

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2014.02.010

瑞舒伐他汀对双腔起搏器患者心房高频事件的影响

张晨晨^{1,2} 孙晓斐² 丛培玲² 魏子秀²(¹ 济南大学山东省医学科学院医学与生命科学学院, 山东 济南 250200; ² 济宁医学院附属济宁市第一人民医院, 山东 济宁 272011)

摘要 目的观察瑞舒伐他汀对病态窦房结综合征(sick sinus syndrome, SSS)合并阵发性心房颤动(atrial fibrillation, PAF)双腔起搏器(dual chamber pacemaker, DDD)术后心房高频事件(atrial high-frequency events, AHREs)的影响。**方法** 选择具有DDD植入术指征的SSS合并PAF成功行DDD植入术患者65例,随机分为观察组(34例)、对照组(31例),两组术后均服用美托洛尔缓释片(23.75mg 早1次)、观察组加用瑞舒伐他汀(10mg, 晚1次)。随访观察12个月,比较观察组与对照组患者服药1a后心房、心室起搏特点、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)差异性及心房高频事件(包括发作次数、发作持续时间)发生情况。**结果** 治疗12个月后,观察组与对照组心房起搏、心室起搏比例无显著差异,而观察组CRP值较对照组显著降低,且差异具有统计学意义。比较两组起搏器程控时记录到的心房高频事件,观察组心房高频事件较对照组明显减少($P < 0.05$),差异具有统计学意义。**结论** 瑞舒伐他汀可以抑制病态窦房结综合征伴阵发性房颤患者双腔起搏术后心房重构、炎症反应,进而减少心房高频事件的发生。

关键词 瑞舒伐他汀;双腔起搏器;C反应蛋白

中图分类号: R541.7 **文献标识码**: A **文章编号**: 1000-9760(2014)04-106-03

Effect of rosuvastatin on reducing paroxysmal atrial fibrillation after dual-chamber-pacemaker implantation

ZHANG Chen Chen, SUN Xiao-fei, CONG Pei-ling, et al

(School of Medicine and Life Sciences, University of Jinan-Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250200, China)

Abstract: Objective To evaluate the effect of rosuvastatin on reducing paroxysmal atrial fibrillation after dual-chamber-pacemaker implantation in patients who sicked sinus syndrome(SSS)and paroxysmal atrial fibrillation. **Methods** Sixty-five patients with SSS who was suffering from PAF following dual-chamber-pacemaker implantation were randomly divided into the treatment group and the control group. On the basis of the treatment of original diseases, the control group were given metoprolol, while the treatment group were administrated with rosuvastatin, 10mg served everyday, as well as metoprolol. After twelve months follow-up and observation, CRP, AP%, VP%, the PAF times and AF duration(AHREs)were observed. **Results** CRP, PAF times and AF persistence time(AHREs)recorded by the pacemaker. The effective power of AF treatment in the treatment group were lower than those in the control group($P < 0.05$), and in the treatment goup they were decreased significantly. **Conclusion** Rosuvastation can effectively inhibit the occurrence of PAF after dual-chamber-pacemaker implantation in patients with SSS who were suffered with PAF by inhibiting atrial remodeling and Inflammatory reaction.

Key words: Atrial fibrillation; Sick sinus syndrome; Dual-chamber pacing; rosuvastation

Smit^[1]发现,他汀类药物通过调节血脂代谢及改善心肌缺血、抗炎和抗氧化作用、抑制心肌细胞变性和纤维化,从而抑制心肌重构,最终可以减少房颤的发生。本文旨在明确瑞舒伐他汀对双腔起搏器(dual chamber pacemaker, DDD)术后阵发性

心房颤动(paroxysmal atrial fibrillation, PAF)的影响及预后。

1 对象及方法

1.1 研究对象

入选标准:选择符合起搏器治疗指证的接受行 DDD 治疗的患者,患者均为病态窦房结综合征(sick sinus syndrome,SSS)伴 PAF,行心脏 B 超未见血栓、心房、心室结构物明显增大,未服用他汀类药物,且无他汀药物过敏,既往无冠心病、风心病、瓣膜病、肺心病等器质性心脏病。排除标准:严重高血压、高血脂、严重肝、肾疾病者,他汀类、 β -受体阻滞剂过敏者,急性心肌炎、急性心力衰竭、心功能不全等急性疾病者。

