

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2025.01.017

房颤射频消融术后口服抗心律失常药物选择

随畅¹ 综述 魏子秀² 审校(¹ 济宁医学院附属医院(临床医学院), 济宁 272013; ² 济宁市第一人民医院内科, 济宁 272011)

摘要 心房颤动(atrial fibrillation, AF)是临床实践中最常见的心律失常之一,与死亡、中风和外周栓塞的风险增加有关。目前研究表明,AF患者射频消融术(radiofrequency catheter ablation, RFCA)治疗维持窦性心律优于抗心律失常药物(antiarrhythmic drug, AAD),但RFCA后仍有较高的AF复发率。AAD的应用、RFCA技术的发展使心律控制治疗更安全、有效。临床研究提示患者RFCA后AAD的应用能更好地控制AF的复发,结合患者既往病史及其对心脏功能的影响,不同患者RFCA后AAD应用的选择至关重要。本文对AF患者RFCA后AAD的选择应用做一综述。

关键词 心房颤动;射频消融;抗心律失常药物;疗效评价

中图分类号:R541.7+5 文献标识码:B 文章编号:1000-9760(2025)02-084-04

Selection of oral antiarrhythmic drugs after radiofrequency ablation of atrial fibrillation

SUI Chang¹, WEI Zixiu²

(¹Affiliated Hospital of Jining Medical University (School of Clinical Medicine), Jining 272013, China;

²Department of Cardiology, Jining No. 1 People's Hospital, Jining 272011, China)

Abstract: Atrial fibrillation (AF) is one of the most common arrhythmias in clinical practice, associated with an increased risk of death, stroke, and peripheral embolism. It is confirmed that maintaining sinus rhythm could be benefit for the patients, and current studies have shown that radiofrequency catheter ablation (RFCA) is superior to antiarrhythmic drugs (AAD) in maintaining sinus rhythm for the AF patients. However, there is still a high recurrence rate of AF patients after receiving RFCA treatment. The application of AAD and the development of RFCA technology have made it safer and more effective in cardiac rhythm controlling. Clinical studies suggest that the AAD application after RFCA treatment could decrease recurrence rate for AF patients. Considering the past medical treatment patients received and impact on cardiac functions, It is crucial for partial patients to utilize the AAD treatment after RFCA. This article provides a review of the application of AAD in AF patients after RFCA.

Keywords: Atrial fibrillation; Radiofrequency catheter ablation; Antiarrhythmic drug; Treatment outcome assessment

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是常见的心律失常之一,常有心悸、胸闷、乏力等症状,长期AF常合并心力衰竭(heart failure, HF)、脑卒中等严重并发症,严重降低患者生活质量,给人类生活、经济带来沉重的负担。AF的治疗包括抗凝、控制心室率、维持窦律等。维持窦律与低卒中风险、AF患者认知能力风险降低相关^[1-2]。新诊断AF患者进行节律控制,较单纯控制室率可减少心血管死亡、急性冠脉综合征导致住院等主要复合终点事件的发生^[3]。出现严重症状的AF患者或因快速型AF而导致HF加重患者,更

倾向于进行节律控制治疗^[4-5]。

1 AF患者的节律控制及射频消融术(radiofrequency catheter ablation, RFCA)后窦性心律的维持

首发AF,可通过转复和维持窦律以评估AF对症状的影响,进而明确下一步的治疗^[6]。常规治疗过程中能够安全有效地维持窦律是最理想的状态。过往节律控制最常用的方法是抗心律失常药物(antiarrhythmic drug, AAD)治疗,如胺碘酮、索他洛尔等药物,但长期使用后副作用明显^[7]。其他治疗方式如在CARDIO-FIT研究中,合理体重控制及适量的运动等措施,是有效的二级预防策略,可降低AF复发的风险^[8]。或者在RACE-3试验中对早期持续性AF和

[通信作者]魏子秀, E-mail: wzix@sina.com

轻中度 HF 患者的基础疾病进行早期治疗,如使用醛固酮受体拮抗剂、他汀类药物、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素转换酶受体阻滞剂以及心脏康复(包括饮食限制、身体活动等),可以帮助患者维持窦律、提高生活质量。同时对于治疗持续性 AF 和中度 HF 患者,AAD 仍然是一种可行且相对安全的心律控制策略^[9]。

