

控制節律？還是控制速率？以實證的方式探討心房顫動的藥物治療

劉人瑋藥師

心房顫動是一種心室上心搏過速，其特徵為不協調的心房放電，伴隨著心房機械功能的惡化。在心電圖上，當心房顫動發生時，原本規律的 P 波會被許多大小、形狀不同的震動波所取代，當心房與心室之間傳導正常時，可能伴隨著不規律的、快速的心室搏動。心室搏動的速度視房室竇功能、交感與迷走神經強度、以及藥物的作用而定。

在美國，心房顫動是最常發生的心律不整，而且通常是需要治療的。據估計，於西元 2001 年時，約有兩百三十萬人受到心房顫動的困擾。心房顫動的盛行率隨著年齡的增長而增加，60 歲以上的老年人的盛行率約為 3.8%，而 80 歲以上約為 9.0%。

心房顫動帶來最嚴重的問題是來自左心耳（left atrial appendage）的栓塞所引起的中風。正在服用 aspirin 的高危險群病患，其中風的機率每年約為 5.0 至 9.6%。重要的是，不論心房顫動的型態為何，例如陣發性、或是持續性的發作，其發生中風的機率與永久心房顫動的病患是差不多的。心律不整病患的死亡率約為同年齡正常人的 1.3 至 2 倍，而且女性的風險較男性高。

大部分情況下，心房顫動的發生與心血管疾病有關，特別是高血壓、冠狀動脈疾病、心肌病變、以及瓣膜性心臟病；也可能繼發於心臟手術、或是心肌炎等等。在某些情況下，心房顫動也可能肇因於其它心室上心搏過速，例如 Wolff – Parkinson – White 症候群，在這種情況下，經由附屬路徑傳導所引發的心室搏動過速可能會造成血壓不穩。另外，在沒有心臟疾病或是其他可以解釋的原因下，也可能發生心房顫動，這種型態的心房顫動稱為“單獨的”心房顫動（lone atrial fibrillation）。

心房顫動的評估包括病史以及理學檢查，評估的重點為找出造成心房顫動可能的原因。相關的檢查至少包括 12 導程心電圖、胸部 X 光、心臟超音波、以及甲狀腺功能檢驗。心房顫動的症狀包括頻脈、頭痛甚至昏厥。對大部分病患而言，這些症狀與心室速率過快有關，部分與不規則心律、或是心輸出量的下降有關。心房顫動所引起的血行動力學變化與心房機械功能的喪失、不規則的心室搏動、以及過快的心率有關。因為心臟週期的不規律，特別是心室填充時間的縮短會造成舒張期填充量、搏出容積以及心輸出量下降。更重要的是，長期處於心搏過快的情況下，可能會造成繼發性的心肌病變。

心房顫動的處理可以分為幾個部份，分別是抗凝血藥物的使用、控制心跳速率、以及控制節律。在這裡我們將焦點放在控制心跳速率與節律的爭議上，有關於抗凝血藥物的使用，過去已有許多文章與治療指引討論過這項議題。

針對於應該控制速率還是節律？一直以來都是一個爭論不休的問題。不論是透過同步整流的方式配合治療心律不整藥物的使用來控制節律，或是使用阻斷房室間傳導的藥物來控制

速率，都各有其優缺點。在控制速率方面，心房顫動時的心室速率與房室竇的有效不反應期有關，因此使用延長不反應期的藥物將可以有效降低心室速率。臨床上常使用的藥物包括 digoxin、 β -blocker 與 nonhydropyridine calcium channel blocker (diltiazem 與 verapamil)。在臨床上，因為許多心房顫動病患合併心臟收縮功能不全，所以在使用 β -blocker 與 calcium channel blocker 上可能有所顧忌，另一方面，digoxin 除了具有阻斷房室竇的作用、還可以改善心臟衰竭病患的症狀，所以反而受到許多醫師的青睞。但是，digoxin 的作用起始時間緩慢，即使是靜脈注射，通常也要 60 分鐘以後才會有效。這樣的藥物動力學特性對治療急性心房顫動發作來說，是其致命傷。在效果上，digoxin 並不如其他藥物有效。所以根據美國心臟醫學會 (American heart association; AHA) 與美國醫師學會 (American college of physician; ACP) 的建議，在控制心跳速率方面， β -blocker 與 nonhydropyridine calcium channel blocker 為首選藥物，而 digoxin 可以使用於心房顫動同時併發心臟衰竭症狀的病患身上。至於控制節律方面，使用的藥物大都為治療心律不整藥物，在選擇上必須根據病患的心臟功能量身訂做 (請參考表 1)。

