



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.12.005

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.12.005>

· 综述与讲座 ·

# 心房颤动患者的心室速率管理研究进展

杨帆 马应旭 刘启明

[关键词] 心房颤动; 心室速率; 药物治疗; 非药物治疗

心房颤动(简称房颤)是最常见的房性心律失常之一。国内房颤总患病率约为 0.77%<sup>[1]</sup>,2019 年美国成年人的房颤发病率约为 2%~4%<sup>[2]</sup>。房颤的病理生理基础是心房内异常心电活动导致心房的无序激动和无效收缩,主要危险因素包括高血压、糖尿病、肥胖、睡眠呼吸暂停、酒精摄入及运动量过少等。房颤目前尚无统一的分类方法,根据其发生频率和发作持续时间不同,一般可分为阵发性房颤、持续性房颤、长程持续性房颤和永久性房颤。房颤可导致卒中和体循环动脉栓塞。与其他族裔比较,亚裔房颤患者中卒中的发病风险明显升高<sup>[3]</sup>。此外,房颤也可导致心力衰竭、心肌梗死患者认知功能下降,使其生活质量明显下降。据统计,房颤可使女性、男性的全因死亡风险分别增加 2.0 倍、1.5 倍<sup>[3]</sup>。房颤发作时,左心房的无序收缩导致左心室在舒张期充盈不足,左心室射血分数下降。此时,若患者心室率进一步增快,每搏输出量将进一步下降,从而导致临床症状加重,并发症发生风险升高。目前房颤的治疗策略包括窦性心律维持、心室率管理及卒中预防。其中两个相辅相成的治疗措施为窦性心律维持和心室率管理,前者旨在维持患者的窦性节律,后者则是在房颤发作时控制心室率,以期能够缓解房颤患者的临床症状,改善血流动力学,防止并发症发生,提高患者的生存质量。本文将对房颤患者的心室速率管理研究进展作一综述,为心室率控制管理提供科学依据,使更多患者从中获利。

## 一、心室率管理的定义及目标

1. 心室率管理的定义:心室率管理是指通过药物或消融等手段,在房颤患者中维持适当的心室率,以达到足够的心输出量,满足血液供应的生理需求,减少快

速心室率导致的心力衰竭等并发症。由于患者基础疾病及心功能各不相同,适宜的心室率也因人而异。由于心房的无序收缩可导致心脏射血分数下降,房颤患者的适宜心室率应比其在窦性心律下的心室率更快,以满足生理条件下的血液供应。

2. 心室率管理的应用人群:不管房颤患者采取何种治疗策略,心室率管理都十分重要。因此,心室率管理是所有房颤患者的背景治疗。此外,对于无症状或仅有轻微症状的房颤患者,心室率管理应为首选治疗。对于无需恢复窦性心律患者而言,缓解房颤发生时的症状是首要考虑因素,此时心室率管理可作为首选治疗手段。对于消融治疗后未能维持窦性心律患者,心室率管理也是唯一可行的治疗方案。在某些患者中,恢复窦性心律带来的益处比益处更大(如慢快综合征患者),此时心室率管理也是可行的治疗手段。另外,由于患者年龄及基础疾病等存在差异,适用于一个患者的心室率管理方案并不一定适用于另一个患者,因此,在进行心室率管理时也应遵从个性化治疗原则<sup>[4]</sup>。

3. 心室率管理的目标:目前对于房颤患者的心室率控制目标尚无统一标准。RACE 研究与指南均提示,接受严格心率控制目标(静息时 <80 次/分,中等程度运动时 <110 次/分)和宽松心率控制目标(心率 <110 次/分)的患者在临床事件、纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级及住院率等方面比较无明显差异<sup>[5-6]</sup>。因此,除非患者有心动过速性心脏病或其他必须进行严格心室率控制的情况,指南提示宽松心室率控制是一个可接受的起始治疗目标。对于房颤合并心力衰竭患者,心室率管理目标目前尚不明确,指南提示医师可考虑将患者的心室率控制在 100~110 次/分<sup>[5]</sup>。

4. 心室率监测:房颤患者的心室率管理在治疗中占重要地位,是房颤治疗的基石之一,对减少心血管事件发生有重要意义。恰当的心室率监测有助于治疗方法的选择及治疗效果的评价。在房颤的诊断中,12 导联心电图或 >30 s 的单导联心电图发现不规则 RR 间