CASTLE-AF 研究对有症状的 AF 合并 HF 患者进行 RFCA 治疗并进行了长达 60 个月的随访。结果显示,在平均 37.8 个月的随访中,消融组的主要终点事件(任何原因导致的死亡或 HF 恶化导致的意外住院的复合终点)明显较对照组发生率低^[10](28.5% vs 44.6%,HR 0.62;95%CI: 0.43~0.87, $P=0.007$)。次要终点事件(HF 的全因死亡率和住院率)在消融组较对照组也有显著降低,分别为 13.4% vs 25%以及 20.7% vs 35.9%。消融组 63.1%的患者和药物治疗组 21.7%的患者处于窦律,且自上次随访(通常为 48 个月)以来无 AF 复发。消融组患者复合主要终点发生率显著低于药物治疗组,且消融组左室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF)绝对中位数增长显著高于药物治疗组(8.0% vs 0.2%)^[10]。无 HF 的 AF 患者维持窦律同样有意义,早期节律控制可有效改善心房重构、AF 进展及相关症状,减轻高危人群 AF 相关死亡、HF、卒中风险^[3,11]。

相较于 ADD 及其他治疗,RFCA 可显著降低患者 AF 复发的风险。但 AF 患者 RFCA 术后仍有一定的复发率,持续性 AF 复发率更高,RFCA 术后长时间维持窦律对患者具有重要意义^[12]。

2 AF 患者 RFCA 后口服 AAD

ADD 在 RFCA 后控制心律的治疗中处于重要地位^[13]。RFCA 后 3 月内出现房性快速心律失常(atrial tachyarrhythmias, ATAs)尤为普遍,这一时期被称为空白期,该时期患者住院率 13%~20%。RFCA 后患者 12 周内予以 AAD 治疗可显著降低空白期(治疗期间)ATAs 的发生,而通常空白期 ATAs 的发作与晚期 AF 的复发密切相关。因此,RFCA 后空白期及短期使用 AAD 有着明确的意义^[14]。

2.1 胺碘酮

胺碘酮通常被归类为 III 类 AAD,也具有 I 类药物作用。胺碘酮作用于心脏的 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 离子通道,同时可影响 α 、 β 肾上腺素能受体,因此,胺碘酮具有相对较高的抗心律失常效力和较低的促心律失常风险。胺碘酮同时具有 QT/QTc 延长的风险,RFCA 后短期口服胺碘酮的部分患者 QTc 增加,停药后可恢复正常。非 QTc 间期延长患者 RFCA 后短期使用胺碘酮药物可降低 AF 的复发。

然而,胺碘酮极度的亲脂性及高碘含量可导致明显的心外毒性,如甲状腺功能紊乱及肺纤维化等。长期应用胺碘酮与多脏器毒性相关,因此,其使用应限于有症状 HF、其他 AAD 效果欠佳患者或 RFCA 失败的结构心脏病患者使用^[15]。在 Khan 等^[16]主导的一项研究中,自 2002 年以来

澳大利亚胺碘酮的处方量一直在减少,而索他洛尔和氟卡尼在安全性方面具有一定优势,因此,被更多地用于临床。

尽管胺碘酮的长期使用受到其毒性的限制,但在急慢性 AF 的复律以及阵发性房颤的预防中,其疗效优于索他洛尔。与索他洛尔相比,胺碘酮似乎也能更好地提升持续性 AF 电转复的成功率。在目前所有可用的 ADD 中,胺碘酮在减轻 AF 负担方面表现出较高的功效。

2.2 索他洛尔

索他洛尔是一种 III 类 AAD,通过抑制外向钾电流显著延长心脏动作电位,从而延缓心脏复极化。同时,索他洛尔作为一种非选择性的 β -受体阻滞剂具有 II 类 AAD 的特性,可延长心脏动作电位持续时间,增加了心房、房室结和心室的不应性。索他洛尔具有亲水性,有 90%~100%的口服生物利用度,并且最低限度的与蛋白质结合,因此至少 75%的索他洛尔以原形随尿液排出,进一步提示了在有潜在肾损害的患者中调整索他洛尔剂量的重要性。索他洛尔主要通过肾小球滤过消除,其肾清除率为 12L/h。索他洛尔禁忌用于肌酐清除率(creatinine clearance, CrCL) < 40mL/min 的患者,建议 CrCL 在 40~60mL/min(即约为正常 CrCL 的一半)的患者每日一次标准剂量。对于使用索他洛尔治疗的 AF 患者,建议密切监测 QT 间期、血清钾水平、CrCL 和其他心律失常危险因素。

在左室功能正常的 AF 患者中,索他洛尔可用于维持窦性心律,对于合并冠状动脉疾病、缺血性心脏病患者同样适用。AF 患者快速静脉滴注索他洛尔的安全性及可行性也得到证明,同时有利于减少住院成本^[17]。