美國心臟醫學會於 2001 年提出的治療指引中，對於控制速率與矯正心律的建議是：“目前為止並沒有證據證實哪種策略是比較適當的，正在進行中的臨床試驗可以提供更多的答案”。事實上，在那之後，許多比較大型的隨機分派試驗結果相繼發表，包括 Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) 試驗、the Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation (RACE) 試驗、Anti-coagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) 試驗、Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF) 試驗、Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) 試驗、Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFÉ) 試驗等等。針對這些試驗的結果，可以給我們許多問題的答案。

控制速率？控制節律？孰優孰劣？

在比較這兩種治療方式的臨床試驗中，最大型的莫過於 AFFIRM 試驗，這是項隨機分派、多中心臨床試驗，收納了 4,060 位 65 歲以上，有中風或是死亡風險的心房顫動病患，試驗中詳細的治療策略請參考表 2。主要試驗終點為與心房顫動相關的死亡率，平均追蹤 3.5 年後，雖然控制速率有死亡率較低的趨勢，但是兩組之間的死亡率並沒有統計上的差異 ($P = 0.08$ ；風險比為 1.15 [95% 信賴區間為 0.99 – 1.34])。仔細去研究這項臨床試驗的收納條件，因為納入了陣發性心房顫動、或是最近透過同步整流重整心律的病患，造成了 52% (1055 位 / 2077 位) 隨機分派接受速率控制的受試者，在隨機分派時是維持正常竇性節律的，這些病患可能在試驗期間心房顫動發作、或是心律重新轉換為不規則心律，成為影響試驗結果的干擾因子 (confounding factor)。進一步細究 AFFIRM 試驗中的死亡事件，控制心律組病患因為非心血管疾病造成的死亡率顯著地比控制速率組高 (47.5% 相較於 36.5%； $P = 0.0008$)，而且絕大多數是因為肺部疾病或是癌症造成的死亡。透過迴歸分析的統計模式發現，試驗結束時仍然維持心房顫動這項因子，比起治療的方式 (控制速率或是控制節律)，是更強的決定死亡率的決定因素。所以保守的說，以 AFFIRM 的試驗結果來看，這兩種治療策略

之間對於死亡率的影響並沒有差異，雖然節律控制組的死亡率有較高的趨勢，但是有可能是受到非心血管疾病造成的死亡事件影響。透過 **AFFIRM** 的資料，卻可以反映出目前心房顫動治療上諸多的缺點。首先，贊成維持正常竇性心律的專家認為，“人類天生即為正常竇性心律，因此維持正常竇性心律必有其好處”。但是，轉換心律的方法包括同步整流、使用藥物以及電燒等方式，每種方式都有其優缺點，例如同步整流之前必須先使用抗凝血藥物，而且很容易再轉換為不正常的心律；使用治療心律不整藥物的效果與其副作用之間難以平衡；而電燒的方式並不適合每一位心房顫動病患。另一方面，引起心房顫動的原因複雜，僅透過藥物對於電生理的作用而轉換心律並沒有解決根本的問題。

