

异丙肾上腺素逆转普罗帕酮对室上性心动过速的电生理作用

张旭明^① 梁惠玲 伍 卫 刘品明 王景峰

(中山医科大学孙逸仙纪念医院心内科; 广州, 510120)

提 要 应用心内电生理检查,对 9 例可诱发持续性室上性心动过速(SVT)病人进行电药理学试验,结果发现:静脉注射普罗帕酮延长房室及室房传导间期,延长房室及室房传导系统功能不应期,使 8/9 病人不能再诱发持续性 SVT;静脉滴注异丙肾上腺素(ISO)能逆转普罗帕酮的电生理作用,并使 1/8 病人重新诱发持续性 SVT,5/8 病人非持续性 SVT 的持续间期延长,ISO 逆转普罗帕酮效应能被普萘洛尔阻断。研究提示,在交感神经兴奋状态下,即使口服经临床电药理学试验证实有效的药物,部分病人仍可能复发 SVT。对于这部分病人可预防性联合应用 β 受体阻滞剂。

主题词 异丙肾上腺素/药理学; 普罗帕酮/药理学; 普萘洛尔/药理学; 心动过速,室上性/药物作用; 电生理学

中图分类号 R541.7

室上性心动过速(SVT)复发与体内儿茶酚胺水平增高有关。通过临床电药理学试验,观察异丙肾上腺素(isoproterenol, ISO)或肾上腺素能否逆转抗心律失常药物对 SVT 的电生理作用,对预防性联合应用 β 受体阻滞剂具有指导意义^[1~5]。本研究应用侵入性心电生理检查进行临床电药理学试验,探讨 ISO 逆转普罗帕酮(propafenone)对 SVT 的电生理作用,并观察普萘洛尔(propranolol)对 ISO 逆转效应的影响。

1 材料与方 法

1.1 研究对象

选择心内电生理检查可诱发之持续性 SVT 的病人共 9 例,其中男性 1 例,女性 8 例,平均年龄 39.2 岁 \pm 11.1 岁(18~56 岁)。全部病例均有 SVT 反复发作史,均未发现明显器质性心脏病。病程 2 月~30 年。2 例为房室结双重径路并房室结折返性心动过速,2

例为预激综合症并正向型房室折返性心动过速,5 例为隐匿旁道并房室折返性心动过速。

1.2 心内电生理检查

所有病例接受检查前停用任何抗心律失常药物至少 5 个半衰期。行右或左股静脉穿刺后,插入 3 根 6F 4 级电极导管(USCI)。在 X 线透视下,将 3 根电极导管分别放置在高右房(HRA)、三尖瓣口(记录希斯束电位, HBE)及右心室尖部(RVA)。以 Siemens-El-ema 多道生理记录仪(Mingograf 7)同步记录 I、I、V₁ 导联体表心电图和 HRA、HBE 及 RVA 双极心电图。心内电图滤波范围 50~500 Hz。走纸速度 100 mm/s。检查期间监测血压。

1.3 心电生理指标

1.3.1 窦性心律和传导时间 测量窦性心动周长(SCL)。在 500 ms 周长 HRA 或 RVA 起搏下测量房室传导间期(AV)和室房传导间期(VA)。

1.3.2 有效不应期(ERP) 采用程序刺激

^① 第一作者,1940 年出生,男,教授

(Medtronic 5323)S₁S₂ 法测量房室传导系统 ERP(AV-ERP)和室房传导系统 ERP(VA-ERP)^[6]。S₁S₁ 间期为 600 ms 或 500 ms。刺激强度为舒张期起搏阈值的 2 倍,脉宽 1.8ms。

1.3.3 功能传导期(FCP) 采用连续渐增起搏法测量房室传导系统 FCP(AV-FCP)和室房传导系统 FCP(VA-FCP)^[7]。

1.3.4 诱发 SVT 采用电刺激方法诱发或终止 SVT^[6]。持续性 SVT 是指 SVT 持续间期超过 30 s。测量每次 SVT 周长(TCL)及持续间期。

1.4 药物试验

1.4.1 对照期(C 期) 静脉滴注 5%葡萄糖(GS),测定上述指标。全部病人均可诱发持续性 SVT。

1.4.2 普罗帕酮期(P 期) 普罗帕酮(广州明兴制药厂)1.5 mg/kg,加入 5%GS 20 ml 稀释,5 min 内静脉推注。继而以 1.5 mg/min 静脉滴注,并维持至以下两期结束。开始给药后 30 min,重复测量上述指标。本组 1 例病人由于仍可诱发持续性 SVT 而中止下一步试验。

