

肥厚型心肌病合并心房颤动的导管消融

李珂 赵海娟 赵耀 黄松群 郭志福

(海军军医大学长海医院心血管中心, 上海 200433)

【摘要】 心房颤动是肥厚型心肌病患者较为常见的心律失常。相较于普通心房颤动患者, 肥厚型心肌病患者有着更高的卒中、心力衰竭及猝死等风险。抗心律失常药在控制心室率及维持窦性心律中应用广泛, 但较低的有效率和较多的药物副作用使得药物应用受限。导管消融治疗心房颤动具有安全性高、并发症少以及有效性可靠等特点, 对于合并肥厚型心肌病的心房颤动患者, 导管消融可能成为临床上重要的治疗手段。

【关键词】 肥厚型心肌病; 心房颤动; 导管消融

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.05.004

Catheter Ablation of Hypertrophic Cardiomyopathy with Atrial Fibrillation

LI Ke, ZHAO Haijuan, ZHAO Yao, HUANG Songqun, GUO Zhifu

(Cardiovascular Center, Changhai Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

【Abstract】 Atrial fibrillation is a common arrhythmia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Compared with ordinary patients with atrial fibrillation, patients with hypertrophic cardiomyopathy have a higher risk of stroke, heart failure and sudden death. Antiarrhythmic drugs are widely used in controlling ventricular rate and maintaining sinus rhythm, but the lower effective rate and more side effects of drugs make the application of drugs limited. Catheter ablation in the treatment of atrial fibrillation has the characteristics of high safety, fewer complications and reliable effectiveness. For patients with atrial fibrillation combined with hypertrophic cardiomyopathy, catheter ablation may become a first-line treatment.

【Key words】 Hypertrophic cardiomyopathy; Atrial fibrillation; Catheter ablation

肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 患者中心房颤动 (房颤) 的患病率为 20% ~ 25%^[1]。房颤可降低 HCM 患者的心功能、运动耐量和生活质量, 增加远期死亡率和脑卒中发生率, 所以维持窦性心律对于 HCM 患者尤其重要。但目前抗心律失常药尚不能有效根治房颤, 同时有潜在的药物副作用。经过近 30 年的发展, 导管消融技术得到越来越广泛的应用, 已成为治疗房颤的重要手段, 但导管消融对 HCM 合并房颤患者的疗效众说纷纭。

1 HCM 增加房颤发病率和临床并发症

HCM 是一种常染色体显性遗传病, 可导致心室肥大, 并引起一系列临床风险, 包括左心室流出道梗阻、舒张功能障碍、心肌缺血、心力衰竭、恶性心律失常和猝死^[2-3]。房颤是 HCM 患者中常见的心律失常^[4-7], HCM 患者发生房颤的风险是一般人群的 4 ~ 6 倍^[8]。房颤不但使 HCM 患者的临床症状进一步恶化, 影响生活质量, 而且明显增加临床风险^[2,7,9-10]。

为了较为准确地评估房颤给 HCM 患者带来的风险, Alphonse 等^[11]使用随机效应模型, 在 21 887 例 HCM 患者中统计分析发现, 合并房颤使 HCM 患者的血栓栓塞风险增加了 7 倍, 心力衰竭风险增加了 2.8 倍, 猝死风险增加了 1.7 倍, 全因死亡率增加了 2.5 倍。这些研究结果表明, 房颤的存在与不良临床结果息息相关, 积极的筛查和早期治疗有望改善 HCM 患者的预后。

2 HCM 合并房颤的药物治疗

与普通的房颤患者相比, HCM 合并房颤患者缺血性卒中的发生率显著增加^[12]。为了减少患者的血栓栓塞风险, 房颤患者管理指南推荐 HCM 合并房颤患者均需启动抗凝治疗而无需参考 CHA₂DS₂-VASc 评分^[13-14]。由于 CHADS₂ 和 CHA₂DS₂-VASc 评分在 HCM 患者中不能很好地发挥作用, 目前尚无完全一致的评分系统可用。为了更好地预防血栓栓塞, 欧洲心脏病学会指南、美国心脏病学会基金会/美国心脏协