基金项目:国家重点研发计划(2016YFC1301005);国家自然科学基金资助项目(81770337)

作者单位:410011 长沙,中南大学湘雅二医院心血管内科

通讯作者:刘启明, E-mail: qimingliu@csu.edu.cn

期及无重复可识别的 P 波是建立诊断的关键之一<sup>[5]</sup>。

## 二、心室率管理的价值

1. 房颤患者心室率与血流动力学关系:在房颤患者中,心房的无序收缩使左心房在左心室舒张期不能有效射血,因此每搏输出量会下降 20% ~ 30%<sup>[7]</sup>。左心室的充盈有赖于舒张期血液进入心室,若房颤发作时心室率明显增快,则会导致左心室充盈显著下降,每搏输出量进一步降低,以至于机体不能维持正常的血液供应,从而导致血压下降和心肌缺血等,加重患者的病情,对预后产生不良影响。

2. 室率管理与节律管理:AFFIRM 试验<sup>[8]</sup>对 4 060 例患者随访 3.5 年后发现,房颤患者接受心室率管理或节律管理后在主要终点事件方面无显著性差异。同时,研究者发现,接受节律控制患者的不良反应发生率更高<sup>[8]</sup>。一项 Meta 分析结果也显示,这两种治疗策略在临床事件的发生率方面无明显差异<sup>[9]</sup>。因此,心室率管理往往作为首选治疗手段,而节律维持的重要性则被低估<sup>[10]</sup>。但随着节律管理技术进步,包括房颤消融及新型抗心律失常药物应用,使节律管理的不良反应减少,成功率提高,上述结论可能需进一步临床试验证实<sup>[11]</sup>。

近年来,节律管理重新回到人们的视线。有研究探讨了早期进行节律控制能否改善患者预后,该试验中所有患者均被诊断为早期房颤并接受了室率管理与抗凝治疗,试验组患者接受了早期节律管理而对照组患者只接受了常规管理,结果显示,在 5 年的随访期内,接受早期节律管理患者的心血管事件、卒中相关死亡及心血管相关住院风险均明显降低<sup>[12]</sup>。该试验与既往研究结果不同的原因可能在于其在节律控制中纳入了房颤消融,且所有患者都继续接受了抗凝治疗、心室率管理及合并心血管疾病的治疗。另一项研究结果显示,在不抗凝治疗的前提下,单纯节律管理比单纯室率管理更有助于保护患者的认知功能<sup>[13]</sup>。

上述研究均仅探讨了一般情况下两种治疗方法的优劣。对于一些特殊人群,二者的优劣性可能发生变化。有 Meta 分析结果显示,对于年龄 75 ~ 92 岁的老年房颤患者,心室率管理与节律管理在心血管事件方面比较无明显差异,在所纳入的研究中,仅个别研究显示接受节律管理患者卒中发生风险更低<sup>[14]</sup>。另一项研究结果则显示,对于年龄 > 65 岁且合并心力衰竭的房颤患者,节律控制可能是更有效的治疗手段:在房颤合并射血分数保留心力衰竭的老年患者中,与接受心室率管理患者比较,接受节律控制患者 1 年内死亡风险更低<sup>[15]</sup>。由此可见,心室率管理与节律管理的优缺点不能一概而论,尤其是在高龄或合并其他疾病的患者中。

对于节律管理和心率管理的优劣性有待进一步探讨。

## 三、心室率管理方案

### 1. 药物管理

(1)  $\beta$  受体阻滞剂: $\beta$  受体阻滞剂是房颤的一线用药,但在使用时应注意患者有无支气管痉挛性疾病、预激综合征及高度房室传导阻滞等禁忌证<sup>[16]</sup>。然而一些研究结果发现,即使患者有阻塞性肺疾病,与使用钙拮抗剂的患者比较,使用  $\beta$  受体阻滞剂的患者死亡率更低,而地高辛则会增加这部分患者的死亡率<sup>[17]</sup>。此外, $\beta$  受体阻滞剂可改善窦性心律下心力衰竭患者的预后,但对房颤合并心力衰竭患者的预后无影响<sup>[18]</sup>。在药物选择上,应避免选择索他洛尔,因其具有 III 类抗心律失常药物的作用,可导致 QT 间期延长,增加致命性心律失常的发生风险。在房颤复律后维持窦性心律的过程中,使用索他洛尔可增加患者死亡率<sup>[19]</sup>。

