

· 病例报告 ·

伊布利特转复房颤致尖端扭转型室性心动过速1例

刘 美¹, 褚松筠^{2*}, 王新刚²

(北京大学第一医院: ¹老年科, ²心内科, 北京 100034)

【关键词】伊布利特; 尖端扭转型室性心动过速; 安全性

【中图分类号】R541.7

【文献标识码】B

【DOI】10.3724/SP.J.1264.2013.00115

1 临床资料

女性, 52岁, 因“间断心悸4年, 加重1d”于2012年10月7日入院。患者4年来间断心悸, 症状发作时于外院行心电图示“房颤”。入院1d前无明显诱因再发心悸, 伴胸闷憋气、乏力、大汗, 不能平卧入睡, 为进一步诊治入院。既往高血压6年, 高脂血症2年。入院查体: 脉搏100次/min, 血压150/90mmHg (1mmHg = 0.133kPa), 不能平卧, 颈静脉无怒张, 双肺底可闻及少量吸气末细湿啰音, 心尖搏动位于第V肋间左锁骨中线外0.5cm, 心界向左下扩大, 心率134次/min, 心律不齐, S1强弱不等, P2 < A2, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音, 肝、脾肋下未触及, 双下肢不肿。入院心电图: 房颤, 心室率134次/min, 可见室性早搏, T波在Ⅱ、Ⅲ、aVF、V₂-V₅导联低平、倒置, QTc 440ms。脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 1034.36ng/L, 丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 44IU/L, 天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 29IU/L, 肌酐 (creatinine, Cr) 81μmol/L, 血清K⁺ 4.24mmol/L, 血清Mg²⁺ 0.89mmol/L。超声心动图示: 全心扩大, 以左心扩大为著。左房扩大5.3cm × 6.9cm × 5.9cm, 左室收缩末内径4.5cm, 舒张末内径5.6cm, 左室射血分数35% (Simpson法), 二尖瓣叶结构未见异常, 开放不受限, 闭合不良, 二尖瓣重度反流, 主动脉瓣轻度反流, 三尖瓣轻-中度反流, 估测肺动脉收缩压43mmHg。予地高辛0.125mg 1次/d、速尿20mg 1次/d、螺内酯20mg 1次/d、培哚普利2mg 1次/d、酒石酸美托洛尔12.5mg 2次/d、达肝素钠5000U 1次/12h治疗。地高辛浓度为1.04μg/L。患者胸闷憋气症状明显好转, 夜间可平卧入睡。复查超声心动图: 左房、左室扩大, 左房4.6cm × 6.3cm × 4.9cm, 左室舒张末内径5.4cm, 二尖瓣中度反流, 左室射血分数45% (Teich法)。患者阵发胸闷、心悸, 行冠状动脉造影, 未见明显狭窄, 除外缺血性心肌病。患者出现其他原因不能解释的心功能不全、心脏扩大, 伴有心动过速, 不排除存在心动过速心肌病的可能, 建议转复快心室率房颤。10月16日行食道超声: 左心房及左心耳内未见血栓。于当日10:20在心电监护下行药物转复, 予

富马酸伊布利特注射液1mg (10ml) 溶于0.9%氯化钠溶液20ml内, 10min缓慢静脉注射。10:30患者心电监护示: 房颤心律, 心室率90~112次/min, QTc 470ms。10:40富马酸伊布利特注射液重复给药1次 (同前), 患者房颤仍未转复, QTc 485ms。11:23:01患者诉憋气, 但意识清楚, 呼之可应答, 心电监护示尖端扭转型室性心动过速 (Torsade de Pointes, TdP) 持续约15s后自行恢复至房颤心律, 心室率75~95次/min, QTc 510ms。观察患者无心动过缓及TdP后, 13:30予70J同步双向直流行房颤电转复, 患者恢复窦性心律, 间有交界区逸搏心律, 心率波动在35~80次/min之间, QTc 552ms。13:40患者突发意识丧失, 伴抽搐、口吐白沫, 心电监护示TdP (图1), 心率220~260次/min, 血压121/83mmHg, 立即予150J同步双向直流电复律1次, 短暂转复为窦性心律, 后恢复房颤心律, 间断出现交界区逸搏心律, 心率35~75次/min之间。急查血钾3.68mmol/L。予硫酸镁、氯化钾持续静脉滴注。13:45心电监护示第2次出现TdP, 再次予直流电复律, 转为交界区心律, 心率32~65次/min, 考虑患者缓慢心律进一步加重QT延长, 13:52予异丙肾上腺素1μg/min泵入, 提高心率至80~105次/min, QTc缩短至524ms。但15:53出现第3次室速, 心率220~260次/min, 予电转复, 并立即停用异丙肾上腺素, 患者转为房颤心律, 心率89~135次/min, QTc 510ms。17:00后患者未发作室速, 维持房颤心律。10月17日12:30复查心电图示QTc 480ms, 基本恢复至基线水平。

2 讨论

伊布利特是Ⅲ类抗心律失常药物, 近年来广泛用于转复心房扑动和心房颤动。大量研究表明, 伊布利特转复心房扑动、心房颤动的疗效优于其他抗心律失常药物, 仅次于电复律。然而伊布利特的临床使用中最严重的不良反应是TdP^[1], 发生率通常为4.0%~5.0%, 最高可达8.3%^[2]。

TdP是一类特殊类型的快速室性心律失常。临床上常见的TdP为Ⅰ型 (药物性或间歇性依赖性长QT综合征), 发生在药物、低钾、低镁或明显心动过缓的基础上。伊布利特致TdP的电生理机制^[3]: (1) 选择性阻滞心肌细胞的