基金项目: 2020 年度国家保健专项科研课题 (20BJZ11)

通信作者: 郭志福, E-mail: guozhifu@126.com

会指南和几项研究强烈建议对哪怕只有一次短暂房颤发作的 HCM 患者都需终生口服抗凝药物^[15]。在 900 例 HCM 患者的前瞻性随访中,提示与接受抗凝药物治疗的患者相比,非抗凝药物组房颤患者的卒中发生率显著更高(31% vs 18%)^[16]。另一项研究^[17]也提示,接受抗凝药物治疗的患者发生栓塞事件的概率低于未接受抗凝药物预防的患者(2% vs 14%)。在抗凝药物类型的选择上,多项临床试验证明新型口服抗凝药物可能是维生素 K 拮抗剂的合理替代品。在预防卒中效果方面,华法林和新型口服抗凝药物在预防卒中方面的效果相当,而在安全性方面,新型口服抗凝药物更有优势^[18-19]。Lee 等^[19]通过对 2 397 例 HCM 合并房颤并接受抗凝治疗的患者进行平均 1.6 年的随访,发现服用新型口服抗凝药物患者的缺血性卒中、颅内出血、胃肠道出血以及死亡等风险均低于华法林组,提示新型口服抗凝药物可能更适用于 HCM 合并房颤患者。在 HAS-BLED 评分 > 3 分的 HCM 合并房颤的患者中,因存在较高的出血风险,所以制定抗凝治疗方案需慎重。

在普通房颤患者的治疗中,心室率控制与节律控制同等重要,但在 HCM 患者中,恢复和维持窦性心律则更重要^[20],胺碘酮和索他洛尔是治疗房颤常用的两种药物。Miller 等^[21]对病程 ≥ 6 个月的 HCM 伴房颤患者进行了回顾性分析,随访发现胺碘酮与索他洛尔均可减少房颤发作。但研究发现,抗心律失常药的治疗有效率为 40%,而且存在心动过缓、甲状腺功能异常、肺纤维化以及尖端扭转型室性心动过速等副作用。

为了比较药物及导管消融对 HCM 合并房颤患者治疗的有效性及安全性,赵学军等^[22]收治了 164 例 HCM 合并房颤患者,分为导管消融组($n=82$)和药物治疗组($n=82$),消融术后随访(17.9 ± 7.8)个月,药物治疗后随访(10.9 ± 1.8)个月。随访结束时,导管消融组的窦性心律维持率显著高于药物治疗组;导管消融组地高辛及 β 受体阻滞剂的使用率明显低于药物治疗组;导管消融组非二氢吡啶类钙离子拮抗剂、胺碘酮和索他洛尔的使用率低于药物治疗组。导管消融因较好的窦性心律维持率,并且可有效地降低患者使用地高辛和 β 受体阻滞剂的概率,故可使患者获益。

3 导管消融治疗 HCM 合并房颤患者的有效性和安全性

导管消融可维持大多数 HCM 合并难治性房颤患者的窦性心律并改善其临床症状,心房小、症状轻、房颤病程短和年龄小被证明是最佳适应证^[2]。一般来说,基于以下原因,建议 HCM 合并房颤患者采用积极

的导管消融来维持窦性心律:房颤引发危及生命的室性心律失常;房颤诱发晕厥或心力衰竭;房颤与卒中等不良临床结果息息相关。di Donna 等^[23]回顾性分析了 61 例 HCM 合并房颤患者的射频消融治疗结果,随访 29 个月(平均时间)后,41 例处于窦性心律,症状改善率为 67%,在其余 20 例(33%)房颤患者中,虽然射频消融术后复发,但仍显著改善心功能。导管消融可恢复窦性心律,并改善多数 HCM 合并难治性房颤患者的症状状态。Bassiouny 等^[24]在克利夫兰诊所的研究中,共 147 例 HCM 合并房颤的患者接受了治疗,其中 79 例患者接受了导管消融,68 例患者接受了房颤外科手术。随访 35 个月后,29% 接受导管消融的患者和 51% 接受外科手术的患者维持窦性心律。导管消融组和外科组的并发症发生率分别为 6% 和 18%。Rozen 等^[25]收集 2003—2015 年 HCM 合并房颤的射频消融病例并回顾性分析,发现心脏压塞发生率为 0.9%,与无 HCM 的房颤患者相似。可见房颤导管消融术治疗 HCM 合并房颤安全有效。

