

胺碘酮在急性和慢性心房颤动中的应用进展

刘培光 李宏伟

【摘要】 治疗急性心房颤动(房颤)可采取心室率控制和节律控制策略,对于慢性房颤,指南推荐控制心室率,对心室率控制不佳的患者可以使用胺碘酮治疗。胺碘酮尽管有一些心脏以外的不良反应,但是在房颤的节律控制和维持窦性心律方面均有重要应用。临床研究显示,胺碘酮比Ⅰ类抗心律失常药物更常用。

【关键词】 胺碘酮;心房颤动;心室率控制;节律控制;不良反应

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.03.007

胺碘酮是治疗心房颤动(房颤)的重要药物。研究显示,剂量 <200 mg/d 的胺碘酮不仅能发挥抗心律失常作用,还能减少不良反应的发生。

1 胺碘酮的药物特性

很多医生将胺碘酮作为多种心律失常的一线用药,尤其是伴左室功能严重受损的患者^[1]。胺碘酮是治疗房颤的最常用的药物,约占房颤药物处方总量的 45%。胺碘酮是含碘化合物,连同其活性代谢产物 N-去甲基胺碘酮,通过非竞争性地拮抗 α 和 β 受体阻断心肌细胞上的多种离子通道。胺碘酮主要分布在脂肪组织,其半衰期可达数周。胺碘酮的主要心血管不良反应是窦性心动过缓,女性有安装起搏器风险;QT 间期延长很常见,但是很少引起尖端扭转性室速($<0.5\%$)^[2]。

胺碘酮治疗房颤应该在 10 d 至 1 个月的时间内达到 10 g 的负荷量(600~1 200 mg/d),然后减量,以 100~200 mg/d 的剂量维持。尽管在口服治疗的最初几天内就可抑制窦房结和房室结的功能,但是其抗心律失常及延长 QT 间期的作用可延迟到数天或数周后。分次并与食物同服能减轻胃肠道症状,且能显著增加药物吸收率^[2]。

2014 年美国房颤指南^[3]推荐胺碘酮转复房颤需分次给药,以 600~800 mg/d 直至达到 10 g 的总负荷量,然后以 200 mg/d 维持;对转复后维持窦律的推荐为口服 400~600 mg/d 约 2~4 周,维持量为 100~200 mg/d。这与目前大多数临床医生使用的方法是不同的。

需要注意胺碘酮的肝、肺和甲状腺毒性。肝毒

性表现为转氨酶轻度升高,如果不及时监测,可能导致肝纤维化。肺毒性表现为在几周后发生急性过敏反应,肺部出现片状渗出或慢性肺间质纤维化。胺碘酮抑制四碘甲腺原氨酸(T₄)转换成三碘甲腺原氨酸(T₃),在治疗后数月促甲状腺素(TSH)升高。如果游离 T₄ 不降低,就不能诊断甲状腺功能减退。在治疗后几个月至最初几年内最常表现为甲状腺功能亢进。1 型胺碘酮相关性甲状腺功能亢进常见于用药前已经存在甲状腺结节或 Grave's 病的患者。2 型是破坏性甲状腺炎,最终导致甲状腺功能减退。胺碘酮的半衰期长,停药后不良反应仍可存在或持续很长时间^[2]。

一般来说,与慢性房颤相比,急性房颤(发作时间 <7 d)药物转复成功率更高。胺碘酮既可静脉给药也可口服给药,但静脉给药转复效果差。即使不能转复,胺碘酮也有控制心室率的作用。口服转复房颤需要负荷量给药 3~4 周,转复成功率约为 27%^[2]。

