

维持窦性心律在心房颤动治疗中的地位

徐 娟 刘少稳

【摘要】 大量临床试验表明,在心房颤动治疗中,心室率控制日益受到临床医生的青睐,但是仍不能忽视节律控制带来的获益。将房颤转复并维持窦性心律符合生理学要求,有助于改善心功能和降低卒中的发生率,在房颤治疗中仍占据重要的地位。导管消融是目前心房颤动的主要治疗方案,胺碘酮是维持窦性节律最有效的抗心律失常药物,短期疗效较肯定,长期服用不良反应较大。

【关键词】 心房颤动;心室率;窦律;胺碘酮

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2013.05.009

心房颤动(房颤)是老年人群最常见的持续性心律失常,具有较高的致死率和致残率。在发达国家,房颤的发生率大约为 1.5%~2.0%,且随着年龄增长而不断升高^[1]。心血管发病率和死亡率与房颤的发生密切相关,房颤成为目前最严重的健康问题。窦性心律(窦律)是生理性心律,可以防止或延缓永久性房颤的出现并降低血栓事件的危险。理论上,维持窦律对于房颤患者改善预后、降低复发具有更大的获益性,但是,目前对于房颤患者是否需要维持窦律仍然存在较大争议。本文拟就维持窦律在房颤治疗中的地位作一综述。

1 维持窦律的临床意义

对于采取心室率控制后房颤相关症状仍不能得到有效控制的患者,节律控制是必要的。房室结失同步化与左房舒张期压力升高、舒张期充盈受损有关,长期持续的心动过速可造成心动过速性心室重构,导致不同程度的心功能不全,甚至出现心力衰竭。快速颤动波通过心房驱血功能下降和不规律心室反应降低左室收缩功能及加重心力衰竭。因此,尽早维持窦律能够减少心功能不全的风险。众所周知,高血压是房颤发生及复发的危险因素,高血压使自主神经系统过度激活,引起左房、左室重构,进而引起房颤的发生。Ramirez 和 Sanders 等^[2,3]的研究显示,维持窦律能够降低房颤合并高血压患者的收缩压、舒张压和平均动脉压。而低的血压能够改善心房基质水平,对减缓房颤的发生、

发展具有获益性。

对于不伴有或者仅伴有轻微心脏疾病的房颤患者,导管消融术比药物复律更安全、更成功,成为目前症状性、阵发性房颤首选的治疗方案。抗心律失常药物通过延长心房动作电位时程和有效不应期,从而防止房颤复律后的复发。在维持窦律 2~4 周后心房动作电位时程才逐渐恢复正常。因此,复律成功后给予抗心律失常药物维持窦律能够减少或延迟房颤的发生。维持窦律能够使房颤相关症状得以消除,提高运动耐量,减少心房电重构及结构重构,改善生活质量。Rivard 等^[4]在一项多中心对照研究中,根据导管消融前有无维持窦律治疗,将持续性房颤患者分为窦律组和对照组,窦律组在较低的消融程度(40.0% 对 87.5%, $P<0.001$)及合并较少的线性损伤(42.5% 对 82.5%, $P<0.001$)下,终止房颤率高(95.0% 对 77.5%, $P<0.05$),随访期间两组的成功率相似($P=0.28$)。因此,持续性房颤患者导管消融前维持窦律治疗具有获益性。

2 维持窦律的临床试验

根据国外大规模流行病学调查显示:房颤作为一种心血管死亡的独立危险因素,心血管死亡的风险高于窦律 2~3 倍。窦律是生理性心律,可以防止或延缓永久性房颤的出现并降低血栓事件的危险。PIAF、STAF 等研究显示:房颤与过高的发病率和死亡率相关,节律控制并不能降低患者死亡率、卒中率、住院率,而且对生活质量和症状改善、血栓栓塞事件、充血性心力衰竭等的影响与控制心室率无统计学差异^[5,6]。由于入选人群年龄大、随访时间

