



(扫描二维码查看原文)

· 新进展 ·

肥厚型心肌病并心房颤动相关治疗的研究进展

刘俊, 佟智颖

【摘要】 肥厚型心肌病 (HCM) 是一种常见的遗传性心血管疾病, 是年轻人心源性猝死的主要原因, 也是心力衰竭、脑卒中的常见原因。HCM 患者心房颤动 (AF) 的患病率为 20%~25%。AF 的诱因多样, 主要由基因或血流动力学改变导致, 可致使血管收缩、舒张功能障碍及血小板活化、凝血酶生成增加, 进而导致血液淤滞并产生血栓, 特别是在左心耳, 最终导致脑卒中和周围血栓栓塞事件发生风险增加。本文主要综述了目前临床针对 HCM 并 AF 的治疗策略, 以期临床诊疗提供参考。

【关键词】 心肌病, 肥厚性; 心房颤动; 综述

【中图分类号】 R 542.2 R 541.75 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.198

刘俊, 佟智颖. 肥厚型心肌病并心房颤动相关治疗的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29 (9): 129-132. [www.syxnf.net]

LIU J, TONG Z Y. Research progress of related treatment of hypertrophic cardiomyopathy with atrial fibrillation [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29 (9): 129-132.

Research Progress of Related Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy with Atrial Fibrillation LIU Jun, TONG Zhiying

General Practice Department, Shanghai Changhai Hospital, Shanghai 200433, China

Corresponding author: TONG Zhiying, E-mail: 13821966203@163.com

【Abstract】 Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a common hereditary cardiovascular disease, which is the main cause of sudden cardiac death in young people and a common cause of heart failure and stroke. Incidence of atrial fibrillation (AF) in HCM patients is 20%~25%. The occurrence of AF is multifactorial, mainly determined by genes or hemodynamic changes, and lead to dysfunction of vasoconstriction and relaxation, platelet activation, and increase of thrombin generation, and lead to blood stasis and thrombosis, especially left atrial appendage. Eventually, the risk of stroke and peripheral thromboembolic events will increase. This paper mainly summarizes the current clinical treatment strategies for HCM with AF, in order to provide reference for clinical diagnosis and treatment.

【Key words】 Cardiomyopathy, hypertrophic; Atrial fibrillation; Review

肥厚型心肌病 (HCM) 是临床上最常见的一种遗传性心血管疾病, 发病率约为 1/500, 其是年轻人心源性猝死的主要原因之一, 也是导致心力衰竭 (HF) 和脑卒中的主要诱因^[1]。心房颤动 (以下简称房颤) 是 HCM 患者最常见的持续性心律失常类型, 在 HCM 人群中患病率为 20%~25%, 尤其在老年患者、左心室流出道梗阻 (LVOTO) 患者中较常见^[2-5]。本文主要综述了目前临床针对 HCM 并房颤的治疗策略, 以期临床诊疗提供参考。

1 HCM 并房颤的病理机制

HCM 并房颤的病理机制复杂, 主要与心脏血流动力学改变有关: 肥厚的心肌可导致心室舒张功能受损, 出现左心室压力升高, 进而致使左心房压力升高, 增加心房应力, 从而导致左心房体积增大 (> 34 ml) 和心房重塑^[6]。对于部分合并 LVOTO 的 HCM 患者, 左房室瓣关闭不全可进一步增加左心房负荷, 最终导致房颤发生; 此外, 心肌缺血、微血管

功能障碍、心肌纤维化均可导致心房增大和功能损伤, 而结构重塑又可导致电生理异常, 进而导致房颤发生^[7]。HCM 并房颤的病理机制见图 1。

遗传因素也参与了 HCM 并房颤的发生: 特定的肌瘤基因突变与 HCM 患者房颤的早期发病有关, 如 non-sarcomeric 基因 (主要编码参与肾素-血管紧张素-醛固酮系统和胶原蛋白合成的蛋白质) 已被证实参与了 HCM 并房颤的发生^[8]。

