

本文引用: 董晓萍, 马娟, 邓紫薇, 等. β 受体阻滞剂治疗心力衰竭合并心房颤动的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(2): 171-174.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-02-0171-04

· 文献综述 ·

β 受体阻滞剂治疗心力衰竭合并心房颤动的研究进展

董晓萍, 马娟, 邓紫薇, 陈兴勇

(昆明市第一人民医院心血管内科, 云南省昆明市 650000)

[关键词] β 受体阻滞剂; 心力衰竭; 心房颤动; 布新洛尔; 卡维地洛

[摘要] 近年来有研究表明 β 受体阻滞剂在心力衰竭合并窦性心律或房颤中的临床获益有所不同, 然而目前仍缺乏大规模确切的临床证据。本文主要阐述 β 受体阻滞剂治疗心力衰竭合并心房颤动的作用机制以及不同 β 受体阻滞剂治疗此类疾病的主要临床研究进展。

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

Advances in beta-blockers in patients with heart failure and atrial fibrillation

DONG Xiaoping, MA Juan, DENG Ziwei, CHEN Xingyong

(Department of Cardiology, First People's Hospital, Kunming, Yunnan 650000, China)

[KEY WORDS] β -blockers; heart failure; atrial fibrillation; bucindolol; carvedilol

[ABSTRACT] Clinical benefits of β -blockers in heart failure have been shown to vary in sinus rhythm and atrial fibrillation in recent years. However, there is no clear evidence on a large scale. This review mainly expounds the action mechanism of β -blockers for heart failure combined with atrial fibrillation and the main clinical research progress of different β -blockers for such diseases.

心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 在心力衰竭 (heart failure, HF) 中很常见, HF 中合并 AF 的患者约占 30% ~ 40%^[1], 合并 AF 的 HF 患者比合并窦性心律的 HF 患者死亡率更高, HF 和 AF 的病理生理学和危险因素紧密相关, HF 既是 AF 的原因也是结果, 两者相互作用, 两种疾病共存时患者预后较差, 因此, 针对 HF 合并 AF 患者寻找有效的治疗方法至关重要^[2-3]。 β 受体阻滞剂是治疗 HF 的基石, 许多大型随机对照试验显示在 HF 中使用 β 受体阻滞剂其发病率和死亡率显著降低^[4], 然而大部分临床试验评估 β 受体阻滞剂在 HF 患者中的作用并没有区分心律^[5]。本文重点阐述不同 β 受体阻滞剂治疗 HF 合并 AF 患者的疗效以及研究进展。从 β 受体阻滞剂治疗 HF 合并 AF 的作用机制, β 受体阻滞剂对 HF 合并 AF 患者预后的影响, 卡维地洛、布新洛尔、美托洛尔在 HF 合并 AF 患者中的应用, β 受体阻滞剂与肾动脉交感神经消融术联合治疗 HF

合并 AF 等几个方面阐述 β 受体阻滞剂治疗 HF 合并 AF 的研究进展, 为临床治疗提供参考。

1 β 受体阻滞剂治疗 HF 合并 AF 的作用

在 HF 中, 交感神经兴奋性增强及肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 的激活引起水钠潴留, 从而导致心脏的充盈压力及后负荷增加, 进而引起左心房扩大及心肌纤维化, 进一步导致心脏传导系统异常^[6], 同时, 血管紧张素 II 也可直接引起心房纤维化及心脏传导系统异常, 共同促进 AF 的发生和发展^[7]。而 AF 时心房收缩异常导致左心室充盈减少, 从而引起心输出量减少, 心输出量最多可降低 25%, 且 AF 中快速而不规则的心室率甚至会导致 AF 心肌病的发生, 因此, AF 患者恢复窦性心律能快速改善心脏血流动力学变化^[8]。HF 合并 AF 患者往往年龄更大且持续

[收稿日期] 2021-01-19

[修回日期] 2021-07-18

[基金项目] 云南省科技厅-昆明医科大学联合专项项目 [2017FE467(-0990)]

[作者简介] 董晓萍, 硕士研究生, 研究方向为心血管内科, E-mail 为 1434995493@qq.com。通信作者马娟, 主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事心血管内科及冠心病介入治疗, E-mail 为 majuan212@yeah.net。

