传导的影响则相对较小<sup>[15]</sup>。延迟性整流钾电流( $\text{I}_{\text{Kr}}$ ),包括快速激活的延迟整流钾电流( $\text{I}_{\text{Kr}}$ )和缓慢激活的延迟整流钾电流( $\text{I}_{\text{Ks}}$ ); $\text{I}_{\text{Kr}}$  为 3 位相最重要的钾离子电流;而  $\text{I}_{\text{Ks}}$  是电流强度大,主要在 2、3 位相末期开放。伊布利特对  $\text{I}_{\text{Kr}}$  抑制作用明显,对  $\text{I}_{\text{Ks}}$  抑制作用相对较弱,使得动作电位的 3 位相延缓,延长 QTC 间期,而心室壁中间层(M)细胞的  $\text{I}_{\text{Ks}}$  只有心室壁外膜层细胞和内膜层细胞的一半,故阻滞  $\text{I}_{\text{Kr}}$  后,M 细胞的动作电位时程(APD)延长更明显,3 层心肌细胞 APD 不一致,造成 QT 间期离散度增加<sup>[14]</sup>。

**2.3.2 伊布利特引起 EAD 的机制** EAD 是复极 2、3 位相发生的震荡性后电位,当 EAD 达到除极阈电位的时候,则产生可以传播的 1 个或一连串快速的动作电位,从而导致快速的心律失常。钙离子内流是心肌细胞平台期的主要的离子流,伊布利特浓度依赖性地促进心室肌细胞 L 型钙电流( $\text{I}_{\text{Ca-L}}$ ),使动作电位 2 位相时程延长,所以 QTC 间期延长,因为  $\text{Ca}^{2+}$  在平台期内流增加,易造成钙离子负荷,易诱发 EAD。所以伊布利特在低浓度时为抗心律失常作用,而浓度过高时有致心律失常的作用<sup>[14]</sup>。

**2.3.3 伊布利特引起 TdP 的机制** 伊布利特致 TdP 的确切机制尚未完全清楚,心肌复极时  $\text{K}^+$  外流和  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  内流的相对速率决定复极时相平台期的时程。伊布利特为特异性  $\text{I}_{\text{Kr}}$  阻滞剂,浓度依赖性地抑制  $\text{I}_{\text{Kr}}$  电流,使得心肌细胞复极 3 位相延迟,同时伊布利特促进平台期缓慢的  $\text{Na}^+$  内流,从而导致心肌细胞动作电位 2 位相时程延长,伊布利特浓度依赖性促进心室肌细胞  $\text{I}_{\text{Ca-L}}$ ,使动作电位 2 位相时程延长,伊布利特对上述离子通道的以上作用导致心室复极延迟和心室复极离散度的增加,复极时间延长,如果此时除极随之发生,当除极电位落在复极的易损期时便会致室性心律失常,增

加 TdP 的可能性。另外 TdP 还与 EAD 有一定关系,伊布利特浓度依赖性促进心室肌细胞  $ICa-L$ ,致  $Ca^{2+}$  在平台期内流增加,容易使钙超负荷,易诱发 EAD,进而导致 TdP。临床及实验观察发现,伊布利特导致 TdP 与性别有一定关系,在所有出现 TdP 的患者中,女性患者约为男性患者数的 2 倍,因 TdP 发生女性患者的猝死率显著高于男性患者<sup>[15]</sup>。动物实验亦表明雌性动物好发 TdP,部分学者提出,TdP 是一种性别依赖性室速,其中女性为其独立危险因素之一。其机制可能与雌激素的直接作用、女(雌)性 QT 间期长、不同性别间复极储备力的差异等有一定关系。因此女性患者在应用伊布利特时应格外小心,剂量比男性患者要低<sup>[16]</sup>。

#### 2.4 伊布利特致心律失常的时间

健康受试者的试验表明<sup>[17]</sup>,健康人单次静脉注射不同剂量的伊布利特后,血药浓度下降很快,给药后 1h 下降到峰浓度的 10%左右,之后下降速度减慢,其半衰期为 8 h。