(2) 非二氢吡啶类钙拮抗剂:用于房颤心室率管理的非二氢吡啶类钙拮抗剂主要为维拉帕米和地尔硫卓。在一项纳入持续性房颤患者的研究中,地尔硫卓降低了房颤症状的发生频率和严重程度,而维拉帕米只降低了症状的发生率。与维拉帕米和美托洛尔比较,地尔硫卓在降低永久性房颤患者的心室率方面更具优势。该研究还指出,钙拮抗剂可改善心律失常相关症状,而  $\beta$  受体阻滞剂对症状改善无明显作用<sup>[20]</sup>。

(3) 地高辛:地高辛等洋地黄类药物也是心室率管理的药物之一,其特点是治疗剂量与中毒剂量很接近,且具有正性肌力作用。既往研究结果显示,地高辛会增加房颤患者的死亡率<sup>[21]</sup>,但现行指南<sup>[5]</sup>认为该结果是由于选择和处方偏倚造成的,而非非地高辛毒性所致。相反,有研究表明小剂量地高辛有助于改善房颤患者预后<sup>[22]</sup>。目前关于地高辛是否会提高房颤患者的死亡率尚不明确<sup>[23]</sup>,多项研究得出相互矛盾的结果。有学者认为,使用地高辛患者本身病情较重,且同时合并有多种疾病,从而在研究中引入了偏倚,使研究结果不能真实反映地高辛对房颤患者的作用<sup>[24]</sup>。因此,关于地高辛在房颤室率管理中的作用仍需进一步研究。

(4) 抗心律失常药物:抗心律失常药物中的胺碘酮和决奈达隆也常作为心室率管理药物,但并非为治疗房颤的首选药物。当多种方案均不能控制心室率或患者不能或不愿意接受非药物治疗,且使用胺碘酮的获益大于其可能的不良反应时,医师才应考虑使用胺碘酮<sup>[5]</sup>。决奈达隆具有负性传导作用,可减慢突发性及持续性房颤的心室率且不降低运动耐量<sup>[25]</sup>。然而,决奈达隆会增加卒中、心力衰竭及心血管相关性死亡的风险。有研究认为持续性房颤是使用决奈达隆的禁忌证<sup>[26]</sup>。

## 2. 房室结消融合并起搏器植入

对于部分房颤患者而言,一种或多种药物难以达到目标心室率,且易产生低血压、心动过缓及心跳暂停等不良反应。因此,这部分患者可考虑房室结消融及起搏器植入等非药物治疗。房室结消融利用射频消融破坏房室传导,避免房颤导致的快速心室率。由于消融后交界区逸搏节律通常是缓慢且不可靠,因此需要植入心脏起搏器以保证正常心室收缩。放置起搏器后应注意起搏器参数设定,以防止致命室性心律失常。目前尚未明确指出如何进行参数调整,但根据现有研究结果,若在消融数周前进行起搏器植入,在消融术后将心率设定为 70~90 次/分可降低并发症的发生率及远期死亡率<sup>[5]</sup>。有研究报道,将放置起搏器后的心率设置为 90 次/分,并在接下来的 3 个月中逐渐减慢至 60 次/分,可明显降低猝死风险<sup>[27]</sup>。有研究显示,消融术并不会使左心室功能恶化<sup>[28]</sup>,甚至在部分患者中会提高左心室射血分数<sup>[30]</sup>。总体而言,房室结消融合并起搏器植入的并发症少,远期死亡率较低。但也有研究表明长期依赖起搏器控制心率可能导致心室功能恶化。

## 四、小结与展望

心室率管理作为所有房颤患者的基础治疗手段,对于改善患者预后及提高患者生活质量具有重要意义。然而由于心脏电活动的复杂性,房颤的发生机制尚未被完全明确,因此,心室率管理的许多治疗方法仍有改进的空间。临床医师及研究人员仍需进一步明确一些药物的有效性和安全性,开发新的用于心室率控制的药物,改进消融术的方法或设备。目前,房颤心室率管理的指南大多只提供了一般情况下心室率管理的标准,但未明确指出有复杂基础疾病及并发症或合并症患者的心室率管理方法及目标。从现有研究结果看,这类患者的管理目标可能与普通患者大不相同。因此,未来的研究应更注意这些情况下的心室率管理。在实际应用中,心室率管理不应被孤立出来,而应作为房颤综合治疗的组成部分。因此,探讨心室率管理与节律管理的相互影响也具有重要意义。值得注意的是,房颤心室率管理应贯彻到患者的生活中。因此,医师需加强对患者的教育,使患者积极参与到房颤心室率管理中来,对提高患者的生存质量具有重要意义。

