

· 指南解读 ·

《2020 年心力衰竭合并心房颤动管理的专家共识》要点解读

田芸 巫文丽 汪汉 徐俊波 李锦 余秀琼 蔡琳 刘汉雄

(西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院, 四川 成都 610031)

Interpretation of 2020 The Management of Atrial Fibrillation in Heart Failure: An Expert Panel Consensus

TIAN Yun, WU Wenli, WANG Han, XU Junbo, LI Jin, YU Xiuqiong, CAI Lin, LIU Hanxiong

(The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.09.017

心力衰竭 (heart failure, HF) 和心房颤动 (atrial fibrillation, Af) 在临床中都很常见, 由于人口老龄化以及心脏代谢异常和其他日益普遍的危险因素的影响越来越大, 这两种疾病造成的健康负担也越来越重。这两种疾病常合并存在, 带来诊断和治疗方面的挑战。考虑到 Af 合并 HF 的预后较差, 制定有效和安全的治疗策略对于预防或逆转 HF 患者 Af 的发生至关重要。2020 年 Springer 旗下的 *Heart Failure Reviews* 杂志发表了《心力衰竭合并心房颤动管理的专家共识》^[1], 现就其部分要点内容做一简要解读。

1 流行病学

流行病学研究表明, Af 是 HF 的常见合并症, 存在于 24%~44% 的急性 HF 患者、1/3 的慢性 HF 患者和超过一半 (57%) 的新发 HF 患者中^[2]。在欧洲心脏病学会 (ESC) 对 14 964 例急性或慢性 HF 患者进行的长期登记分析中, Af 的总患病率为 30%, 在射血分数降低性心力衰竭 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 患者中 Af 占 27%, 在射血分数保留性心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 患者中 Af 占 39%。且 Af 发作与年龄密切相关, 在 80 岁以上的患者中 Af 比例为 50%^[3]。与非 HF 患者相比, 伴有 HF 的患者的 Af 发生率高出近 10 倍。Af 是 HF 住院的另一个诱因, 占 HF 住院人数的 19%^[4]。值得注意的是, 在大多数有 Af 病史的患者中, HF 是住院的主要原因, 而 HFpEF 或中间范围射血分数心力衰竭 [即左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) $\geq 40\%$] 的患病率是 HFrEF (LVEF $< 40\%$) 患病率的两倍^[5]。HFpEF 或 HFrEF 的存在又增加了 Af 患者的死亡风险^[6], 而 Af 也增加了

HFrEF 或 HFpEF 患者的死亡率^[7]。**2 病理生理学**

Af 和 HF 都可能通过多种机制相互作用, 从而形成一种相互依赖的恶性循环, 一种疾病会导致另一种疾病的发生与恶化。HF 可通过增加充盈压、舒张功能障碍、二尖瓣反流和神经激素激活而导致 Af, 从而增加心房牵张并诱导心房纤维化和重构^[8]。Af 反过来由于心室率过快和不规则, 心房搏动丧失, 从而影响血流动力学和心输出量, 即心动过速引起心肌病和神经激素激活, 从而产生 HF^[9]。此外, 这两种疾病还有共同的危险因素和致病机制, 如衰老、心脏代谢异常和全身炎症, 这些都是 Af 和 HF 的易患因素^[10]。

在过去几年中, “左房心肌病”或“左房疾病”等术语用于描述 Af 发生前的心房结构、功能和电学异常的状态, 并将 Af 与 HF 进一步联系在一起 (图 1)^[11]。这种情况考虑是由于 Af 和 HF 的共同危险因素、全身条件与遗传易感性等多种因素所致。其特点是: (1) 电学重构: 动作电位延长, 钙转运调控异常, 不应期异质性增加等; (2) 机械功能障碍: 存储、管道和收缩阶段心房形态变形受损等; (3) 结构异常: 间质纤维化、纤维脂肪替代、炎症浸润和心肌细胞肥大等; (4) 全身神经激素和炎症激活等^[12]。这些异常先于 Af, 同时也可能发生在 HF 的早期, 因为其似乎与心室肌的相应改变有关。不论这种情况是否被认为是左房心肌病或心房疾病, 它都代表早期干预的“机会窗口”, 进而可能预防 Af 的发生, 并且预防 HFpEF。然而, 如何通过现有的诊断手段识别其存在仍具有挑战性。敏感的诊断方式, 如心房形态变形成像、磁共振成像和生物标志物等, 可能在这方面会有所帮助。