2 HCM 并房颤的药物治策略

2.1 控制心室率 直流同步电复律是临床治疗血流动力学不稳定所致房颤的“金标准”, 但对于新发房颤患者, 控制心室率仍是临床首先考虑的治疗原则, 其中一线药物包括 β -受体阻滞剂、非二氢吡啶类钙离子通道阻滞剂 (CCB), 其可通过降低心室率、抑制心室重构和降低流出道压力梯度来缓解房颤相关症状, 且其是心肌缺血症状相关房颤患者首选的治疗药物, 对于伴有低血压、静息状态呼吸困难和极高的流出道压力梯度 (> 100 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)) 的患者, 应避免使用维拉帕米^[9]; 对于合并心力衰竭、心源性休克或

200433 上海市, 上海长海医院全科医学科

通信作者: 佟智颖, E-mail: 13821966203@163.com

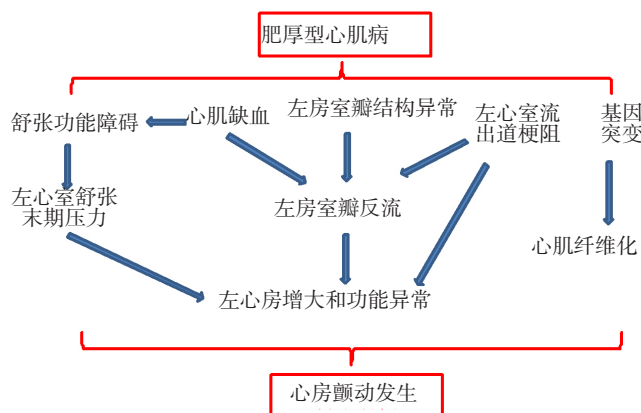


图1 肥厚型心肌病并心房颤动的病理机制

Figure 1 Pathophysiological mechanism of hypertrophic cardiomyopathy complicated with atrial fibrillation

预激综合征的患者，应避免使用CCB^[9-10]；对于新发房颤患者的药物复律，首选胺碘酮，不推荐使用氟卡尼和普罗帕酮，分析原因这两种药物可导致结构性心脏病患者心律失常，还可能通过将房颤转化为心房扑动来增加心室反应^[11]；此外，患者在药物复律前需进行经食管超声心动图检查，以评估左心房有无血栓形成^[10]。自2014年以来，美国心脏协会（AHA）/美国心脏病学会（ACC）/心律协会（HRS）指南对抗心律失常药物治疗的建议从未改变（截至2019年1月）：对左心室射血分数（LVEF）保留的房颤患者的心室率控制，首选β-受体阻滞剂和非二氢吡啶类CCB；对于LVEF降低的房颤患者的心室率控制，β-受体阻滞剂是其一线治疗药物，禁止使用非二氢吡啶类CCB^[9]。

2014年，欧洲心脏病学会（ESC）制定的HCM诊疗指南建议HCM患者在心脏同步电复律后使用胺碘酮，最低有效剂量通常为200 mg/周，并定期监测甲状腺、肝、肺和眼毒性^[12]。有研究表明，对于阵发性房颤患者，长期抗心律失常药物治疗通常有利于预防房颤的反复发作，通常首选索他洛尔和胺碘酮，且索他洛尔是年轻患者的首选^[11]。临床研究表明，与胺碘酮相比，决奈达隆的器官毒性风险更低，因此先服用胺碘酮进行心脏复律，再采用决奈达隆来获得长期益处可能成为临床选择，但决奈达隆并不适用于合并心力衰竭失代偿期和永久性房颤患者^[13]，但该研究纳入样本量较小，且考虑到药物的有效性、安全性，该结论可能存在局限性。

其他口服抗心律失常药物如利多卡因或普罗帕酮具有促心律失常和抑制血流动力学作用，故应避免使用；此外，LVOTO患者常使用异吡胺（I a类抗心律失常药物），但其对节律控制的影响尚未可知，其潜在危害是在房颤期间增强房室传导、增加心室率^[9]。有研究表明，盐酸尼非卡兰对节律控制可能安全有效^[14]。

2.2 抗凝治疗 HCM患者发生房颤时需要口服抗凝药物进行治疗^[7, 10]，仅根据CHA₂DS₂-VASc评分预测血栓栓塞事件发生风险尚存在不足^[9]。一项针对4 821例HCM患者的回顾性研究结果显示，9.8%的CHA₂DS₂-VASc评分为0分的患者在10年随访期间出现了血栓栓塞事件^[6]。针对HCM并房颤

