

伊布利特与胺碘酮治疗心房颤动的Meta-分析

辛 昊, 梁 宇, 姜明燕*

中国医科大学附属第一医院 药学部, 辽宁 沈阳 110001

摘要: 目的 系统评价伊布利特与胺碘酮治疗心房颤动的有效性与安全性。方法 检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文期刊全文数据库(VIP)、万方数据库、PubMed、Embase和Cochrane Library, 检索时间均为建库至2019年6月。纳入伊布利特与胺碘酮比较治疗房颤的随机对照试验(RCTs), 由两名研究员独立筛选并提取资料, 采用Cochrane标准进行评价, 运用RevMan 5.3软件进行Meta-分析。结果 最终纳入18篇RCTs进行Meta-分析, 结果显示伊布利特组较胺碘酮组治疗房颤的有效性($OR=2.65$, $95\%CI=2.03\sim3.46$, $P<0.000\ 01$)、房颤转复时间($WMD=-21.54$, $95\%CI=-24.73\sim-18.34$, $P<0.000\ 01$)均优于胺碘酮组; 两组治疗房颤安全性比较差异无统计学意义($RR=0.74$, $95\%CI=0.46\sim1.18$, $P=0.20$), 但胺碘酮组不良反应发生率(18.36%)稍高于伊布利特组(16.18%)。结论 伊布利特对房颤转复的有效率显著高于胺碘酮, 转复时间亦较胺碘酮短, 在安全性方面二者无显著差异。由于纳入样本量较少, 以后研究中仍需大样本、高质量的RCT进一步确认以期得到可靠的结果。

关键词: 伊布利特; 胺碘酮; 心房颤动; 有效性; 安全性; Meta-分析

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)02-0320-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.02.027

Meta-analysis of ibutilide and amiodarone for atrial fibrillation

XIN Hao, LIANG Yu, JIANG Mingyan

The First Affiliated Hospital of China Medical University, Department of Pharmacy Shenyang, Shenyang 110001, China

Abstract: Objective To review systematically the efficacy and safety of ibutilide and amiodarone intreatment of atrial fibrillation. **Methods** The databases of CNKI, CBM, VIP, Wan Fang Data, PubMed, Embase and Cochrane Library the retrieval time was to build the database to June 2019. Include randomized controlled trials comparing ibutilide with amiodarone in the treatment of atrial fibrillation. The data were independently selected and extracted by two researchers, evaluated using Cochrane's criteria, and Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results** Finally included 18 RCTs for Meta-analysis. The results of Meta-analysis showed that efficacy of ibutilide group in treating atrial fibrillation compared with amiodarone group ($OR=2.65$, $95\%CI=2.03\sim3.46$, $P<0.000\ 01$), atrial fibrillation recovery time ($WMD=-21.54$, $95\%CI=-24.73\sim-18.34$, $P<0.000\ 01$) was better than the amiodarone group; There was no significant difference in the safety of atrial fibrillation between the ibutilide group and the amiodarone group ($RR=0.74$, $95\%CI=0.46\sim1.18$, $P=0.20$). However, the incidence of adverse reactions in the amiodarone group (18.36%) was slightly higher than that in the ibutilide group (16.18%). **Conclusion** Ibutilide was significantly more effective in converting atrial fibrillation than amiodarone, the conversion time was shorter than that of amiodarone. and they have no difference in safety. Due to the small number of included samples, large samples and high-quality RCTs are still needed for further confirmation in future studies in order to obtain reliable results.

Key words: ibutilide; amiodarone; atrial fibrillation; efficacy; safety; Meta-analysis

心房颤动是临床上常见的心律失常,我国60岁以上人群中心房颤动的患病率为1.8%,且随着年龄的增长而显着增加^[1]。不仅是老年人群,中国大陆31个省社区居民进行的抽样调查显示≥35岁居民的

心房颤动患病率为0.71%^[2]。值得注意的是,约1/3的房颤患者无症状而不易被筛查纳入,因此真实世界房颤负担已然被低估^[3]。恢复和维持窦性心律能提高患者生活质量,是房颤治疗的重要组成部分。

