

节律控制在心房颤动治疗中的作用

刘艳 吴晓宇 刘少稳

【摘要】 心房颤动（房颤）的节律控制是指通过心脏电复律、抗心律失常药物和（或）导管消融治疗恢复和长期维持窦性心律。研究发现，房颤患者早期节律控制可改善心血管预后，为房颤治疗策略提供了新的思路。

【关键词】 心房颤动；节律控制；抗心律失常药物；导管消融

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.03.003

心房颤动（房颤）是临床常见的持续性心律失常，不仅降低患者生活质量，还增加卒中、心力衰竭（心衰）和死亡风险。目前估计全球成年人房颤患病率为 2%~4%^[1]，随着人口老龄化和房颤监测手段的进步还将继续增长。我国房颤患病率为 1.8%，45~54 岁男性、女性房颤患病率分别为 0.8% 和 0.6%，≥75 岁则分别增至 5.4% 和 4.9%^[2]。房颤不仅降低患者生活质量，也易导致各种严重并发症，增加卒中、心衰和死亡风险。35%~50% 的房颤患者即使接受了足量抗凝治疗，仍无法避免住院治疗或死亡^[3]。

节律控制是指尝试恢复和维持窦性心律，即在抗凝和控制心室率的基础上进行包括心脏复律、抗心律失常药物和（或）导管消融治疗，然而，长期应用抗心律失常有不良反应，导管消融治疗也可能引起围手术期和术后并发症，因此，节律控制在房颤管理中仍有争论。2020 年欧洲心脏病学会（ESC）/欧洲心胸外科协会（EACTS）房颤管理指南^[1]强调，房颤管理应保证更好的症状控制，提示节律控制日益受到重视。

本文回顾节律控制治疗在房颤管理中的临床获益，探讨可能从节律控制治疗中获益的适宜人群以及节律控制治疗的时机，为房颤的临床管理策略提供参考。

1 节律控制在房颤治疗中的意义

1.1 早期节律控制有助于延缓房颤进展

房颤是一种进展性疾病。房颤早期可通过改

变心房的有效不应期，抑制心房传导和影响收缩功能，导致心房电生理和（或）结构重构。心房电重构和结构重构促进阵发性房颤进展为持续性房颤，最终使心房发生不可逆的电重构和结构重构，进展为永久性房颤^[4-5]。窦性心律是人类正常心律，理论上节律控制可防止或减慢心房电重构和结构重构进展，减轻心肌纤维化、炎症反应、心房肥大等，降低房颤相关并发症如卒中和心衰的风险。Zhang 等^[6]研究证实，节律控制治疗后房颤进展率明显低于心室率控制治疗（5.8% 对 27.6%， $P<0.001$ ）。因此，若能对初发的房颤患者进行早期干预，可能改变房颤的病理生理进展。

1.2 节律控制可改善心脏功能

房颤发作时心房规则有序的电活动丧失，代之以快速无序的颤动波。心房无序快速颤动使心肌失去了有效的收缩与舒张，心房泵血功能恶化或丧失，加之房室结对快速心房激动的递减传导，引起心室不规则的搏动。20%~30% 的房颤患者可能出现左心室功能障碍和心衰^[1]。房颤-心衰研究的亚组分析^[7]证实，窦性心律维持时间与心脏功能的改善相关（ $P<0.0001$ ）。多中心、前瞻性研究也证实，导管消融治疗可改善合并心衰房颤患者的心功能，维持窦性心律患者左室射血分数的改善明显优于房颤复发患者（ $14.8\pm9.9\%$ 对 $5.1\pm11.5\%$ ， $P<0.001$ ）^[8]。

2 节律控制为房颤患者带来的临床获益

2.1 改善心功能，提高生活质量

房颤-心衰研究^[7]证实，窦性心律维持时间越长，纽约心脏病协会（NYHA）心功能分级的改善程度就越大（ $P<0.0001$ ）。HOT CAFE 研究的亚组分析^[9]显示，与心室率控制相同，接受节律控制

基金项目：上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究青年项目（10411954800）；上海申康医院发展中心临床三年行动计划项目（SHDC2020CR6012）

作者单位：1211166 江苏，南京医科大学上海市第一人民医院临床医学院（刘艳，刘少稳）；200080 上海交通大学附属第一人民医院心内科（吴晓宇）

通信作者：刘少稳，E-mail: shaowen.liu@hotmail.com

患者的心功能分级、生活质量以及房颤相关症状均有改善,跑步机测试持续时间和最大工作负荷均随着治疗时间的增加而增加。

2.2 降低卒中风险

预防卒中是房颤治疗的首要任务。ATHENA 研究分析提示,决奈达隆组较安慰剂组可将卒中风险从每年 1.8% 降至 1.2% (HR=0.66, 95%CI:0.46~0.96, $P=0.027$), 2 组间 CHADS₂ 均值为 2 分,无论患者是否接受口服抗凝治疗,决奈达隆降低卒中风险的疗效与安慰剂组相似,在 CHADS₂ 评分较高患者中决奈达隆效果更加显著^[10]。瑞典健康登记数据也显示,导管消融治疗房颤与较低的卒中 (HR=0.69, 95%CI: 0.51~0.93) 和死亡风险 (HR=0.50, 95%CI: 0.37~0.62) 相关 (P 均 <0.05)^[11]。韩国 CODE-AF 研究发现,节律控制策略可降低卒中风险,在 1 年随访期间节律控制组缺血性卒中的发生率显著低于心室率控制组 (0.7/1 000 人年对 6.9/1000 人年, $P=0.011$)^[12]。

