

心力衰竭和心房颤动

杨新春(首都医科大学附属北京朝阳医院 心脏中心, 北京 100020)

慢性心衰是许多心血管疾病终末状态的表现,随着人口老龄化以及心脏疾病尤其是心肌梗死治疗的进步,心力衰竭(简称心衰)患者日趋增多。心房颤动(简称房颤)是临床常见的一类心律失常,与心衰一样,随着年龄的增长,其发病率逐渐升高,二者有共同的疾病基础,且相互依存,互相影响。Framingham研究显示^[1],有1/3房颤患者合并心衰,余下1/3将在10年内发展成心衰,同样,随着心衰程度的加重,房颤发病率可由13%升至50%,房颤与心衰并存的患者,其临床与血流动力学常发生明显恶化,近远期并发症明显增多。本文拟就心衰时房颤的发生机制及治疗等方面的一些临床进展进行探讨。

1 心衰发生房颤的机制

心衰患者,由于心肌缺血、电解质失衡、心脏扩大以及心肌纤维化等多方面的原因,可合并出现各种房性心律失常,包括房性早搏、房性心动过速、心房扑动、房颤等,特别是心衰合并房颤,更是一种常见的临床表现。现有研究证实可能的病理生理机制包括以下几个方面。

1.1 机械-电反馈 心脏机械力学的变化具有潜在致心律失常的作用,说明人类心脏存在机械-电反作用。心衰时,由于心脏泵血功能下降,左室舒张末期容积增加,心室充盈减少,心房内血流淤积,压力升高,心房逐渐扩大,引起心房纤维化,心房传导性和兴奋性不均一,容易产生折返,心肌的扩张还可能通过自动除极或触发活动诱发心律失常。

1.2 心房电重构 1995年Allessie等^[2]首先将短阵房颤或快速心房电刺激可导致心房肌动作电位时限(APD)及有效不应期(ERP)缩短的现象称为心房电重构,心房电重构的产生与心房的快速激动及持续时间有关。心衰患者心房扩大容易诱发房颤,而房颤一旦发生就表现为一种逐渐加重的过程,这种加重的过程与心房结构和功能的改变有关。房颤一旦发生就存在电重构,电重构使房颤易于持续存在,并使房颤转复后窦性心律较难维持,称为房颤致房颤作用(AF begets AF)^[3]。心房电重构的机制可能为心房细胞内钙离子发生超载现象,心肌细胞动作电位平台期缩短,导致心房肌动作电位和有效不应期时程缩短,容易诱发心律失常。

1.3 心肌微纤维化 兴奋平稳传播的条件是心肌细胞有足够的电流使自身细胞膜除极,并使邻近组织的细胞膜发生除极。心衰时由于心肌缺血,激素水平改变及炎症反应等原因,心肌细胞间出现微小纤维化。心衰时肾素血管紧张素系统激活,血管紧张素II(Ang II)、醛固酮等分泌增多,即使采用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)等阻断肾素血管紧张素系统的治疗,仍存在醛固酮逃逸现象,心肌细胞发生凋亡并最终纤维化等。这使得心肌细胞间连接减少,兴奋在传导中出现不同程度阻滞,兴奋传导途径更加迂回曲折,容易诱发折返性心律失常。心衰患者心肌细胞间缝隙连接蛋白数量和结构上的变化,引发心肌电传导改变,这是心衰发

生心律失常的一个重要因素。

1.4 其他因素 心衰时心脏交感神经的激活,一方面使儿茶酚胺类物质分泌增加,容易诱发触发电活动;另一方面,交感神经过度激活,可造成神经末梢的损害,这种神经末梢的自损现象在心脏中不均匀存在,从而导致整个心肌收缩和舒张在时间上的协调性丧失,静息电位和动作电位出现显著的不均一性,这些使得折返和触发活动容易形成。另外,心衰患者洋地黄的使用过量,使用ACEI后导致的血钾升高,过度利尿造成低血钾和低血镁等,都是房性心律失常的诱发因素。