收稿日期: 2019-08-06

第一作者: 辛 昊,男,硕士研究生,研究方向临床药学。Tel:(024)15192002357 E-mail:xinhao007@126.com

*通信作者: 姜明燕,主任药师,研究方向为临床药学。Tel:(024)83282619 E-mail:syjm@126.com

伊布利特和胺碘酮均是临床疗效肯定的Ⅲ类抗心律失常药物^[4-6],但二者对心房颤动的转复效果及安全性比较尚无可靠的结论^[7]。一些对房颤、房扑患者的荟萃分析结果表明伊布利特总转复率优于胺碘酮,不良反应总发生率相似,但伊布利特致心律失常的作用较胺碘酮多见^[7-9]。因此,本研究拟采用Meta-分析的方法,全面、客观地收集国内外随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs),进一步探究二者在治疗房颤人群的疗效与安全性差异,以期为临床决策提供更多参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 公开发表的RCT,无论是否使用盲法,语种为中文和英文。

1.1.2 研究对象 (1)按照《心房颤动:目前的认识和治疗的建议(2018)》^[10]的诊断标准确诊为房颤的患者;(2)年龄>18岁,房颤持续时间<90 d;(3)应用Ⅰ类或其他Ⅲ类抗心律失常药至少停用5个半衰期。

1.1.3 干预措施 试验组使用伊布利特,对照组使用胺碘酮。其余治疗方案如抗凝、病因及对症治疗在两组间一致,不使用其他影响心率的抗心律失常药物。

1.1.4 结局指标 (1)房颤转复有效率。有效:心律失常消失转复为窦性心律,包括在观察时间内用药后转复为窦性心律后又复发的情况;无效:心律失常无变化。(2)房颤转复时间。(3)不良反应发生率,包括室性早搏、室性心动过速、校正后Q-T间期(QTc)>600 ms、窦性心动过缓等。

1.1.5 排除标准 (1)重复报道的文献选择报告最全面者;(2)伊布利特与胺碘酮合用治疗房颤的临床试验;(3)研究对象包括房扑患者或动物实验;(4)缺失主要结局指标及无可用信息者;(5)研究对象包括严重心脑血管疾病、严重呼吸系统疾病,肝、肾器官功能障碍,甲状腺功能亢进、电解质紊乱、糖尿病,预激综合征病史的病人。(6)合并严重器质性心脏病、尖端扭转型室速史。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文期刊全文数据库(VIP)和万方数据库,检索时限均为建库至2019

年6月。检索均采用主题词与自由词相结合的方式,并追溯纳入研究的参考文献以补充。中文检索词包括伊布利特、胺碘酮、可达龙、安碘达隆、安律酮、乙胺碘呋酮、乙碘酮、房颤、心房纤颤;英文检索词包括atrial fibrillation、auricular fibrillation、amiodarone、amiobeta、cordarex、cordarone、kordaron、trangorex、ibutilide。

1.3 文献筛选与资料提取

由2位研究者独立筛选文献、提取资料、交叉核对,若有分歧通过讨论或第3方协助判断。按照统一原则提取数据,包括一般资料,如第一作者、发表日期、国家、文献来源;研究特征如样本量、干预措施;结局指标等。对于数据缺失或有疑问的文献,尽量与作者联系并补充完整。

1.4 文献质量评价

2位研究者独立完成并交叉核对,对存在分歧的文献进行讨论或向第3位研究者询问。采用Cochrane偏倚风险评估工具对纳入的研究进行质量评价,评价关键指标包括6项:随机方法、分配隐藏、盲法、结果数据的完整性、选择性结果报告及其他偏倚来源。评价结果分为低风险、高风险、风险不清楚。

1.5 统计分析

采用Cochrane协作网的RevMan 5.3软件进行Meta-分析。计数资料采用比值比(OR)或相对危险度(RR),计量资料采用加权均数差(WMD),各统计量均使用95%可信区间(95%CI)表示, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。纳入各项研究间的异质性检验采用 I^2 检验,若 $I^2<50\%$,采用固定效应模型进行数据合并;若 $I^2\geq 50\%$,采用随机效应模型进行数据合并,并分析其异质性来源,对可能导致其异质性的因素进行亚组分析。发表偏倚通过绘制漏斗图直观判断。

2 结果

2.1 纳入文献基本情况

初检共获得相关文献263篇,剔除重复文献205篇,阅读文献题目和摘要后排除177篇。进一步阅读全文后,排除不符合纳入标准的研究共8篇,共20篇满足入选标准。因2篇文章与出版社联系确认存在问题予以排除^[11-12],最终纳入18个RCT^[13-30],包括1 051例患者,其中实验组522例,对照组529例。纳入文献的基本特征见表1。