伊布利特引起的 TdP 多在静脉给药后 40 min 以内发生,2 h 以后发生者少见。与伊布利特在体内快速分布、半衰期短有关。因此临床给药过程中需要经过心电监护,及时发现、及时处理,以避免不良后果的发生。

#### 2.5 伊布利特致心律失常的防治及安全性评价

伊布利特导致 TdP 的防治方法:在应用伊布利特之前,排除电解质紊乱、血流动力学不稳定和曾发生过 TdP 的患者。病态窦房结综合征患者、QT 间期延长、左室射血分数明显下降、多形性室速的患者需慎用。应用过程中,心电监护是必不可少的,至少用药后 4 h,对于已经出现了 PVT 的患者再延长心电监护时间,如果 4 h 后 QT 间期仍未恢复至基线水平,也应该延长心电监护时间。对于 TdP 的治疗包括:消除诱因、停用药物、静脉注射异丙基肾上腺素和阿托品提高心率、电击复律、静脉补充钾镁剂、应用  $\beta$  受体阻滞剂等综合措施。总之,伊布利特的促心律失常作用发生在用药后初期,监测方便,如做到提前预防,及时处理,均可得到及时纠治,临床应用是安全的。

#### 参考文献

[1] 楚建民,张澍. 抗心律失常新药-Ibutilide[J]. 中华心律失常学杂志,2002,6(1):60-62.  
 [2] FUSTER V, RYDEN L E, CANNOM D S, et al. 2011 ACC/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57: 101-101.  
 [3] 刘美,褚松筠,王新刚. 伊布利特转复心房颤动致尖端

扭转型室性心动过速 1 例[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2013, 12(6): 462-463.  
 [4] 秦静,宋菲,马莉,等. 国产伊布利特治疗心房颤动和扑动的有效性及安全性系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(7): 770-776.  
 [5] 梁岩,高鑫,朱俊. Ibutilide 转复心房颤动的 Meta 分析[J]. 中国心脏起搏与电生理杂志, 2001, 15(6): 394-398.  
 [6] GOWDA R M, KHAN I A, PUNUKOLLU G, et al. Female preponderance in ibutilide-induced torsade de pointes[J]. Int J Cardiol, 2004, 95: 219-222.  
 [7] CHILADAKIS J A, KALOGEROPOULOS A, PAT-SOURAS N, et al. Ibutilide added to propafenone for the conversion of atrial fibrillation and atrial flutter[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 44: 859-863.  
 [8] HONGO R H, THEMISTOCLAKIS S, RAVIELE A, et al. Use of ibutilide in cardioversion of patients with atrial fibrillation or atrial flutter treated with class IC agents[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 44: 864-868.  
 [9] EIDHER U, FREIHOFF F, KALTENBRUNNER W, et al. Efficacy and safety of ibutilide for the conversion of monomorphic atrial tachycardia[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2006, 29: 358-362.  
 [10] KAFKAS N V, PATSILINAKOS S P, MERTZANOS G A, 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.  
 [11] HOYER A W, BALAJI S. The safety and efficacy of ibutilide in children and in patients with congenital heart disease[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2007, 30: 1003-1008.  
 [12] 蒋桔泉,丁世芳,陈志楠,等. 12 例尖端扭转性室性心动过速临床分析[J]. 临床心血管病杂志, 2011, 27(3): 180-181.  
 [13] 高永红,张存泰,阮磊,等. 伊布利特致尖端扭转性室性心动过速机制的研究[J]. 临床心血管病杂志, 2010, 26(5): 378-381.  
 [14] 向小峰,唐其柱,胡佑伦. 心肌 M 细胞及其在长 QT 综合征电生理机制中的研究进展[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2002, 16(1): 64-66.  
 [15] 阮燕菲,刘念,周强,等. 尖端扭转型室性心动过速性别差异的机制研究[J]. 中华心血管病杂志, 2003, 31(7): 502-502.  
 [16] LU H R, REMEYSEN P, SOMERS K, et al. Female gender is a risk factor for drug-induced long QT and cardiac arrhythmia in vivo rabbit model[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2001, 12: 538-545.  
 [17] 田蕾,蒋娟娟,黄一玲,等. 伊布利特注射液的中国人人体药动学[J]. 中国新药与临床杂志, 2006, 25(7): 531-534.