心脏术后 AF 多发生于术后 10d 内,由于药物预防 AF 所需时间较短,患者暴露于索他洛尔潜在副作用时间也较短,因此心脏术后应用索他洛尔预防 AF 的治疗似乎并没有增加患者死亡率。同时,预防心脏手术后发生的 AF 似乎也可以减少住院时间和费用。这一观点可为 AF 患者 RFCA 后使用索他洛尔预防 AF 复发提供参考,但具体药物使用时间和安全性的关系尚未得到充分讨论。

2.3 决奈达隆

决奈达隆是国内较新应用于 AF 节律控制的药物,同时也是近来研究较多的 AAD。决奈达隆与胺碘酮类似,也具有非竞争性 β 肾上腺素能受体阻断和钙通道阻断作用,不仅能维持窦性心律,还能有效地控制心率。决奈达隆具有扩张血管特性,在动物模型中对冠状动脉和脑血流有影响,并具有抗凝及抗血小板作用。除此之外,决奈达隆还具有抗炎及抗纤维化的特性,可预防 RFCA 后 AF 的复发^[18]。此外,经过决奈达隆治疗后,患者的整体抗氧化状态有所改善,这样有助于改善心房结构,减少心肌重塑。

一项大规模的安慰剂对照、双盲、平行试验证实,与安慰剂相比,决奈达隆降低了阵发性或持续性 AF 患者因心血管事件住院或死亡的风险,同时对于永久性 AF 也具有相似的作用^[19]。中重度充血性 HF 患者使用决奈达隆会增

加不良后果的发生,因此决奈达隆仅被批准用于无 HF 的非永久性 AF 患者。Boriani 等^[20]研究发现,与索他洛尔治疗的患者相比,RFCA 后接受决奈达隆治疗的患者 ATAs 住院率显著降低,未校正的决奈达隆组和索他洛尔组的发病率在 3 个月时分别为 27.0% 和 38.3%,6 个月时分别为 22.9% 和 29.8%,12 个月时分别为 17.6% 和 22.3%;通过 Cox 比例风险模型调整后,这些差异仍然显著。Zhang 主导一项以 Markov 模型为基础的研究中提出与胺碘酮相比,决奈达隆在中国医疗保健系统中更为经济^[21]。

AF 患者 RFCA 后,口服决奈达隆联合直接口服抗凝剂 (direct oral anticoagulants, DOACs) 如利伐沙班治疗,3 月后随访结果显示临床相关的非大出血风险高于胺碘酮联合利伐沙班组患者,但不会增加 AF 患者 RFCA 后空白期大出血风险,其原因考虑为决奈达隆会增加 DOACs 血浆水平。但决奈达隆联合 DOACs 仍被认为是安全的,因为其并不会提升重大不良事件包括大出血事件发生的风险^[22]。

2.4 多非利特

多非利特在终止 AF 急性发作和长期预防方面有效,但其广泛使用受到尖端扭转性室速 (torsade de pointes, TdP) 风险的阻碍。一项临床研究^[23]发现多非利特可有效治疗其他 AAD 难治性 AF,更重要的是,在接受试验的 127 例行 RFCA 的 AF 患者未发生心源性猝死。因此尽管先前的研究报道了 TdP 发作,通过保守的患者选择和仔细的监测,多非利特可以安全地用于 AF 患者,尤其是接受 RFCA 治疗的 AF 患者。在其他 ADD 治疗失败或不耐受后接受 RFCA 治疗的患者,亦应考虑使用多非利特治疗 AF^[23]。

2.5 普罗帕酮、氟卡尼

普罗帕酮、氟卡尼等属于 Ic 类 AAD,可以阻断钠通道,减慢心房传导,延长动作电位时程 (action potential duration, APD),抑制心房的自律性,对 AF 的持续发作有预防作用。但此类药物只能用于非结构性心脏病患者,可用于无明显左室肥厚、左室收缩功能障碍或缺血性心脏病的患者,并且可在 >50% 的 AF 发作患者中迅速 (3~5h) 和安全地恢复窦性心律。基于它们的作用,氟卡尼、普罗帕酮在维持窦性心律方面与索他洛尔、决奈达隆可能具有相似的作用。

在心室功能正常的患者中,复律 ADD 的首选可以是普罗帕酮或索他洛尔等药物。这些药物在减少复发次数和持续时间方面不如胺碘酮有效但副作用也更少。同时在近期发作的 AF 转为窦性心律方面,口服普罗帕酮比静脉应用胺碘酮更快^[24]。轻至中度冠心病患者 AF 消融后使用普罗帕酮诱发心律失常事件的安全性与胺碘酮相似^[25],但普罗帕酮对男性患者的疗效明显较女性低,但性别不同对于药物选择的关系需要进一步研究。