时间更长,血液中的肾上腺素水平更高^[9],当 HF 伴发 AF 或 AF 伴发 HF 时,交感神经的激活也显著增加,相同剂量的 β 受体阻滞剂可能无法有效阻止或切断两种疾病的恶性循环^[10]。在合并窦性心律的患者中, β 受体阻滞剂通过作用于窦房结而发挥减慢心率的作用,而在合并 AF 的患者中, β 受体阻滞剂作用于房室结^[11]。HF 合并 AF 时需要相对较高的心室率才能维持心输出量,心室率 <70 次/分可能与预后较差有关^[12]。有研究显示人心肌中布新洛尔、卡维地洛和美托洛尔存在不同的内在活性,布新洛尔和卡维地洛与 β_1 和 β_2 肾上腺素受体非选择性结合,并受鸟嘌呤核苷酸调节,而美托洛尔对 β_1 受体的选择性是 β_2 受体的 35 倍,并且不受鸟嘌呤核苷酸调节,美托洛尔是一种反向激动剂,主要稳定 β -肾上腺素能受体的非活性构象,起负性肌力作用,心肌收缩力可能会降低 15%,而卡维地洛和布新洛尔可增强心肌收缩力,这可能解释了不同的 β 受体阻滞剂在 HF 合并 AF 患者中疗效不同的原因^[13]。

2 β 受体阻滞剂对 HF 合并 AF 患者预后的影响

目前研究 β 受体阻滞剂在 HF 合并 AF 患者中疗效的相关研究较少,一系列的随机对照试验及荟萃分析报告了 β 受体阻滞剂在 HF 合并 AF 患者中的疗效,但结果有所不同。Rienstra 等^[11] 的荟萃分析显示 β 受体阻滞剂治疗 HF 合并 AF 的患者与 β 受体阻滞剂治疗 HF 合并窦性心律的患者效果不同。另外有研究发现在 HF 合并 AF 的患者中,心率与死亡率无关,并且 β 受体阻滞剂不能延长其生存期^[14]。基于以上发现,只有 HF 或只有 AF 的患者可以接受 β 受体阻滞剂治疗,而当发展为两者并存时,无需继续使用 β 受体阻滞剂。另一项研究表明,使用 β 受体阻滞剂治疗射血分数降低的 HF (heart failure with reduced fraction, HFrEF) 合并房颤的患者,在 60 天与 1 年的随访中,出院时是否使用 β 受体阻滞剂与临床结局无关,而与再住院率相关^[15]。上述发现可能对临床医生在 HF 合并 AF 患者中的治疗敲响了警钟,因为大多数 HF 合并 AF 的患者正在使用 β 受体阻滞剂治疗。而在 AF 治疗指南中,仍然建议使用 β 受体阻滞剂控制心率以减少 AF 相关的症状^[16]。在 HF 治疗指南中, β 受体阻滞剂仍是控制 HF 合并 AF 患者心室率的一线药物,指南建议 HFrEF 合并 AF 患者心室率可能控制在 60 ~ 100 次/分之间^[17]。在合适的心室率范围内,与地高

辛相比, β 受体阻滞剂的应用是安全的,没有必要在此类合并冠心病、高血压的患者中撤回这些药物^[18]。在未出现 AF 的 HF 患者,与伊伐布雷定可能会增加 AF 的发生率相比, β 受体阻滞剂治疗 HF 可以在一定程度上减少 AF 的发生^[19],应进一步根据心率分层评估 β 受体阻滞剂对 HF 合并 AF 患者死亡率的影响^[20]。以上大部分研究使用的 β 受体阻滞剂为选择性的,并未区分不同 β 受体阻滞剂对 HF 合并 AF 患者的疗效,有必要进一步研究不同 β 受体阻滞剂对 HF 合并 AF 患者预后的影响。

3 不同 β 受体阻滞剂在 HF 合并 AF 患者中的应用

3.1 卡维地洛在 HF 合并 AF 患者中的应用

卡维地洛是第三代 β 受体阻滞剂,卡维地洛 α_1 受体的血管舒张作用可降低心脏后负荷,部分抵消 β 阻滞剂的负性肌力作用,因此非选择性 β 受体阻滞剂不会显著降低心输出量^[21]。Khand 等^[22] 研究显示地高辛和卡维地洛组合可减轻 HF 合并 AF 患者的症状,改善心室功能,并比单独使用地高辛效果更好。在犬 AF 模型中,卡维地洛抑制了 AF 的诱导因素及在心房中具有抗氧化及清除自由基的作用,从而在 AF 患者中起重要作用^[23]。有研究在慢性 HF 合并 AF 的患者中持续使用卡维地洛,研究的所有参数包括左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、症状评分、NYHA 分级、心室率控制均得到了持续改善,而 B 型脑钠肽 (B-type natriuretic peptide, BNP) 无明显变化^[24]。