2.3 早期节律控制降低整体心血管事件风险

多项导管消融研究发现,恢复并维持窦性心律可能改善左心室功能,降低房颤和心衰患者不良结局的风险^[13]。ATHENA 研究显示,决奈达隆维持窦性心律或减少房颤复发,可显著降低心血管住院或死亡风险 24% (HR=0.76, 95%CI: 0.68~0.84; $P<0.001$)^[14]。EAST-AFNET 4 研究^[3]发现,与常规治疗相比,早期节律控制与较低的心血管不良结局风险相关 (HR=0.79, 95%CI: 0.66~0.94, $P=0.005$),且不增加不良事件风险。Kelly 等^[15]对 65 岁及以上射血分数保留心衰合并房颤患者的研究也证实,与心室率控制相比,节律控制与 1 年全因死亡率较低相关 (HR=0.86, 95%CI: 0.75~0.98, $P=0.02$)。

2.4 改善认知功能障碍

房颤与认知功能障碍、痴呆症之间存在关联^[16]。血流动力学改变导致的脑灌注不足、炎症反应、遗传因素和亚临床微栓子导致的无症状脑缺血被认为是房颤相关认知功能障碍的潜在机制^[17]。Damanti 等^[18]研究验证了节律控制对认知功能的保护作用,认知表现根据自主呼吸实验评分评估 (根据节律和心率控制策略、抗凝和抗血小板治疗、年龄、教育程度和合并症打分),节律控制组的评分 (7.5 ± 6.6) 低于未治疗组 (9.9 ± 7.9) 和心室率控制组 (10.6 ± 8.3) ($P<0.001$),节律控

制策略 (调整后 OR=0.56, 95% CI: 0.40~0.79, $P=0.001$) 与降低认知功能损害相关。从病理生理学角度来看,节律控制可能逆转认知损害相关的某些病理生理改变,具有潜在的认知保护作用,但仍需更有力的证据来更好地支持。

3 房颤节律控制相关获益的重要影响因素

3.1 患者特征

节律控制治疗的成功与患者的病因、严重程度以及年龄、性别、病程等相关。EAST-AFNET 4 研究^[3]纳入的诊断房颤小于 1 年的患者,且伴有以下 1 项高危因素:年龄 >75 岁,有卒中或短暂性脑缺血发作 (TIA) 病史;或满足以下 2 项标准:年龄 >65 岁、女性、心衰、高血压、糖尿病、严重冠状动脉疾病、慢性肾病、左心室肥厚 (舒张期室间隔厚度 >15 mm),结果提示早期节律控制可使患者临床获益。ATHENA 研究^[14]纳入人群为有阵发性或持续性房颤、房扑史的高危患者,年龄 ≥ 75 岁或有或其他危险因素的患者,年龄 ≥ 70 岁且危险因素 ≥ 1 个 [高血压、糖尿病、卒中或短暂性脑缺血发作病史、左房内径 ≥ 50 mm、左室射血分数 (LVEF) <0.40] 的患者。ATHENA 研究分析^[19]显示,房颤或房扑病史 <24 个月的患者相对于病史 ≥ 24 个月的患者,采取节律控制策略获益更明显。因此,房颤诊断 2 年内、合并高危因素的房颤患者应尽早启动节律控制治疗。

3.2 房颤病程

在诊断房颤后第 1 年患者发生严重心血管并发症和死亡的风险最高,提示诊断房颤后早期干预有可能使患者获益。既往研究多对慢性房颤患者的节律控制疗效进行评估,如 AFFIRM 研究^[20]中的大多数患者被纳入时心脏已有结构性异常 (包括左心房扩张),这些患者即使进行积极治疗可能也无法获益。EAST-AFNET 4 研究^[3]纳入的患者是新发房颤,即从确诊房颤到入组在 1 年内的患者。导管消融的 meta 分析^[21]也显示,从诊断到导管消融时间 <1 年的阵发性和持续性房颤患者,术后复发的风险明显低于从诊断到导管消融时间 >1 年的患者 (RR=0.73, 95%CI: 0.65~0.82, $P<0.001$)。这些证据表明早期启动节律控制可使患者明显获益。

3.3 治疗方案

抗心律失常药物作为房颤节律控制策略之一,可显著减少房颤发作次数,降低房颤负荷,提高患

者生活质量,减少患者急诊就诊次数,降低再住院率等。Cochrane 系统回顾研究显示,抗心律失常药物可使房颤复发率降低 20%~50%,其中胺碘酮最为有效^[22]。相比早期研究,抗心律失常药物安全性明显提高^[23-24],尤其对伴心衰的患者^[25]。2020 年 ESC/EACTS 房颤管理指南^[1]明确推荐氟卡尼、普罗帕酮、决奈达隆、胺碘酮及索他洛尔用于房颤长期节律控制。在长期节律控制方面,ATHENA 研究证实^[14],决奈达隆可减少房颤复发,降低心血管事件住院率和心血管死亡风险。