2 房颤指南对胺碘酮的推荐

2014 年美国心脏协会、美国心脏病学会及美国心律学会(AHA/ACC/HRS)房颤指南对胺碘酮的推荐包括 3 个方面^[3]:(1)控制心室率的作用,胺碘酮比非二氢吡啶类钙离子拮抗剂作用差,需要更长时间才能控制心室率(7 h,地尔硫卓仅需 3 h)。长期口服胺碘酮对持续性房颤患者的控制心室率效果的研究有限,只有 1 项研究证实其与地高辛具有类似的作用^[4]。只有当其他措施失败或禁忌时,才选择口服胺碘酮作为控制心室率的治疗方案(推荐级别Ⅱb C)。(2)节律控制作用,口服胺碘酮是相对适应证(Ⅱa A),静脉注射胺碘酮有助于减慢房颤患者的心室率,但转复为窦性心律的时间往往延迟。(3)房颤转复后维持窦性心律的作用,推荐胺碘酮用于维持窦性心律(ⅠA)。由于毒性大,胺碘

酮只用于其他药物治疗失败或者有禁忌证,并经过权衡风险与获益后的患者(ⅠC)。胺碘酮很少造成QT间期延长和尖端扭转性室速。

与此指南不同,2014年英国国家卫生与临床优化研究所(NICE)指南不建议胺碘酮长期用于控制心室率,因为关于胺碘酮用于控制心室率的临床试验证据太少。

3 胺碘酮在急性房颤中的应用

急性房颤发作时,心室率过快、心房收缩功能丧失以及心室律不规则,导致心输出量降低,加重心力衰竭。除进行血流动力学评估外,还需要寻找造成急性房颤的可能或可逆性促发因素^[5]。急性期可采用电转复和(或)药物转复为窦性心律,也可控制心室率以缓解患者症状。尽管房颤射频消融治疗对一些患者有效,但并不适用于所有患者,因此,药物治疗房颤仍然有重要作用^[6]。在急性危重患者,转复窦性心律常不成功,控制心室率成为唯一的措施^[7]。

对急性房颤患者,地尔硫卓比地高辛更有效。前者具有负性肌力作用,可能加重伴左室功能不全患者的肺水肿,降低血压的作用也限制了其在危重患者中的使用。地高辛是一种风险较大的药物,它对房颤患者心室率的控制作用有限,甚至增加患者死亡率和房颤易感性^[8]。研究表明,胺碘酮除具有转复作用外,控制心室率的作用至少与地尔硫卓相同,并且低血压发生率低。

在急性危重患者(如败血症、外科手术后)初次发生房颤后,5年的复发率为42%^[9],有发生房颤相关的并发症如脑卒中、心力衰竭和死亡的风险。需要对这些患者进行房颤风险的重新评估及长期治疗^[5]。与更大剂量相比,长期口服<200 mg/d的胺碘酮,治疗有效且不良反应少^[3]。左室肥厚、心力衰竭、冠心病和陈旧性心肌梗死患者使用胺碘酮致心律失常的风险均很低,因此,胺碘酮可作为这类患者预防房颤复发的初始治疗^[3]。

有研究入选门诊新诊断90 d内的房颤患者122 465例(随访353 168人年),其中11 655例(9.5%)服用胺碘酮,经多因素和Cox回归模型分析,服用胺碘酮并不增加死亡率^[10]。

4 胺碘酮在慢性房颤中的应用

慢性房颤患者控制心室率治疗有2个目的,一是减少与心动过速相关的症状,二是预防心动过速相关的心肌病^[6]。

房颤患者口服胺碘酮,一般不需要再使用其他药物控制房颤复发时的心室率。然而,与其他药物的互相作用及毒性反应却限制了胺碘酮作为心室

率控制药物的应用^[3]。在对胺碘酮、决奈达隆、氟卡尼、索他洛尔或普罗帕酮的治疗对比研究中,胺碘酮使房颤患者复发率降得最低,但是其不良事件和停药率很高^[3]。1项包括5 060例持续性房颤(发作持续时间>30 d)患者的12个随机对照临床试验荟萃分析显示,胺碘酮与安慰剂或心室率控制药物相比,维持窦性心律更有效(21.3/100人年对9.2/100人年),并且不增加长期病死率的风险(4.7/100人年对3.9/100人年,RR=0.95,95% CI: 0.8~1.1, P=0.51),但因不良反应的停药率偏高。

