

综述

起搏器术后心房颤动现状分析

樊晓寒综述, 姚焰审校

摘要 心房颤动(房颤)和缓慢性心律失常都常见于老年人。流行病学资料显示,植入起搏器后房颤的累积发生率高达 30~40%,显著高于无起搏器植入的普通人群。不同起搏模式及起搏部位对术后房颤发病的影响可能不同。本文讨论了心房起搏部位,房室同步起搏和右室心尖部起搏对房颤发生的影响,以及起搏与房颤的病理生理机制。起搏后房颤的发生机制与心脏起搏诱发的心房电重构和血流动力学改变导致的心房结构重构有关。预防起搏器术后房颤,保持房室同步最重要,还需注意避免频繁右室心尖部起搏。

关键词 起搏器;房颤;起搏模式;起搏部位

心脏起搏是目前治疗症状性心动过缓唯一有效的治疗。大部分窦房结疾病患者在植入起搏器时就存在多个心房颤动(房颤)的危险因素。起搏器术后采用的心房和/或心室起搏模式及房室(AV)间期和房室同步等参数设置有预防房颤的作用,也可能促进房颤的发生和维持。本文就起搏器术后房颤的流行病学、影响因素及机制进行论述。

1 起搏器术后心房颤动的流行病学资料

房颤和需要永久起搏器治疗的窦房结疾病都是老年性疾病,发病率随年龄而增加。早期资料显示^[1],起搏器术后房颤的年发生率至少 5%,慢性持续性房颤的年发生率 3%左右,房颤平均累积发生率高达 30~40%,慢性房颤平均累积发生率约 20%,显著高于无起搏器人群。几个大型临床试验因入选人群、起搏模式、房颤的定义和诊断标准以及用于诊断房颤的方法不同而造成观察到的房颤发生率有较大差异。CTOPP 研究^[2]中观察的是随访 3.5 年的房颤年发生率,而其他大部分研究观察的是随访 1~3 年的房颤发生率。老年人选择性起搏试验(PASE)^[3]的随访时间只有 18 个月,房颤发生率 18%。而病窦起搏模式选择试验(MOST 研究)^[4]随访了 33 个月,房颤发生率 22.5%。另外各研究用于判断房颤的方法、对房颤终点的定义也不统一,这可能是造成各临床研究观察结果差异较大的主要原因。如 SAVE PACe 研究^[5]的研究终点是持续性房颤,定义为起搏器记录的连续 7 天以上的持续 22 小时/天的房颤,而 MOST、PACE 等研究中房颤的诊断是依据一次心电图的检查,并没有区分阵发性或持续性房颤的类别。近年进行的 DANPACE 研究^[6]是丹麦一项多中心随机研究,其观察终点则包括了阵发性房颤和慢性持续性房颤发生率,阵发性房颤定义为随访中心电图和起搏器记录第一次发现房颤,持续性房颤则定义为两次连续的随访及以后的随访心电图都为房颤。各临床研究观察的起搏模式也有很大差异, MOST、PACE 等研究主要观察频率适应性双腔起搏(DDDR)和频率适应性单腔起搏(VVIR)两组起搏器模式对房颤的影响,而 SAVE PACe 研

究^[5]是首个评价双腔起搏器最小化心室起搏功能的前瞻性多中心临床研究。英国起搏和心血管事件试验(UKPACE)的入选人群则排除了病窦人群,入选的是 70 岁以上老年房室传导阻滞患者^[7]。

2 起搏模式和起搏部位对起搏器术后心房颤动的影响

目前起搏模式主要有单腔心房起搏(AAI)、单腔心室起搏(VVI)和双腔心房、心室顺序起搏(DDD)。传统的心房起搏部位是右心耳,右室心尖部是传统心室起搏部位,具有可行性强、稳定性高等优点。过去许多临床研究评价了不同起搏模式及起搏部位对术后房颤发病的影响。

2.1 心房起搏部位和抗房颤起搏

心房起搏部位能否减少起搏器术后房颤负荷目前仍有争议。早期少数研究^[8-10]比较了低位房间隔和右心耳起搏对术后房颤发生时间和比例的影响,发现低位房间隔起搏对于起搏器植入前有阵发性房颤病史或存在双房间传导延迟或阻滞的患者可能获益,但这些研究样本量小、随访时间短。根据房颤发生机制,大多起搏器发展了多种心房超速起搏抑制房性早搏预防房颤程序,即抗房颤起搏治疗。有许多随访时间短的小样本临床试验评价超速抑制抗房颤治疗预防持续性房颤的效果,总体研究结果不理想。近期 ASSERT 研究^[11]入选了 2 580 例无房颤病史的起搏患者,进行了 2.5 年的长期随访,发现心房超速抑制程序不能减少房颤的负荷量。Lau 等^[12]进行的多中心随机对照 SAFE 研究,评价房间隔起搏和心房超速起搏抗房颤功能对持续性房颤的预防作用,入选 385 例有阵发性房颤病史病窦患者,主要研究终点是持续性房颤(房颤持续超过 7 天或需要转复),随访 3.1 年后发现持续性房颤发生率 25.8%(年发生率 8.3%),而右房间隔部起搏和心房超速抑制程序不具有减少持续性房颤的作用。