表1 纳入文献的基本特征
Table 1 Characteristics of included studies

纳入文献	组别	n/例	干预措施	结局指标
Kafkas ^[13]	对照	73	5 mg/kg 于 30 min 内 iv, 后 24 h 内给予 1 200 mg	⑤⑧⑩
2007	实验	79	1 mg 于 10 min 内 iv, 未复率 10 min 后再给予 1 mg	
Oral ^[14]	对照	10	300 mg 于 10 min 内 iv	⑤⑩
2016	实验	52	1 mg 于 10 min 内 iv, 未复率 30 min 后再给 1 mg	
刘英 ^[15]	对照	14	150 mg 于 15 min 内 iv, 未复率 30 min 后再给 150 mg	③⑤
2012	实验	18	1 mg 于 15 min 内 iv, 未复率 30 min 后再给 1 mg	
吕蒙 ^[16]	对照	30	150 mg 于 10 min 内 iv, 未复率 10 min 后再给 150 mg	⑤⑦⑧⑩
2012	实验	30	1 mg 于 10 min 内 iv, 未复率 10 min 后再给 1 mg	
孙少喜 ^[17]	对照	35	150 mg 于 10 min 内 iv, 1 mg/min 维持 6 h, 再以 0.5 mg/min 维持 18 h	⑦⑧⑩
2010	实验	28	1 mg 于 10 min 内 iv, 未复率 10 min 后再给予 1 mg	
孙磊 ^[18]	对照	30	150 mg 于 10 min 内 iv, 未复率 10 min 后再给予 150 mg	③⑧⑨⑩
2018	实验	30	1 mg 于 10 min 内 iv, 未复率 10 min 后再给 1 mg	
宣海洋 ^[19]	对照	18	150 mg 于 10 min 内 iv, 未复率 10 min 后再给 150 mg	⑤⑧
2014	实验	15	1 mg 于 10 min 内 iv, 未复率 10 min 后再给予 1 mg	
曲东显 ^[20]	对照	20	150 mg 于 15 min 内 iv, 未复率 15 min 后再给 75 mg	③⑤⑧
2013	实验	19	1 mg 于 15 min 内 iv, 未复率 15 min 后再给 1 mg	
李丽娜 ^[21]	对照	12	150 mg 于 30 min 内静脉泵入, 未复率 10 min 后再给 150 mg	①③⑧⑩
2011	实验	13	1 mg 于 10 min 内静脉泵入, 未复率 10 min 后再给 1 mg	
杨平 ^[22]	对照	50	150 mg 于 10 min 内静脉泵入, 未复率再给 150 mg	①②⑤⑦
2018	实验	50	1 mg 于 10 min 内静脉泵入, 未复率再给予 1 mg。两次给药后无论转复与否, 均不再给药	⑧⑨
沈宁 ^[23]	对照	16	150 mg 于 15 min 内 iv, 未复率 10 min 后再给 75 mg	⑤⑧⑩
2012	实验	15	1 mg 于 15 min 内 iv, 未复率 10 min 后再给 1 mg	
田颖 ^[24]	对照	24	150 mg 于 10 min 内 iv, 未复率 10 min 后再给 150 mg	⑤⑦⑧⑩
2009	实验	22	1 mg 于 10 min 内静脉泵入, 未复率 10 min 后再给 1 mg	
申吉华 ^[25]	对照	42	150 mg 静滴, 转复停药	②⑧⑩
2010	实验	37	1 mg 于 10 min 内静脉滴注, 未复率 10 min 后再给 0.01 mg/kg	
肖玉琴 ^[26]	对照	39	150 mg 静脉泵入, 未复率以 1~2 mg/min 静脉滴注至复率, 最大不超 1 200 mg	①④⑦⑧
2014	实验	33	1 mg iv, 未复率再给 1 mg。2 次给药后均不再给药	⑨⑩
胡立群 ^[27]	对照	51	150 mg 于 10 min 内 iv, 未复率 10 min 后再给 300 mg	②⑧⑨⑩
2009	实验	47	1 mg 于 30 min 内静滴, 未复率 10 min 后再给 1 mg	
陈国友 ^[28]	对照	17	5~7 mg/kg iv 30~60 min, 继以 1 mg/min 维持 5 h	⑥⑧⑩
2013	实验	18	1 mg 于 10 min 内 iv, 未复率 10 min 后再给予 1 mg	
韩庆奇 ^[29]	对照	50	5 mg/kg 于 30 min 内 iv, 后 24 h 内给予 1 200 mg	⑦⑧
2010	实验	50	1 mg 于 10 min 内 iv, 未复率 10 min 后再给予 1 mg	
麻新国 ^[30]	对照	21	3~5 mg/kg iv 10 min 或 300 mg/3 h, 维持剂量 10 mg/(kg·d) 使用 24~36 h	③⑤⑧⑩
2012	实验	24	1 mg 于 10 min 内 iv, 未复率 10 min 后再给 1 mg	

