

伊布利特在转复导管消融术后持续性心房颤动中的应用以及对术后心房颤动复发的预测*

宋卫锋¹ 陈珂¹ 马继芳¹ 臧小彪¹ 王现青¹ 高传玉¹

[摘要] **目的:**观察伊布利特在转复导管消融术后持续性心房颤动(房颤)的有效性、安全性,以及复律成功与否对导管消融术后房颤复发的预测。**方法:**入选2014-08—2016-08在郑州大学人民医院接收导管射频消融术但术后未能转复窦性心律(窦律)的持续性房颤患者248例,其中男146例,女102例;平均年龄(63.9±7.2)岁。术中静脉推注伊布利特1 mg,若仍未转复,则再次给予1 mg。若仍未恢复窦律,则根据情况给予超速抑制或电复律。依据“2C3L”术式导管消融+伊布利特应用后是否恢复窦律将患者分为有效组和无效组。比较2组患者的临床资料的差异,观察伊布利特在转复导管消融术后持续性房颤中的有效性及安全性;随访24个月,观察2组患者房颤的早期及晚期复发率。统计复律成功与否对导管消融术后房颤复发的预测效果。**结果:**伊布利特转复导管消融术后持续性房颤的总成功率为72.1%,无严重不良事件发生。2组患者在房颤持续时间、左房内径、射血分数、BNP水平平均差异有统计学意义;在年龄、性别、合并疾病(高血压病、糖尿病、冠心病)等差异均无统计学意义。经“2C3L”术式导管消融+伊布利特应用后恢复窦律者的房颤早期复发及晚期复发率均较未恢复窦律者低。**结论:**伊布利特转复导管消融术后持续性房颤的成功率高、安全性良好,且伊布利特复律成功预示房颤导管消融术后早期、晚期复发均较低。

[关键词] 心房颤动;导管消融;伊布利特;复发

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.03.008

[中图分类号] R541.7 **[文献标志码]** A

The application of ibutilide in cardioversion of persistent atrial fibrillation after catheter ablation and the predictive value for the recurrence of atrial fibrillation

SONG Weifeng CHEN Ke MA Jifang ZANG Xiaobiao
WANG Xianqing GAO Chuanyu

(Department of Cardiovascular Medicine, Fuwaihua Central Vascular Disease Hospital, Zhengzhou, 450003, China)

Corresponding author: WANG Xianqing, E-mail: wxqing1212@139.com

Abstract Objective: The aim of the present study was to assess the efficacy and safety of ibutilide in cardioversion of persistent atrial fibrillation (AF) after catheter ablation and the predictive value for the recurrence of AF. **Method:** Two hundred and forty-eight patients [146 males and 102 females; mean age, (63.9±7.2) years] with persistent AF after catheter ablation were admitted to the People's Hospital of Zhengzhou University and were assigned to receive treatment with intravenous ibutilide (1 mg plus an additional 1 mg if required) from August 2014 to August 2016. The patients were divided into two groups (A group and B group) according to whether they could restore to sinus rhythm using ibutilide. The differences in clinical data between the two groups were compared. The efficacy and safety of ibutilide in persistent AF after catheter ablation were observed. **Result:** The overall success rate of ibutilide in the conversion of persistent AF was 72.1% and no serious adverse events occurred. There were significant differences in the duration of AF, left atrial diameter, EF value and BNP between the two groups. There was no significant difference in age, sex, concomitant diseases (hypertension, diabetes, coronary heart disease). The rate of early and long-term recurrence of AF in patients with recovery to sinus rhythm was lower than those without recovery to sinus rhythm after the use of ibutilide. **Conclusion:** Ibutilide has a high success rate and good safety in cardioversion of persistent AF after catheter ablation. Could predict the early and late recurrence after catheter ablation of AF. It was indicate that the early and late recurrence of AF were low after catheter ablation.

Key words atrial fibrillation; catheter ablation; ibutilide; recurrence

* 基金项目:河南省科技攻关项目(No.172102310065)

¹ 阜外华中心血管病医院心血管内科(郑州,450003)

通信作者:王现青, E-mail: wxqing1212@139.com

近年来,心房颤动(房颤)的导管消融无论是消融器械还是消融技术均取得了明显进步,越来越多的中心广泛开展对持续性房颤患者进行导管消融。但是,相当一部分持续性房颤并不能被导管消融终止,术中需要采用药物复律或者电复律等方式。伊布利特是临床上常用的Ⅲ类抗心律失常药物,起效迅速,常用于转复心房扑动(房扑)或新发房颤。临床上有关持续性房颤导管消融术中应用伊布利特复律的报道较少,本文旨在观察影响持续性心房颤动导管消融术中应用伊布利特复律的安全性及有效性,以及复律成功与否对导管消融术后房颤复发的预测作用。