## 参 考 文 献

- [1] 胡大一,周自强,陈捷,等.中国心房颤动现状流行病学研究[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,2004,18(21):3-6.
- [2] Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association [J]. Circulation, 2019, 139(10):e56-e528.
- [3] 黄从新,张澍,黄德嘉,等.心房颤动:目前的认识和治疗的建议-2018[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,2018,32(4):315-368.
- [4] Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, et al. Rate control in atrial fibrillation[J]. Lancet, 2016, 388(10046):818-828.
- [5] 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 of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [J]. Eur Heart J, 2020. [Online ahead of print]
- [6] Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2010, 362(15):1363-1373.
- [7] Wyse DG. Therapeutic considerations in applying rate control therapy for atrial fibrillation[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2008, 52(1):11-17.
- [8] Wyse DG, Waldo AL, Dimarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2002, 347(23):1825-1833.
- [9] De Denus S, Sanoski CA, Carlsson J, et al. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis[J]. Arch Intern Med, 2005, 165(3):258-262.
- [10] Bhatia S, Sugrue A, Asirvatham S. Atrial Fibrillation: Beyond Rate Control[J]. Mayo Clin Proc, 2018, 93(3):373-380.
- [11] Bunch TJ, Steinberg BA. Revisiting Rate versus Rhythm Control in Atrial Fibrillation-Timing Matters[J]. N Engl J Med, 2020, 383(14):1383-1384.
- [12] Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation[J]. N Engl J Med, 2020, 383(14):1305-1316.
- [13] Damanti S, Pasina L, Cortesi L, et al. Atrial Fibrillation: Possible Influences of Rate and Rhythm Control Strategy on Cognitive Performance[J]. J Am Geriatr Soc, 2018, 66(11):2178-2182.
- [14] Depoorter L, Sels L, Deschodt M, et al. Clinical Outcomes of Rate vs Rhythm Control for Atrial Fibrillation in Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Drugs Aging, 2020, 37(1):19-26.
- [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):e11560.
- [16] Gutierrez C, Blanchard DG. Diagnosis and Treatment of Atrial Fibrillation [J]. Am Fam Physician, 2016, 94(6):442-452.
- [17] Loring Z, Piccini JP. Atrial fibrillation and obstructive lung disease: Don't fear the  $\beta$ -blocker[J]. Heart Rhythm, 2018, 15(12):1833-1834.
- [18] Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Efficacy of  $\beta$  blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis[J]. Lancet, 2014, 384(9961):2235-2243.
- [19] Lafuente-Lafuente C, Valembis L, Bergmann JF, et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, (3):CD005049.
- [20] Ulimoen SR, Enger S, Carlson J, et al. Comparison of four single-drug regimens on ventricular rate and arrhythmia-related symptoms in patients with permanent atrial fibrillation[J]. Am J Cardiol, 2013, 111(2):225-230.
- [21] Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, et al. Increased mortality among patients taking digoxin-analysis from the AFFIRM study[J]. Eur Heart J, 2013, 34(20):1481-1488.
- [22] Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data[J]. BMJ, 2015, 351:h4451.
- [23] Sethi NJ, Nielsen EE, Safi S, et al. Digoxin for atrial fibrillation and atrial flutter: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials[J]. PLoS One, 2018, 13(3):e193924.
- [24] La Rovere MT, Traversi E. Prognostic impact of digoxin use for rate control of atrial fibrillation in patients  $\geq 75$  years of age[J]. Monaldi Arch Chest Dis, 2018, 88(2):954.
- [25] Davy JM, Herold M, Hoglund C, et al. Dronedronone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedronone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study[J]. Am Heart J, 2008, 156(3):521-527.
- [26] Rosenstein R, Woods D. Dronedronone in high-risk permanent atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2012, 366(12):1160-1161.
- [27] Wang RX, Lee HC, Hodge DO, et al. Effect of pacing method on risk of sudden death after atrioventricular node ablation and pacemaker implantation in patients with atrial fibrillation [J]. Heart Rhythm, 2013, 10(5):696-701.
- [28] Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, et al. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2012, 5(1):68-76.
- [29] Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, et al. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis[J]. Circulation, 2000, 101(10):1138-1144.

(收稿日期:2020-11-13)

(本文编辑:周三凤)