就如 **AFFIRM** 試驗中，控制心律組所使用的治療心律不整藥物包括 **amiodarone**、**sotalol** 與 **class I** 藥物，治療一年後，222 位被隨機分派接受 **amiodarone** 與 **class I** 治療心律不整藥物的心房顫動病患，使用 **amiodarone** 的病患維持在正常心律的比例為 62%，相較於使用 **class I** 治療心律不整藥物病患的 23% ($P < 0.001$)；而另外 256 位被隨機分派接受 **amiodarone** 與 **sotalol** 的心房顫動病患，分別有 60% 以及 38% 病患維持在正常心律 ($P = 0.002$)，顯示治療心律不整的藥物的效果不一，但是仍然沒有更設計精良的臨床研究來解決到底哪一種藥物是最佳選擇，直到 **the Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T)** 的研究結果發表，這項隨機分派、雙盲、控制組臨床試驗，目的是要比較於心房顫動治療中，最常使用的治療心律不整藥物 **amiodarone**、**sotalol** 以及投與安慰劑的效果。試驗對象為正在使用抗凝血藥物的持續性心房顫動病患，試驗中有 267 位病患被隨機分派接受 **amiodarone** 治療，261 位病患接受 **sotalol** 治療，而對 137 位病患投與安慰劑。主要試驗終點為使用藥物 28 天後心房顫動再發的時間。使用藥物後 28 天時，27.1% (70/258) 使用 **amiodarone** 的病患、24.2% (58/244) 使用 **sotalol** 的病患轉換為正常竇性心律 ($P = 0.45$)，相較於安慰劑組的 0.8% (1/132)。至於在主要試驗終點方面，使用 **amiodarone** 的病患，其再發生心房顫動的時間顯著地比 **sotalol** 長 ($P < 0.001$ 由 Kaplan-Meier 存活曲線以 log-rank 檢定計算)。由這些試驗結果顯示，**amiodarone** 與 **sotalol** 在轉換正常心律的效果上並沒有顯著的差異，且都顯著地優於安慰劑，而在維持正常心律方面，**amiodarone** 則是優於 **sotalol**。不良反應方面，在這項試驗中，三組之間的不良反應發生率並沒有顯著的差異，除了輕微出血之外，使用 **amiodarone** 病患發生這項不良反應的機率顯著地比其他兩組高 ($P < 0.04$)，令人擔心的致死性心律不整、以及猝死的部份，使用 **amiodarone** 病患有 6 位猝死，使用 **sotalol** 的病患則有 8 位，相較於安慰劑組的 2 位，雖然作者並沒有提供統計上比較的結果，但是可以看得出來使用 **amiodarone** 與 **sotalol** 發生猝死的 NNH (number needed to harm) 分別為 27 位與 37 位，以使用抗心律不整藥物治療心房顫動的病患數目來說，確實是不容小覷的。

解決問題，綜合分析的結果

實證醫學中經常透過綜合分析 (meta-analysis) 的方式來解決臨床問題。最近許多較大型研究速率控制與節律控制的臨床試驗結果發表之後，透過綜合分析的方式或許可以提供更多的資訊。以比較速率控制與節律控制的隨機分派控制組試驗為搜尋目標，確認出 5 項臨床試驗，合併這些臨床試驗結果後發現，這兩種治療策略之間對於所有原因造成的死亡率之

間並沒有統計上的差異（速率控制的 13.0%相較於節律控制的 14.6%；勝算比為 0.87；95% 信賴區間為 0.74–1.02；P=0.09），而且這 5 項臨床試驗之間並沒有顯著的差異（Q 值為 2.97；P=0.56）。

不同治療策略是否影響發生心因性休克的風險？

心房顫動引起的栓塞可能因為心律的回復而造成中風，因此國際間不同組織均建議使用抗血小板凝集藥物或是抗凝血藥物來降低心房顫動患者發生中風的風險^{8,22}。但是以藥物矯正心律是否可以降低病患發生中風的風險呢？以 AFFIRM 試驗為例，其收納對象為具有中風風險病患，其中速率控制組病患發生中風比例為 3.79%（77 位／2027 位），相較於節律控制組的 3.93%（80 位／2033 位），並沒有顯著差異¹²。整體而言，有 6.3%（157 位）為缺血性中風、1.2%（34 位）為腦間質出血、而 0.8%（24 位）硬膜下或蜘蛛膜下出血。在這項臨床試驗中，發生中風的病患有 72%（113 位／157 位）是因為停止使用抗凝血藥物、或是治療效果不佳（INR < 2.0）。由此可見，心房顫動病患發生心因性中風的風險並不會因為治療策略的不同而受到影響，使用抗凝血藥物與否、以及是否達到治療目標才是真正的決定因素，因此不論是否使用治療心律不整藥物轉換心律，對於高風險病患都應該使用抗凝血藥物預防心因性中風的發生。