虽然射频消融对 HCM 合并房颤患者的疗效确切,但多项研究^[1,20,26-27]表明该人群射频消融成功率低于普通房颤人群。Zhao 等^[28]荟萃分析了 531 例 HCM 合并房颤患者,收集自消融起 3~36 个月的随访数据。射频消融单次手术成功率为 79.0%,18 个月后降至 41.7%。多次手术 3 个月成功率为 98.8%,18 个月为 74.5%,3 年成功率为 56.1%,严重的围手术期并发症的发生率为 5.1%。Higuchi 等^[29]收集 2002—2016 年 HCM 合并房颤患者接受控制心室率治疗的研究并荟萃分析,将符合条件的 94 例患者分为两组:接受射频消融治疗的房颤患者($n=34$)和非射频消融治疗的房颤患者($n=60$)。在平均 5.8 年的随访期间,射频消融组有 6% 的患者房颤复发,而非射频消融组则有 28% 的患者进展为永久性房颤,射频消融组的临床事件发生率显著低于非射频消融组。射频消融组临床事件的年发生率为 1.2%,显著低于非射频消融组的 6.7%,导管消融治疗可让 HCM 合并房颤患者有长期良好的临床病程。

尽管导管消融术后窦性心律的维持率存在一定的波动性,导管消融仍可显著改善 HCM 合并房颤患者的临床预后,Bassiouny 等^[24]的研究中,HCM 合并房颤患者接受双肺静脉隔离后平均心功能分级(NYHA 分级)从 2.2 级改善至 1.4 级。在双侧肺静脉隔离基础上加行线性消融,患者的心功能可从(1.9 ± 0.7)级恢复至(1.2 ± 0.5)级。导管消融术后 3 个月和 12 个月,HCM 患者的生活质量也显著提高。此外,消融术后患者的房颤负荷亦明显减少。导管消融可恢复

HCM 合并房颤患者的心功能,改善临床症状,减轻房颤负荷。

4 导管消融治疗 HCM 合并房颤的策略

导管消融的能量选择以射频消融最普遍,冷冻球囊消融也逐渐流行起来,脉冲电场消融也成为近年来研究的热点。从消融部位来看,肺静脉隔离是房颤消融的基石,而辅助的线性消融、碎裂电位消融、神经丛消融和转子消融等也广泛应用于持续性房颤的治疗中。HCM 合并房颤患者的房颤消融也沿用了以上的消融策略。

Liu 等^[30]对 4 例 HCM 合并阵发性房颤患者行单纯肺静脉隔离治疗。在 3~9 个月的随访期内,所有患者均维持窦性心律,未观察到手术并发症,通过单纯肺静脉隔离对治疗 HCM 合并房颤患者安全有效。Ikenaga 等^[31]连续研究了有 HCM ($n=15$) 和无 HCM ($n=106$) 的阵发性房颤患者,这些患者均成功行肺静脉隔离术。消融后随访 (564 ± 252) d, HCM 组的房颤复发率为 13.3%,无 HCM 组的房颤复发率为 7.6%。虽然 HCM 合并房颤患者消融成功率低于普通房颤消融,但随访分析发现其仍可改善生活质量,降低脑卒中发生率。Dinshaw 等^[32]对 64 例 HCM 合并房颤患者行肺静脉隔离治疗,其中阵发性房颤与持续性房颤分别为 13 例与 51 例,在平均时间为 48.1 个月的随访后,发现阵发性和持续性房颤患者中消融成功率分别为 84.6% 和 52.9%。这一研究证实单纯肺静脉隔离对 HCM 合并持续性房颤长期疗效可靠,成功率媲美无 HCM 患者。