①-30 min 内转复率; ②-60 min 内转复率; ③-90 min 内转复率; ④-3 h 内转复率; ⑤-4 h 内转复率; ⑥-5 h 内转复率; ⑦-24 h 内转复率; ⑧-转复时间; ⑨-QTc; ⑩-不良反应发生率

①-recovery rate within 30 min; ②-recovery rate within 60 min; ③-recovery rate within 90 min; ④-recovery rate within 3 h; ⑤-recovery rate within 4 h; ⑥-recovery rate within 5 h; ⑦-recovery rate within 24 h; ⑧-recovery time; ⑨-QTc; ⑩-incidence of adverse reactions

2.2 纳入文献的质量评价

纳入的 18 篇文献^[13-30]中有 4 篇^[13,22,26,29]明确具体

的随机方法, 1 篇文献^[13]明确分配隐藏的方法; 3 篇文献^[13,27,30]明确实施了盲法, 其余文献均未详细描

述;18篇文献结果数据均完整,无选择性报告风险。偏移风险评价见图1。

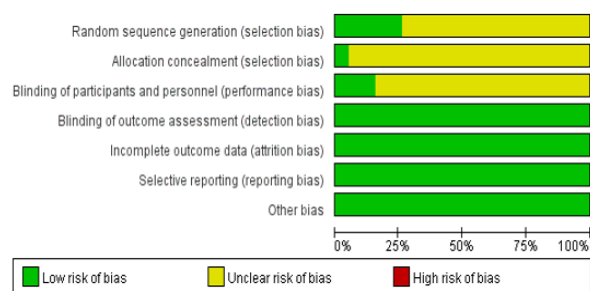


图1 纳入研究的风险偏移

Fig.1 Risk of bias of included studies

2.3 Meta-分析结果

2.3.1 房颤转复有效率 共纳入18项研究^[13-30],总计1 051例患者。采用固定效应模型进行Meta-分析,见图2。结果显示伊布利特组房颤转复有效率显著高于胺碘酮组,两组比较差异具有统计学意义($OR=2.65, 95\%CI=2.03\sim 3.46, P<0.000\ 01$)。

2.3.2 房颤转复时间 纳入观察记录时间为4 h的7项研究^[16,19-21,23-24,30],319例患者,其中伊布利特组

122例,胺碘酮组118例。采用固定效应模型进行Meta-分析,见图3。结果显示与胺碘酮组相比,伊布利特组房颤转复时间更短,差异具有统计学意义($WMD=-21.54, 95\%CI=-24.73\sim -18.34, P<0.000\ 01$)。

2.3.3 不良反应发生率 共纳入14项研究^[13,16-18,21-30],966例患者,其中伊布利特组476例,胺碘酮组490例。采用随机效应模型进行Meta-分析,见图4。结果显示伊布利特组与胺碘酮组的不良反应发生率无统计学差异($RR=0.74, 95\%CI=0.46\sim 1.18, P=0.20$)。伊布利特的主要不良反应为室性心律失常,胺碘酮则为低血压、窦缓/窦停、胃肠道及皮肤不良反应,对主要不良反应进行亚组分析,结果见表2。

2.4 发表偏倚

选取房颤转复有效率绘制倒漏斗图分析,见图5。漏斗图左右较为对称,大部分数据点均匀分布于倒漏斗图的内部,但个别数据点游离于其他数据点之外,提示可能存在潜在的发表偏倚,但结果尚稳定、可信。