选择 2011 年 5 月至 2012 年 11 月济宁市第一人民医院心脏中心符合入选标准无排除标准的患者 65 例,所选 DDD 型号均为 Medtronic Kappa700、Adapt 或 EnPulse 系列,均可以记录 AHR-Es,按照随机分为对照组与观察组,其中对照组 31 例,观察组 34 例。均完善相关辅助检查:CRP 检测、血脂、电解质、肝、肾功能、心脏 B 超、胸片、动态心电图、起搏器程控。两组间性别、年龄、血脂、左房内径、心房高频事件、CRP 等比较无显著差异($P \geq 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者服药前一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄 (岁)	男/女 (n)	体重 (kg)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	CRP (mg/L)	LAD (mm)	EF (%)
观察组	34	56.81 $\pm$ 3.92	19/15	70.25 $\pm$ 9.81	120.25 $\pm$ 10.84	89.42 $\pm$ 7.86	1.58 $\pm$ 0.51	5.08 $\pm$ 0.72	4.79 $\pm$ 1.49	38.67 $\pm$ 4.72	63.84 $\pm$ 3.27
对照组	31	55.63 $\pm$ 2.24	15/16	70.17 $\pm$ 7.85	115.32 $\pm$ 11.95	88.57 $\pm$ 9.28	1.61 $\pm$ 0.46	5.11 $\pm$ 0.69	4.81 $\pm$ 1.42	38.61 $\pm$ 4.45	63.23 $\pm$ 2.89
χ^2/t		1.47	0.37*	0.04	1.74	0.40	0.25	0.17	0.06	0.05	0.79
P		0.15	0.55	0.97	0.09	0.69	0.80	0.86	0.96	0.96	0.43

注: TG 甘油三酯, TC 总胆固醇, LAD 左房内径, EF 左心室射血分数; * 为 χ^2 值

1.2 方法

两组 DDD 术后坚持服用美托洛尔缓释片(每片 47.5mg, 每日早 1 片)1a, 观察组 DDD 术后坚持服用瑞舒伐他汀(每片 10mg 每日下午 1 片), 观察组 1 例因出现肝功能异常终止试验, 64 例持续至研究终点。

1.2.1 观察指标 随访观察并记录观察组与对照组服药后 1a 时行起搏器程控记录到的 AHREs(包括发作次数, 持续时间), 如有必要行 ECG 或动态心电图、心脏 B 超作为证据。监测两组心房起搏比例(AP%)、心室起搏比例(VP%)。观察两组 CRP 情况。

1.2.2 起搏器植入及程控方法、指标 统一型号 DDD 起搏器电极分别右心耳、右心室流出道间隔部, 感知电极设为双极, 起搏电极设为单极。所有患者均行起搏器参数程控, 打开自动模式转换(AMS)及自动房室间期搜索功能(auto AV search), 心房感知灵敏度为 0.5mV, 均定义 AHR-Es 为最小频率 175~180 次/min 的连续 3 个心动周期以上的房性事件, 自动记录 AHREs、AP%、VP%指标。

1.3 统计学方法

应用 SPSS18.0 软件进行数据处理。

2 结果

2.1 观察组与对照组起搏比例比较

两组 AP%、VP% 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 两组间起搏比例比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AP%	VP%
观察组	33	60.71 $\pm$ 9.82	17.35 $\pm$ 4.52
对照组	31	60.68 $\pm$ 9.89	17.42 $\pm$ 4.33
t		0.01	0.06
P		0.79	0.95

2.2 观察组及对照组 CRP 比较

比较两组治疗前无统计学意义, 治疗后 CRP 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组 CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$, mg/L)

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
观察组	33	4.81 $\pm$ 1.42	3.31 $\pm$ 1.19	4.65	<0.01
对照组	31	4.79 $\pm$ 1.49	4.68 $\pm$ 1.52	0.29	0.77
t		0.06	4.03	—	—
P		0.96	<0.01	—	—

2.3 观察组与对照组疗效比较

根据起搏器程控仪记录数据, 直接统计服药 1 年后观察组与对照组 AHREs(包括发作次数及发作持续时间), 经过对数据进行统计学处理, 差异均具有统计学意义($P < 0.01$), 见表 4。

表4 两组间疗效比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ARHEs 次数	ARHEs 持续时间
观察组	33	75 $\pm$ 13.2	8.23 $\pm$ 1.56
对照组	31	96 $\pm$ 12.6	13.88 $\pm$ 2.17
<i>t</i>		6.51	12.08
<i>P</i>		<0.01	<0.01

