

# **慢性心房顫動病人的竇房結功能及心房電生理：心房加速驅動與抗心律不整藥物的角色**

**Sinus Node Function and Atrial Electrophysiologic Property in Patients with Chronic Atrial Fibrillation: The Role of Atrial Overdrive Pacing and Antiarrhythmic Drugs**

**計劃編號：NSC 88-2314-B-002-286**

**執行期限：1998-8-1~1999-7-31**

**主持人：林俊立 副教授**

**執行機構：國立台灣大學醫學院 內科**

**台北市仁愛路一段一號**

**電話：02-23123456 轉 5001**

**傳真：02-23951841**

**E-mail: [jiunn@ha.mc.ntu.edu.tw](mailto:jiunn@ha.mc.ntu.edu.tw)**

## 中文摘要

慢性心房顫動的病患往往併發不可預期之血栓栓塞，造成個人及社會之損失。本研究針對此類長時間之心房顫動病患，分析其臨床、心臟結構、心房電生理藥理，以及竇房結功能，以瞭解回復正常心律及心房功能的病生理。

三十六位慢性心房顫動病患之全心房電生理分析，顯示左心房之局部訊號間距明確小於右心房( $160 \pm 14$  msec vs  $170 \pm 15$  msec,  $P < 0.01$ )。平均而言，直流電擊須  $247 \pm 98$  焦耳之能量方能中止心房顫動。使用 Sotalol 之下，能量可降為  $206 \pm 85$  焦耳( $P < 0.05$ )，但 Propafenone 則不變( $244 \pm 89$  焦耳,  $P > 0.05$ )。Sotalol 與 Propafenone 均明顯增加左、右心房內之局部訊號間距，亦即迴旋波波長增加，但電擊能量則有不同。慢性心房顫動終止之後，正常竇房結心律之穩定性常受到不安定的心房早期收縮病灶干擾，而再發心房快速不整脈。這些不安定之病灶雖然多見於肺靜脈入口處、左心耳及右心房之竇房結附近，但分佈上相當瀰漫；此種情形雖以 Sotalol 與 Propafenone 控制，亦無法全面改善，此顯示慢性心房顫動之病患常有心房本身的多部位病變，而非只是竇房結功能異常。且即使後者輕微變化，所有回復正常心律者均無心跳過慢的症狀。綜合各項因素分析，可惜卻只有體表心電圖之 P 波長度可以預測慢性心房顫動終止之後是否復發；若 P 波大於 125 msec，其預測復發正確度為 70%。

慢性心房顫動(>6 個月)確對病患之心房電生理、病理及藥理產生長時間的變化，且有相當程度的不可逆性，欲求長期穩定回復正常心律仍須進一步研究。

**關鍵詞：**心房顫動，竇房結功能，直流電擊，心房電生理。

## English Abstract

**Key Words: Atrial fibrillation, sinus node function, electrical cardioversion**

Chronic persistent atrial fibrillation is at risk of multiple cerebral and peripheral embolization and causes great socio-economic burden. For the purpose of investigation of the atrial electro-pathophysiology and relevant sinus node functional reserve, we studied 36 consecutive patients of chronic persistent atrial fibrillation by sequential clinical assessment, cardiac echocardiography and invasive cardiac electrophysiology study with bi-atrial basket electrodes. The underlying clinical-pathophysiological property of chronic persistent atrial fibrillation is correlated with the efficacy of electrical cardioversion and the subsequent maintenance of stable sinus rhythm and adequate sinus node function.

Global atrial mapping of the chronic atrial fibrillation revealed a significantly shorter local A-A intervals in the left atrium than that in the right atrium ( $160\pm 14$  ms vs  $170\pm 15$  ms,  $P<0.01$ ). The electrophysiological gradient of reentrant wavelets was not changed under the use of sotalol and propafenone. However, the energy requirement for electrical cardioversion could be lessened by sotalol, but not propafenone, although both drugs help facilitate the success rate of direct current shocks. Meanwhile, the vulnerable atrial ectopies appearing after successful electrical cardioversion were located mostly at the pulmonary vein convergence area of the left atrium, the left atrial appendage and the sinus node and crista terminalis area of the right atrium. Nevertheless, the ectopies from the remaining areas of the atria were not uncommon. Sotalol and propafenone could decrease the number, but not the distribution of the vulnerable atrial foci. Apparently, in patients with chronic atrial fibrillation, the abnormalities in atrial pathology and electrophysiology are widespread and inter-relevant, which may disturb the restoration of stable sinus node activity after successful conversion.