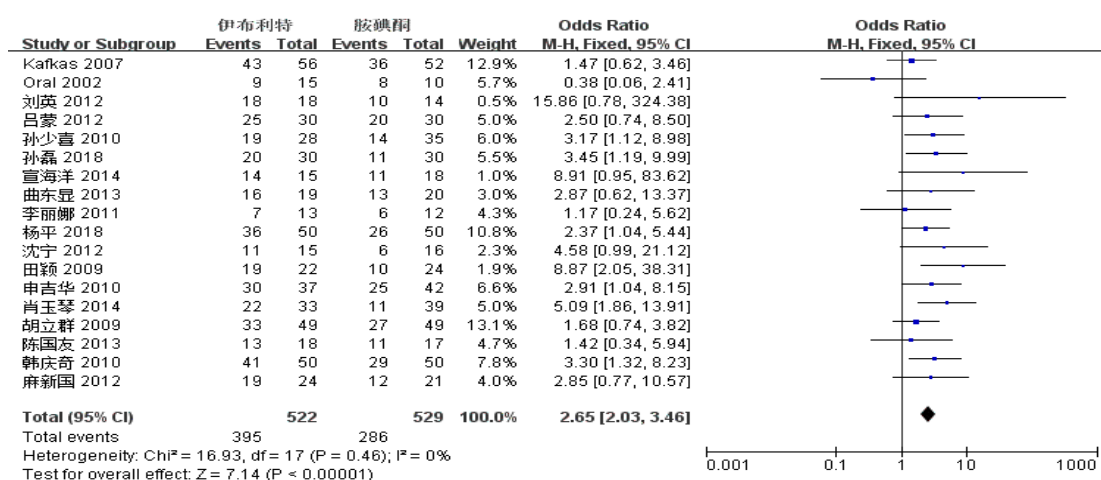


图2 两组房颤转复有效率的Meta-分析森林图

Fig.2 Meta-analysis of forest map in effective rate of atrial fibrillation recovery between two groups

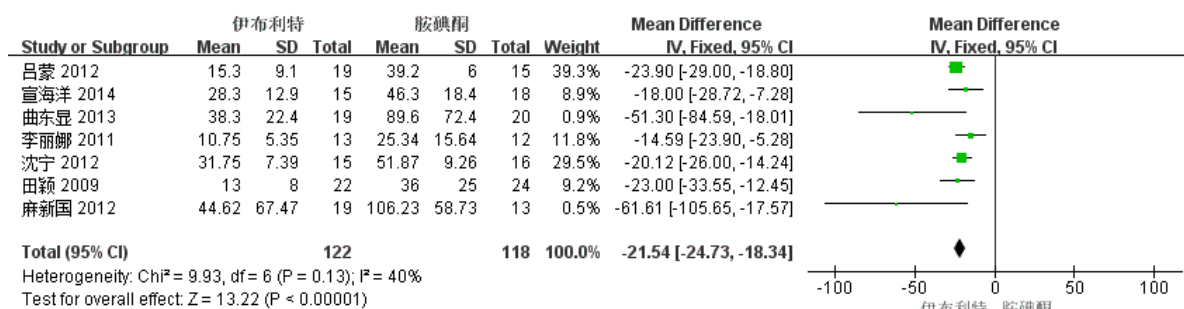


图3 两组房颤转复时间的Meta-分析森林图

Fig.3 Meta-analysis of forest map in atrial fibrillation recovery time between two groups