2.2 房室同步起搏与起搏器术后心房颤动

房室同步起搏是多年来公认的非常重要的预防房颤的起搏模式。早在 1994 年就有随机对照临床试验^[13]比较了 VVI 和 AAI 起搏模式对病窦患者术后发生房颤的影响,随

访平均 5.5 年时发现 AAI 起搏模式保持房室同步可以降低 46% 房颤负荷。随后有研究报道了类似的结果, 即对无房颤病史的病窦患者, 保持房室同步的 AAI/DDD 起搏模式与 VVI 比较可显著减少房颤的发生^[14]。但是上述研究样本量较小。随后多个大样本多中心临床试验的结果值得注意: PASE 研究^[2]中 VVIR 组房颤发生率略高于 DDDR 组 (28% vs. 16%, $P=0.08$), 经 Cox 分析校正其他临床因素后, VVI 起搏模式增加术后房颤发生危险 2.6 倍, 病窦亚组分析中显示 DDDR 组有轻度的减少房颤的优势。CTOPP 研究^[2]入选了 2 568 例患者随机分入 AAIR/DDDR 组或 VVIR 组, 结果显示房室同步起搏降低 18% 的房颤年发生率 (5.3% vs. 6.6%, $P=0.05$)。MOST 研究^[4]中 2 010 例病窦患者随机到 DDDR 组和 VVIR 组, DDDR 组房颤发生率 (21%) 略低于 VVIR 组 (24%)。UK-PACE 研究^[7]中入选 2 021 例房室传导阻滞患者, 随访 3 年 VVIR 组和 DDDR 组房颤的发生率无显著差异 (3.0% vs. 2.8%, $P=0.74$)。综合上述临床试验的荟萃分析^[15]结果进一步证实房室顺序起搏 (AAI/DDD) 与单腔心室 (VVI) 起搏比较可显著降低 20% 的房颤负荷 (HR: 0.80; 95% CI: 0.72~0.89), 同时降低 19% 的脑卒中风险 (HR: 0.81; 95% CI: 0.67~0.99)。

2.3 右心室心尖部起搏与起搏器术后房颤

频繁右心室心尖部起搏可增加左心功能不全和房颤危险的概念已被广为认可。MOST 研究^[16]是一项回顾性分析提示 DDDR 起搏模式组心室起搏比例每增加 1%, 房颤发生危险增加 1%。随后的 SAVE PACE 研究^[5]比较了右心室高比例起搏和最小化右心室起搏对房颤的影响, 1 065 例病窦患者随机进入最小化右心室起搏 DDDR 组和固定短 AV 间期的 DDDR 组, 短 AV 间期 DDDR 组心室起搏比例高达 99%, 最小化心室起搏组心室起搏比例只有 9%, 房颤发生风险显著降低于短 AV 间期 DDDR 组 (12.7% vs. 7.9%, $P=0.004$)。上述研究都证实了高比例心室起搏增加房颤发病危险, 应尽量避免心室起搏, 但是上述研究都无推荐 AAIR 起搏的资料。

早期丹麦 Nielsen 等^[17]进行的一个小样本随机对照研究, 比较了 AAIR、DDDR 短 AV 间期和 DDDR 长 AV 间期三个起搏模式组共 177 例患者, 随访平均 2.9 年后, 短 AV 间期 DDDR 组心室起搏比例 90%, 长 AV 间期 DDDR 组心室起搏比例 17%, 结果显示 AAIR 组房颤发生率显著低于两个 DDDR 组 (7.4% vs. 17.5%, 7.4% vs. 23.3%, $P=0.03$)。该研究样本量虽小但结论很明确, 结合 MOST、SAVE PACE 等研究结果, AAI 起搏模式在预防房颤方面优于 DDDR 和 VVIR 起搏模式已成为普遍接受的概念。但是近年的 DANPACE 研究^[6]结果推翻了这个观念。DANPACE 研究中 1 415 例病窦患者随机分入 AAIR 起搏模式组 (707 例) 和 DDDR 起搏模式组 (708 例), 随访 5.4 ± 2.6 年, 发现 AAIR 组阵发性房颤 201 例 (28.4%) 显著高于 DDDR 组的 163 例 (23%) ($P=0.024$)。校正其他临床因素后 AAIR 增加 27% 的阵发性房颤危险 (HR 1.27, 95% CI: 1.03~1.56), 慢性房颤的发生率在两组间无显著差异。DANPACE 的研究结果与 AAIR 起搏时较长的 AV 延迟有关, 尤其是基线长 PQ 间期显著增加 AAIR 模式下房颤发生危险^[18]。而 DDDR 组的平均 AV 间期为 225 ms, 平均心室起搏比例为 65%, 心室起