短以及抗心律失常药物毒副作用等影响,节律控制的获益性可能被抵消。2 年后 AFFIRM 亚组分析资料提示,维持窦律组死亡危险显著下降达 47%^[7,8]。Martin-Doyle 等^[9]研究发现,在 AFFIRM、RACE 研究后最初几年里,在美国维持窦律的治疗趋势显著下降,而随着导管消融术的不断发展转变了这种趋势。在 AFFIRM 研究中合并心力衰竭的患者占 9%,其中节律控制组患者的心功能相对较好。陈少杰等^[10]将 10 个前瞻性随机对照临床试验进行荟萃分析,结果显示:在平均年龄 <65 岁的患者中,采用节律控制策略,其总病死率和进行性加重的心力衰竭事件明显少于控制心室率组。RealiseAF 研究^[11]显示,节律控制可以显著改善症状和生活质量,降低心血管事件的发生。因此,维持窦律可以改善房颤合并心力衰竭患者的心功能。Akoum 等^[12]研究发现,房颤转复为窦律,可以逆转房颤患者心房和心室的电重构,进而可能减少房颤的复发。SCAF 研究^[13]发现,与未转复窦律者相比,成功转复窦律者的全因死亡率下降 43%,药物维持窦律能够使复合终点下降 49%。RECORDAF 研究^[14]显示,进展为永久性房颤的因素包括:房颤类型(持续性)、持续时间(>3 个月)、年龄(>75 岁)和是否伴发心力衰竭。节律控制策略可以减缓房颤的进展,可能机制是规则的窦性心律和正常的血流动力学能够改善心房基质水平,减少心房结构及电重构,进而减少房颤的发生及发展。对于房颤治疗方案的选择应该慎重,需要综合了解房颤类型、基础疾病、维持窦律的可能性、对生活质量的及患者自身意愿等,以决定恢复并维持窦律还是仅控制心室率。总体而言,对于年轻、无基础心脏疾病、症状性、阵发性、心室率控制不达标的房颤患者,维持窦律治疗的获益性更大。

3 维持窦律的临床途径

节律控制包括电复律、药物复律、导管消融、外科手术。导管消融因无抗心律失常药物相关的毒副作用,可能通过更有效地恢复窦律来降低患者死亡和中风率,可作为药物复律的替代治疗。导管消融术可作为阵发性、症状性房颤患者的初始治疗的 II 类适应证(证据等级 A 级);可作为症状较重、左心房正常或轻度扩大、抗心律失常药物无效、左室功能正常或轻度降低、无严重肺部疾患的阵发性房颤患者的 I 类适应证(证据等级 A 级);左房严重扩大或左室功能严重减低的症状性阵发房颤患者的

II 类适应证(证据等级 B 级)。

胺碘酮是目前维持窦性节律最有效的抗心律失常药物,能够非选择性地抑制心肌细胞膜上多种离子通道(I_{kr} 、 I_{Ks} 、 I_{kl} 、 I_{K-Ach} 、 I_{Ca-L} 、 I_{Na})^[15]。AFFIRM 研究^[16]中,节律控制组 62.8% 的房颤患者使用胺碘酮。一般口服胺碘酮转复成功率为 15%~40%,而静脉注射胺碘酮转复房颤的成功率为 34%~69%。