Gaita 等^[33]对 26 例 HCM 合并房颤的患者行肺静脉隔离+二尖瓣峡部线性消融。在 19 个月(平均时间)的随访后,有 9 例复发,1 例在窦性心律下死于出血性卒中,无严重的围手术期并发症,在阵发性房颤患者中成功率为 77%,持续性房颤患者中为 50%。该研究证实肺静脉隔离+二尖瓣峡部线性消融对 HCM 合并阵发性和持续性房颤患者长期疗效均可靠,而且阵发性房颤手术成功率更高。

Cao 等^[34]回顾性分析了 HCM 合并房颤患者使用冷冻球囊行肺静脉隔离治疗的结果。共纳入 108 例患者,其中 27 例患有 HCM,中位随访时间为 25.5 个月。1 年内窦性心律维持率分别为 79.0% 和 63.0% (无 HCM 与有 HCM),而 2 年内窦性心律维持率分别为 77.8% 和 55.1%。冷冻消融可有效安全地用于症状性房颤的 HCM 患者,但合并 HCM 会使房颤复发率增加。Maagh 等^[27]回顾分析了 166 例使用冷冻球囊行肺静脉隔离术治疗阵发性房颤的结果,其中 HCM 合并房颤 4 例。在术后 6 个月的随访中, HCM 合并房颤

的患者全部复发,而无 HCM 患者维持窦性心律为 80%。可见,冷冻消融单纯隔离肺静脉似乎不够,但目前还缺少附加冷冻消融策略对 HCM 合并房颤患者的治疗研究。

实际上,综合以上临床试验结果,导管消融治疗合并 HCM 的房颤患者,成功率不甚理想,可能与这类患者的房颤发病机制不同有关,因此制定 HCM 合并房颤患者的个体化消融术式尤为重要。以肺静脉隔离术为基础,同时辅以基质改良消融、线性消融和转子消融等可能提高 HCM 合并房颤患者的消融成功率。冷冻消融和脉冲电场消融等消融能量的革命也有望进一步提高消融效果。

5 总结

房颤是 HCM 患者较为常见的心律失常,可加重症状,并增加卒中、心力衰竭和猝死等风险。HCM 本身就是房颤患者发生卒中的强危险因素,因此抗凝治疗在 HCM 合并房颤患者中尤其重要。导管消融已越来越广泛地运用到 HCM 合并房颤患者的治疗中,但目前的临床研究多为单中心回顾性分析,缺少前瞻性多中心随机对照研究结果来指导临床策略的选择。相信在不远的将来,导管消融会为更多的 HCM 合并房颤患者带来福音。

参考文献

- [1] MacIntyre C, Lakdawala NK. Management of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2016, 133(19):1901-1905.
- [2] Masri A, Kanj M, Thamilarasan M, et al. Outcomes in hypertrophic cardiomyopathy patients with and without atrial fibrillation: a survival meta-analysis[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2017, 7(1):36-44.
- [3] Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, et al. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review[J]. *Heart*, 2014, 100(6):465-472.
- [4] Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(1):83-99.
- [5] Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in adulthood associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(18):1915-1928.
- [6] Lee SE, Park JK, Uhm JS, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of apical hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Heart*, 2017, 103(19):1496-1501.
- [7] Kubo T, Kitaoka H, Okawa M, et al. Clinical impact of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Results from Kochi RYOMA Study[J]. *Circ J*, 2009, 73(9):1599-1605.
- [8] Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates[J]. *Am J Cardiol*, 1998, 82(8A):2N-9N.
- [9] Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2001, 104(21):2517-2524.
- [10] Froehlich L, Meyre P, Aeschbacher S, et al. Left atrial dimension and cardiovascular outcomes in patients with and without atrial fibrillation: a

