

儿茶酚胺敏感性室性心动过速的植入式心律转复除颤器治疗[△]

杨汪洋, 刘念

(首都医科大学附属北京安贞医院心血管内科, 北京 10002)

专家简介: 刘念, 副主任医师, 长期从事遗传性心律失常临床和基础研究工作。

关键词: 室性心动过速; 儿茶酚胺; 植入式心律转复除颤器

中图分类号: R541.7

文献标志码: A

文章编号: 1007-9688(2016)01-0008-04

儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速(catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, CPVT)是一种高度恶性的遗传性心律失常疾病, 以运动或情绪激动诱发的双向型和(或)多形性室性心动过速为特征, 多发生于无器质性心脏病、QT间期正常的青少年。目前研究认为CPVT可分为常染色体显性遗传和隐性遗传两种形式, 分别与编码心肌细胞肌浆网钙通道的RyR2基因和肌浆网内钙结合蛋白的CASQ2基因突变有关^[1,2]。未接受治疗的CPVT患者中, 约30%以猝死为首发表现, 至少50%的20~30岁患者经历过心跳骤停, 高达80%有晕厥发作^[3-5];即使是正规服用β-受体阻断药的患者, 仍有30%遭遇心脏事件, 因此, 植入式心律转复除颤器(implantable cardioverter defibrillator, ICD)成为了此类患者最终的治疗手段。2006年美国心脏病协会/美国心脏协会/欧洲心脏病学会(ACC/AHA/ESC)指南^[6]推荐: 预期寿命在1年以上的CPVT患者, 在充分β受体阻断药治疗下: (1)仍发生过心跳骤停的患者, 如心脏功能状态良好, 为ICD治疗的I类适应证(证据等级C); (2)曾出现晕厥或记录到持续室性心动过速的患者, 为ICD治疗的IIa类适应证(证据等级C)。2013年美国心律学会/欧洲心律协会/亚太心律学会(HRS/EHRA/APHRs)专家共识^[7]进一步扩大范围, 指出CPVT患者接受ICD治疗的适应证: 尽管进行了最优的药物治疗和(或)左心交感神经去除术, 但是仍出现心搏骤停、复发性昏厥、多形

性和(或)双向型室性心动过速的CPTV患者进行ICD植入治疗(I类, C级)。

然而, CPVT患者ICD植入仍存在诸多问题。CPVT患者多属未成年患儿, 存在未成年患儿植入ICD相关并发症的共性, 如电极脱位等, 与患儿生长发育过程中电极出现拉伸扭曲, 以及未成年生活方式具有多动的特点有关^[8-10]。此外, 目前越来越多的证据显示, CPVT患者ICD植入存在一些与CPVT独特的病理生理特点相关的临床问题, 如ICD不适当放电、ICD电风暴、ICD放电治疗效果欠佳等, 这些问题与CPVT患者ICD植入后的预后密切相关, 本文主要就这些方面进行探讨。

1 植入式心律转复除颤器不恰当放电

ICD不适当放电是植入ICD患者的常见问题。未成年患者接受ICD治疗过程中, 不论是适当还是不适当放电治疗, 都会对患儿造成心理影响, 如焦虑、抑郁等心理问题, 这会给患儿的成长和社会生活带来诸多不利^[11-13]。而对于CPVT患者, ICD不适当放电除了上述问题, 还可导致电风暴和猝死等严重后果, 而这与CPVT的病理生理特点密切相关, 因此备受临床关注。2013年, Miyake等^[14]报道, 14例CPVT患儿(14/24)经历了共计140次ICD放电治疗, 其中46%为不适当放电, 诱发不适当放电的主要原因为房性心动过速(36%)和自发终止的多型性室性心动过速(34%)。2014年, Roses-Noguer等^[15]报道, 38%的CPVT患者发生过ICD不适当放电, 主要原因为非室性心动过速(67%)。进一步亚组分析表明, 全皮下植入式心脏复律除颤器(S-ICD), 绝大多数不适当放电的原因为T波过感知(86%); 而所有的非室性心动过