Despite of the deepened atrial pathophysiology, the sinus node function was generally acceptable, with only mild prolongation of post-suppression sinus node recovery time or intrinsic heart rate in half of the patients evaluated 3 months after conversion of chronic atrial fibrillation. None of these patients has had bradyarrhythmia-relevant symptoms, nor needing the implantation of a permanent pacemaker.

Chronic persistent atrial fibrillation in humans deteriorated the structural, functional and electrophysiological properties of the atria, which may not always be reversible. Fortunately, the underlying sinus node function remained competent after the conversion of long-term atrial fibrillation.

## 緣由

慢性心房顫動的病患常常因為突發性的血栓游離，造成腦部血管或週邊血管的阻塞，導致中風、腎衰竭、腸缺血或上、下肢偏殘，影響社會經濟相當嚴重(1)。治療這類病患的策略很多，譬如：抗凝血劑的使用、病源心臟病的矯正與控制以及藥物壓制心房顫動(2)。唯，根據成本經濟的分析，還是以恢復正常竇房結心律最為合算。雖是如此，目前能夠終止心房顫動，且維持正常心律的方法卻只有兩大類：一為以直流電擊終止心房顫動後，以抗心律一整藥物維持正常心律(3)，一為以外科手術的迷宮式(4)或分隔式(5)切割終止心房顫動。後者雖宣稱可以不必依賴藥物，即可維持正常心律，但開心手術的痛苦以及經手術切割後之心房功能是否正常，卻是令人深思的問題。前者，則囿於現有抗心律藥物的功效不夠，不易維持長時間之正常心律。本研究即希望藉由慢性心房顫動病患的臨床、病理、電生理及藥理的多方面探索，瞭解心房病變對有效直流電擊的影響，以及所恢復之竇房結心律是否能穩定發揮功能。若否，人工心律驅動的輔助是否有助於避免心房顫動的再發生。

## 目的

本研究的目的：

1. 慢性心房顫動( $\geq 6$  個月)之心房電生理、病理及臨床表徵，對直流電擊成功率之影響。
2. 直流電擊成功率與抗心律不整藥物的關係。
3. 直流電擊終止慢性心房顫動後之竇房結心律與臨床症狀的關係，以及人工心律調節器之需要性。

## 材料與方法

### 一、病人族群

本研究針對慢性心房顫動的病患作一系列的治療性探討。所有病患都必須符合以下條件才納入研究：(1) 慢性心房顫動超過六個月以上。(2) 經食道心臟超音波證明無心房內血栓塊。(3) 左心室收縮力正常者( $\geq 50\%$ )。(4) 無近期(三個月內)之急性心肌梗塞、心臟衰竭、腦血管阻塞、急性腸胃出血、腹內或骨科大手術或末期內外科惡疾者。所有病患均須經至少四週以上之抗凝血劑連續治療，並維持 Prothrombin Time 指數為正常值之二至三倍。

自計劃開始之 87 年 8 月迄今，總共有 36 位病人納入研究。其中，男性 20 位，女性 16 位。平均年齡  $65 \pm 5$  歲(最小 34 歲，最大 82 歲)。相關之心臟疾病包括高血壓性心臟病 21 名，風溼性心臟病 4 名(二尖瓣人工置換者，2 名；經導管