1 对象与方法

1.1 对象

入选 2013-08—2015-08 在郑州大学人民医院行导管消融术但未能转复窦性心律(窦律)的持续性房颤患者 248 例,其中男 146 例,女 102 例;平均年龄(63.9 ± 7.2)岁。持续性房颤的定义为房颤持续时间 > 7 d,且通过药物转复未成功者。排除标准:①瓣膜病性房颤;②有抗凝禁忌或左心房血栓;③甲状腺机能亢进;④年龄 > 75 岁;⑤左房内径 > 50 mm;⑥房颤导管消融术中可转复窦律者。术后静脉推注伊布利特 1 mg(缓慢注射,时长 10 min),观察 10 min 若仍未转复则再次给予 1 mg,观察 30 min 若仍未恢复窦律,则根据情况给予超速抑制或电复律。依据“2C3L”术式导管消融+伊布利特应用后是否恢复窦律将患者分为有效组(179 例)和无效组(69 例)。

1.2 方法

1.2.1 术前准备 所有患者术前均停用抗心律失常药物 5 个半衰期,术前服用华法林抗凝者,入院后继续应用,监测 $INR < 2.0$;术前未进行抗凝治疗者,入院后给予达比加群酯 110 mg bid 口服,术前 12~24 h 停止服用。所有患者术前 1~2 d 均行经食道彩色超声或左房肺静脉 CTA 检查排除左房血栓。入院时常规查血常规、肝肾功能、电解质、B 型脑钠肽(BNP)、甲状腺功能、超声心动图等。所有患者术前均签署手术知情同意书。

1.2.2 射频消融 穿刺左股静脉,送入可调弯 10 极电极(DYNAMIC,美国 Bard 公司)至冠状静脉窦。穿刺右股静脉 2 次,分别送入 2 极电极至右室心尖部,送入 SwartzL1 长鞘(St. Jude Medical Inc.)后行房间隔穿刺。穿刺成功后,立即按照 100 U/kg 静脉给予普通肝素抗凝,之后根据激活的凝血酶原时间(ACT)抗凝,ACT 目标值为 250~350 s。在 Carto-3 三维电解剖标测系统指导下应用盐水灌注导管(NaviStar Thermocool TM)构建左心房三维解剖模型。

导管消融策略:采用经“2C3L”术式,首先行环

双肺静脉前庭线性消融,消融终点为消融线路完整相连,消融线上记录不到心房电位。随后继续行左房顶部线、二尖瓣峡部线、三尖瓣峡部线性消融,直至消融线完整。

1.2.3 伊布利特的应用 将富马酸伊布利特注射液(10 ml/mg)生理盐水稀释至 20 ml 后于 10 min 内缓慢静脉推注(静推),静推过程中若患者转为窦律,则停止推注。静推后观察 10 min 若仍未转复,则再次给予 1 mg,再观察 30 min,严密监测有无不良反应(如尖端扭转性室速、心动过缓、低血压等)发生。若仍未恢复窦律,则根据情况给予超速抑制或电复律[静推伊布利特后如转为房性心动过速(房速)或房扑,则继续激动标测消融,如未恢复窦律则首先给予超速起搏抑制,起搏抑制无效后给予电复律;静推伊布利特后如仍为房颤则直接给予电复律]。根据患者对伊布利特的反应制定下一步治疗方案:①若恢复窦律,则纳入有效组;②若转为房速或房扑,则继续行激动标测,继续消融至恢复窦律,纳入无效组;若继续消融无效,给予 200 J 同步直流电复律,纳入无效组。③若仍为房颤,则静脉给予咪唑啉仑注射液镇静后,给予 200 J 同步直流电复律,纳入无效组。

1.2.4 复律后治疗方案 恢复窦律后继续巩固补点消融,应用 Lasso 及起搏心律下验证肺静脉完全隔离;验证二尖瓣峡部线、三尖瓣峡部线、左房顶部线双向阻滞,结束手术。

术后抗凝方案:术前服用华法林抗凝者于术后次日继续应用华法林,维持 $INR 2.0 \sim 3.0$;术前应用达比加群酯者术后次日早晨开始服用。若患者术后 3 个月内未发生房颤,则停止抗凝药物应用。

术后抗心律失常方案:若患者无应用胺碘酮禁忌证,则术后应用胺碘酮 3 个月;若有胺碘酮禁忌证则应用普罗帕酮 3 个月。

1.2.5 术后随访 于术后 1、3 个月及以后每间隔 3 个月行 24 h 动态心电图检查,监测有无包括房颤、房扑或房速在内的症状性房性快速心律失常发生,同时患者自觉有房颤复发的症状时立即行心电图及动态心电图检查。房颤复发的定义为:在术后窗口期(术后前 3 个月)以后,出现持续时间 ≥ 30 s 的房颤发作。