对于合并高血压、冠心病、很少或无基础心脏疾病的患者早期可使用索他洛尔、普罗帕酮等抗心律失常药物;但随着疾病进展,最终都会选择胺碘酮和导管消融术。PIAF 和 SAFE-T 研究^[5,17]表明,与其他抗心律失常药物相比,胺碘酮在恢复和维持窦性节律方面更有效,短期内使用能够改善房颤患者生活质量。Ahmed 等^[18]研究显示,短期及长期服用胺碘酮的疗效几乎一致,在 Flec-SL 研究^[19]中也证明了抗心律失常药物短期使用的疗效仅稍逊于长期使用,但是仍然有效。服用胺碘酮 2 年能够改善充血性心力衰竭左室射血分数(LVEF),且能够延缓左房肥大的出现。LVEF 降低被认为是服用胺碘酮后房颤复发的独立预测因子,心功能不全的患者服用胺碘酮减少房颤复发更有效。在 DIONYSOS 试验^[20,21]中,胺碘酮疗效优于决奈达隆,但决奈达隆的安全性更高。决奈达隆组和胺碘酮组房颤复发率分别为 63.5% 和 42.0%,电复律成功后复发率分别为 36.5% 和 24.3%,药物提前终止率分别为 10.4% 和 13.3%,两组差别均具有显著的统计学意义。决奈达隆在控制复发房颤的心室率、维持窦律、降低房颤相关死亡率和入院率等方面的疗效显著。2009 年, FDA 批准决奈达隆用于阵发性、持续性房颤及房扑,但禁用于永久性房颤、严重心力衰竭。但近几年有报道指出:其存在严重的肝细胞损伤和肝功能衰竭(其中两例需要肝移植)。因此,决奈达隆是否用于临床仍存在争议。

COMET 和 VALIANT 研究^[22,23]表明:胺碘酮治疗 NYHA II~III 级以及 LVEF≤35% 的心力衰竭,并没有改善患者的生存率,反而增加心力衰竭导致死亡的风险。然而植入式心脏复律除颤器能降低总死亡率 23%^[24]。AFFIRM 研究分析房颤的死因,非心血管死亡主要来自于肺疾病及肺癌,其中最常见的是肺炎。在维持窦律组,胺碘酮的肺毒性引起的死亡占 6.2%。患者在服用药物期间,无症状性转氨酶升高占 24%~27%(正常上限的 3 倍),肝功能衰竭占 1%~3%^[25]。一项临床观察搜

集到了 1998 至 2004 年 25 例房颤和室性心律失常患者因静脉注射胺碘酮而致急性肝毒性。有报道, 1 例 64 岁男性房颤患者静脉注射胺碘酮 300 mg 后发生血清转氨酶升高、凝血障碍、急性肾功能衰竭、血小板减少症, 25 d 后恢复正常^[26]。提示服用胺碘酮期间应密切监测甲状腺、肝、肾等功能。总的来说, 胺碘酮短时间内疗效肯定, 但随着用药时间增加, 药物组织内蓄积, 毒性作用远大于维持窦律的作用。因此, 可以短时间使用胺碘酮来减少房颤发生及复发, 长时间的控制可选择导管消融治疗。

4 结语

房颤的治疗策略多元化, 心率控制及节律控制在降低死亡率、卒中率、住院率、血栓栓塞事件及改善生活质量等方面无明显差异, 但我们应该注意到维持窦律在房颤发生、发展中占据的重要地位。维持窦律能够减少房颤电、结构重构, 延缓阵发性房颤进展为持续性房颤的进程, 降低房颤的复发。随着更安全、有效的药物和介入治疗的发展, 个体化治疗房颤显然是必要的。对于年轻、症状性房颤患者应尽早采取导管消融术提高节律控制的成功率, 术后抗心律失常药物维持窦律、减少房颤的复发率, 抗心律失常药在使用中应注意其副作用。临床上应将降低死亡率、卒中率、住院率、提高生活质量和运动耐量、改善左室功能作为房颤治疗的目标; 把长期窦律的维持作为主要治疗目的。