搏比例与房颤发生的时间无相关性, DDDR 组房颤的降低主要来自基线长 PQ 间期的患者。同样有荟萃分析结果显示, 随着心室起搏比例和心房起搏比例升高, 房颤的发生率都明显升高^[19]。

上述研究结果很难进行比较, 其随访时间不同, AAIR 起搏模式定义不同 (单腔或双腔程控为 AAI), 心室起搏比例不同, 终点定义不同, 研究的年代不同, 阵发性或持续性房颤的定义不同等。房室不同步和心室频繁起搏究竟哪一个对起搏器术后房颤的影响更大? 目前仍不清楚。DANPACE 的研究结果似乎强调房室同步更为重要。另外在过去 10 年中有多个小样本研究探讨了右心室非心尖部起搏^[20], 发现右心室间隔部起搏或右心室多部位起搏可改善心室不同步保护左心室收缩功能, 可能也具有预防心房重构的作用, 但目前尚无随机对照研究提示选择心室起搏位置或右心室多部位起搏对房颤的影响。正在进行的两个多中心前瞻性研究^[21] (Protect pace 和 RASP 研究) 通过长期随访 3 年, 观察间隔部起搏对左心功能、心室重构以及房性心律失常等的影响, 期待这两个研究的结果。

3 起搏与心房颤动的病理生理机制

心房、心室起搏和房室电、机械耦联的改变都会导致心房血流动力学的改变。起搏还会造成电重构、改变离子通道的表达和功能, 从而诱发心律失常。起搏诱发的电重构可使阵发性房颤早期复发, 或促使其进展为持续性房颤。无论是短期心房电活动和血流动力学改变, 还是长期心房电重构和结构重构都可促进房颤的启动和持续。

理论上房间隔部位起搏可缩短心房激动时间, 预防心房重构减少房颤发生。心房超速起搏可通过超速抑制房性早搏、抑制自发的局灶颤动、阻止短长心房激动环, 缩短或减少心房复极的不一致性等预防房颤的发生。但临床研究结果并不支持^[11,12]。房室失同步可造成二尖瓣返流和心房压力升高。AV 间期较短时二尖瓣提早关闭, 减少心室充盈, 左心房压力增加。AV 间期过长时早期心房收缩减弱了对心室充盈的贡献, 导致舒张期二尖瓣返流。而室房间期过短也导致心房收缩接近将要关闭的房室瓣膜, 导致心房压力增加和肺静脉扩张, 促进房颤的发生。右心室心尖部起搏时, 心室激动分为早期和晚期激动区域从而发生心室失同步, 造成左心室收缩功能下降, 二尖瓣返流、左心房压力升高, 促进心房重构和房颤。因此即便是房室同步起搏, 频繁的右心室起搏也可导致心房压力升高, 房颤发生率高。

4 起搏器术后心房颤动的预防和治疗措施

对所有植入起搏器的患者, 预防起搏器术后房颤需根据个体病情特点选择尽可能生理的起搏模式和程控间期, 最大化起搏的益处, 最小化起搏的不良作用。综合临床试验证据可以发现, 对于预防起搏器术后房颤, 保持房室同步最重要, 避免频繁右心室心尖部起搏次之。因此除了合并持续性房颤者选择 VVI 起搏模式, DDDR 起搏模式优于任何单腔起搏模式 (AAIR 或 VVIR)。为减少右心室心尖部起搏应避免设置较短的 AV 间期, 但不建议为最小化心室起搏设置过长的房室间期导致房室失同步 (最好不超过 220~240 ms)。对于长 PR 间期或可能发生房室传导阻滞的患者, 尽量不要应用最小化心室起搏的程序如 MVP 或延长 AV 间期等。积极治疗控制可能诱发房颤的原发疾病如冠心病、心功能不

全、高血压、糖尿病等对于预防起搏器术后房颤同样很重要。另外,已有的证据提示选择性房间隔起搏和心房超速起搏无预防持续性房颤的效应,不建议常规使用。对于存在房间传导阻滞的病窦患者,可考虑选择低位房间隔或双房同步起搏预防持续性房颤。对于发生房颤的起搏器术后患者,可考虑应用抗心律失常和他汀类药物^[22],同时注意抗凝治疗策略的临床应用^[23]。