3 讨论

DDD 植入术虽然保证了房室顺序收缩,但其使心房内压增加、内径增大,进一步增加心房高频事件的产生,最常见及危害最大的是阵发性心房颤动,是患者 DDD 术后频繁就医的主要原因。

国内外多项临床试验证实房颤与炎症密切相关,有资料^[2]显示他汀类药物可能通过改变心脏离子通道与载体、抗炎作用、抗氧化作用、抑制内皮细胞和单核细胞上的主要组织相容性复合物、延缓心肌组织和电重构、改善自主神经功能等环节减少缺血事件发生、改善心肌细胞局部生存环境、提高心肌细胞电稳定性,从而实现抗房颤、维持窦性节律作用^[3]。

本文结果表明两组 AP%、VP% 无统计学意义,排除心房、心室起搏对心房高频事件的影响。观察组及对照组 CRP 演变特点进行比较,进一步推测并证实了他汀类药物减少 PAF 发作与抑制炎症反应有关,Crandall MA 等^[4]研究也证实这一点。

瑞舒伐他汀对心房颤动防治作用的循证医学证据逐渐增多,临床试验及基础研究均显示瑞舒伐他汀可以应用于降脂之外的其他许多疾病领域并取得良好临床效果。研究表明冠状动脉旁路移植术(冠脉搭桥)术前使用一定剂量的他汀类药物可有效减少冠状动脉搭桥手术术后房颤的发生^[5-6],他汀类药物对伴有高血压、冠心病、心功能不全的阵发性心房颤动均有良好的维持窦性节律的作用^[7-8]。本文发现观察组 ARHEs 明显减少,ARHEs 包括 PAF 外的频发房性早搏、短阵房性心动过速等。但其与 PAF 相关性良好,可用于临床研究 PAF^[9],该研究表明他汀类药物对 DDD 术后 PAF 起到一定防治作用。

总之,在临床工作中可以使用瑞舒伐他汀治疗心房颤动的上游治疗措施^[10],本文观察了瑞舒伐

他汀防治 DDD 术后 PAF 发生的机制及作用效果,为临床治疗房颤提供了新思路,但还需要大规模前瞻性、双盲、随机设计的多中心临床试验和深入的基础研究进一步探讨 DDD 术后房颤、他汀二者的关系,以期对 SSS 并 PAF 患者起搏器植入术后 PAF,甚至临床其他类型心房颤动进行更好的防治。

参考文献:

- [1] Smit MD, Van Gelder IC. Upstream therapy of atrial fibrillation[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2009, 7(7): 763-778.
- [2] Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. For the incremental decrease in end points through aggressive lipid lowering (IDEAL) study group. high-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2005(294): 2437-2445.
- [3] Tsioufis C, Syrseloudis D, Hatzizianni A, et al. Relationships of CRP and P wave dispersion with atrial fibrillation in hypertensive subjects[J]. Am J Hypertens, 2010, 23(2): 202-207.
- [4] Crandall MA, Horne BD, Day JD, et al. Atrial fibrillation and CHADS2 risk factors are associated with highly sensitive C-reactive protein incrementally and independently[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2009, 32(5): 648-652.
- [5] Gillis AM, Morck M, Exner DV, et al. Beneficial effects of statin therapy for prevention of atrial fibrillation following DDDR pacemaker implantation[J]. Eur Heart J, 2008, 29(15): 1873-1880.
- [6] Ucar HI, Tok M, Atalar E, et al. Predictive significance of plasma levels of interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein in atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery[J]. Heart Surg Forum, 2007, 10(2): E131-E135.
- [7] Aronson D, Boulos M, Suleiman A, et al. Relation of C-reactive protein and new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 2007, 100(5): 753-757.
- [8] Targonski R, Salczynska D, Sadowski J, et al. Relationship between inflammatory markers and clinical patterns of atrial fibrillation in patients with congestive heart failure[J]. Cardiol Pol, 2008, 66(7): 729-736.
- [9] 魏子秀, 张梅, 孙晓斐, 等. 阿托伐他汀对血脂正常的病窦综合征患者心房颤动复发的影响[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2011, 25(2): 130-132.
- [10] 庄端蓉. 他汀类药物作为心房颤动上游治疗的研究状况[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2012, 26(5): 441-443.

(收稿日期 2014-02-15)