2 心衰合并房颤的危害性

2.1 心衰恶化 心衰时房颤的发生使心房丧失有效的收缩功能,可使心排出量减少约达25%,原已存在的心房血流淤滞更加明显,心房内压力进一步升高,心房逐渐扩大,根据Frank-Starling定律,肌纤维超过最佳长度时,粗、细肌丝重叠减少,心肌收缩力减弱,这使心衰患者在左室舒张末期的主动充盈减少。另一方面,房颤合并快速心室率时还可致心动过速性心肌病,引起心肌肥厚、心腔扩大、左室射血分数下降等,这种心动过速诱导的结构重塑可在数周至数月内发生^[4]。心室率过快使心室舒张功能减退,心室充盈时间减少,心室充盈压进一步下降,心房内压力增高,加重肺淤血而产生或加重呼吸困难等心衰的症状,特别是房颤或心房扑动合并有预激综合征的患者,更易因极快的心室率诱发急性肺水肿。

2.2 血栓栓塞事件增加 心衰患者合并房颤时,栓塞事件发生率明显增高,更是众所周知。据统计,无心脏瓣膜病的房颤患者,发生卒中的危险性是无房颤者的5~7倍,栓子主要是来自左心耳或左房内的血栓,而房颤合并左室功能不良时栓塞事件的发生率更高,据报道,心衰合并房颤的患者,脑栓塞发生率达16%。心衰患者左房扩大,有以下几个因素易于形成血栓:①左房扩大,左房内血流缓慢淤滞,促使血液凝固和血栓形成;②合并二尖瓣狭窄的患者,血液黏稠度增高,易于促进附壁血栓形成,这主要缘于长期肺淤血引

起慢性缺氧,导致红细胞相对增多,聚集性增强,变形能力下降;③反复的风湿活动可造成心腔、血管腔内膜和心脏瓣膜的损伤,血小板易于黏附聚集;④重度二尖瓣狭窄的患者,血小板功能亢进和纤溶系统活性降低更明显,合并房颤的存在,心房收缩力丧失,使得血栓更易形成和脱落,即使转复为窦性心律,短期内心房的泵功能依然下降,导致临床上在房颤患者恢复窦性的随后数天内,心房内血栓形成和脱落的危险性仍较高。血栓脱落后随血流进入体循环动脉,形成动脉栓塞,其中绝大多数是脑动脉栓塞。

3 心衰合并房颤的治疗

3.1 治疗原则 心衰合并有房颤的患者,由于房颤使心功能进行性恶化,且与心衰互为因果,使脑栓塞发生率明显升高,应给予积极的治疗^[5]。任何心衰合并心律失常的治疗,首先均应寻找和去除各种引起心律失常的原因,如心衰是否控制,心肌缺血是否得到改善,血电解质是否正常,药物的致心律失常作用,均需在使用抗心律失常药物前充分考虑。既然心衰与房颤在病理生理上相互促使恶化,治疗应分别从2个疾病入手,并预防2种疾病的并发症。

3.2 抗心律失常药物的选择 临床试验已证明,I类钠通道阻滞剂可增加心衰患者猝死的危险性,除非是短期应用于难治性、致死性心律失常,不宜用于心衰伴心律失常患者的治疗。II类 β 受体阻滞剂,可降低心衰患者的死亡率,但这一有益作用似乎与心律失常抑制作用并不直接相关。III类延长动作电位时程药物,具有钾通道阻滞作用。目前临床试验证实,可用于心衰患者心律失常治疗的药物主要有胺碘酮、多非利特(dofetilide)等。IV类钙拮抗剂,主要是维拉帕米和地尔硫卓,可用于有房性心律失常的心衰伴快速心室率患者减慢心室率,但由于有加重心衰的潜在危险,临床应用应谨慎。