結論與建議

以目前的證據看來，對於心房顫動的病患而言，速率控制與節律控制對於死亡率的影響並沒有顯著的差異，選擇治療策略的考量除了實證的證據之外，應該還要考量個別病患的需求，由於治療心律不整藥物潛在的不良反應，雖然發生機率並不高，但是對於現實生活中，病患經常合併許多疾病、以及多重藥物交互作用的情況下，仍然是值得高度注意的。畢竟“不要造成傷害（Do no harm）”，是一切醫學的根本。對於應該使用控制速率或是控制節律的治療策略，請參考表 3 的說明。

表 1 根據病患心臟功能選擇抗心律不整藥物的建議

病患狀況	速率控制	節律控制		
		首選用藥	第二選擇	其他選擇
輕微或是沒有心臟疾病	β -blocker 或是 calcium channel blocker	Flecainide、propafenone、sotalol	Amiodarone、dofetilide	Disopyramide、procainamide、quinidine
腎上腺激性心房顫動，輕微或是沒有心臟疾病	β -blocker	β -blocker、sotalol	Amiodarone、dofetilide	—
心臟衰竭	如果病患可以	Amiodarone、	—	—

	耐受的話，使用 β – blocker ； digoxin	dofetilide		
冠狀動脈疾病	β – blocker	Sotalol	Amiodarone 、 dofetilide	Disopyramide 、 procainamide 、 quinidine
高血壓，左心 室厚度小於 1.4 公分	β – blocker 與 calcium channel	Flecainide 、 propafenone	Amiodarone 、 dofetilide 、sotalol	Disopyramide 、 procainamide 、 quinidine
高血壓，左心 室厚度小於 1.4 公分	blocker	Amiodarone	—	—

表 2 比較控制速率與心律差異的臨床試驗設計

臨床試驗	AFFIRM	RACE	STAF	PIAF	HOT CAFE
收納人數	4060	552	200	252	205
隨機分派 前罹病時 間（控制速 率組／控 制節律組）	並未詳細說明 （68.2%病患 心房顫動發作 超過兩天）	337 天／309 天	10.4 個月／ 13.7 個月	118 天／103 天	243.2 天／ 220.4 天
追蹤時間	3.5 年	2.3 年	1.6 年	1 年	1.7 年
病患族群	年齡大於 65 歲、具有中風 或是死亡風險	再發性心房 顫動或心房 撲動	持續性心房顫 動	持續性、且有 症狀的心房顫 動	持續性心房顫 動
病患詳細 資訊					
平均年齡	69.7 歲	68 歲	65.8 歲	60.5 歲	60.8 歲
女性比例	39.3%	36.6%	36.5%	27%	34.6%
高血壓比 例	70.8%	49%	62.5%	50%	64.4%
心臟衰竭 比例	23.1%	50%	55.5%	16.5%	62%
缺血性心 臟病比例	38.2%	27%	43.5%	23%	43.9%
抗凝血藥 物使用（速 率控制組 ／節律控	需要／如果病 患維持正常竇 性節律，由醫 師斟酌	需要，除了 65 歲以下、或是 沒有心臟疾 病病患／如	根據 ACCP 治 療建議	所有病患皆使 用抗凝血藥物	根據 ACCP 治 療建議／如果 病患維持正常 竇性節律，由