患者，建议首选新型口服抗凝药（NOACs）而非华法林，该选择与CHA₂DS₂-VASc评分无关，主要是患者对法华林的药物依从性较差^[9]。4项大规模的随机对照试验已证实了Xa因子抑制剂（利伐沙班和阿哌沙班）作为法华林替代品的安全性和有效性^[15-18]。此外，一项规模更大的随机对照试验表明，NOACs与华法林对房颤复律患者血栓栓塞事件的预防效果一致，该研究结果支持NOACs可作为替代华法林的有效、安全药物^[19]。有研究表明，接受NOACs治疗的患者的颅内出血风险较接受华法林治疗者低，其中NOACs的优势在于起效快、无需监测国际标准化比值（INR）、固定剂量即可降低出血风险、与食物无相互作用^[20]。目前NOACs被美国食品药品监督管理局（FDA）批准用于非瓣膜性房颤患者的卒中预防^[21]。非瓣膜性房颤指在无机机械心脏瓣膜或中、重度左房室瓣狭窄（通常为风湿性）的情况下发生房颤。因此，NOACs适用于HCM并房颤。但也有研究表明，接受维生素拮抗剂（VKA）或NOACs治疗后仍有约4%的房颤患者经食管超声心动图显示形成了左心房血栓^[22]。因此，临床也应足够重视房颤患者的抗凝治疗。HCM并房颤患者的诊治情况见图2。

3 非药物治疗HCM并房颤

射频消融术（RFCA）适用于有症状、抗心律失常药物治疗无效或有禁忌证、不耐受抗心律失常药物的HCM并房颤患者^[23-24]。目前导管消融相关指南指出，在I类或III类抗心律失常药物治疗失败后，导管消融肺静脉隔离术（PVI）用于节律控制，以改善房颤患者的症状，为I类推荐（证据水平A级）；改善有症状的阵发性房颤为II a类推荐（证据水平B级）；改善持续性房颤且无主要危险因素的症状为II b类推荐（证据水平C级）^[23-24]。一项研究显示，在65例HCM并房颤患者中，13例（20.0%）阵发性房颤、51例（78.5%）持续性房颤和1例原发性心动过速（1.5%）患者均采用PVI和迷宫手术，术后31例持续性房颤患者及11例阵发性房颤患者无复发，其中50%的患者未进行抗心律失常药物治疗但接受了RFCA，结果表明：（1）RFCA对HCM并房颤患者的长期节律控制有效；（2）持续性房颤患者的临床效果与阵发性房颤患者相当，但有约1/3的患者消融后心律不稳定；（3）稳定型房颤患者长期消融效果良好，不稳定型房颤患者尤其是在复杂心房碎裂电位（CFAE）消融后，长期节律控制的效果相对较差^[25]。尽管近年来HCM并房颤患者RFCA后的并发症逐渐减少，但仍具有相对较高的围术期发病率、死亡率^[26]。DINSHAW等^[25]研究表明，以目前的方法治疗HCM并房颤患者，每年直接死于房颤者占比相对较低（<1%），与未合并房颤的HCM患者的预后差异不大。但反复房颤易导致HCM患者的临床症状恶化，因此，长期控制心脏节律的治疗策略在多数患者中是可取的。虽然最近的随机对照试验肯定了左心耳封堵装置的安全性和有效性^[27-31]，但该研究纳入的样本量有限，故该结论还需进一步研究证实。

对于HCM并房颤患者，手术治疗也可能是一种选择。室间隔肥厚心肌切除术可减少左心室流出道压差和改善收缩期前运动相关的左房室瓣反流，这对90%以上的HCM患者的功能状态和症状有积极影响，但并未减少房颤次数^[9]。因此，

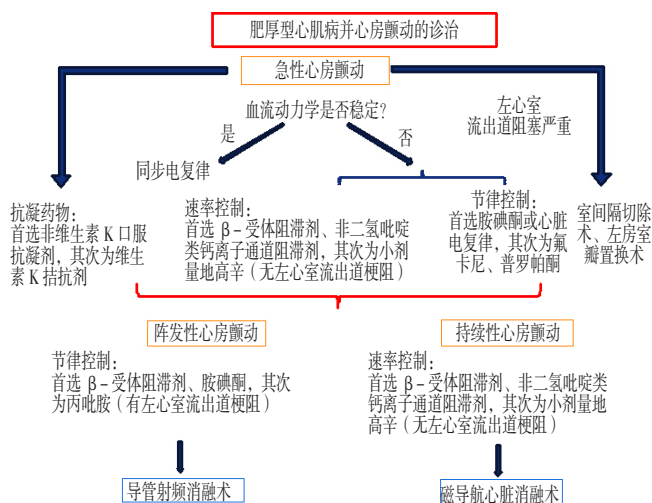


图2 肥厚型心肌病并心房颤动患者的诊治情况

Figure 2 Diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy complicated with atrial fibrillation