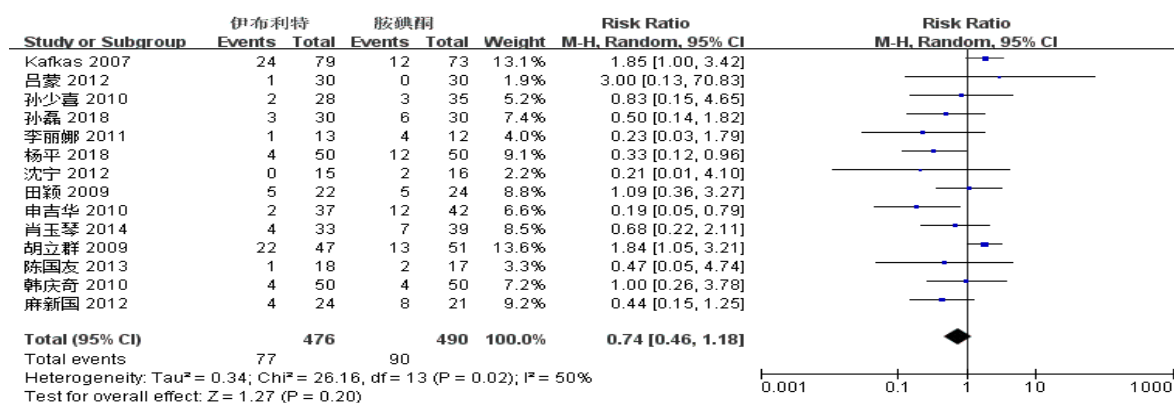


图4 两组不良反应发生率的Meta-分析森林图

Fig. 4 Meta-analysis of forest map in conversion efficiency between two groups

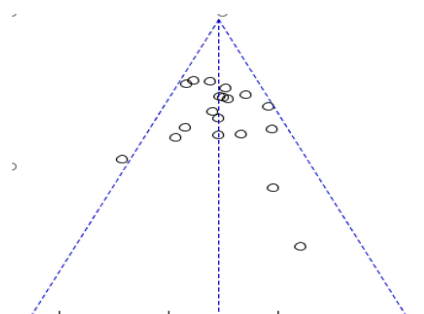
表2 不良反应的亚组分析

Table 2 Subgroup analysis of adverse reactions

不良反应类型	研究数量	n/例	RR(T/C)	95%CI	P值
室性早搏	8 ^[13, 18, 21-22, 24, 26-27, 30]	598	2.76	1.38~5.53	0.004
室性心动过速	11 ^[13, 16-18, 21-22, 24-27, 30]	800	4.46	2.15~9.26	<0.000 1
QTc>600 ms	3 ^[13, 18, 22]	312	0.62	0.16~2.37	0.48
窦性心动过缓、停搏	5 ^[18, 22, 24, 27, 30]	349	0.33	0.13~0.85	0.02
低血压	9 ^[13, 17, 21, 23-24, 28, 30]	567	0.20	0.08~0.55	0.002
胃肠道反应	5 ^[17, 24-25, 29-30]	333	0.33	0.13~0.82	0.02

T/C-伊布利特组/胺碘酮组

T/C-ibutilide group/amiodarone group

图5 房颤转复有效率的倒漏斗图
Fig. 5 Funnel diagram of effective rate of atrial fibrillation recovery

3 讨论

3.1 伊布利特转复房颤研究现状

近年来文献报道伊布利特转复新发的持续性心房颤动起效迅速,转复率高达30%~50%^[32]。伊布利特同时兼有III、IV类抗心律失常药物药理作用特点,且已被证明可以使发生在30~60 min内房颤有效复律^[35]。在2016年欧洲心脏病学会(ESC)心房颤动治疗指南中伊布利特被B级推荐用于预防房颤复发,归为II_a类药物^[34]。在2018年中国心房颤动指南中,无缺血性或结构性心脏病病史的患者,推

荐伊布利特作为房颤的复律药物(证据级别B)^[10]。由于房颤的发生有很高的致残率和致死率,因此房颤的转复治疗在减少并发症的发生和降低死亡率方面有重要意义。伊布利特在转复窦性心律的同时具有选择性阻滞心肌细胞的I_{Kr}通道的作用,使QTc延长,为多形性/尖端扭转性室速的发生增加了风险。而胺碘酮在皮肤、胃肠道和甲状腺等不良反应较多。目前为止,胺碘酮与伊布利特对于房颤转复的有效性与安全性的研究仍然存在不同的意见。

3.2 伊布利特与胺碘酮治疗房颤的系统评价

本研究结果显示:伊布利特对房颤转复的有效率(77.18%)显著高于胺碘酮(54.56%),转复时间亦较胺碘酮短(WMD=-21.54)。从疗效性角度考虑,对无严重器质性心脏病及尖端扭转型室速病史的成年房颤患者,选择伊布利特的效果可能优于胺碘酮,尤其是需要快速转复心律的患者可能获益更大。从安全性角度考虑,胺碘酮组总不良反应发生率(18.36%)略高于伊布利特组(16.18%),但差异无统计学意义。不良反应亚组分析结果表明,应用伊布利特较胺碘酮更容易出现室早和室速等不良反应,尤其是尖端扭转型室速,虽然发生率不高但较