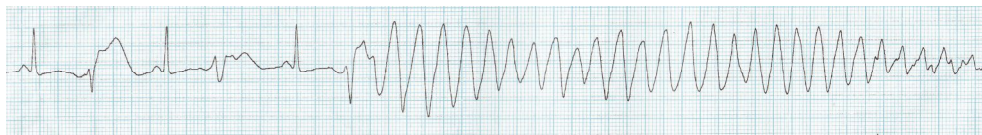


图1 该患者发作TdP时的心电图

Figure 1 ECG at the onset of TdP

TdP: 尖端扭转型室性心动过速。QT间期延长, TdP由短-长-短RR周期序列引发(即一个短的室性期前收缩, 之后是一个长代偿间歇, 紧接着又一个心室期前复合波落在T波波峰附近), QRS波群的振幅和形态沿着等电位线发生周期性改变, 心率在230~270次/min, 后转为室颤

Ikr通道, 增大跨室壁复极离散度, 进而导致透壁性室内折返; (2) 促进心肌细胞平台期2位相的 Na^+ 和 Ca^{2+} 内流, 进而能诱发早后除极。鉴于上述两方面的原因, 使伊布利特比其他抗心律失常药物更易发生TdP。

TdP的危险因素^[4,5]: 高龄(大于65岁)、女性(女性风险大约是男性的2倍)、基础心脏病(充血性心力衰竭、心肌梗死)、心动过缓、电解质紊乱(低钾、低镁、低钙)、应用延长QT间期药物、应用利尿剂、基因多态性(导致复极贮备降低)等。目前尚无固定的参考指标来预测TdP的发生, 有观点认为合并危险因素越多者TdP发生概率越大。本例患者为女性, 心脏扩大, 心功能不全, 治疗过程中使用利尿剂可能直接阻断钾离子电流、降低复极贮备, 患者使用富马酸伊布利特注射液后出现窦性心动过缓, 交界区逸搏的缓慢心律, 同时QTc显著延长, 属具有多种危险因素的人群, 因此预测发生尖端TdP的风险较高。

本例患者在使用富马酸伊布利特注射液前准备好体外除颤器、开放静脉通路, 期间密切监测心电图变化, 出现了以下TdP预警心电图表现^[6]: (1) QTc长达510ms, 且较基线延长60ms以上; (2) 心律缓慢, RR间期显著延长; (3) T波顶点到T波终点间期(Tp-Te间期)较前延长。出现TdP后蜕化为室颤。立即予电转复, 并予硫酸镁、氯化钾持续静脉滴注。由于患者出现严重心动过缓(最低至35次/min), 为缩短RR间期、增强钾离子电流复极、缩短QTc间期, 故予异丙肾上腺素 $1\mu\text{g}/\text{min}$ 泵入提高心室率至80~110次/min后患者仍出现室速, 此时QTc延长尚未纠正, 但亦不排除存在异丙肾上腺素增加交感活性的因素。文献指出^[5], 临时心房或心室起搏可能是更为安全、有效的处理方式。

此外, 伊布利特半衰期较短, 静脉注射伊布利特引起的TdP绝大多数发生在静脉注射伊布利特40min内^[3], 用药1h后出现不良反应减少, 延长QTc间期的作用多在4h内恢复正常。但患者共出现3次TdP, 第1次在使用富马酸伊布利特注射液后40min左右, 持续15s后自行恢复房颤律, 第2、3次为在使用富马酸伊布利特注射液后3~5h左右, 患者QTc的延长在用药后近26h才恢复基线水平。虽然该患者无显著肝、肾功能异常, 但仍然不能除外患者伊布利特清除率降低、作用时间延长的情况, 也是导致患者反复出现TdP的原因。本例患者连续心电监测近30h, 直至QTc间期基本恢复至基线水平。

从本例患者诊治得到体会: (1) 应充分意识到富马酸伊布利特注射液可引起严重不良反应TdP, 选用药物时应严格掌握适应证, 充分评估富马酸伊布利特注射液对患者的获益及风险, 识别高危患者, 对于高危患者更为谨慎地用药; (2) 由于TdP发生机制特殊, 处理策略亦不同于其他类型心律失常, 在使用该药物前应关注电解质水平, 使用药物过程中及之后严密监测心电图变化, 并做好直流电复律、临时起搏的准备, 避免心脏骤停、心源性猝死等严重后果, 增加使用富马酸伊布利特注射液的安全性。

【参考文献】

- [1] Gowda RM, Khan IA, Sabrina L, *et al.* Torsade de points: the clinical considerations[J]. *Int J Cardiol*, 2004, 96(1): 1-6.
- [2] Glatter K, Yang Y, Chatterjee, *et al.* Chemical cardioversion of atrial fibrillation or flutter with ibutilide in patients receiving amiodarone therapy[J]. *Circulation*, 2001, 103(2): 253-257.
- [3] 伊布利特临床应用中国专家共识(2010)[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2011, 25(1): 1-11.
- [4] Sauer AJ, Newton C. Clinical and genetic determinants of torsade de pointes risk[J]. *Circulation*, 2012, 125(13): 1684-1694.
- [5] Drew BJ, Ackerman MJ. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(9): 934-947.
- [6] Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, *et al.* ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association task force and the European Society of Cardiology committee for practice guidelines[J]. *Circulation*, 2006, 114(10): e385-e484.

(编辑: 王雪萍)