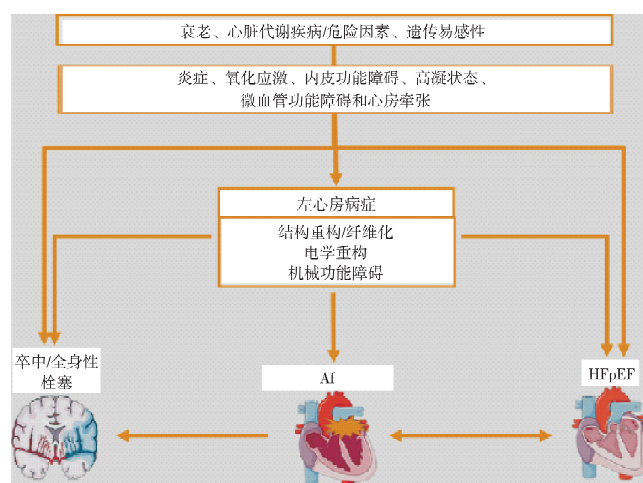


图1 左房心肌病或心房疾病概念的示意图

注:使用 Servier Medical Art 提供的插图改编,获得 Creative Commons Attribution 3.0 Unported Licence 许可授权。

3 诊断

Af 可能会影响 HF 的诊断,特别是在 LVEF 保留的情况下,因这两种情况有许多共同的诊断特征,包括症状、超声心动图异常(即心房增大)和脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)水平升高。实际上,在最近的 HF 研究中,有 Af 时诊断 HF 的应用 BNP 截断值高于无 Af 时。例如,在 PARAGON-HF 研究中,诊断 Af 患者的 HFpEF 需 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP) > 900 pg/mL,而无 Af 的患者仅需 300 pg/mL。考虑到 Af 患者诊断 HFpEF 的困难,HFpEF 在这些患者中仍有被低估的潜在风险。似乎大多数有呼吸困难和高水平 BNP 的 Af 患者也患有 HF,因此,除非有其他原因,否则应将其视为 HF^[13]。所以, Af 患者应仔细调查是否存在 HF。在这种情况下,可通过评估心脏超声的舒张功能指数、左房容积和应变,以及经 Af 校正后的 BNP 水平来促进 HF 的诊断(即 NT-proBNP > 660 pg/mL 或 BNP > 240 pg/mL)^[14]。近年 ESC HF 协会提出的 HFA-PEFF 诊断算法可能在这方面有所帮助^[14]。

另一方面, Af 也可能在 HF 中被低估,因为在 Af 风险增加的个体中可能会频繁发作无症状或亚临床 Af^[15]。因此,诊断为 HF 的患者应定期检查 Af 的情况。对植入式装置患者记录的心律失常事件进行分析,以及应用可穿戴传感器、智能手表和智能手机等新技术,可能对 Af 的诊断有很大帮助。

4 Af 的处理

4.1 心室率控制

Af 合并 HF 的治疗目前并无一个统一的目标心室率,且在不同的学会之间存在差异(表 1)。同时,与窦性心律的 HF 患者相比,合并 Af 的 HF 患者心室率对于预后的重要性受到荟萃分析证据的质疑。研究结果已显示心室率不影响预后,使用 β 受体阻滞剂降低

心室率不能给这些患者带来生存益处^[16]。在获得更多确凿证据前,对于 Af 合并 HF 的患者将心室率控制在 100~110 次/min 以下似乎是合理的^[17]。根据最新的欧洲心脏节律协会(EHRA)指南,长期控制心室率的治疗方案包括 LVEF 保留($\geq 40\%$)的患者使用地尔硫草/维拉帕米、 β 受体阻滞剂和地高辛; LVEF 降低($< 40\%$)的患者使用 β 受体阻滞剂和地高辛,最初作为单药治疗,如需要可随后进行两种药物的联合治疗,同时采取避免心动过缓的预防措施^[18]。

表 1 不同学会对有/无 HF 的 Af 患者推荐的目标心室率 单位:次/min

诊断	ESC-EHRA	ESC-HFA	ACC/AHA	CCS	NHFA/CSANZ
Af	<110	—	<80(II a) <110(II b, 稳定, pEF)	<100	<110
Af+HF	<110	60~100(静息) <110(活动)	—	<110~115	60~100

注:ACC:美国心脏病学会;AHA:美国心脏协会;CCS:加拿大心血管学会;NHFA:澳大利亚国家心脏基金会;CSANZ:澳大利亚和新西兰心脏学会;pEF:射血分数保留。