3.3 治疗策略

3.3.1 转复窦律 心衰伴房颤患者若能转复窦性心律并长期保持是最理想的治疗效果。对于阵发

性和经选择的慢性房颤患者,转复为窦性心律是最理想的终点。明显的益处有:①减轻症状;②改善心脏血流动力学;③减少血栓栓塞事件;④消除或减轻心房电重构等。房颤的持续时间、心房的大小、年龄等是房颤能否转复并维持窦性的重要影响因素。阵发性或新近(24小时内)发生的房颤较易转复。在转复和维持窦性心律过程中,抗心律失常药物具有潜在的致心律失常作用,因此,需全面权衡转复给患者带来的益处和抗心律失常药物致心律失常作用的弊端。

对于持续性房颤,特别是伴血流动力学恶化的患者,同步直流电复律较药物效果好,不良反应较少,体外经胸电复律是一线治疗,第一次电击的能量以100~200 J为宜,可使75%以上的患者转复成功。转复可能产生体循环栓塞、室性心律失常、窦性心动过缓、低血压、肺水肿以及暂时性ST段抬高等并发症。可用于转复房颤的药物主要有I类和III类药物,在使用药物转复之前,应先给予控制心室率的药物,因房颤有可能先转为心房扑动伴1:1房室传导,引起快速的心室率而加重心衰。

转复药物的用途主要有:①转复窦性;②降低除颤阈值使房颤易于电转复;③维持转复后窦性心律;④使房颤转为心房扑动而易于治疗等。采用药物转复需注意发生尖端扭转性室性心律失常的危险。在转复前除非经食管超声显示左心耳、左心房内无血栓,房颤持续时间小于48小时,否则应在转复前3周和转复成功后至少4周服用华法林等抗凝治疗。

对于新近发生的房颤,药物转复窦性心律的成功率达70%以上。许多临床试验已经证实,对于合并心衰的患者应首选胺碘酮治疗,常用剂量为0.2 g,每天3次,口服7~10天后改为0.2 g,每天2次,服用5~7天后用0.2 g,每天1次维持,治疗有效可逐渐减量为0.2 g隔日1次。此外可供选择的药物有索他洛尔等。新近美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准了III类药物多非利特的临床应用,Mo1ler等^[7]报道了有

关多非利特用于心衰伴房颤治疗的临床实验——DIAMOND研究。研究显示,多非利特不增加心衰伴房颤患者的死亡率,可有效转复房颤并使其保持窦性。

3.3.2 维持窦律 房颤转复后窦性心律的维持,对防止房颤的复发有重要意义,就目前的抗心律失常药物,以小剂量(0.1~0.2 g/d)胺碘酮效果较好。

3.3.3 心率控制 对于心衰伴房颤患者,控制心室率不仅可以减轻症状,稳定血流动力学,而且可以预防房颤诱发的心动过速性心肌病。特别是年龄较大、房颤持续时间较长的患者,心衰使得抗心律失常药物易于发生致心律失常作用,并限制了抗心律失常药物的选择。抗心律失常药物转复窦性心律的风险大于房颤本身可能导致的风险。

控制心室率具有以下优点:①显著减轻心衰伴房颤患者症状;②与转复心律相比,控制心室率较易达到;③很少有致室性心律失常作用等。

控制心室率的措施包括药物和非药物治疗。若无前传的房室旁道存在,可采用抑制房室结内传导,延长其不应期的药物以减慢心率,这些药物包括洋地黄类、 β 受体阻滞剂和钙拮抗剂等,但有可能引起房室阻滞或窦性心动过缓等并发症。洋地黄类药物是心衰伴房颤患者减慢心室率的一线药物,通过增高迷走神经张力起作用,但起效较慢。 β 受体阻滞剂是稳定性心衰治疗的基石之一,也是房颤时控制心室率的一线药物之一,可防止交感神经的过度激活,但心衰恶化时应慎用。钙拮抗剂中的维拉帕米和地尔硫草也是常用的药物,静脉注射对单纯急症情况下房颤效果迅速,但对于心衰伴房颤的患者,因这类药的负性变力作用,即使口服使用也应特别谨慎。胺碘酮具有抗交感神经、抑制房室传导等作用,对于心衰伴室性心律失常的治疗和预防有肯定的效果,但对于单纯控制心衰伴房性心律失常患者的心室率,不推荐使用。近年来,非药物的方法控制心室率已成为药物难以控制心室率时的有效选择。临床试验证实,对于因心室率过快导致显著症状