1.3 统计学处理

应用 SPSS13.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较应用 t 检验;计数资料用率(%)表示,用 χ^2 检验比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料的比较

本研究共纳入持续性房颤患者 248 例,其中男 146 例,女 102 例;平均年龄(63.9 ± 7.2)岁。依据

伊布利特是否有效分为有效组和无效组,有效组179例患者中男104例,女75例,年龄(63.8±8.5)岁;无效组69例患者中男42例,女27例,年龄(64.1±7.6)岁。2组患者的房颤持续时间、左房内径、射血分数(EF)、BNP水平均差异有统计学意义($P<0.05$);而年龄、性别、合并疾病(高血压病、糖尿病、冠心病)等均无明显差异。见表1。

表1 2组一般资料的比较

项目	有效组(179例)	无效组(69例)
女性	75(41.9)	27(39.1)
年龄/岁	63.8±8.5	64.1±7.6
病程/年	5.5±3.1	7.6±2.3 ¹⁾
左房内径/mm	41.6±4.3	46.1±3.6 ¹⁾
EF/%	52.4±4.3	46.8±3.6 ¹⁾
BNP/(pg·ml ⁻¹)	2.9±0.4	3.8±0.3 ¹⁾
合并疾病		
高血压病	42(23.5)	16(23.2)
糖尿病	21(11.7)	8(11.6)
冠心病	23(12.8)	8(11.6)

与有效组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

2.2 伊布利特转复成功率及不良反应的发生情况

248例患者中伊布利特单次剂量给药后121例(48.8%)恢复窦律;重复给药后58例(23.3%)恢复窦律,转复总成功率72.1%(179例)。术中推注伊布利特后出现室性期前收缩3例,心动过缓2例,均未予特殊处理;低血压2例,给予补液后症状好转;无尖端扭转性室速发生,不良反应发生较轻微且持续时间较短。此外无其他不良事件发生。

2.3 2组房颤复发情况的比较

早期复发的定义:消融术后3个月内,经心电图或动态心电图证实的持续时间 ≥ 30 s的快速性房性心律失常。晚期复发的定义:消融术3个月后,经心电图或动态心电图证实的持续时间 ≥ 30 s的快速性房性心律失常。随访至术后3个月时,2组房颤早期复发率比较差异有统计学意义($P<0.05$);随访至术后24个月时,2组房颤晚期复发率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。无效组的早期复发率和晚期复发率均高于有效组。2组患者房颤复发情况的比较见表2。

表2 2组房颤复发率的比较

项目	有效组 (179例)	无效组 (69例)	总体复发率 (248例)
早期复发	41(22.9)	25(36.2) ¹⁾	66(26.6)
晚期复发	39(21.8)	21(30.4) ¹⁾	60(24.2)

与有效组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

3 讨论

房颤是临床上最常见的心律失常,随着我国老龄化社会的到来,房颤的患病率逐年增长,>80岁人群的房颤患病率高达8.8%。随着房颤导管消融技术的普及,越来越多的持续性房颤患者接受了房颤导管消融术。导管消融术中终止房颤是理想的终点,预示患者良好的预后。但是,部分持续性房颤患者因房颤持续时间长,左房明显增大,左房纤维化等原因,即使导管消融也不能恢复窦律,临床上常需采用电复律或药物复律等方式进行转复。

伊布利特是一种新型Ⅲ类抗心律失常药物,是甲基磺酰胺的衍生物,可阻断心肌细胞延迟整流通道IKr、激活缓慢内向钠通道INa,起到延长动作电位时间与心肌细胞有效不应期的作用^[1]。2006年美国心脏病学会将伊布利特列为房颤复律治疗的Ⅰ类推荐药物。伊布利特给药后10~30min即可使QTc间期达到峰值,并于给药后4h逐渐恢复至基线水平。

文献报道,伊布利特对房颤的转复率为30%~50%,对房扑的转复率可达70%~90%^[2]。伊布利特对房颤、房扑的复律疗效均高于普鲁帕酮^[3]。射频消融术中发生房颤、房扑常常需要转复治疗。本研究显示,持续性房颤导管消融术后伊布利特单次剂量给药后转复成功率为48.8%,重复给药后转复成功率为23.3%,伊布利特转复总成功率约72.1%。本研究中伊布利特转复房颤的成功率高于文献报道,可能与复律前已进行肺静脉隔离及顶部线、峡部线消融有关,提高了复律成功率。与直接电复律相比,应用伊布利特的患者耐受性及依从性更高。