4.2 节律控制

根据一项随机对照研究(AF-CHF),以及另一项包含 25 项试验的荟萃分析^[19]显示,在射频导管消融时代之前, HF 患者的心室率控制与药物节律控制策略之间的比较显示,包括死亡率和卒中在内的结果并无显著差异。相反,在射频导管消融时代到来之后, Af 合并 HFpEF 患者比较射频导管消融与药物心室率控制的小样本研究表明,射频导管消融在改善 HF 症状、LVEF、峰值耗氧量和生活质量方面优于对照组^[20]。AATAC 研究是一项针对 203 例 Af 合并 HFpEF 患者的随机试验,研究结果表明,与胺碘酮的药物节律控制相比,射频导管消融治疗显著降低患者死亡和计划外住院的风险^[21]。另外,根据小样本的 PABA-HF 研究进一步证明,射频导管消融在改善 HFpEF 的运动耐力、生活质量和 LVEF 方面优于房室结消融联合双心室起搏^[22]。CASTLE-AF 随机对照研究则包含 363 例 Af 合并 HFpEF 的患者,研究结果显示,射频导管消融治疗与药物治疗(节律或心室率控制)相比,60 个月时 HF 患者全因死亡或住院的风险显著降低^[23]。在另一项对 1 112 例患者的随机数据的汇总分析中,将射频导管消融与任一药物治疗进行比较,消融与较低的全因死亡率和住院率、较低的 Af 复发率以及较高的 LVEF 和生活质量的改善有关,但卒中发生率相似^[24]。

但另外一些研究则得到相反的结果。在 CABANA 试验中(仅包含 15% 的 HFpEF 患者),研究结果并未显示出射频导管消融组在 60 个月时与较低的全因死亡、致残卒中、严重出血或心搏骤停以及不良

心血管事件发生率等相关的优势^[25]。另一项研究的亚组分析表明,有 HF 病史的 Af 患者的主要终点降低(HR 0.61),与无 HF 患者的中性效应(HR 0.95)相比无显著差异。因此,这些研究结果表明,选择适宜的 HF 伴 Af 患者可从射频导管消融中受益,其中又以心律失常诱发心肌病患者受益最大(超反应者)^[26]。

有研究表明,在 HF 患者中,有许多因素可确定 Af 消融的潜在最佳疗效者,包括非缺血性病因、LVEF $\geq 35\%$ 以及左房纤维化程度 $\leq 10\%$ ^[20,23],以及年龄小、新近发作 Af、无明显左房扩张或左室纤维化以及无合并症^[27]。

一般来说,节律控制策略更适用于 Af 的发作具有可逆继发原因、明显诱因或部分尽管优化了心室率控制和 HF 治疗但仍有症状的 Af 患者。

5 存在 Af 时 HF 的处理

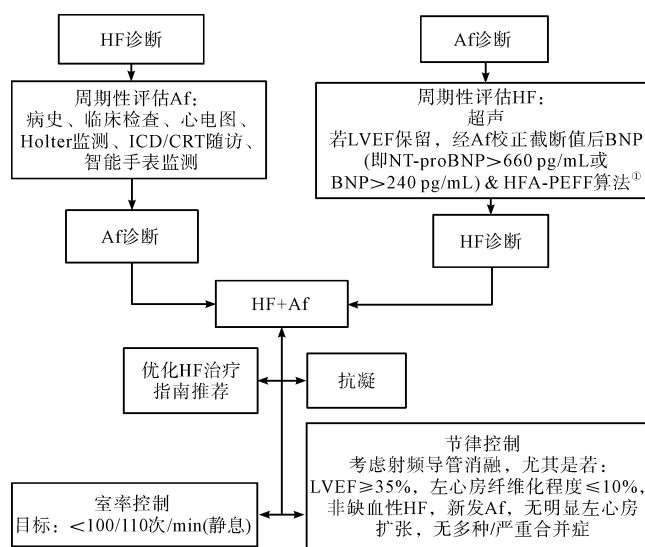
存在 Af 时 HF 的治疗一般应遵循适用于一般 HF 患者的相应指南建议。然而,在 Af 存在的情况下,一些治疗方法的疗效可能会改变。如上所述,之前的荟萃分析表明, β 受体阻滞剂可能对伴有 Af 的 HFrEF 患者的预后无影响^[16]。在一项包含整个 LVEF 范围的 HF 患者的荟萃分析显示,在基线为窦性心律的患者中, β 受体阻滞剂改善 HFrEF 患者的 LVEF,降低全因死亡率和心血管疾病死亡率,但在 HFpEF 患者中却无此作用;相反,在基线为 Af 的患者中,尽管 β 受体阻滞剂改善了 HFrEF 患者的 LVEF(不是 HFpEF 患者),但它们对任何 LVEF 分类患者的存活率并无影响^[28]。相反,在 PARADIG-HF 研究中,与依那普利相比,沙库巴曲/缬沙坦在有/无 Af 的 HFrEF 患者中一致地降低了心血管疾病死亡率和因 HF 再住院率^[29]。关于近期研究的钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂作为潜在的 HF 治疗药物,在 EMPA-REG OUTCOME 研究中,涉及患有心血管疾病的 2 型糖尿病患者,在有/无 Af 的患者中恩格列净均显著地降低全因死亡和心血管疾病死亡率,以及因 HF 住院率和新的或恶化的肾脏病风险^[30]。