3.2 布新洛尔在 HF 合并 AF 患者中的应用

布新洛尔是第三代非选择性 β 受体阻滞剂,具有对 β_1 和 β_2 受体的非选择性拮抗作用及 α_1 受体的血管舒张作用,该药物以吡啶为原料合成,它是一种中等亲脂性化合物,普遍在肝脏代谢,布新洛尔口服的生物利用度约为 30%,血浆半衰期为 4 ~ 12 h,血清药物浓度受肝功能、CYP2D6 诱导剂或抑制剂的影响^[25]。去甲肾上腺素水平与 HF 及 AF 的发生发展有关,而布新洛尔的独特之处在于能够显著降低血液中的去甲肾上腺素水平^[26]。研究布新洛尔的药代动力学显示布新洛尔治疗是安全的,不良反应与其他 β 受体阻滞剂相似。与卡维地洛不同,布新洛尔仅是轻度的血管舒张剂,是治疗 HF 合并 AF 患者最有希望的药物^[27]。已证明布新洛尔通过调节活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生及氧化应激来预防心脏肥大及细胞凋亡,从而改善右心室的收缩功能及左心室的收缩和舒张功

能^[28]。药物遗传学分析显示,使用布新洛尔治疗不同 HF 合并 AF 基因型患者, β_1 肾上腺素受体(β_1 -adrenergic receptor, ADRB1)基因型为 Arg389Arg 的患者中新发 AF 减少 74%,而 ADRB1 基因型为 Arg389Gly 的患者中新发 AF 没有减少^[29]。与 Arg389Gly 基因型的患者相比,Arg389Arg 基因型具有更强的信号传导能力,该基因型编码的 ADRB1 对去甲肾上腺素的亲和力是 Arg389Gly 的 100 倍,布新洛尔具有反向拮抗作用,这为临床上布新洛尔治疗 ADRB1 基因型为 Arg389Arg 的 HF 合并 AF 患者的治疗提供了临床思路^[30]。GENETIC-AF 试验中,纳入了 267 例 ADRB1 基因型为 Arg389Arg 的 HFrEF 伴有 AF 的患者,以基因型为靶向治疗的患者中,布新洛尔预防 AF 复发优于美托洛尔,还发现 HF 和 AF 诊断的先后与布新洛尔疗效之间存在一定的相关性^[31]。目前正在研究的多中心 PRECISION-AF III 期试验,将患者的基因型和表型结合起来,进一步研究布新洛尔在 HF 合并 AF 的临床疗效^[32]。布新洛尔可以显著降低血液中去甲肾上腺素水平,避免布新洛尔应用于 NYHA 分级 IV 级的患者中^[33]。基因型影响 AF 的治疗效果,并有助于研发新的治疗方法^[34]。随着对布新洛尔的药代动力学和药效学及基因谱的分析和了解,布新洛尔在 HF 合并 AF 患者中的治疗是安全、有效和经济的。

3.3 美托洛尔在 HF 合并 AF 患者中的应用

对于充血性 HF 和左心功能不全的患者,由于其负性肌力作用,通常避免使用 β 受体阻滞剂。对于 AF 合并左心室射血分数保留的急性 HF 患者,可以静脉使用美托洛尔,控制患者心室率^[35-36]。一项 Meta 分析通过比较研究琥珀酸美托洛尔及不同 β 受体阻滞剂分别在 HF 及 AF 中的疗效,发现琥珀酸美托洛尔可以预防 AF 和降低 HF 的死亡率和发病率^[37]。尽管使用美托洛尔治疗 HF 具有广泛的临床经验,但与其他 β 受体阻滞剂相比,美托洛尔治疗 HF 合并 AF 仍缺乏具有说服力的临床证据。

4 β 受体阻滞剂与肾动脉交感神经消融术联合治疗 HF 合并 AF

射频消融术(radiofrequency, RFCA)的成功率在 29% ~ 61% 之间,当 RFCA 治疗无效或患者不能耐受 RFCA 时, β 受体阻滞剂与肾动脉交感神经消融术(cather-based sympathetic denervation, RDN)联合治疗可能是 HF 合并 AF 患者的替代治疗策略^[38]。当 HF 合并 AF 或 AF 引起 HF 时,交感神经的激活明显增强,肾交感神经活性也显著增强^[39],此时可