制組)		果病患維持正常竇性節律，由醫師斟酌			醫師斟酌
速率控制組使用的房室竇阻斷藥物	digoxin (70.6%)、 β -blocker (68.1%)、 diltiazem (46.1%)、 verapamil (16.8%)	並未提及	digoxin (75%)、 β -blocker (45%)、 calcium channel blocker (22%)	digoxin (70%)、 β -blocker (9%)、 diltiazem (100%)	digoxin (42.6%)、 β -blocker (89.1%)、 calcium channel blocker (7.9%)
用於控制節律的藥物	Amiodarone (62.8%)、 sotalol (41.4%)、 propafenone (14.5%)	起初使用 sotalol，之後如果需要的話使用其他藥物	Amiodarone (42%)、 sotalol (22%)、 class I 抗心律不整藥物 (12%)	Amiodarone (100%)	Amiodarone (56.7%)、 propafenone (36.5%)、 sotalol (24.0%)
試驗結束前，病患維持在正常節律的比例(控制速率組/控制節律組)	62.6%/34.6% (5年)	39%/10%	38%/9%	56%/10%	63.5%/NS
速率控制組死亡率	310/2027 (15.3%)	18/256 (7.03%)	8/100 (8%)	2/125 (1.6%)	1/101 (0.99%)
節律控制組死亡率	356/2033 (17.5%)	18/266 (6.76%)	4/100 (8%)	2/127 (1.57%)	3/104 (2.88%)
綜合分析結果	勝算比 0.87 (95%信賴區間為 0.74-1.02)， $P=0.09$ ；Q 值為 2.97， $P=0.56$				

表 3 控制速率或是控制節律策略的適應症

	採用控制速率策略	採用控制節律策略
強烈適應症	病患有多於一個以上的中風危險因子，而且與心房顫動相關的症狀並不嚴重。	儘管足夠的速率控制治療之後仍然發生與心房顫動有關的症狀 無法達到速率控制目標的病

		患
可能適應症		不適合使用抗凝血藥物的病患 病患希望接受治癒心房顫動的療法

參考文獻

1. Benjamin EJ, Wolf PA, and D'Agostino RB, et al., Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-952.
2. Carlsson J, Miketic S, and Windeler J, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 1690-1696.
3. Corely SD, Epstein AE, and DiMarco JP, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment and survival in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 2004; 109: 1509–1513.
4. de Denu, Sanoski CA, and Carlsson J, et al. Rate vs Rhythm Control in Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 258-262.
5. Farshi R, Kistner D, and Sarma JS, et al. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 304-310.
6. Fuster V, Ryden LE, and Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines 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 European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1231-1266.
7. Gage BF, Waterman AD, and Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-2870.
8. Go AS, Hylek EM, and Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001; 285: 2370-2375.
9. Hart RG, Pearce LA, and Rothbart RM, et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 183-187.
10. Hohnloser SH, Kuck KH, and Lilienthal J, et al. Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial.

Lancet. 2000; 356: 1789-1794.

11. Krahn AD, Manfreda J, and Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995; 98: 476-484.
12. Opolski G, Torbicki A, and Kosior D, et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) study. *Chest*. 2004; 126: 476-486.
13. Rockson SG, Albers GW. Comparing the guidelines: anticoagulation therapy to optimize stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 929-935.
14. Sherman DG, Kim SG, and Boop BS, et al. Occurrence and Characteristics of Stroke Events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Sinus Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1185-1191.
15. Singh BN, Singh SN, and Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1861-1872.
16. Singer DE, Albers GW, and Dalen JE, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl): 429S-456S.
17. Snow V, Weiss KB, and LeFevre M, et al. Management of newly detected atrial fibrillation: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2003; 139: 1009-1017.
18. Steinberg JS, Sadaniantz A, and Kron J, et al. Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Trial. *Circulation*. 2004; 109: 1973-1980.
19. The AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigator. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: An AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. *JACC* 2003; 42: 20-29.
20. Van Gelder IC, Hagens VE, and Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1834-1840.
21. Wyse DG, Waldo AL, and DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1825-1833.
22. Zimetbaum P, Josephson ME. Is There a Role for Maintaining Sinus Rhythm in Patients with Atrial Fibrillation? *Ann Intern Med* 2004; 141: 720-726.