在器械治疗方面,无足够的证据表明心脏再同步化治疗(CRT)对伴有 Af 的 HFrEF 患者的疗效以及该治疗的其他适应证(尽管采用了最佳药物治疗,但仍持续有症状;LVEF $\leq 35\%$,QRS 波群时限 ≥ 130 ms)^[31]。将 CRT 与药物治疗进行比较的小型研究在 Af 患者中得出相互矛盾的结果。而 RAFT 研究的一项亚组分析将单纯使用植入型心律转复除颤器(ICD)或伴 CRT(CRT-D)进行比较时,发现 CRT 并未增加获益,但该 CRT-D 组的双心室夺获率非常低^[32]。ESC 指南建议对伴有 Af 和上述适应证的 HFrEF 患者推荐使用 CRT,推荐级别为 II a 类推荐,B 级证据,前提是需有确保双心室夺获率高或预期患者恢复窦

性心律的策略^[31]。但对于高度房室传导阻滞需心室起搏的 HFrEF 患者或尽管有药物控制仍持续快心室率(>110 次/min)需接受房室结消融的患者,CRT 似乎比传统的右心室起搏更有效^[31]。在 ICD 或 CRT-D 患者中,Af 引发的不适当放电也是一个问题,这可通过恰当的装置程控来处理,以确保在较高的心室率的情况下触发电击,并延长识别和治疗之间的延迟时间^[33]。

6 结论和未解决的问题

图 2 概述了 HF 和 Af 患者的治疗方案。正如前面强调的,诊断为两种疾病之一的患者,应仔细和定期检查另一种疾病的潜在共存可能。



注:①表示出自:Pieske B, et al. Eur Heart J, 2019, 40(40):3297-3317^[14]。

图 2 HF 和 Af 患者的治疗概述

关于 HF 和 Af 之间关联的多个问题仍有待解决(表 2)。在流行病学方面,如前所述,考虑到 Af 患者的常见症状、超声心动图异常和 BNP 水平,HFpEF 诊断似乎被低估。Af 特异性 BNP 截点值诊断 HF 可能在这方面有所帮助,这在近期涉及 HFpEF 患者的研究有所采用。Af 也可能在 HF 中被低估,这是由于临床上无症状的 Af 发作也很常见。分析植入 ICD 和 CRT 的 HFrEF 患者的记录可能有助于确定这部分患者 Af 的真实患病率和发病率。

左房心肌病或心房疾病可很好地将 HF 和 Af 的病理生理联系起来,并为预防提供了一个“机会窗口”,然而其定义和诊断仍不清楚。先进的影像学手段,例如斑点跟踪心房形态变形情况和心脏磁共振心房组织特征,以及针对与疾病相关的局部和全身异常(如神经激素和炎症激活或纤维化)的生物标志物,也许能更好地了解 and 识别这些疾病的发病机制。在射频导管消融时代出现了与节律和心室率控制策略相关的其他问题,见表 2。

表 2 HF 患者 Af 处理中存在的问题

分类	存在的问题
流行病学	Af 患者中 HFpEF 的真实患病率/发病率 HFpEF 患者 Af 的真实患病率/发病率
诊断	Af 患者 HFpEF 的诊断标准 HF 患者 Af 的正确诊断 心房疾病/心肌病的定义和诊断标准 有装置的 HF 患者的 Af 诊断标准
心室率控制	最佳心率目标
治疗	心室率降低对预后的影响 β 受体阻滞剂治疗的预后影响
节律控制	射频导管消融的最佳备选患者
治疗	最佳消融流程(仅限肺静脉隔离与更广泛的干预措施) 介入治疗时机 其他方法的影响,如房室结消融伴希氏束起搏