或心室率控制不佳的心衰伴房颤患者,通过射频消融房室交接区造成房室阻滞,然后植入心脏起搏器,既可有效控制心室率,又可改善心衰的症状,而且双心室起搏明显优于右室起搏^[9,10]。对于合并有预激综合征的房颤患者,应给予特殊的关注。这类患者减慢房室结传导的药物,如钙拮抗剂、洋地黄类等,因可促使房颤冲动经房室旁道前传,导致十分快速的心室率,产生明显的症状和血流动力学异常,故使用这些药物是禁忌证。此时应立即直流电复律。

3.3.4 抗凝治疗 栓塞事件是心衰伴房颤患者的主要危害之一,预防栓塞事件的发生是心衰伴房颤治疗的重要一环。栓塞部位以脑多见,脑卒中是心衰伴房颤患者致残率最高的并发症。缺血性脑卒中的危险因素包括高龄、既往有过脑卒中或短暂性脑缺血(transient ischemic attack, TIA)发作、左心房显著增大、高血压病、糖尿病以及冠心病、充血性心衰、房颤持续时间超过1年、左房血栓、左房超声下血流呈“云雾状”、左心耳血流速度减慢和左室功能异常等临床因素。一些专家指出,特别在老年人,控制心室率加华法林抗凝比用抗心律失常药物维持窦性心律益处更多。有高危卒中危险的慢性或阵发性房颤患者,应长期服用华法林,非风湿性心脏瓣膜病者,使国际标准化比值(INR)维持在2.0~3.0,风湿性心脏病者可能要较高的INR(3.0~4.0)。2007年制定的《中国慢性心力衰竭诊治指南》中指出房颤抗凝INR达标2.0~3.0。大剂量阿司匹林也具有抗凝作用,可用于对华法林有禁忌证的心衰伴房颤的脑梗死一级预防,剂量以325 mg/d为宜,但目前抗血小板药物在预防脑栓塞发生中的价值尚未证实,因此,应该对曾有房颤发作史的所有心衰患者,即使是窦性心律者,也予抗凝维持治疗。

4 心衰合并房颤的其他治疗

4.1 非抗心律失常药物治疗 近年来研究发现,ACEI、ARB、他汀类等非抗心律失常药物可增加抗心律失常药物治疗的安全性和有效性。ACEI、ARB、他汀类药物有助于控制心率、改善左心室

功能、延长存活时间,可能是减少心律失常最有效的措施。利尿剂的使用在心衰治疗中具有非常重要的地位。通过利尿可以降低心脏负荷,减小左房大小,降低室壁压力,理论上将可以减少房颤的发作。心衰患者使用利尿剂是否可以预防房颤发作还需要进一步的研究。

4.2 心脏再同步化治疗(CRT)心衰伴房颤 尽管当今CRT治疗的适应证均强调患者应为窦性心律,但伴有房颤的心衰患者CRT治疗一直是循证医学研究的热点。心肌病多部位起搏治疗试验(MUSTIC)-房颤、房室结消融后评价试验(post AV nodal ablation evaluation, PAVE)等多项研究中都对心衰合并房颤的CRT治疗做了深入的研究。研究结果显示,心衰伴阵发性房颤时,CRT治疗可明显获益,即能明显减少心衰患者阵发性房颤的发生。伴持续性房颤时,CRT治疗不仅能明显逆转房颤已经引起的左心房和左心室的重构,也使房颤心律转为窦律,对于慢性心衰伴房颤患者,凡符合CRT植入I类适应证的其他条件,均可行CRT治疗,属于IIa类适应证。