二尖瓣氣球擴張者，2 名)，冠狀動脈心臟病者 4 名，原因不明者 7 名。此 36 位病患中，已有 6 位以前曾經發生過腦血管血栓栓塞，唯大多已功能痊癒。

## 二、心臟功能及心臟電生理檢查

所有病患均事先以胸前心臟超音波，評估心房、心室大小及收縮力功能。並如前述，均以經食道心臟超音波排除心房內與心室內之任何血栓塊可能。

心電生理檢查當日，病患均經停止抗心律不整藥物三至五藥物半衰期、空腹，並簽定檢查同意書後進行。所有病患以靜注 Propofol 作輕度麻醉。經由股動、靜脈，放置動脈壓力監測以外，並於左、右心房內放入籃網形之 32 位置(雙極電極)心房電極組。左心房之籃網形電極組，乃是以心房中隔穿刺技術放入；本研究中，所有 36 位病患均順利完成此步驟。每一心房內之 32 雙極心房電極組訊號，均與 12 極體表心電圖同步錄入電腦化電生理記錄儀中。此電腦化記錄系統不但可以同步多位置訊號錄入，也能反覆調閱分析。一切資料均以光碟儲存。

## 三、直流電電擊及抗心律不整藥物研究

所有病患於記錄左、右心房訊號各 5 分鐘後，均以體外直流電電擊器電擊。開始以 100 焦耳再依次以 200，300，400 焦耳電擊，直至成功為止。若至 400 焦耳仍無法成功終止心房顫動，則放棄再增加能量。

基本電擊測試之後，所有病患分為 A，B 組。A 組加用靜注之 DL-Sotalol (1.5mg/kg)，B 組加用靜注之 Propafenone (2mg/kg)。各組均於再誘發持續性心房顫動後，依上述電擊能量順序逐漸加量至成功終止心房顫動為止。

## 四、竇房結功能評估

所有 36 位病患於加用 Sotalol 或 Propafenone 之後，100% 均可成功以直流電電擊終止心房顫動。所有病患於停用 Propofol，清醒後，送回病房，以無線或有線線路監視心律之維持，並藉口服之 IA 類，IC 類或 III 類抗心律不整藥物保持心律之穩定。已使用之藥物包括 Amiodarone (12 名)，Quinidine (20 名)，Disopyramide (3 名)，Propafenone (16 名)，或 Sotalol (2 名，主因本院無此藥之口服型)。

病患於檢查後 1-2 日內出院，繼續服用抗心律不整藥物，並每週(第一個月)或每二週(第二個月以後)定時門診追蹤。所有維持正常竇房結心律病患，均於三個月後再行住院，並進行心臟電生理檢查。其項目包括：竇房結回復時間(Sinus node recovery time, SNRT)、矯正後竇房結回復時間(Corrected sinus node recovery time, CSNRT)、竇房結 / 心房傳導時間(Sinoatrial conduction time, SACT)及基本心跳數(Intrinsic heart rate)，並於藥物抑制交感、副交感神經功能後，再度評估基本狀況下之 SNRT，CSNRT 及 SACT。若功能異常，則依病人症狀，建議人工心律調節器之安裝。

## 結果

## 一、慢性心房顫動之心電生理及藥物影響

綜合籃網狀心房電極組之記錄顯示：慢性心房顫動時，左心房內的平均 A-A 局部電訊號間距較短，為  $160 \pm 14$  msec，而右心房為  $170 \pm 15$  msec ( $P < 0.01$ )。

直流電電極成功地終止 30 位病患的慢性心房顫動，其中 6 位則即使使用 400 焦耳之最大電擊能量也無法成功。平均之使用電極能量為  $247 \pm 98$  焦耳(範圍 100 至 400 焦耳)。加用 Sotalol 或 Propafenone 後，所有 36 位病患均能成功地加以電擊成正常心律。不過，所使用的電擊能量不同：加用 Sotalol 者，只須  $206 \pm 85$  焦耳( $P < 0.05$ )，而加用 Propafenone 者，所須電擊能量仍為  $244 \pm 89$  焦耳( $P > 0.05$ )。