△基金项目: 国家自然科学基金(项目编号: 81370292); 北京市自然科学基金(项目编号: 7152049)。

通信作者: 刘念, E-mail: liunian1973@hotmail.com

速(67%)诱发的不适当放电均为传统经静脉 ICD 植入患者。2015 年, Roston 等^[16]报道了 121 例 CPVT 植入 ICD 患者, 22% 的患者发生 ICD 不适当放电, 但作者并未具体分析发生 ICD 不适当放电的原因。

由此可见, CPVT 患者发生 ICD 不适当放电的现象比较常见, 主要的原因因为房性心动过速。事实上, CPVT 患者易于发生房性心动过速, 甚至心房颤动, 但相对于 CPVT 患者的室性心律失常危害, CPVT 的房性心律失常易被忽视。Stephen 等^[17]曾报道过 1 例 CPVT 合并心房颤动的男孩, 在植入 ICD 后仍于 22 岁时发生了心源性猝死, 分析心电图记录发现是由于心房颤动引起的 ICD 不适当放电并进一步诱发致命性心律失常所致。Sumitomo 等^[18]报道了 1 例 CPVT 合并心房颤动患者, 经肺静脉隔离消融术后, 患者心房颤动与室性心律失常均消失; 表明治疗房性心律失常可以控制 CPVT 的发作。据此推论, 对于 CPVT 患者 ICD 植入后合并房性心律失常, 应积极治疗房性心律失常, 以避免房性心律失常所诱发的 ICD 不适当放电。目前关于治疗 CPVT 房性心律失常的临床研究较少, 理论上, 控制室性心律失常的 β 受体阻断药应该有效; 此外, 目前有研究表明, 联用氟卡尼^[19-23]能有效控制 CPVT 患者的室性心动过速, 鉴于氟卡尼在心房颤动治疗中的独特地位, 可能氟卡尼也能够较好地控制 CPVT 患者的房性心律失常。

综上所述, ICD 不适当放电原因通常为房性心律失常所诱发的快速心室率, CPVT 患者单腔 ICD 可升级为双腔 ICD, 以判别房性心动过速的发生。对于双腔 ICD 房性心动过速的不适当放电, 处理措施主要是增加心房电信号的感知敏感性, 或改变心房感知电极的极性, 增加心房电信号的感知。

2 植入式心律转复除颤器相关电风暴

ICD 相关电风暴在 ICD 治疗中属于较少见的心电现象, 但此问题在 CPVT 患者中特别突出, 这与 CPVT 的发病病理生理特点密切相关。CPVT 患者发作恶性心律失常多与运动、情绪激动等导致体内儿茶酚胺分泌水平升高有关。确诊 CPVT 的患者因有猝死风险, 因此, 患者本身担负较大的精神压力, 一旦植入 ICD 后有心律失常发作, 适当或者不适当的电击, 不论是否对原发心律失常有终止作用, 可进一步造成患者精神高度紧张, 尤其未

成年患儿由此产生“恐惧感”, 使儿茶酚胺释放增多, 反馈性加重心律失常的发生, 继而又触发 ICD 放电, 如此恶性循环, 引发电风暴, 并可能导致患者死于心源性休克或 ICD 电池耗尽^[24, 25]。2013 年, Miyake 等^[14]报道的研究中, 14 例受到放电治疗的患者中, 有 4 例(29%)发生电风暴事件, 幸运的是并无患者因此死亡。但在 2015 年 Roston 等^[16]报道的多中心注册研究中, 有 22 例(18%)患儿发生了电风暴事件, 并且其中一名患儿因此死亡。

除不适当放电可诱发 CPVT 患者 ICD 相关电风暴外, 部分正常放电也可诱发。CPVT 患者 ICD 相关电风暴的预防最主要的是严格掌握 CPVT 患者 ICD 植入的适应证, 对于“为保险起见”的 ICD 植入应禁止。其次在 ICD 植入后, 仍应强化药物治疗, 控制室性心动过速的发生, 包括: (1) β 受体阻断药使用时应滴定达最大有效剂量, 可通过反复运动试验来验证疗效; (2) β 受体阻断药控制不佳, 应加用氟卡尼, 这在最新版欧洲心脏病学会室性心动过速指南^[26]中已有体现。此外, 应特别关注 CPVT 患者服药的依从性, 大量证据表明, CPVT 病情的恶化与擅自减药或停药相关^[1, 27-29]。指南^[6, 7, 26]还指出, 如 CPVT 药物控制不佳, 可采取左心交感神经去除术(LCSD)进行补充治疗; 对于反复发作的单源性室性期前收缩诱发的室性心动过速, 可以尝试消融治疗。