长期使用胺碘酮不良反应的发生率与剂量相关,100 mg/d胺碘酮似乎与大剂量同等疗效,但是不良反应发生率更低^[11]。1项随机前瞻性临床试验中,76例风湿性心脏病慢性房颤患者在接受直流电转复后,分别随机接受200 mg/d和100 mg/d口服胺碘酮治疗,平均随访(67±8)个月,两组患者在5年后维持窦性心律的比例相似,200 mg/d组有11%的患者发生严重不良反应而需要停药,100 mg/d组患者无不良反应,两组均无死亡病例^[12]。

5 胺碘酮在真实世界中的应用

1项包括2 721例房颤患者的注册研究显示,节律控制的患者主要使用Ⅲ类抗心律失常药物(49%)、Ⅰc类药物(39%)和β受体阻滞剂(35%);心室率控制的患者主要使用β受体阻滞剂(57%)和强心甙类(32%)。节律控制治疗的对象主要是新诊断或阵发性房颤的患者,心室率控制治疗的对象主要是有心力衰竭病史、瓣膜病或持续性房颤患者^[13]。

1项包括8 562例不合并冠心病和心力衰竭、<65岁的房颤患者的队列研究,在第一次发生房颤后14 d内开始使用Ⅰc和Ⅲ类抗心律失常药物治疗,结果显示Ⅰc类药物和胺碘酮的使用率几乎相同(分别为35%和34%),1年后Ⅰc类药物、胺碘酮和索他洛尔的换药率分别为14%、8%和17%,而停药率分别为40%、52%和40%。研究表明胺碘酮在房颤治疗中广泛应用,停药率很高^[14]。

为什么会出现指南推荐与临床实践不一致的现象呢?有研究对481例房颤患者在1年的随访用药进行调查,患者中14%服用Ⅰa类药物、29%服用Ⅰc类药物,23%服用索他洛尔,34%服用胺碘酮。该研究还发现电生理医生更倾向于用胺碘酮,心内科和内科医生更多处方Ⅰc类药物。电生理医生的用药习惯显然与指南推荐不一致,这可能是因为电生理医生接触的多是转诊而来、经其他抗心律失常治疗无效的患者^[15]。

长期使用胺碘酮维持窦性心律是安全有效的。有研究对使用 1 种以上的 I 类抗心律失常药物治疗无效的 110 例房颤患者进行随访,在电转复或药物转复后,更换低剂量的胺碘酮(268 ± 100) mg/d,平均随访(36 ± 38)个月(31 d 至 137 个月)。在 1、3 和 5 年时窦性心律的维持率分别为 87%、70% 和 55%,停药率分别为 8%、22% 和 30%。导致停药的原因分别为皮肤变色(skin discoloration, 占 4.5%),非致死性肺纤维化(占 3.6%),甲状腺毒性(占 2.7%),无死亡。胺碘酮对房颤患者维持窦性心律高度有效,需要停药的概率相对较低^[16]。

胺碘酮对左室功能正常的房颤患者同样安全。1 项研究对 2 200 例非永久性房颤患者进行心室率控制治疗,对 1 107 例患者使用胺碘酮进行节律控制,随访(40.0 ± 0.3)个月,节律控制组 38.1% 的患者房颤复发,心室率控制组患者房颤的持续时间(房颤负荷)明显高于胺碘酮节律控制组[(42.2 ± 1.9)%对(15.0 ± 1.8)%, $P < 0.0001$],且上述结果与患者左心室收缩功能正常与否无关^[17]。

胺碘酮还能够降低房颤患者的心室率。一项纳入 108 例使用胺碘酮治疗的房颤患者中,在治疗第 1、3、5 年时仍然保持房颤的累计比例为 4%、11% 和 14%。治疗之前有 26 例持续性房颤患者,有 21 例患者在治疗 6 个月内平均心率显著降低。因此,胺碘酮除了转复房颤外,还能够降低持续性房颤的心率,从而改善快速心室率房颤和心力衰竭患者的血流动力学^[18]。