以联合 RDN 治疗增强 β 受体阻滞剂的作用^[40]。Yamada 等^[41]研究发现,RDN 术后家兔的心脏交感神经活动以及儿茶酚胺和醛固酮的浓度明显降低,更重要的是,RDN 还可以抑制心房纤维化以及缩短心房的有效不应期。在 HF 合并 AF 的患者中,切断两种疾病的恶性循环是首要的治疗原则,RDN 是一种可以将去甲肾上腺素含量降到更低水平的新方法,并且可以增强 β 受体阻滞剂的作用,在无法行 RFCA 治疗时 RDN 联合 β 受体阻滞剂可能成为有效的治疗策略。

5 总结

非选择性 β 受体阻滞剂卡维地洛及布新洛尔在 HF 合并 AF 患者中的疗效可能优于美托洛尔,其中布新洛尔在 ADRB1 基因型为 Arg389Arg 的 HF 患者中可有效预防 AF 的发生。尽管 AF 的治疗已经取得了巨大的进步,但指导 HF 合并 AF 患者的治疗仍然存在很多不确定因素,这两种常见的心血管疾病同时存在时如何治疗仍然是巨大的挑战。需要更多有力的临床试验来阐明 HF 合并 AF 患者的最佳心率控制目标和最佳药物治疗方案。

[参考文献]

- [1] LEONG-SIT P, TANG A. Atrial fibrillation and heart failure; a bad combination[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2015, 30(2): 161-167.
- [2] BAHER A, MARROUCHE N F. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure; time to implement ablation control[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2019, 21(2): 10.
- [3] DE WITH R R, RIENSTRA M, CRIJNS H, et al. Determinants of sinus rhythm maintenance in patients with early-persistent atrial fibrillation and heart failure[J]. *Clin Res Cardiol*, 2020, 109(6): 787-789.
- [4] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure; a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(16): e147-e239.
- [5] PICCINI J P, ALLEN L A. Heart failure complicated by atrial fibrillation; don't bury the beta-blockers just yet[J]. *JACC Heart Fail*, 2017, 5(2): 107-109.
- [6] ABBASI M H, MAAN A, HEIST E K. The care of patients with atrial fibrillation and heart failure[J]. *Crit Pathw Cardiol*, 2021, 20(2): 93-99.
- [7] KOTECHA D, PICCINI J P. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(46): 3250-3257.
- [8] ARIYARATNAM J P, LAU D H, SANDERS P, et al. Atrial fibrillation and heart failure: epidemiology, pathophysiology, prognosis, and management[J]. *Card Electrophysiol Clin*, 2021, 13(1): 47-62.
- [9] ROSA G M, MELIOTA G, BRUNELLI C A. Pharmacokinetic drug