导管消融在房颤治疗中发挥越来越重要的作用。2020 ESC 指南已将其作为药物治疗无效时阵发性房颤和持续性房颤的 I 类推荐^[1]。多项随机对照研究证实,导管消融在减少阵发性房颤复发以及延缓阵发性房颤向持续性房颤进展方面优于抗心律失常药物^[26-28]。AMIO-CAT^[29]和 POWDER AF^[30]随机研究表明,在消融的基础上联合抗心律失常药物有助于维持房颤治疗期间窦性心律,提示二者在房颤节律控制中的协同效应。CABANA 研究^[23]显示,消融组的主要终点(包括全因死亡、致残性卒中、严重出血和心脏骤停)发生率与抗心律失常药物组无显著差异。

EAST-AFNET 4 研究^[3]发现,对新发房颤患者进行早期节律控制优于常规治疗方案,在节律控制的药物选择中,除氟卡尼(35.9%)和胺碘酮(19.6%)外,决奈达隆也占了一定的比例(16.7%)。

4 小结

应根据房颤患者特征选择节律控制策略,且需平衡患者的疾病严重程度、可能的药物不良反应以及用药偏好。理论上,启动节律控制策略等待的时间越长,恢复窦性心律就越困难,应尽早进行节律控制治疗,降低心血管不良预后的风险。

参考文献

- [1] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC[J]. Eur Heart J, 2021, 42(5):373-498.
- [2] Du X, Guo L, Xia S, et al. Atrial fibrillation prevalence, awareness and management in a nationwide survey of adults in China[J]. Heart, 2021, 107(7):535-541.
- [3] Kirchhof P, Camm A J, Goette A, et al. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2020, 383(14):1305-1316.
- [4] Nattel S, Guasch E, Savelieva I, et al. Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications[J]. Eur Heart J, 2014, 35(22):1448-1456.
- [5] Vlachos K, Letsas KP, Korantzopoulos P, et al. Prediction of atrial fibrillation development and progression: current perspectives[J]. World J Cardiol, 2016, 8(3):267-276.
- [6] Zhang YY, Qiu C, Davis PJ, et al. Predictors of progression of recently diagnosed atrial fibrillation in REgistry on Cardiac Rhythm DisORDers Assessing the Control of Atrial Fibrillation (RecordAF)-United States cohort[J]. Am J Cardiol, 2013, 112(1):79-84.
- [7] Suman-Horduna I, Roy D, Frasure-Smith N, et al. Quality of life and functional capacity in patients with atrial fibrillation and congestive heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(4):455-460.
- [8] Ullah W, Ling L H, Prabhu S, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure: impact of maintaining sinus rhythm on heart failure status and long-term rates of stroke and death[J]. Europace, 2016, 18(5):679-686.
- [9] Kosior DA, Szulc M, Rosiak M, et al. Functional status with rhythm- versus rate-control strategy for persistent atrial fibrillation[J]. Pol Arch Intern Med, 2018, 128(11):658-666.
- [10] Connolly SJ, Crijns HJ, Torp-Pedersen C, et al. Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter[J]. Circulation, 2009, 120(13):1174-1180.
- [11] Friberg L, Tabrizi F, Englund A. Catheter ablation for atrial fibrillation is associated with lower incidence of stroke and death: data from Swedish health registries[J]. Eur Heart J, 2016, 37(31):2478-2487.
- [12] Kim JG, Lee YS, Kang KW, et al. Comparative occurrence of ischemic stroke with the rhythm versus rate control strategy in a national prospective cohort of atrial fibrillation[J]. Korean J Intern Med, 2021, 36(1):114-123.
- [13] Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure[J]. N Engl J Med, 2018, 378(5):417-427.
- [14] Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2009, 360(7):668-678.
- [15] Kelly JP, DeVore AD, Wu J et al. Rhythm control versus rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction: insights from get with the guidelines-heart failure[J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(24):e011560.
- [16] Chen LY, Norby FL, Gottesman RF, et al. Association of atrial fibrillation with cognitive decline and dementia over 20 years: the ARIC-NCS (Atherosclerosis risk in communities neurocognitive S\study) [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(6):e007301.

- (上接第 132 页)

- [23] Saba I, Kosan C, Vassen L, et al. Miz-1 is required to coordinate the expression of TCR β and p53 effector genes at the pre-TCR " β -selection" checkpoint[J]. J Immunol, 2011, 187(6):2982-2992.
- [24] Jain A, Norton N, Bruno KA, et al. Sex differences, genetic and environmental influences on dilated cardiomyopathy[J]. J Clin Med, 2021, 10(11):2289.
- [25] Schultheiss HP, Fairweather D, Caforio A, et al. Dilated cardiomyopathy[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1):32.
- (收稿:2021-08-30 修回:2022-02-23)
(本文编辑:胡晓静)