本研究发现,有效组较无效组患者的房颤持续时间、左房内径、EF值、BNP水平均差异显著($P<0.05$);而年龄、性别、合并疾病(高血压病、糖尿病、冠心病)等均无明显差异。

文献报道,对于环肺静脉电隔离术后未能恢复窦律的持续性房颤患者,术中小剂量伊布利特的应用可定性评估房颤维持基质、减少无效心房碎裂电位消融、实现一定程度的个体化消融^[4]。有研究发现,伊布利特联合电复律治疗房颤、房扑,不但可以降低心房除颤阈值、减少电转复能量、提高转复成功率,而且有利于电复律后窦律的维持及减少早期复发^[5]。

静脉使用伊布利特后短期内有发生室性心律失常的风险,以频发室性期前收缩、尖端扭转性室速、非持续性室性心动过速多见,绝大多数发生在静脉给药后40min内,可能主要与其引起早期后除极和显著延长心室复极有关^[6]。本研究术中静注伊布利特后出现室性期前收缩3例、心动过缓2例,均未行特殊处理;低血压2例给予补液后症状

好转;无尖端扭转性室速发生,不良反应发生较轻微,且持续时间较短。文献报道,伊布利特对血压无明显影响^[7]。

本研究纳入了一定比例的心功能不全患者,研究发现心功能不全的患者对伊布利特具有良好的耐受性,其对血流动力学无明显影响。伊布利特作为转复新发房颤、房扑的一线治疗药物,快速起效对老年及左心室功能不全患者更为有利。

本研究发现,随访至术后3个月时,有效组的房颤复发率为22.9%,无效组为36.2%,2组患者房颤早期复发率比较有明显差异;随访至术后24个月时,有效组房颤复发率为21.8%,无效组为30.4%。消融引起的局部、全身炎症反应和自主神经功能改变以及局部瘢痕形成是术后早期复发房颤的可能原因^[8]。文献报道房颤导管消融晚期复发的相关因素包括:Hatch评分(h:高血压病1分;a:年龄75岁1分;t:短暂脑缺血或脑卒中2分;c:慢性阻塞性肺疾病1分;h:心力衰竭2分)、左房内径、左房容积、左房应变等相关因素有关^[9]。D'Ascenzos等^[10]通过一项对包含4357例阵发性房颤和1777例持续性房颤患者的大样本临床研究发现,左房内径 >50 mm是消融术后房颤复发的强烈预测因子。因此本研究排除了左房内径 >50 mm的持续性房颤患者。无效组导管消融术后房颤的早期复发率及晚期复发率均高于有效组,预示伊布利特复律成功与否可预测导管消融术后房颤的早期复发及晚期复发。

参考文献

- [1] Nair M, George LK, Koshy SK. Safety and efficacy of ibutilide in cardioversion of atrial flutter and fibrillation[J]. J Am Board Fam Med, 2011, 24(1): 86-92.
- [2] Smith TA. It may come as no shock: cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter with ibutilide; January 2018 Annals of Emergency Medicine Journal Club [J]. Ann Emerg Med, 2018, 71(1): 148-149.
- [3] Kafkas NV, Patsilinaos SP, Mertzanos GA, 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(3): 321-325.
- [4] Singh SM, D'Avila A, Kim YH, et al. The Modified Ablation Guided by Ibutilide Use in Chronic Atrial Fibrillation (MAGIC-AF) Study: clinical background and study design [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2012, 23(4): 352-358.
- [5] 杨秀梅,贾秀萍.伊布利特联合心脏直流电复律转复持续性心房颤动的疗效观察及护理[J].中国实用护理杂志, 2012, 28(8): 19-21.
- [6] Patel C, Salahuddin M, Jones A, et al. Atrial fibrillation: pharmacological therapy[J]. Curr Probl Cardiol, 2011, 36(3): 87-120
- [7] Vinson DR, Iugovskaya 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.
- [8] Liang JJ, Dixit S, Santangeli P. Mechanisms and clinical significance of early recurrences of atrial arrhythmias after catheter ablation for atrial fibrillation[J]. World J Cardiol, 2016, 8(11): 638-646.
- [9] ORAL H, SCHARF C, CHUGH A, et al. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation [J]. Circulation, 2003, 108(19): 2355-2360
- [10] D'Ascenzo F, Corleto A, Biondi-Zoccai G, et al. Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation?: a meta-analysis[J]. Int J Cardiol, 2013, 167(5): 1984-1989.

(收稿日期:2018-11-23;修回日期:2018-12-18)