4.3 导管射频消融术 导管消融是根治房颤的有效手段之一。Chen MS等^[11]对94例左室收缩功能下降的房颤患者[左射血分数(LVEF)<40%]和283例心功能正常的房颤患者分别进行肺静脉电隔离,左室功能下降组平均LVEF为36%±8%,而心功能正常组的平均LVEF为54%±3%($P=0.002$)。平均随访(14±5)个月,左室功能下降组的成功率为73%,而心功能正常组为87%($P=0.03$),如包括第2次手术的患者,左室功能下降组的成功率可上升至96%。尽管此研究并未证明消融能显著改善患者的LVEF和生活质量,但提示导管消融治疗心功能不全的房颤患者同样有较高的安全性。

HsuLF等^[12]为58例伴有心衰的房颤患者进行导管消融术,入选患者的LVEF<45%,评价这些患者在术后1个月、3个月、6个月、12个月时的LVEF、左室直径、症状改善情况、运动能力,平均随访(12±7)个月后,78%患者仍维持窦性心律,患者心功能、运动耐量、生活质量和症状

在经导管消融术后都有显著的改善。值得重视的是,即使对原来心室率控制很好的患者也有如此效应。Gentlesk P等^[13]采用经胸超声心动图评估行导管消融的366例房颤患者,其中67例(18%)合并左心功能不全,平均LVEF为42%±9%,两组的房颤控制率相似(86%vs.87%)。尽管左心功能不全组再次消融率略高于心功能正常组,但术后LVEF提高到56%±8%。今后随着导管消融技术的不断成熟,相信有更多的心衰伴房颤的患者可以从此获益。

参考文献

- [1] Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study[J]. *Circulation*, 2004, 110(9):1042-1046.
- [2] Allessie M, Konings K, Wijffels MC. Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiol*, 1996, 77(3):10A-23A.
- [3] Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats[J]. *Circulation*, 1995, 92(7):1954-1968.
- [4] Allessie M, Ausma J, Schoffele U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation[J]. *Cardiovasc Res*, 2002, 54(2):230-246.
- [5] 陈新, 张澍, 胡大一, 等. 房颤: 目前认识和治疗建议[J]. *中华心律失常学杂志*, 2001, 5(2): 669-941.
- [6] Doval HC. Class III antiarrhythmic agents in cardiac failure: lessons from clinical trials with a focus on the Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca en Argentina (GESICA)[J]. *Am J Cardiol*, 1999, 84(9A):109R-114R.
- [7] Møller M, Torp-Pedersen CT, Kober L. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction: safety aspects and effect on atrial fibrillation. The Danish Investigators of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide (DIAMOND) Study Group[J]. *Congest Heart Fail*, 2001, 7(3):146-150.
- [8] Brignole M, Menozzi C, Gasparini M, et al. An evaluation of the strategy of maintenance of sinus rhythm by antiarrhythmic drug therapy after ablation and pacing therapy in patients with paroxysmal atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2002, 23(11):892-900.
- [9] Kay GN, Ellenbogen KA, Giudici M, et al. The Ablate and Pace Trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation[J]. *J Intervent Cardiac Electrophysiol*, 1998, 2(2):121-135.
- [10] Wood MA, Mahoney BC, Kay GN, et al. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis[J]. *Circulation*, 2000, 101(10):1138-1144.
- [11] Chen MS, Marrouche NF, Khaykin Y, et al. Pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation in patients with impaired systolic function[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(6):1004-1009.
- [12] Hsu LF, Jais P, Sanders P, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(23):2373-2383.
- [13] Gentlesk P, Saner WH, Gerstenfeld EP, et al. Reversal of left ventricular dysfunction following ablation of atrial fibrillation[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007, 18(1):1009-1014.

收稿日期: 2010-03-02

医海拾零

2009年脑卒中研究进展: 影像

A Gregory Soronsen, et al. *Stroke*, 2010, 41: e91.

影像仍是诊断和治疗脑卒中的基石。2009年有不少新进展:

- 对影像的安全性监察更谨慎;
- 研究显示影像技术提高;
- 基于影像结果的新发现。

上述研究结果表明影像在临床的实际需要。(余国膺 摘译)