- evaluation of bucindolol for the treatment of atrial fibrillation in heart failure patients [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2017, 13(4): 473-481.
- [10] LONG D, XIAO Y, DONG B, et al. Being cast into the shade of β blockers for concomitant heart failure and atrial fibrillation [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 188: 35.
- [11] RIENSTRA M, DAMMAN K, MULDER B, et al. Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation: a Meta-analysis [J]. *JACC Heart Fail*, 2013, 1(1): 21-28.
- [12] MAREEV Y, CLELAND J G. Should β -blockers be used in patients with heart failure and atrial fibrillation [J]. *Clin Ther*, 2015, 37(10): 2215-2224.
- [13] MAACK C, CREMERS B, FLESCHE M, et al. Different intrinsic activities of bucindolol, carvedilol and metoprolol in human failing myocardium [J]. *Br J Pharmacol*, 2000, 130(5): 1131-1139.
- [14] MARROUCHE N F, BRACHMANN J. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(5): 492.
- [15] AHN M S, YOO B S, SON J W, et al. Beta-blocker therapy at discharge in patients with acute heart failure and atrial fibrillation [J]. *J Korean Med Sci*, 2020, 35(33): e278.
- [16] CAMM A J, KIRCHHOF P, LIP G Y, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Europace*, 2010, 12(10): 1360-1420.
- [17] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(27): 2129-2200.
- [18] SU V Y, CHANG Y S, HU Y W, et al. Carvedilol, bisoprolol, and metoprolol use in patients with coexistent heart failure and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(5): e2427.
- [19] KOTECHA D, HOLMES J, KRUM H, et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data Meta-analysis [J]. *Lancet*, 2014, 384(9961): 2235-2243.
- [20] XU T, HUANG Y, ZHOU H, et al. β -blockers and risk of all-cause mortality in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation-a Meta-analysis [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019, 19(1): 135.
- [21] BRISTOW M R, RODEN R L, LOWES B D, et al. The role of third-generation beta-blocking agents in chronic heart failure [J]. *Clin Cardiol*, 1998, 21(12 Suppl 1): I3-I13.
- [22] KHAND A U, RANKIN A C, MARTIN W, et al. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(11): 1944-1951.
- [23] KISHIHARA J, NIWANO S, NIWANO H, et al. Effect of carvedilol on atrial remodeling in canine model of atrial fibrillation [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2014, 4(1): 28-35.
- [24] KHAND A U, CHEW P G, DOUGLAS H, et al. The effect of carvedilol on B-type natriuretic peptide and cardiac function in patients with heart failure and persistent atrial fibrillation [J]. *Cardiology*, 2015, 130(3): 153-158.
- [25] BRISTOW M R. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure [J]. *Circulation*, 2000, 101(5): 558-569.
- [26] COHN J N, LEVINE T B, OLIVARI M T, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure [J]. *N Engl J Med*, 1984, 311(13): 819-823.
- [27] ROSA G M, MELIOTA G, BRUNELLI C A. Pharmacokinetic drug evaluation of bucindolol for the treatment of atrial fibrillation in heart failure patients [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2017, 13(4): 473-481.
- [28] DE LIMA-SEOLIN B G, NEMEC-BAKK A, FORSYTH H, et al. Bucindolol modulates cardiac remodeling by attenuating oxidative stress in H9c2 cardiac cells exposed to norepinephrine [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 6325424.
- [29] ALEONG R G, SAUER W H, DAVIS G, et al. Prevention of atrial fibrillation by bucindolol is dependent on the beta 389 Arg/Gly adrenergic receptor polymorphism [J]. *JACC Heart Fail*, 2013, 1(4): 338-344.
- [30] O'CONNOR C M, FIUZAT M, CARSON P E, et al. Combinatorial pharmacogenetic interactions of bucindolol and β_1 , α_2C adrenergic receptor polymorphisms [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e44324.
- [31] PICCINI J P, ABRAHAM W T, DUFTON C, et al. Bucindolol for the maintenance of sinus rhythm in a genotype-defined HF population: the GENETIC-AF trial [J]. *JACC Heart Fail*, 2019, 7(7): 586-598.
- [32] SHAH P, METRA M. GENETIC-AF: digging deeper into genotype-phenotype and heart failure-atrial fibrillation interactions [J]. *JACC Heart Fail*, 2019, 7(7): 599-601.
- [33] ALKHATIB N, SWEITZER N K, LEE C S, et al. Ex ante economic evaluation of Arg389 genetically targeted treatment with bucindolol versus empirical treatment with carvedilol in NYHA III/IV heart failure [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2021, 21(2): 205-217.
- [34] 申宇娟, 冯炎青, 边云飞. 心房颤动的基因学研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(8): 856-860.
- [35] PRYSTOWSKY E N, PADANILAM B J, FOGEL R I. Treatment of atrial fibrillation [J]. *JAMA*, 2015, 314(3): 278-288.
- [36] 叶显华, 袁洪, 凌峰, 等. 静脉应用地尔硫卓和美托洛尔治疗老年心功能衰竭伴心房颤动快速心室率的疗效和安全性比较 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007, 15(3): 224-226.
- [37] VINERANU D, SPINAR J, PATHAK A, et al. Role of metoprolol succinate in the treatment of heart failure and atrial fibrillation: a systematic review [J]. *Am J Ther*, 2020, 27(2): e183-e193.
- [38] YAMADA S, LO L W, CHEN S. Reply to letter to the editor: "A potential and lionhearted soldier for atrial fibrillation accompanied with heart failure: renal denervation" [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 243: 282.
- [39] CARNAGARIN R, KIUCHI M G, GOH G, et al. Role of the sympathetic nervous system in cardiometabolic control: implications for targeted multiorgan neuromodulation approaches [J]. *J Hypertens*, 2021, 39(8): 1478-1489.
- [40] LONG D, XIAO Y, DONG B, et al. Being cast into the shade of β blockers for concomitant heart failure and atrial fibrillation [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 188: 35.
- [41] YAMADA S, LO L W, CHOU Y H, et al. Renal denervation regulates the atrial arrhythmogenic substrates through reverse structural remodeling in heart failure rabbit model [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 235: 105-113.