使用抗心律不整藥物之後，顯然可以協助直流電擊終止慢性心房顫動。其心房電生理機轉則顯示左、右心房的 A-A 局部電訊間距拉長：Sotalol 組之左、右心房值由  $160 \pm 14$  msec 與  $170 \pm 15$  msec 變為  $175 \pm 12$  msec 與  $199 \pm 15$  msec ( $P < 0.01$ )，Propafenone 組，其左、右心房相關數值由  $153 \pm 12$  msec 與  $162 \pm 13$  msec 增加為  $188 \pm 13$  msec 與  $223 \pm 15$  msec ( $P < 0.01$ )。不過兩種不同藥物機轉者所造成之時間，空間離散度(Temporal, Spatial dispersion)，則無論 Sotalol, Propafenone，其時間離散均在 7-8%，而空間離散度均在 15-22%，並無統計上的不同。A-A 局部電訊間隔拉長，主要代表心房顫動之迴旋波波長增加，亦即迴旋波之轉動範圍拉大，心房內併存之迴旋波數目則減少，因此可能造成電擊的成功率上升。不過，Sotalol 與 Propafenone 由於對於細胞的活性壓制力不同(Propafenone 較強)可能造成 Propafenone 組之電擊成功能量無法下降(5, 6)。

## 二、慢性心房顫動電擊終止後之心房安定性

所有 36 位病人中，32 位的電擊後訊號相當穩定可以分析心房所產生之早期收縮心跳狀況。未使用藥物情況下，32 位病患中有 28 位可以發現不安定之心房早期收縮，總共有 91 個位置。發生時間，均在電擊後  $4.8 \pm 1.4$  分鐘。

所有 91 位置心房早期收縮病灶，共 69 位置可以定位清楚，而其中左心房後部占 16 病灶，左心房前部占 11 病灶，右心房後部占 13 病灶最多，分別代表肺靜脈入口區，左心房心耳區及右心房之竇房結區。但，其他位置尚也有 29 位置。這些心房早期收縮中，16 個左心房病灶及 6 個右心房病灶可導致心房頻脈(5 病灶)、心房撲動(2 病灶)及心房顫動(15 病灶)之立即再發。又，這些不安定之心房早期收縮之發生時間，平均  $-63 \pm 32$  msec (左心房病灶)或  $-48 \pm 31$  msec (右心房病灶)先於體表心電圖之 P 波產生時間。

至於使用抗心律不整藥物後，則有 24 位病患可產生不安定之心房早期收縮病灶(11 位於 Sotalol 使用下，13 位於 Propafenone 使用下)。不安定心房病灶則總共有 64 個 (30 個於 Sotalol 使用下，34 個於 Propafenone 使用下)。位置分析上，顯示 50 個可以知道起源的病灶中，27 個來自左心房，23 個來自右心房。雖然仍以左心房的肺靜脈開口區及心耳區，及右心房的竇房結區為多，但其他位置仍然多見。此 50 個可鑑定起源地的病灶中有 14 個位置(9 個來自左心房，5 個來自右心房)可立即誘發心房之頻脈(8 病灶)或顫動(6 病灶)。左心房的不安定病灶平均-

65±38 msec 先於體表心電圖 P 波，右心房者則-30±8 msec。

因此，慢性心房顫動者的心房內，常有分佈相當瀾漫的不安定心房早期收縮病灶。即使使用第 I 及 I-C 類抗心律不整藥物，此種分佈並無改變(7)。

### 三、竇房結功能評估

所有 36 位病患中，經過平均 7±3 個月的追蹤，仍有 20 位保持正常竇房結心律。但全部都須使用抗心律不整藥物。所有 20 位病患，均沒有病竇症候群之症狀，如：昏倒、暈眩、無力、或眼前發黑。