对于有症状的 LVOTO 并房颤患者, 建议同时进行室间隔肥厚心肌切除术和 RFCA。

最近, 意大利卡雷吉大学医院 Iacopo Olivetto 团队研究了靶向抑制药物 Mavacamten 治疗梗阻性 HCM 的疗效和安全性, 结果显示, Mavacamten 可改善患者运动障碍、LVOTO、心功能分级及健康状况^[32], 推测 Mavacamten 可能是临床治疗 HCM 的新手段。

4 HCM 患者的管理

无论 HCM 患者是否合并房颤均应进行专门随访, 随访频率应根据患者的症状、年龄和病情严重程度决定。一般情况下, 对于无症状患者, 应每 1~2 年复查 24 h 心电图和超声心动图; 对于心房扩大患者, 应每 6 个月进行一次检查; 如果条件允许, 每 2~3 年进行心肺功能测试和心脏磁共振检查。此外, 对抗心律失常药物耐受性良好的 HCM 患者, 无需停用抗心律失常药物。临床上, 建议首次服用抗心律失常药物后 2~4 周进行心电图检查, 排查缓慢性心律失常和 QTc 间期延长患者; 如果在增加药物剂量过程中出现 QTc 间期 > 480 ms, 则应停止药物治疗或减少剂量, 同时应避免使用其他可延长 QTc 间期的药物。

5 小结

房颤是 HCM 患者最常见的心律失常类型, 可增加卒中发生风险。因此, 抗凝是 HCM 患者房颤发作时进行其他治疗的前提。临床医生对 HCM 患者新发房颤均应进行诊断和风险评估。目前, 临床治疗新发房颤的目标是转复窦性心律、预防复发和控制心室率, 可选择多种药物治疗和非药物治疗方式, 但治疗方案仍需根据患者实际情况而定。

作者贡献: 刘俊进行文章的构思与设计、可行性分析, 文献/资料的收集、整理, 撰写及修订论文; 佟智颖负责文章的质量控制及审校, 并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] MARON B J, OLIVOTTO I, SPIRITO P, et al. Epidemiology of

hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population [J]. Circulation, 2000, 102 (8): 858-864. DOI: 10.1161/01.cir.102.8.858.

[2] MARON B J. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy [J]. N Engl J Med, 2018, 379 (7): 655-668. DOI: 10.1056/nejmra1710575.

[3] ROWIN E J, ORFANOS A, ESTES N A M, et al. Occurrence and natural history of clinically silent episodes of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy [J]. Am J Cardiol, 2017, 119 (11): 1862-1865. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.02.040.

[4] ROWIN E J, HAUSVATER A, LINK M S, et al. Clinical profile and consequences of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy [J]. Circulation, 2017, 136 (25): 2420-2436. DOI: 10.1161/circulationaha.117.029267.

[5] MILLER C A S, MARON M S, ESTES N A M 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. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.02.051.

[6] FALASCONI G, PANNONE L, SLAVICH M, et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis and management [J]. Am J Cardiovasc Dis, 2020, 10 (4): 409-418.

[7] HSU J C, HUANG Y T, LIN L Y. Stroke risk in hypertrophic cardiomyopathy patients with atrial fibrillation: a nationwide database study [J]. Aging, 2020, 12 (23): 24219-24227. DOI: 10.18632/aging.104133.

[8] ORENES-PIÑERO E, HERNÁNDEZ-ROMERO D, ROMERO-ANIORTE A I, et al. Prognostic value of two polymorphisms in non-sarcomeric genes for the development of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. QJM, 2014, 107 (8): 613-621. DOI: 10.1093/qjmed/hcu046.