1.4.3 普罗帕酮加 ISO 期(PI 期) 在 P 期基础上,加用 ISO(上海天丰药厂)1~4 μg/min 静脉滴注,当心率较 C 期增快达 20%~30%时,保持滴速恒定,并维持至下一期试验结束。在恒速滴注 10 min 后,重复测定上述指标。

1.4.4 普罗帕酮、ISO 加普萘洛尔期(PIP 期) 在 PI 期基础上,给予普萘洛尔(北京制药厂)5 mg 加入 5%GS 40 ml 稀释后,以 1 mg/min 静脉推注。注射完毕后 5 min,重复测定上述指标,结束全部试验。

1.4.5 血浆普罗帕酮浓度测定 于 P 期、PI 期及 PIP 期电生理指标测定完毕,分别采静脉血,以高效液相色谱法测定普罗帕酮血浆浓度。内标物为盐酸达克罗宁。

1.5 统计学处理

采用随机区组设计资料的方差分析。

2 结 果

2.1 普罗帕酮对 SVT 的电生理作用

附表显示,静脉注射普罗帕酮使 AV、VA、AV-FCP 及 VA-FCP 延长($P < 0.01$),但对 AV-ERP 及 VA-ERP 影响不明显($P > 0.05$)。静脉注射普罗帕酮后,3 例不能诱发 SVT,5 例仅可诱发非持续性 SVT,1 例仍诱发持续性 SVT。TCL 均较给药前延长($P < 0.01$)。

2.2 ISO 逆转普罗帕酮对 SVT 的电生理作用

附表显示,静脉滴注 ISO 后,SCL 较 C 期平均缩短 25.3%。ISO 缩短被普罗帕酮延长的 AV、VA、AV-FCP 及 VA-FCP,大致回复至 C 期水平。ISO 使 AV-ERP 及 VA-ERP 缩短,但差别未获统计学显著意义。

静脉滴注 ISO 后,1 例重新诱发持续性 SVT;5 例诱发非持续性 SVT,其持续间期较 P 期延长。TCL 均较 P 期、C 期缩短。

2.3 普萘洛尔对 ISO 逆转普罗帕酮作用的影响

静脉注射普萘洛尔后,SCL、AV、VA、AV-FCP 及 VA-FCP 均延长($P < 0.01$),大致回复至 P 期水平($P > 0.05$)。VA-ERP 延长,但与 P 期比较无明显差异($P > 0.05$)。AV-ERP 无明显变化。除 1 例可诱发非持续性 SVT 外,其余 7 例均未再诱发 SVT。

2.4 血浆普罗帕酮浓度

血浆普罗帕酮浓度在 P 期为(822 ± 352)μg/L,PI 期(846 ± 371)μg/L,PIP 期为(872 ± 201)μg/L ($P > 0.05$)。

2.5 安全性与不良反应

药物试验各期血压无明显变化。病人耐受性好,无不良反应。

附表 药物试验各期心电图生理指标的比较¹⁾

t/ms	例数	C期	P期	PI期	PIP期
SCL	8	780±157	761±96	583±98 ^{2),4)}	741±99 ⁶⁾
AV	8	164±57	219±63 ²⁾	146±21 ⁴⁾	229±77 ^{2),6)}
VA	5	138±32	176±44 ²⁾	149±25 ³⁾	183±36 ^{2),6)}
AV-ERP	8	264±68	293±73	240±67	286±79
VA-ERP	5	256±39	312±72	265±72	382±109 ^{3),7)}
AV-FCP	7	307±46	389±42 ²⁾	294±21 ⁴⁾	361±45 ^{2),5),6)}
VA-FCP	4	320±29	448±22 ²⁾	370±55 ⁴⁾	495±54 ^{2),6)}
TCL	5	357±40	409±27 ²⁾	319±27 ^{2),4)}	-

1)表中外文缩写意义见正文;2)与C期比较, $P<0.01$,3)与C期比较 $P<0.05$;4)与P期比较 $P<0.01$;5)与P期比较, $P<0.05$;6)与PI期比较, $P<0.01$;7)与PI期比较, $P<0.05$

3 讨 论

本文结果表明,ISO能逆转普罗帕酮对SVT的多项心电图生理指标,与文献报道ISO或肾上腺素逆转抗心律失常药物电生理效应的结果大致相近^[1~5]。尽管其逆转机制尚未完全明确,但提示当出现情绪激动或剧烈活动等交感神经兴奋状态时,即使服用足量经临床药理学试验证实有效的药物,仍有部分患者可能复发SVT。以往研究极少在临床电药理学试验中同时观察 β 受体阻滞剂对ISO逆转效应的影响。本研究发现,普萘洛尔能阻断ISO逆转普罗帕酮对SVT的电生理作用,当与普罗帕酮合用时,能更有效防止电刺激诱发SVT。这一结果与临床上合用 β 受体阻滞剂确能减少SVT复发的长期随访结果相一致^[1~3]。