- systematic review and meta-analysis[J]. *Heart*, 2019, 105(24):1884-1891.
- [11] Alphonse P, Virk S, Collins J, et al. Prognostic impact of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review[J]. *Clin Res Cardiol*, 2021, 110(4):544-554.
- [12] Higashikawa M, Nakamura Y, Yoshida M, et al. Incidence of ischemic strokes in hypertrophic cardiomyopathy is markedly increased if complicated by atrial fibrillation[J]. *Jpn Circ J*, 1997, 61(8):673-681.
- [13] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *Circulation*, 2014, 130(23):2071-2104.
- [14] January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 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 Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *Heart Rhythm*, 2019, 16(8):e66-e93.
- [15] Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastakis A, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology(ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(39):2733-2779.
- [16] Maron BJ, Olivetto I, Bellone P, et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(2):301-307.
- [17] Rowin EJ, Hausvater A, Link MS, et al. Clinical profile and consequences of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2017, 136(25):2420-2436.
- [18] Noseworthy PA, Yao X, Shah ND, et al. Stroke and bleeding risks in NOAC- and warfarin-treated patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(25):3020-3021.
- [19] Lee HJ, Kim HK, Jung JH, et al. Novel oral anticoagulants for primary stroke prevention in hypertrophic cardiomyopathy patients with atrial fibrillation[J]. *Stroke*, 2019, 50(9):2582-2586.
- [20] Arunachalam K, Maan A, Chu A. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: evidence-based review about mechanism, complications and management[J]. *Crit Pathw Cardiol*, 2020, 19(2):87-89.
- [21] Miller CAS, Maron MS, Estes NAM III, et al. Safety, side effects and relative efficacy of medications for rhythm control of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Am J Cardiol*, 2019, 123(11):1859-1862.
- [22] 赵学军, 王东阳. 药物及导管消融治疗肥厚型心肌病合并心房颤动患者疗效及安全性对比研究[J]. *西北国防医学杂志*, 2017, 38(5):324-327.
- [23] di Donna P, Olivetto I, Delcrè SD, et al. Efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: impact of age, atrial remodelling, and disease progression[J]. *Europace*, 2010, 12(3):347-355.
- [24] Bassiouny M, Lindsay BD, Lever H, et al. Outcomes of nonpharmacologic treatment of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(7):1438-1447.
- [25] Rozen G, Elbaz-Greener G, Marai I, et al. Utilization and complications of catheter ablation for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(13):e015721.
- [26] Chen X, Dong JZ, Du X, et al. Long-term outcome of catheter ablation for atrial fibrillation in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2018, 29(7):951-957.
- [27] Maagh P, Plehn G, Christoph A, et al. Impact of cryoballoon ablation in hypertrophic cardiomyopathy-related heart failure due to paroxysmal atrial fibrillation. A comparative case series[J]. *Int J Med Sci*, 2016, 13(9):664-672.
- [28] Zhao DS, Shen Y, Zhang Q, et al. Outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Europace*, 2016, 18(4):508-520.
- [29] Higuchi S, Ejima K, Minami Y, et al. Long-term clinical course after catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Heart Vessels*, 2019, 34(3):527-537.
- [30] Liu X, Ouyang F, Mavrikas H, et al. Complete pulmonary vein isolation guided by three-dimensional electroanatomical mapping for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy[J]. *Europace*, 2005, 7(5):421-427.
- [31] Ikenaga H, Nakano Y, Oda N, et al. Radiofrequency catheter ablation is effective for atrial fibrillation patients with hypertrophic cardiomyopathy by decreasing left atrial pressure[J]. *J Arrhythm*, 2017, 33(4):256-261.
- [32] Dinshaw L, Munkler P, Schäffer B, et al. Ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: treatment strategy, characteristics of consecutive atrial tachycardia and long-term outcome[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(3):e017451.
- [33] Gaita F, di Donna P, Olivetto I, et al. Usefulness and safety of transcatheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(11):1575-1581.
- [34] Cao ZJ, Guo XG, Sun Q, et al. Pulmonary vein isolation implemented by second-generation cryoballoon for treating hypertrophic cardiomyopathy patients with symptomatic atrial fibrillation: a case-control study[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2020, 17(8):476-485.

收稿日期:2021-12-24