其中 8 位經勸說且停止用藥三至五個半衰期後接受心電生理檢查。4 位病人呈現正常之最大值 SNRT 與 CSNRT，均 < 1500 msec 及 < 500 msec，且基本心律下的最大值 CSNRT 也都小於 385 msec。基本心律於使用 Atropine 及 Esmolol(或 Betaloc)壓制交感、副交感神經系統下，所有心跳均大於每分鐘 80 跳之正常值。另有 4 位，則顯示不正常的基本心律數(3 位)，或不正常的用藥前 CSNRT(3 位)或用藥後 CSNRT(3 位)。4 位具不正常竇房結功能者，二位合併有肺功能異常或氣喘，另二位則為原因未明性心房顫動。由於所有維持正常心律的病患，均無任何臨床症狀，因此也無任何理由能勸說人工心律調整器之安裝。至於何種因子造成心房顫動的復發，經過病史、超音波心圖、心電圖及左、右心房內電生理特性分析，則僅有體表心電圖 P 波之長度有參考價值。若 P 波>125 msec，則 83%可預測產生心房顫動，不過預測準確度則為 70%(8)。

## 討論

本研究以精密之心房內多重電極記錄顯示人類發生慢性心房顫動時，左心房比右心房有較小的迴旋波波長，可能較多的迴旋波數目。此情形於使用 Sotalol 或 Propafenone 後，均可造成迴旋波波長的增加、迴旋波併存數目的下降。不過，直流電擊成功的能量可在使用 Sotalol 之後下降，卻對 Propafenone 者無助力，顯示心房顫動的產生，維持與終止雖然與心房電生理表現有關，但電擊整流的效果仍然受到抗心律不整藥物直接影響細胞活性之影響。

此外，慢性心房顫動者的心房內部往往蘊含相當大量而分佈廣泛的不安定心房病灶，可能激發心房顫動的再產生，而非侷限於某些特定位置，如：左、右心耳，肺靜脈聚合區，或竇房結附近。因此，長時間心房顫動可能造成心房內不正常的電生理功能，包括心房不反應期縮短、心房傳導減慢，乃至心房自發病灶位置增加，也因此很不容易維持正常而穩定的竇房結心律。

不過，對於這些長時間心房顫動的病患仍值得努力控制正常心律，如，本研究的對象均至少有 6 個月以上的心房顫動。一旦成功電擊且藥物維持 3 個月以上正常心律者，至少有一半是正常的竇房結功能，餘者也均為輕微性竇房結功能異常，而很少有症狀，不須安裝人工心律調節器。唯，對於慢性心房顫動的再發生，目前所有的預測因子似乎並未比傳統的體表心電圖 P 波長度有用：P 波長超過 125 msec 者，大於八成易再產生心房顫動，其預測準確度為 70%。由此觀之，顯然

長時間的心房顫動已造成心房功能的向下調節，而且變化廣佈全心房，恐非局部的一些病變所能控制。

## 參考書目

1. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham heart study. *Circulation* 1998;98:946-952.
2. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-1457.
3. Antman EM, Beamer AD, Cantillon C, et al: Therapy of refractory symptomatic atrial fibrillation and atrial flutter: a staged care approach with new antiarrhythmic drugs. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:698-707.
4. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB et al. The surgical treatment of atrial fibrillation, : Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:569-583.
5. Shyu KG, Cheng JJ, Chen JJ, et al: Recovery of atrial function after atrial compartment operation for chronic atrial fibrillation in mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:392-398.
6. Lai LP, Lin JL, Lien WP, Tseng YZ, Huang SKS. Intravenous sotalol decreases cardioversion energy requirement for chronic atrial fibrillation in humans: assessment of the electrophysiological effects by biatrial basket electrodes. *AHA*, Dallas, USA, 1998.
7. Lai LP, Lin JL, Lien WP, Tseng YZ, Huang SKS. Sotalol vs propafenone in transthoracic atrial defibrillation: comparison in energy requirement and electrophysiologic parameters. *AHA*, Atlanta, USA, 1999.
8. Lin JL, Lai LP, Tseng YZ, Huang SKS. Distribution pattern of atrial ectopies triggering reinitiation of atrial tachyarrhythmias after electrical cardioversion of chronic persistent atrial fibrillation. *NASPE*, New Orleans, USA, 1999.
9. Lin JM, Lin JL, Lai LP, Tseng YZ, Huang SKS. Predictors of the clinical recurrence after successful electrical cardioversion of prolonged atrial fibrillation: clinical, anatomical and electrophysiological observations. *APCCEP*, Hualien, TAIWAN, 1999.