I_A 或 I_C 类抗心律失常药物终止或抑制房室折返性心动过速的机制主要是抑制旁道逆向传导,而ISO或肾上腺素主要是加速房室结前向传导。因此,ISO或肾上腺素能否逆转抗心律失常药物对电诱发SVT的作用,取决于它们对折返前向或逆向传导影响的差异,有关因素可能包括AV、VA、ERP、FCP及TCL等。心动过速类型、抗心律失常药物血浓度及作用机制亦可能影响ISO的逆转效应^[1]。

兼有 β 受体阻滞特性的药物可能更加耐

受ISO或肾上腺素的逆转效应,如胺碘酮^[8]。普罗帕酮虽兼有微弱的 β 受体阻滞作用,但一般认为该作用不具有临床意义。本文研究也发现,即使平均血浆普罗帕酮浓度已达800 μ g/L以上,对SCL仍无明显影响。目前尚无证据说明普罗帕酮的 β 受体阻滞作用参与影响房室结的前向传导。

参 考 文 献

- 1 Akhtar M, Niazi I, Naccarelli GV, et al. Role of adrenergic stimulation by isoproterenol in reversal of effects of encainide in supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol*, 1988, 62: 45L
- 2 Manolis AS, Mark Estes NA. Reversal of electrophysiologic effects of flecainide on the accessory pathway by isoproterenol in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol*, 1989, 64: 194
- 3 Morady F, Kou WH, Kadish AH, et al. Epinephrine-induced reversal of verapamil's electrophysiologic and therapeutic effects in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation*, 1989, 79: 783
- 4 Goy JJ, Fromer M, Schlaepfer, et al. Electrophysiologic effects of intravenous propafenone at rest, during isoproterenol infusion and during exercise in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol*, 1991, 68: 681
- 5 何国平,罗春媛,叶润青,等. 异丙肾上腺素逆转莫雷西嗪抑制室上性心动过速电诱发及其临床

- 意义. 中华心血管病杂志, 1994, 22(4): 265
- 6 Josephson ME, Seides SF. Electrophysiologic investigation: general concepts. In: Josephson ME, Seides SF. eds. Clinical cardiac electrophysiology, techniques and interpretations. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. 22
- 7 Fisher JD, Zhang Xuming, Waspe LE, et al. Tests of refractoriness and conduction during clinical electrophysiologic studies: yields and roles. J Electrophysiol, 1988, 2: 175
- 8 Calkins H, Sousa J, El-Atassi R, et al. Reversal of antiarrhythmic drug effects by epinephrine: quinidine versus amiodarone. J Am Coll Cardiol, 1992, 19: 347
- (1995-02-21 收稿 1995-07-06 修回)

REVERSAL OF ELECTROPHYSIOLOGIC EFFECTS OF PROPAFENONE BY ISOPROTERENOL IN PATIENTS WITH SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA

Zhang Xuming Liang Huiling Wu Wei Liu Pinming Wang Jingfeng

(Division of Cardiology, Department of Internal Medicine,
Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510120)

Catecholamines are known to facilitate clinical recurrences of supraventricular tachycardia (SVT). The purpose of our study was to determine whether the electrophysiologic effects of propafenone could be reversed by an infusion of isoproterenol (ISO), and the ISO-induced reversal of antiarrhythmic effects could be blocked by the administration of beta-adrenergic blocker. Electropharmacologic testing was performed in 9 patients with inducible sustained SVT in the baseline state. The results showed that intravenous propafenone significantly decreased atrioventricular and ventriculoatrial conduction, and produced the prolongations in functional conduction period of atrioventricular and ventriculoatrial conduction system, as well as SVT cycle length. Sustained SVT could not be initiated in 8 patients during propafenone infusion. ISO infusion could reverse propafenone effect on electrophysiologic variables, sustained SVT could be induced in 1 of all 8 patients again, and the duration of SVT was prolonged in 5 with nonsustained SVT of all 8 patients. Reversal of propafenone's effects by ISO was offset when propranolol was added to the combined infusion of propafenone and ISO. After propranolol administration, sustained SVT was no longer induced in all 8 patients, and SVT could not be initiated again in 7 of them. It suggested that propafenone and beta-blocker combination might be of benefit to the prevention of recurrence of SVT which is related with catecholamines.

Subject headings isoproterenol/pharmacology; propafenone/pharmacology; propranolol/pharmacology; tachycardia, supraventricular/drug effects; electrophysiology