参 考 文 献

- [1] Farmakis D, Chrysoshoou C, Giamouzis G, et al. The management of atrial fibrillation in heart failure: an expert panel consensus[J]. Heart Fail Rev, 2020, May 28. DOI:10. 1007/s10741-020-09978-0. Epub ahead of print.
- [2] Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction[J]. Circulation, 2016, 133(5):484-492.
- [3] Zafir B, Lund LH, Laroche C, et al. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14 964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry[J]. Eur Heart J, 2018, 39(48):4277-4284.
- [4] Stafylas P, Farmakis D, Kourlaba G, et al. The heart failure pandemic: the clinical and economic burden in Greece[J]. Int J Cardiol, 2017, 227:923-929.
- [5] Kartas A, Samaras A, Vasdeki D, et al. Flaws in anticoagulation strategies in patients with atrial fibrillation at hospital discharge[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2019, 24(3):225-232.
- [6] Savarese G, Giugliano RP, Rosano GM, et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis[J]. JACC Heart Fail, 2016, 4(11):870-880.
- [7] Cheng M, Lu X, Huang J, et al. The prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure with a preserved and reduced left ventricular function: insights from a meta-analysis[J]. Eur J Heart Fail, 2014, 16(12):1317-1322.
- [8] Zhao L, Wang WYS, Yang X. Anticoagulation in atrial fibrillation with heart failure[J]. Heart Fail Rev, 2018, 23(4):563-571.
- [9] Verma A, Kalman JM, Callans DJ. Treatment of patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction[J]. Circulation, 2017, 135(16):1547-1563.
- [10] Wyse DG, van Gelder IC, Ellinor PT, et al. Lone atrial fibrillation: does it exist? [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(17):1715-1723.
- [11] Guichard JB, Nattel S. Atrial cardiomyopathy: a useful notion in cardiac disease management or a passing fad? [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(6):756-765.
- [12] Schotten U, Dobrev D, Platonov PG, et al. Current controversies in determining the main mechanisms of atrial fibrillation[J]. J Intern Med, 2016, 279(5):428-438.
- [13] Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(6):715-731.
- [14] Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus

- recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2019, 40(40):3297-3317.
- [15] Wijesurendra RS, Casadei B. Seek and Ye Shall find subclinical atrial fibrillation in high-risk elderly patients[J]. Circulation, 2017, 136(14):1284-1287.
 - [16] Kotecha D, Flather MD, Altman DG, et al. Heart rate and rhythm and the benefit of beta-blockers in patients with heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(24):2885-2896.
 - [17] Filippatos G, Farmakis D. How to use beta-blockers in heart failure with reduced ejection fraction and atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(24):2897-2900.
 - [18] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [J]. Europace, 2016, 18(11):1609-1678.
 - [19] 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.
 - [20] Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, et al. Catheter ablation versus medical rate control in atrial fibrillation and systolic dysfunction: the CAMERA-MRI study [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(16):1949-1961.
 - [21] di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, et al. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial [J]. Circulation, 2016, 133(17):1637-1644.
 - [22] Khan MN, Jais P, Cummings J, et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure[J]. N Engl J Med, 2008, 359(17):1778-1785.
 - [23] 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.
 - [24] Chen S, Purerfellner H, Meyer C, et al. Rhythm control for patients with atrial fibrillation complicated with heart failure in the contemporary era of catheter ablation: a stratified pooled analysis of randomized data[J]. Eur Heart J, 2020, 41(30):2863-2873.
 - [25] Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial[J]. JAMA, 2019, 321(13):1261-1274.
 - [26] Gopinathannair R, Etheridge SP, Marchlinski FE, et al. Arrhythmia-induced cardiomyopathies: mechanisms, recognition, and management [J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(15):1714-1728.
 - [27] Richter S, di Biase L, Hindricks G. Atrial fibrillation ablation in heart failure [J]. Eur Heart J, 2019, 40(8):663-671.
 - [28] Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials[J]. Eur Heart J, 2018, 39(1):26-35.
 - [29] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. N Engl J Med, 2014, 371(11):993-1004.
 - [30] Bohm M, Slawik J, Brueckmann M, et al. Efficacy of empagliflozin on heart failure and renal outcomes in patients with atrial fibrillation: data from the EMPA-REG OUTCOME trial[J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22(1):126-135.
 - [31] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(8):891-975.
 - [32] Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure[J]. N Engl J Med, 2010, 363(25):2385-2395.
 - [33] Moss AJ, Schugar C, Beck CA, et al. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming [J]. N Engl J Med, 2012, 367(24):2275-2283.

收稿日期:2021-02-08