日本一项临床研究^[26]中 126 例初始 AF 消融患者,3 个月的低剂量氟卡尼治疗与不接受 AAD 治疗相比,并没有降低早期 AF 复发率,也没有对临床中 AF 的复发产生有意义的影响,两组间晚期心律失常复发率也无差异。虽然受试

者使用低剂量氟卡尼治疗,但因人种体型差异,每公斤体重用量差异并不明显,这些结果表明氟卡尼在 AF 患者 RFCA 后预防 AF 早期复发作用有限。

2.6 美托洛尔

美托洛尔片或美托洛尔缓释片等 β -受体阻滞剂可减少 RFCA 后 AF 的发作,但其效果不如上述 AAD。 β -受体阻滞剂减少 AF 复发的作用可能与其抑制心房心动过速的能力有关,因为房速是阵发性 AF 的常见原因;或是与其改善伴随心脏病 (如冠心病或 HF) 相关的心脏重构作用有关。一项荟萃分析指出较单用决奈达隆,决奈达隆联合美托洛尔缓释片可显著降低阵发性 AF 消融后的早期复发,同时改善心功能和生活质量而不会增加 AAD 相关的不良反应^[27]。与其他药物如地尔硫卓对比,美托洛尔治疗 AF 患者发生 HF 症状恶化的风险更低,合并冠心病或左室功能障碍患者应在上述 AAD 治疗基础上联合 β -受体阻滞剂来维持窦律。

3 小结

RFCA 是治疗 AF 的一种重要且成熟的策略。随着技术的进步,该手术的有效性和安全性不断提高,但术后复发问题仍给医生和患者带来很大困扰。RFCA 术后合理应用 AAD 对减少 AF 复发具有重要意义。AAD 的选择取决于患者的个体状况以及患者是否合并其他疾病,尤其注意结构性心脏病、HF 等。同时合适的用药疗程对患者的获益及减少副作用尤为重要,选择哪种 ADD 应以循证结果和患者特定临床情况下的安全性和有效性为指导。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Parameswaran R, Al-Kaisey AM, Kalman JM. Catheter ablation for atrial fibrillation: current indications and evolving technologies [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18 (3): 210-225. DOI: 10.1038/s41569-020-00451-x.
- [2] Calvert P, Kollias G, Pürerfellner H, et al. Silent cerebral lesions following catheter ablation for atrial fibrillation: a state-of-the-art review [J]. *Europace*, 2023, 25 (6): euad151. DOI: 10.1093/europace/euad151.
- [3] Kim D, Yang PS, You SC, et al. Treatment timing and the effects of rhythm control strategy in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study [J]. *BMJ*, 2021, 373: n991. DOI: 10.1136/bmj.n991.
- [4] Reddy Y, Borlaug BA, Gersh BJ. Management of atrial fibrillation across the spectrum of heart failure with preserved and reduced ejection fraction [J]. *Circulation*, 2022, 146 (4): 339-357. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.057444.
- [5] 米怀雪, 张中. 心脏复合手术患者同期行双极射频消融手术治疗房颤的临床疗效 [J]. *济宁医学院学报*, 2020, 43 (1): 24-26, 31. DOI: 10.3969/j.issn.1000-9760.2020.01.006.