3 植入式心律转复除颤器治疗效果

ICD 是 CPVT 患者治疗的最后手段, 但是一些观察性研究表明, CPVT 患者 ICD 有效放电的治疗效果并不满意。Miyake 等^[14]报道, 10 例 CPVT 患者, 75 次正常放电, 成功治疗率仅 57%, 有趣的是, 成功的均为心室颤动; 而 29 次多型性室性心动过速和 3 次双向性室性心动过速均未治疗成功。在 Roston 等^[16]的研究中观察到同样结果, 仅 55% 的 ICD 放电可终止心律失常。Roses-Noguer 等^[15]对 CPVT 患者 ICD 治疗的效果进行了更为细致的分析, 在 13 例接受 ICD 治疗的 CPVT 患者 63 次正常放电中, 仅 20 次放电有效恢复窦性心律, 其中 19 次是在心室颤动时放电; 43 次无效放电中, 39 次是针对室性心动过速(包括持续多形性室性心动过速、持续单形性室性心动过速和双向型室性心动过速)。部分患者升级 ICD 放电能量至 >31 J, 但未观察到治疗效果的提升。抗心动过速起搏

(antitachycardia pacing, ATP)是有效终止室性心动过速的方案,可避免或减少ICD放电。Roses-Noguer等^[15]对4例采用ATP治疗的CPVT患者进行了分析,26次有效ATP,其中22次(88%)针对多形性室性心动过速,3次(12%)针对单形性室性心动过速,仅3次治疗恢复窦性心律。

以上的研究表明CPVT患者ICD治疗的效果较大程度上取决于心律失常的类型,如心室颤动,ICD放电大多能有效恢复窦性;而对于CPVT各种类型的室性心动过速,无论是放电还是ATP均无法有效将室性心动过速转为窦性。CPVT发生的电生理机制为延迟后触发活动所导致的触发性心律失常,如双向性室性心动过速等,此时如放电治疗,对于触发活动的机制并未干预;如采用ATP治疗,可进一步触发或者加重延迟后除极所致的触发性心律失常,其机制为延迟后触发活动具有频率依赖性特性,起搏频率越快,诱发延迟后触发活动的可能性越大。

CPVT患者ICD植入后的程控治疗主要是针对心室颤动,而应避免触发机制相关的室性心动过速。然而临床实际操作中较为困难,特别是多型性室性心动过速与心室颤动的心室率较接近,仅仅依据心室率来判定心室颤动是不足的,一些基于心电信号的正弦波以及概率密度函数的新的算式模式来判断心室颤动的发生可能能够增加对心室颤动的判定准确性。

综上所述,ICD植入是CPVT患者的最后治疗手段,但植入后存在诸多问题,甚至是导致患者死亡的重要因素,因此,对于CPVT患者的ICD植入应严格把握适应证,植入后仍需进行最优的药物治疗,必要时行左心交感神经去除术,以减少ICD适当或不适当放电的可能性,ICD的程控应主要针对心室颤动治疗,避免对室性心动过速治疗的无效放电。

参考文献:

[1] HAYASHI M, DENJOY I, EXTRAMIANA F, et al. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia [J]. *Circulation*, 2009, 119(18): 2426-2434.

[2] LIU N, RUAN Y, PRIORI S G. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2008, 51(1): 23-30.

[3] LEENHARDT A, LUCET V, DENJOY I, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year

follow-up of 21 patients [J]. *Circulation*, 1995, 91(5): 1512-1519.

[4] PRIORI S G, NAPOLITANO C, MEMMI M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia [J]. *Circulation*, 2002, 106(1): 69-74.

[5] BAUCE B, RAMPAZZO A, BASSO C, et al. Screening for ryanodine receptor type 2 mutations in families with effort-induced polymorphic ventricular arrhythmias and sudden death: early diagnosis of asymptomatic carriers [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(2): 341-349.

[6] ZIPES D P, CANN A J, BORGGREFE M, BUXTON AE, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society [J]. *Circulation*, 2006, 114(10): e385-e484.