为凶险。应用胺碘酮更容易出现QTc间期延长、窦性心动过缓或停搏、低血压、胃肠道反应等不良反应,在应用期间应注意监测患者心电、血压。

3.3 可行性建议

因此,对于既往有尖端扭转性室速发作史或QTc延长的患者不应给予伊布利特治疗,推荐使用胺碘酮进行心率转复,无上述问题的患者在应用伊布利特后亦应密切监测心电图至少4 h并做好心肺复苏准备以应对室早和室速等不良反应的发生,对于伊布利特可能发生的不良反应的预防有文献报导了降低促心律失常风险的方法,如Patsilnakos等^[35]研究表明应用伊布利特前静脉注射硫酸镁可使QTc升高较低。硫酸镁的使用耐受性良好,没有严重的并发症或副作用,可作为预防不良反应发生的手段,有效降低使用伊布利特的心律失常风险。在与其他药物联合应用方面,应尽量避免使用延长QTc的药物。例如根据美国亚利桑那教育及治疗研究中心的风险分层推荐,常用的延长QTc高风险药物包括抗菌药物(喹诺酮类、大环内酯类、氟康唑),吩噻嗪类、丁酰苯类及苯甲胺类抗精神病类,5-HT再摄取抑制类抗抑郁药(氯丙嗪、氟哌啶醇、舒必利、西酞普兰等)、麻醉药(丙泊酚、七氟烷)、消化系统(多潘立酮、西沙比利、昂旦司琼)、抗组胺药(阿司咪唑、特非那定等)、西洛他唑、普罗布考等^[36]。在患者合并以上用药相关疾病时应予以警惕药物联合应用所导致QTc延长的风险发生。

3.4 本研究的局限性

本研究的不足之处:由于在筛选文献的过程中对患者的基线水平及给药方式(实验组均为伊布利特,对照组均为胺碘酮)进行了严格的限制所以纳入研究较少,同时受原始研究中文文献较多,英文文献较少的影响,论证强度的适用范围受到一定的限制,对于亚洲人群的推荐性较强。因此,在今后的研究中仍需大样本、高质量的随机对照试验进一步论证,以期得到全面可靠的结果。

参考文献

- [1] Li L H, Sheng C S, Hu B C, et al. The prevalence, incidence, management and risks of atrial fibrillation in an elderly Chinese population: a prospective study [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2015, 8: 15-31.
- [2] Wang Z, Chen Z, Wang X, et al. The disease burden of atrial fibrillation in China from a national cross-sectional survey [J]. Am J Cardiol, 2018, 122(5): 793-798.
- [3] Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, et al. Mass

screening for untreated atrial fibrillation: the STROKESTOP study [J]. Circulation, 2015, 131(25): 2176-2184.

- [4] Fuster V, Rydén, Lars E, Cannom D S, et al. 2011 ACCF/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(11): e101-e198.
- [5] Kannankeril P J, Norris K J, Carter S, et al. Factors affecting the degree of QT prolongation with drug challenge in a large cohort of normal volunteers [J]. Heart Rhythm, 2011, 8(10): 1530-1534.
- [6] Sasaki N, Watanabe I, Kogawa R, et al. Effects of intravenous amiodarone and ibutilide on action potential duration and atrial conduction kinetics in patients with persistent atrial fibrillation [J]. Int Heart J, 2014, 55(3): 244-248.
- [7] 董晓, 朱赛楠, 丁文惠. 伊布利特与胺碘酮转复房颤、房扑效果的Meta分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(2): 194-200.
- [8] 童随阳, 夏豪, 王欣, 等. 伊布利特与胺碘酮治疗心房颤动和心房扑动有效性与安全性的Meta分析 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2014, 6(6): 647-653.
- [9] 程琳, 夏豪, 胡丽丽. 伊布利特和胺碘酮治疗心房颤动和心房扑动的Meta分析 [J]. 疑难病杂志, 2012, 11(4): 241-244.
- [10] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议(2018) [J]. 中华心律失常学杂志, 2018, 22(4): 279-346.
- [11] 李杨. 伊布利特与胺碘酮对心房颤动的疗效评价 [J]. 中国农村卫生, 2013(1): 119.
- [12] 刘英, 高辉, 李红, 等. 伊布利特与胺碘酮在心房颤动患者中的疗效比较 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(1): 54-56.
- [13] Kafkas N V, Patsilnakos 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(3): 320-325.
- [14] Oral H, Zaydin M, Tada H, et al. Comparison of amiodarone versus ibutilide for the prevention of immediate recurrences of atrial fibrillation during pulmonary vein isolation [J]. Am J Cardiol, 2002, 90(5): 492-495.
- [15] 刘英, 杨勇, 刘惠亮, 等. 伊布利特治疗阵发性房颤的疗效及安全性 [J]. 心血管康复医学杂志, 2012, 21(3): 306-308.
- [16] 吕蒙. 伊布利特在控制转复阵发性房颤中的作用研究 [J]. 实用药物与临床, 2012, 15(11): 739-741.