参 考 文 献

- [1] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association[J]. *Europace*, 2012, 14(10): 1385-1413.
- [2] Ramirez A, Pacchia CF, Sanders NA, et al. The effects of radio-frequency ablation on blood pressure control in patients with atrial fibrillation and hypertension[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2012, 35(3): 285-291.
- [3] Sanders NA, Bertolone C, Jetter TL, et al. Restoring sinus rhythm results in blood pressure reduction in patients with persistent atrial fibrillation and a history of hypertension[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2012, 23(7): 722-726.
- [4] Rivard L, Hocini M, Rostock T, et al. Improved outcome following restoration of sinus rhythm prior to catheter ablation of persistent atrial fibrillation: a comparative multicenter study[J]. *Heart Rhythm*, 2012, 9(7): 1025-1030.
- [5] Grönefeld G, Hohnloser SH. Towards a consensus in rate versus rhythm control for management of atrial fibrillation: insights from the PIAFtrial[J]. *Card Electrophysiol Rev*, 2003, 7(2): 113-117.
- [6] Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(10): 1690-1696.
- [7] Martin-Doyle W, Essebag V, Zimetbaum P, et al. Trends in US hospitalization rates and rhythm control therapies following publication of the AFFIRM and RACE trials[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22(5): 548-553.
- [8] Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(25): 2667-2677.
- [9] Martin-Dovle W, Essebag V, Zimetbaum P, et al. Trends in US hospitalization rates and rhythm control the therapies following publication of the AFFIRM and RACE trials[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22(5): 548-553.
- [10] 陈少杰, 殷跃辉, 董莹, 等. 心房颤动中的室率控制和节律控制策略[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(1): 68-72.
- [11] Steg PG, Alam S, Chiang CE, et al. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry[J]. *Heart*, 2012, 98(3): 195-201.
- [12] Akoum NW, Wasmund SL, Lux RL, et al. Reverse electrical remodeling of the ventricles following successful restoration of sinus rhythm in patients with persistent atrial fibrillation[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2010, 33(10): 1198-1202.
- [13] Friberg L, Hammar N, Edvardsson N, et al. The prognosis of patients with atrial fibrillation is improved when sinus rhythm is restored: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation (SCAF) [J]. *Heart*, 2009, 95(12): 1000-1005.
- [14] Camm AJ, Breithardt G, Crijns H, et al. Real-life observations of clinical outcomes with rhythm- and rate-control therapies for atrial fibrillation RECORDAF (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(5): 493-501.
- [15] Dobrev D, Nattel S. New antiarrhythmic drugs for treatment of atrial fibrillation [J]. *Lancet*, 2010, 375(9721): 1212-1223.
- [16] Letelier LM, Udol K, Ena J, et al. Effectiveness of amiodarone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: a meta-analysis[J]. *Arch Intern Med*, 2003, 163(7): 777-785.
- [17] Singh SN, Singh BN, Reda DJ, et al. Comparison of sotalol versus amiodarone in maintaining stability of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation (Sotalol-Amiodarone Fibrillation Efficacy Trial [SAFE-T])[J]. *Am J Cardiol*, 2003, 92(4): 468-472.
- [18] Ahmed S, Rienstra M, Crijns HJ, et al. Continuous vs episodic

- prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2008, 300(15): 1784-1792.
- [19] Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial[J]. *Lancet*, 2012, 380(9838):238-246.
- [20] Podda GM, Casazza G, Casella F, et al. Addressing the management of atrial fibrillation - a systematic review of the role of dronedarone[J]. *Int J Gen Med*, 2012, 5:465-478.
- [21] Pamukcu B, Lip GY. Dronedarone or amiodarone for rhythm control for atrial fibrillation: implications from the DIONYSOS study[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2010, 11(17):2775-2278.
- [22] Torp-Pedersen C, Metra M, Spark P, et al. The safety of amiodarone in patients with heart failure[J]. *J Card Fail*, 2007, 13(5):340-345.
- [23] Thomas KL, Al-Khatib SM, Likhnygina Y, et al. Amiodarone use after acute myocardial infarction complicated by heart failure and/or left ventricular dysfunction may be associated with excess mortality[J]. *Am Heart J*, 2008, 155(1):87-93.
- [24] Komatsu T, Tachibana H, Sato Y, et al. Efficacy of antiarrhythmic drug therapy in preventing recurrence of atrial fibrillation and long-term cardiovascular prognosis in patients with asymptomatic paroxysmal atrial fibrillation[J]. *Int Heart J*, 2010, 51(2):98-104.
- [25] Lewis JH, Ranard RC, Caruso A, et al. Amiodarone hepatotoxicity: Prevalence and clinicopathologic correlations among 104 patients[J]. *Hepatology*, 1989, 9(5):679-685.
- [26] Ng XR, Wee LY, Chadachan V. Acute amiodarone syndrome after a single intravenous amiodarone bolus[J]. *Singapore Med J*, 2012, 53(11):e225-e227.