[7] PRIORI S G, WILDE A A, HORIE M, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013 [J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10(12): 1932-1963.

[8] EICKEN A, KOLB C, LANGE S, et al. Implantable cardioverter defibrillator (ICD) in children [J]. *Int J Cardiol*, 2006, 107(1): 30-35.

[9] BEML C I, VAN H G F, KERTESZ N J, et al. Results of a multicenter retrospective implantable cardioverter-defibrillator registry of pediatric and congenital heart disease patients [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(17): 1685-1691.

[10] COOPER J M, STEPHENSON E A, BERUL C I, et al. Implantable cardioverter defibrillator lead complications and laser extraction in children and young adults with congenital heart disease: implications for implantation and management [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003, 14(4): 344-349.

[11] EICKEN A, KOLB C, LANGE S, et al. Implantable cardioverter defibrillator (ICD) in children [J]. *Int J Cardiol*, 2006, 107(1): 30-35.

[12] BOSTWICK J M, SOLA C L. An updated review of implantable cardioverter/defibrillators, induced anxiety, and quality of life [J]. *Heart Fail Clin*, 2011, 7(1): 101-108.

[13] SEAM S F, ST AMANT J B, ZEIGLER V. Psychosocial considerations for children and young adolescents with implantable cardioverter defibrillators: an update [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2009, 32(2): S80-S82.

[14] MIYAKE C Y, WEBSTER G, CZOSEK R J, et al. Efficacy of

- implantable cardioverter defibrillators in young patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia success depends on substrate[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2013, 6(3): 579-587.
- [15] FERRAN R-N, JULIAN W E J, JONATHAN R C, et al. Outcomes of defibrillator therapy in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia[J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(1): 58-66.
- [16] ROSTON T M, VINOCUR J M, MAGINOT K R, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children: analysis of therapeutic strategies and outcomes from an international multicenter registry[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, 8(3): 633-642.
- [17] PIZZALE S, GOLLOB M H, GOW R, et al. Sudden death in a young man with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2008, 19(12): 1319-1321.
- [18] SUMITOMO N, NAKAMURA T, FUKUHARA J, et al. Clinical effectiveness of pulmonary vein isolation for arrhythmic events in a patient with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia[J]. *Heart Vessels*, 2010, 25(5): 448-452.
- [19] VAN D W C, KANNANKERIL P J, SACHER F, et al. Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(22): 2244-2254.
- [20] JACQUEMART C, OULD ABDERRAHMANE F, MASSIN M M. Effects of flecainide therapy on inappropriate shocks and arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia[J]. *Electrocardiol*, 2012, 45(6): 736-738.
- [21] KHOURY A, MARAI I, SULEIMAN M, et al. Flecainide therapy suppresses exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with CASQ2-associated catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia [J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10(11): 1671-1675.
- [22] 刘念,董建增,马长生. 钠通道阻滞剂在儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速治疗中的应用 [J]. 岭南心血管病杂志, 2013, 19(6): 657-660.
- [23] WATANABE H, CHOPRA N, LAVER D, et al. Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans[J]. *Nat Med*, 2009, 15(4): 380-383.
- [24] SY R W, GOLLOB M H, KLEIN G J, et al. Arrhythmia characterization and long-term outcomes in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia[J]. *Heart Rhythm*, 2011, 8(6): 864-871.
- [25] PALANCA V, QUESADA A, TRIGO A, et al. Arrhythmic storm induced by AICD discharge in a patient with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia[J]. *Rev Esp Cardiol*, 2006, 59(10): 1079-1080.
- [26] PRIORI S G, BLOMSTROM L C, MAZZANTI A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC)[J]. *Eur Heart J*, 2015, Aug 29. pii: ehv316. [Epub ahead of print].
- [27] SUMITOMO N, HARADA K, NAGASHIMA M, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death[J]. *Heart*, 2003, 89(1): 66-70.
- [28] CELIKER A, ERDOGAN I, KARAGOZ T, et al. Clinical experiences of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia[J]. *Cardiol Young*, 2009, 19(1): 45-52.
- [29] VAN D W C, ZWINDERMAN A H, WILDE A A. Therapeutic approach for patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia; state of the art and future developments [J]. *Europace*, 2012, 14(2): 175-183.

(收稿日期: 2015-09-28)