- [17] 孙少喜, 罗苑苑, 李 薇, 等. 伊布利特与胺碘酮对阵发性房颤复律的疗效比较 [J]. 医学临床研究, 2010, 27(10): 1801-1803.
- [18] 孙 磊, 赵宏伟, 张薇薇. 伊布利特与胺碘酮在心房颤动复律中的疗效对比及安全性分析 [J]. 中国医药指南, 2018, 16(32): 57-58.
- [19] 宣海洋, 石开虎, 徐盛松, 等. 伊布利特和胺碘酮转复心内直视下射频消融术后早期持续心房颤动的临床疗效比较 [J]. 安徽医科大学学报, 2014(1): 127-129.
- [20] 曲东显. 伊布利特治疗心房颤动疗效观察 [J]. 临床医学, 2013, 33(10): 50-51.
- [21] 李丽娜, 刘补尚, 贡郡利, 等. 伊布利特与胺碘酮转复心房颤动的临床观察 [J]. 中国实用医药, 2011(9): 163-164.
- [22] 杨 平, 刘长凯, 李 勇, 等. 伊布利特转复老年新发持续性心房颤动合并左心室功能不全患者的临床观察 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 210(5): 80-84.
- [23] 沈 宁. 伊布利特转复心房颤动的疗效及安全性评价 [J]. 中国基层医药, 2012, 19(7): 995-996.
- [24] 田 颖, 梅 雪, 刘小青, 等. 静脉注射伊布利特与胺碘酮转复消融术后复发房性心动过速的对比研究 [J]. 中华心律失常学杂志, 2009, 13(5): 340-343.
- [25] 申吉华. 伊布利特转复心房纤颤的临床观察 [J]. 健康必读月刊, 2010(6): 44.
- [26] 肖玉琴. 伊布利特与胺碘酮转复持续性心房颤动的疗效和安全性对比研究 [J]. 中国心血管病研究, 2014, 12(9): 837-840.
- [27] 胡立群, 章 琦, 陈 莉, 等. 伊布利特转复老年心房颤动的临床研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14(12): 1419-1422.
- [28] 陈国友, 方存明. 伊布利特与胺碘酮转复心房颤动的疗效对比分析 [J]. 健康必读旬刊, 2013, 12(2): 35-36.
- [29] 韩庆奇, 邹良建, 陆方林, 等. 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与效能比较 [J]. 第二军医大学学报, 2010, 31(11): 1169-1173.
- [30] 麻新国, 刘洪智. 伊布利特与胺碘酮转复心房颤动的疗效观察 [J]. 中国社区医师: 医学专业, 2012, 14(1): 50-51.
- [31] Gillis A M, Verma A, Talajic M, et al. Canadian cardiovascular society atrial fibrillation guidelines 2010: rate and rhythm management [J]. Can J Cardiol, 2011, DOI: 10.1016/j.cjca.2010.11.001.
- [32] Smith T A. It may come as no shock: cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter with ibutilide [J]. Ann Emerg Med, 2018, 71(1): 148-149.
- [33] Vinson D R, Lugovskaya N, Warton E M, et al. Ibutilide effectiveness and safety in the cardioversion of atrial fibrillation and flutter in the community emergency department [J]. Ann Emerg Med, 2017, 70: 96-108.
- [34] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [J]. Eur Heart J, 2016, 74(12): 1359.
- [35] Patsilnakos S, Christou A, Kafkas N, et al. Effect of high doses of magnesium on converting ibutilide to a safe and more effective agent [J]. Am J Cardiol, 2010, 106(5): 673-676.
- [36] 丁发明, 张新丽, 王 琼, 等. 致QT间期延长药物使用风险管理的初步探讨及启示 [J]. 中国药物警戒, 2018, 15(9): 545-549.