[9] OMMEN S R, MITAL S, BURKE M A, et al. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines [J]. Circulation, 2020, 142 (25): e558-631. DOI: 10.1161/cir.0000000000000937.

[10] JANUARY C T, WANN L S, 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 in collaboration with the society of thoracic surgeons [J]. Circulation, 2019, 140 (2): e125-151. DOI: 10.1161/cir.0000000000000665.

[11] GENG M, LIN A, NGUYEN T P. Revisiting antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: reviewing lessons learned and redefining therapeutic paradigms [J]. Front Pharmacol, 2020,

- 11: 581837.DOI: 10.3389/fphar.2020.581837.
- [12] Task Force Members, ELLIOTT P M, ANASTASAKIS 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.DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284.
- [13] CURTIS A B, ZEITLER E P, BOGARD A, et al. Efficacy and safety of dronedarone vs placebo across age and sex subgroups: a post hoc analysis of the athena study among patients with nonpermanent atrial fibrillation/flutter [J]. *Circulation*, 2020, 142 (Suppl_3) : 13392.
- [14] YAKABE D, ARAKI M, FURUKAWA K, et al. Atrial pacing and administration of nifekalant hydrochloride for unstable atrial fibrillation: a case report [J]. *Eur Heart J Case Rep*, 2020, 4 (3) : 1–5.DOI: 10.1093/ehjcr/ytaa093.
- [15] CONNOLLY S J, EZEKOWITZ M D, YUSUF S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361 (12) : 1139–1151.DOI: 10.1056/nejmoa0905561.
- [16] PATEL M R, MAHAFFEY K W, GARG J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (10) : 883–891.DOI: 10.1056/nejmoa1009638.
- [17] GRANGER C B, ALEXANDER J H, MCMURRAY J J, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (11) : 981–992.DOI: 10.1056/NEJMoa1107039.
- [18] GIUGLIANO R P, RUFF C T, BRAUNWALD E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (22) : 2093–2104.DOI: 10.1056/nejmoa1310907.
- [19] CALKINS H, WILLEMS S, GERSTENFELD E P, et al. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376 (17) : 1627–1636. DOI: 10.1056/NEJMoa1701005.
- [20] PACIARONI M, AGNELLI G, GIUSTOZZI M, et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage in patients with atrial fibrillation on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention [J]. *Stroke*, 2021, 52 (4) : 1450–1454.DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031827.
- [21] STEFFEL J, COLLINS R, ANTZ M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation [J/OL]. *EP Europace*, 2021. [2021-05-16]. <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>.
- [22] NIKU A D, SHIOTA T, SIEGEL R J, et al. Prevalence and resolution of left atrial thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation and flutter with oral anticoagulation [J]. *Am J Cardiol*, 2019, 123 (1) : 63–68.DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.09.027.
- [23] 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of CardioThoracic Surgery (EACTS) [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42 (5) : 546–547.DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa945.
- [24] CALKINS H, HINDRICKS G, CAPPATO R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14 (10) : e275–444.DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.05.012.
- [25] DINSHAW L, MÜNKLER 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.DOI: 10.1161/JAHA.120.017451.
- [26] 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.DOI: 10.1161/JAHA.119.015721.
- [27] REDDY V Y, SIEVERT H, HALPERIN J, et al. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2014, 312 (19) : 1988–1998.DOI: 10.1001/jama.2014.15192.
- [28] HOLMES D R Jr, KAR S, PRICE M J, et al. Prospective randomized evaluation of the watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64 (1) : 1–12.DOI: 10.1016/j.jacc.2014.04.029.
- [29] HOLMES D R Jr, DOSHI S K, KAR S, et al. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: a patient-level meta-analysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65 (24) : 2614–2623.DOI: 10.1016/j.jacc.2015.04.025.
- [30] REDDY V Y, GIBSON D N, KAR S, et al. Post-approval US experience with left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69 (3) : 253–261.DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.010.
- [31] BOERSMA L V, SCHMIDT B, BETTS T R, et al. Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (31) : 2465–2474.DOI: 10.1093/eurheartj/ehv730.
- [32] OLIVOTTO I, OREZIAK A, BARRIALES-VILLA R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2020, 396 (10253) : 759–769.DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31792-X.

(收稿日期: 2021-06-03; 修回日期: 2021-08-03)

(本文编辑: 李越娜)