5 小结

起搏器术后房颤的发生率较高,起搏模式和右心室心尖部起搏的比例是起搏器术后房颤发生发展最重要的影响因素。目前没有证据支持心房间隔起搏和多种心房超速起搏抑制程序具有减少房颤的作用,但有证据支持房室同步起搏和减少右室心尖部起搏比例可有效的减少房颤发生危险。右心室非心尖部起搏对房颤发生危险的影响尚有待临床试验进一步观察。起搏后房颤的发生机制与心脏起搏诱发的心房电重构和血流动力学改变导致的心房结构重构有关。预防起搏器术后房颤,保持房室同步最重要,还需注意避免频繁右室心尖部起搏。

参考文献

- [1] Nielsen JC. Mortality and incidence of atrial fibrillation in paced patients. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2002, 13: S17-22.
- [2] Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. *N Engl J Med*, 2000, 342: 1385-1391.
- [3] Stambler BS, Ellenbogen KA, Orav EJ, et al. Predictors and clinical impact of atrial fibrillation after pacemaker implantation in elderly patients treated with dual chamber versus ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2003, 26: 2000-2007.
- [4] Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation*, 2003, 107: 2932-2937.
- [5] Sweeney MO, Bank AJ, Nshah E, et al. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *N Engl J Med*, 2007, 357: 1000-1008.
- [6] Nielsen JC, Thomsen PE, Højberg S, et al. A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome. *Eur Heart J*, 2011, 32: 686-696.
- [7] Toff WD, Camm AJ, Skehan JD, et al. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. *N Engl J Med*, 2005, 353: 145-155.
- [8] Padeletti L, Pürerfellner H, Adler SW, et al. Combined efficacy of atrial septal lead placement and atrial pacing algorithms for prevention of paroxysmal atrial tachyarrhythmia. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003, 14: 1189-1195.
- [9] Hermida JS, Kubala M, Lescure FX, et al. Atrial septal pacing to prevent atrial fibrillation in patients with sinus node dysfunction:

results of a randomized controlled study. *Am Heart J*, 2004, 148: 312-317.

- [10] Verlati R, Botto GL, Massa R, et al. Efficacy of low interatrial septum and right atrial appendage pacing for prevention of permanent atrial fibrillation in patients with sinus node disease: results from the electrophysiology-guided pacing site selection (EPASS) study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2011, 4: 844-850.
- [11] Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*, 2012, 366: 120-129.
- [12] Lau CP, Tachapong N, Wang CC, et al. Prospective randomized study to assess the efficacy of site and rate of atrial pacing on long-term progression of atrial fibrillation in sick sinus syndrome: septal pacing for atrial fibrillation suppression evaluation (SAFE) Study. *Circulation*, 2013, 128: 687-693.
- [13] Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet*, 1997, 350: 1210-1216.
- [14] Mattioli AV, Vivoli D, Mattioli G. Influence of pacing modalities on the incidence of atrial fibrillation in patients without prior atrial fibrillation. A prospective study. *Eur Heart J*, 1998, 19: 282-286.
- [15] Healey JS, Toff WD, Lamas GA, et al. Cardiovascular outcomes with atrial-based pacing compared with ventricular pacing: meta-analysis of randomized trials, using individual patient data. *Circulation*, 2006, 114: 11-17.
- [16] Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation*, 2003, 107: 2932-2937.
- [17] Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR, et al. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: echocardiographic and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42: 614-23.
- [18] Nielsen JC, Thomsen PE, Højberg S, et al. Atrial fibrillation in patients with sick sinus syndrome: the association with PQ-interval and percentage of ventricular pacing. *Europace*, 2012, 14: 682-689.
- [19] Elkayam LU, Koehler JL, Sheldon TJ, et al. The influence of atrial and ventricular pacing on the incidence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2011, 34: 1593-1599.
- [20] Hillock RJ, Mond HG. Pacing the right ventricular outflow tract septum: time to embrace the future. *Europace* 2012, 14: 28-35.
- [21] Kaye G, Stambler BS, Yee R. Search for the optimal right ventricular pacing site: design and implementation of three randomized multicenter clinical trials. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009, 32: 426-433.
- [22] 林桐梅, 赵慧艳. 胺碘酮联合瑞舒伐他汀对非瓣膜性持续性心房颤动患者窦性心律的维持作用. *中国循环杂志*, 2014, 29: 40-43.
- [23] 王辉, 刘振宇. 阿司匹林预防心房颤动患者卒中的地位下降. *中国循环杂志*, 2013, 28: 159-159.

(收稿日期:2014-01-16)

(助理编辑:曹洪红)