(收稿:2013-04-26 修回:2013-06-07)

(本文编辑:金谷英)

(上接第 291 页)

- [12] Hayakawa R, Hayakawa T, Takeda K, et al. Therapeutic targets in the ASK1-dependent stress signaling pathways[J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2012, 88(8):434-453.
- [13] Martinez JA, Zhang Z, Svetlov SI, et al. Calpain and caspase processing of caspase-12 contribute to the ER stress-induced cell death pathway in differentiated PC12 cells [J]. *Apoptosis*, 2010, 15(12):1480-1493.
- [14] Ayala P, Montenegro J, Vivar R, et al. Attenuation of endoplasmic reticulum stress using the chemical chaperone 4-phenylbutyric acid prevents cardiac fibrosis induced by isoproterenol[J]. *Exp Mol Pathol*, 2012, 92(1):97-104.
- [15] Zhao H, Liao Y, Minamino T, et al. Inhibition of cardiac remodeling by pravastatin is associated with amelioration of endoplasmic reticulum stress[J]. *Hypertens Res*, 2008, 31(10):1977-1987.
- [16] Ni L, Zhou C, Duan Q, et al. beta-AR blockers suppresses ER stress in cardiac hypertrophy and heart failure[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11):e27294.
- [17] Dalal S, Foster CR, Das BC, et al. Beta-adrenergic receptor stimulation induces endoplasmic reticulum stress in adult cardiac myocytes: role in apoptosis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 364(1-2):59-70.
- [18] Liu XH, Zhang ZY, Sun S, et al. Ischemic postconditioning protects myocardium from ischemia/reperfusion injury through attenuating endoplasmic reticulum stress [J]. *Shock*, 2008, 30(4):422-427.
- [19] Grall S, Prunier-Mirebeau D, Tamarelle S, et al. Endoplasmic reticulum stress pathway involvement in local and remote myocardial ischemic conditioning[J]. *Shock*, 2013, 39(5): 433-439.
- [20] Yin XL, Zhang W, Yang Y, et al. Increasing expression of (CCAAT enhancer binding protein) homologous protein induced by endoplasmic reticulum stress in myocardium after cardiac arrest and resuscitation in rat [J]. *Resuscitation*, 2012, 83(3):378-385.
- [21] Younce CW, Wang K, Kolattukudy PE, et al. Hyperglycaemia-induced cardiomyocyte death is mediated via MCP-1 production and induction of a novel zinc-finger protein MCP-IP[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 87(4):665-674.
- [22] Arumugam S, Thandavarayan RA, Arozal W, et al. Quercetin offers cardioprotection against progression of experimental autoimmune myocarditis by suppression of oxidative and endoplasmic reticulum stress via endothelin-1/MAPK signalling[J]. *Free Radic Res*, 2012, 46(2):154-163.
- [23] Wu T, Dong Z, Geng J, et al. Valsartan protects against ER stress-induced myocardial apoptosis via CHOP/Puma signaling pathway in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2011, 42(5):496-502.
- [24] Arumugam S, Thandavarayan RA, Veeraveedu PT, et al. Beneficial effects of edaravone, a novel antioxidant, in rats with dilated cardiomyopathy[J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(9):2176-2185.

(收稿:2013-04-26 修回:2013-07-16)

(本文编辑:金谷英)