- [6] Michaud GF, Stevenson WG. Atrial fibrillation [J]. N Engl J Med, 2021, 384(4) :353-361. DOI: 10. 1056/NEJMep2023658.
- [7] Hu D, Barajas-Martinez H, Zhang ZH, et al. Advances in basic and translational research in atrial fibrillation[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2023, 378 (1879) : 20220174. DOI: 10. 1098/rstb. 2022. 0174.
- [8] Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, et al. Impact of CARDIO-respiratory FITness on arrhythmia recurrence in obese individuals with atrial fibrillation; the CARDIO-FIT study[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66 (9) : 985-996. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2015. 06. 488.
- [9] Al-Jazairi M, Nguyen BO, De With RR, et al. Antiarrhythmic drugs in patients with early persistent atrial fibrillation and heart failure: results of the RACE 3 study[J]. Europace, 2021, 23(9) : 1359-1368. DOI: 10. 1093/europace/euab062.
- [10] 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. DOI: 10. 1056/NEJMoa1707855.
- [11] Camm AJ, Naccarelli GV, Mittal S, et al. The increasing role of rhythm control in patients with atrial fibrillation; JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 79(19) :1932-1948. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2022. 03. 337.
- [12] Elkind M. Predicting atrial fibrillation in patients with stroke; now you see it, now you don't [J]. Neurology, 2024, 103 (3) : e209691. DOI: 10. 1212/WNL. 0000000000209691.
- [13] Heijman J, Hohnloser SH, Camm AJ. Antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: lessons from the past and opportunities for the future[J]. Europace, 2021, 23 (23 Suppl 2) : ii14-ii22. DOI: 10. 1093/europace/euaa426.
- [14] Wharton JM, Piccini JP, Koren A, et al. Comparative safety and effectiveness of sotalol versus dronedarone after catheter ablation for atrial fibrillation [J]. J Am Heart Assoc, 2022, 11 (3) : e020506. DOI: 10. 1161/JAHA. 120. 020506.
- [15] Valderrábano M. The future of antiarrhythmic drug therapy: will drugs be entirely replaced by procedures? [J]. Methodist Debaque Cardiovasc J, 2022, 18(5) :58-63. DOI: 10. 14797/mdcvj. 1185.
- [16] Khan I, Patel HC, Nanayakkara S, et al. Trends in outpatient antiarrhythmic prescriptions for atrial fibrillation and left atrial ablation in Australia; 1997-2016 [J]. Intern Med J, 2018, 48 (4) : 427-432. DOI: 10. 1111/imj. 13706.
- [17] Lakkireddy D, Ahmed A, Atkins D, et al. Feasibility and safety of intravenous sotalol loading in adult patients with atrial fibrillation (DASH-AF) [J]. JACC Clin Electrophysiol, 2023, 9 (4) : 555-564. DOI: 10. 1016/j. jacep. 2022. 11. 026.
- [18] Marrouche NF, Dagher L, Wazni O, et al. Effect of dronedarone on atrial fibrosis progression and atrial fibrillation recurrence postablation; design of the EDORA randomized clinical trial[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2021, 32(12) :3203-3210. DOI: 10. 1111/jce. 15274.
- [19] Blomström-Lundqvist C, Naccarelli GV, McKindley DS, et al. Effect of dronedarone vs. placebo on atrial fibrillation progression: a post hoc analysis from ATHENA trial [J]. Europace, 2023, 25 (3) :845-854. DOI: 10. 1093/europace/euad023.
- [20] Boriani G, Blomström-Lundqvist C, Hohnloser SH, et al. Safety and efficacy of dronedarone from clinical trials to real-world evidence; implications for its use in atrial fibrillation[J]. Europace, 2019, 21 (12) :1764-1775. DOI: 10. 1093/europace/euz193.
- [21] Zhang M, Ren Y, Wang L, et al. Cost-effectiveness of dronedarone and amiodarone for the treatment of Chinese patients with atrial fibrillation[J]. Front Public Health, 2021, 9: 726294. DOI: 10. 3389/fpubh. 2021. 726294.
- [22] Zhang P, Wang M, Liu W, et al. Comparison of co-administration of amiodarone and rivaroxaban to co-administration of dronedarone and rivaroxaban for hemorrhage risks after atrial fibrillation ablation[J]. J Interv Card Electrophysiol, 2022, 64 (1) : 121-127. DOI: 10. 1007/s10840-022-01128-w.
- [23] Shamiss Y, Khaykin Y, Oosthuizen R, et al. Dofetilide is safe and effective in preventing atrial fibrillation recurrences in patients accepted for catheter ablation[J]. Europace, 2009, 11 (11) : 1448-1455. DOI: 10. 1093/europace/eup293.
- [24] Taha HS, Youssef G, Omar RM, et al. Efficacy and speed of conversion of recent onset atrial fibrillation using oral propafenone versus parenteral amiodarone: a randomized controlled comparative study[J]. Indian Heart J, 2022, 74 (3) : 212-217. DOI: 10. 1016/j. ihj. 2022. 04. 006.
- [25] Cay S, Kara M, Ozcan F, et al. Propafenone use in coronary artery disease patients undergoing atrial fibrillation ablation[J]. J Interv Card Electrophysiol, 2022, 65 (2) : 381-389. DOI: 10. 1007/s10840-022-01186-0.
- [26] Hayashi M, Miyauchi Y, Iwasaki YK, et al. Three-month lower-dose flecainide after catheter ablation of atrial fibrillation[J]. Europace, 2014, 16 (8) : 1160-1167. DOI: 10. 1093/europace/euu041.
- [27] Wang P, Yan D, Peng Y, et al. Efficacy and safety of sustained-release metoprolol with dronedarone after radiofrequency ablation of paroxysmal atrial fibrillation: a propensity matched analysis [J]. Am J Cardiol, 2022, 185: 37-45. DOI: 10. 1016/j. amjcard. 2022. 08. 021.

(收稿日期 2022-11-02)
(本文编辑:石俊强)