总之,胺碘酮在房颤患者的治疗中广泛使用,口服小剂量胺碘酮既可达到治疗目的,也可减少不良反应的发生。

参 考 文 献

- [1] Singh BN. Amiodarone: the expanding antiarrhythmic role and how to follow a patient on chronic therapy[J]. Clin Cardiol, 1997, 20(7): 608-618.
- [2] Zimetbaum P. Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation[J]. Circulation, 2012, 125(2): 381-389.
- [3] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(21): e1-e76.
- [4] Tse HF, Lam YM, Lau CP, et al. Comparison of digoxin versus low-dose amiodarone for ventricular rate control in patients with chronic atrial fibrillation [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2001, 28(5-6): 446-450.
- [5] Walkey AJ, Hogarth DK, Lip GY. Optimizing atrial fibrillation management: From ICU and beyond[J]. Chest, 2015, 148(4): 859-864.
- [6] Lim HS, Hamaad A, Lip GY. Clinical review: clinical management of atrial fibrillation - rate control versus rhythm control[J]. Crit Care, 2004, 8(4): 271-279.
- [7] Delle KG, Geppert A, Neunteufl T, et al. Amiodarone versus diltiazem for rate control in critically ill patients with atrial tachyarrhythmias[J]. Crit Care Med, 2001, 29(6): 1149-1153.
- [8] 陈 净, 刘少稳. 地高辛在心房颤动治疗中的误区[J]. 国际心血管病杂志, 2013, 40(2): 73-75.
- [9] Lubitz SA, Yin X, Rienstra M, et al. Long-term outcomes of secondary atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study[J]. Circulation, 2015, 131(19): 1648-1655.
- [10] Ullal AJ, Than CT, Fan J, et al. Amiodarone and risk of death in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the retrospective evaluation and assessment of therapies in AF study [J]. Am Heart J, 2015, 170(5): 1033-1041.
- [11] Doyle JF, Ho KM. Benefits and risks of long-term amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation: a meta-analysis[J]. Mayo Clin Proc, 2009, 84(3): 234-242.
- [12] Jong GP, Chang MH, Chang TC, et al. Long-term efficacy and safety of very-low-dose amiodarone treatment for the maintenance of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation after successful direct-current cardioversion[J]. Chin Med J (Engl), 2006, 119(24): 2030-2035.
- [13] Amerena J, Chen SA, Sriratanasathavorn C, et al. Insights into management of atrial fibrillation in Asia Pacific gained from baseline data from REgistry on cardiac rhythm disorders (RecordAF-Asia Pacific [AP]) registry[J]. Am J Cardiol, 2012, 109(3): 378-382.
- [14] Allen LN, Dai D, Thomas L, et al. Antiarrhythmic drug use in patients < 65 years with atrial fibrillation and without structural heart disease[J]. Am J Cardiol, 2015, 115(3): 316-322.
- [15] Zimetbaum P, Ho KK, Olshansky B, et al. Variation in the utilization of antiarrhythmic drugs in patients with new-onset atrial fibrillation[J]. Am J Cardiol, 2003, 91(1): 81-83.
- [16] Chun SH, Sager PT, Stevenson WG, et al. Long-term efficacy of amiodarone for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with refractory atrial fibrillation or flutter [J]. Am J Cardiol, 1995, 76(1): 47-50.
- [17] Cadrin-Tourigny J, Wyse DG, Roy D, et al. Efficacy of amiodarone in patients with atrial fibrillation with and without left ventricular dysfunction: a pooled analysis of AFFIRM and AF-CHF trials [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2014, 25(12): 1306-1313.
- [18] Shiga T, Wakaumi M, Imai T, et al. Effect of low-dose amiodarone on atrial fibrillation or flutter in Japanese patients with heart failure[J]. Circ J, 2002, 66(6): 600-604.

(收稿: 2015-12-07 修回: 2016-02-10)

(本文编辑: 丁媛媛)