

心室性心律不整之治療策略爭議：藥物和醫療器材之比較

Treatment of Ventricular Arrhythmia: Drug vs. Device

陳文鍾

台大醫學院及台大醫院 內科／急診醫學科

摘要

由於實證醫學(evidence-based medicine)的快速進展，有關心室性心律不整治療策略爭議，已撥開迷霧而取得輪廓逐漸清晰的答案。治療心室性心律不整之首要目標，在於減少心律不整所導致之死亡，因此應以臨床研究追蹤中之心律不整導致死亡率或心因性死亡率為首要比較標的。其次要目標，則可依心律不整發作次數、因心律不整或心臟病住院機率等作為比較標的。

對於致命性心室性心律不整之治療，目前研究成果支持心內除顫器治療優先於藥物治療。但對於致命可能較低之心室性心律不整或病人無法接受心內除顫器者，藥物治療仍為相當不錯選擇。目前藥物治療趨向於優先使用交感神經乙型阻斷劑、第 III 類抗心律不整藥物如 amiodarone 或 sotalol，而較不支持第 I 類抗心律不整藥物之使用。利用心電生理檢查導引來選擇抗心律不整藥物，已漸漸不受支持。適當選擇病人，亦可成功使用高幅頻電氣燒灼術來減少心室頻脈發作。藥物治療和醫療器材治療並非互相排斥，大多術時候反而是相輔相成，有助臨床醫師治療病人。適當了解各種治療方式之特性並巧妙加以運用來治療心室性心律不整，醫師目前除了可以改善病人生活品質外，並可以成功降低病人死亡率。

一、前言：

由於實證醫學(evidence-based medicine)的快速進展，醫學界利用大型、隨機取樣之長期臨床試驗，逐漸對許多爭議性的題目，撥開迷霧而取得輪廓逐漸清晰的答案。有關心室性心律不整治療策略爭議之釐清，就是其中一個鮮明的例子。治療心室性心律不整之首要目標，在於減少心律不整所導致之死亡，因此應以臨床研究追蹤中之心律不整導致死亡率或心因性死亡率為首要比較標的，或以病人之總死亡率為觀察比較標的。其次要目標，則可依心律不整發作次數、因心律不整或心臟病住院機率等作為比較標的。傳統上，臨床醫師習以抗心律不整藥物來治療病人，但自從CAST研究發現：使用 encainide, flecainide 或 moricizine 治療心肌梗塞後併發心室性心律不整病人，雖然其心室性心律不整可獲得有效抑制，但治療組之死亡率卻遠較控制組為高^(1,2)；醫師治療心室性心律不整之態度即大幅改變。一方面醫師對於使用藥物治療心室性心律不整之態度較趨保守；另一方面醫師改依病人是否可延長生命作為首要標的，而不再以減少心律不整發作為治療之代理目標(surrogate)。除此之外，醫師基於「不傷害病人之原則優先」的信條，對於隨後之抗心律不整藥物使用，皆要求有實證醫學基礎之臨床試驗支持。在醫療器材治療方面，心內除顫器(implantable cardioverter-defibrillator)於 1980 年代問世，在個案觀察中，其確實可有效制止心室頻脈/顫動而減少病人心因性猝死^(3,4)，但其是否較諸藥物治療為佳，亦頗有爭議之處⁽⁵⁾。近年來，這些爭議已有一些大型研究，嘗試釐清上述爭議之真正風貌。有關心室性心律不整之大型研究及其簡稱，如表一所述。

二、心室性心律不整之治療策略：藥物和心內除顫器之比較

心室性心律不整所導致死亡，大多肇因於心室頻脈/心室顫動發

作。有關臨床上曾發生持續性心室頻脈或心室顫動者，目前已有三個大型研究直接比較藥物治療和心室除顫器治療之長期追蹤效果⁽⁶⁻⁸⁾。在 AVID 研究中，針對 1016 位病人，其中 45% 有心室顫動病史，55% 有心室頻脈合併左心室功能不良(左心室射出分率少於 40%)且發作時有昏厥或近乎昏厥合併血壓下降、胸悶者，隨機分配接受心內除顫器治療或藥物治療(大多為 amiodarone 或 sotalol)。經過平均追蹤 18.2 個月，心內除顫器組其治療成果較佳，其追蹤三年平均存活率為 75.4% 而藥物治療組為 64.1%；亦即相對總死亡率下降 31%。在 AVID 研究之細分組分析中，研究者發現：在左心室射出分率大於 0.35 者，其治療效果心內除顫器和藥物類似，在左心室射出分率小於 0.35 者，心內除顫器則似乎明顯優於藥物治療⁽⁹⁾。於另一後續觀察，AVID 研究者發現使用交感神經乙型阻斷劑(β -blocker)對於未接受其他治療者，可延長其存活，惟對已接受 amiodarone 或心內除顫器者則治療效果不明顯⁽¹⁰⁾。在 CIDS 研究中，作者對心室顫動或持續性心室頻脈病患 659 位，隨機分配接受心內除顫器(n=328)。或 amiodarone (n=331)。經平均追蹤三年後，研究者發現：其總死亡率心內除顫器組為每年 8.3%；amiodarone 組為 10.2%，心內除顫器組相對死亡風險下降 20% (P=0.142)。心律不整所導致死亡率，前者為每年 3.0%，後者為 4.5%，心內除顫器組相對死亡風險下降 33% (P=0.094)。作者研究結論認為心內除顫器可能比 amiodarone 更能減少病人之心律不整死亡率及總死亡率，惟其差異仍未達統計意義⁽⁷⁾。在 CASH 研究中，作者對心跳停止經成功救活者，共計 346 位病人隨機取樣分為 4 組，一為心內除顫器組，其餘 3 組分別使用抗心律不整藥物如 amiodarone，propafenone 或 metoprolol。Propafenone 組 58 位於 1992 年因其相對總死亡率較心內除顫器組高 61% 而提早停止研究，其餘 288 位則繼續接受研究。於平均追蹤 57 個

月後，作者發現心內除顫器組總死亡率為 36.4%；藥物治療組 (amiodarone 和 metoprolol 組合併計算) 為 44.4%，其相對死亡風險心內除顫器組較藥物治療組減少 23% (未達統計意義)，惟相對心因性猝死風險減少 61% (P=0.005)。作者研究亦發現：心內除顫器之優越效果於追蹤前五年中較顯著⁽⁸⁾。由 AVID、CIDS、CASH 三個大型研究可知，其研究結果皆支持對心室顫動或持續性心室頻脈病人，心內除顫器應為較優先選擇⁽¹¹⁾。

對於未曾有心室顫動或持續性心室頻脈病史，惟臨床上有高度懷疑其可能發生致命性心室頻脈/心室顫動之病人，其治療策略宜如何採行，亦有二個大型研究論述及，分別討論如下。在 MADIT 研究中，作者發現對左心室射出分率小於 35% 之冠心病病人，若其具備無症狀之非持續性心室頻脈，且於心電生理檢查中可誘發第 I 類抗心律不整藥物所無法抑制之心室頻脈/心室顫動者，則心內除顫器可較藥物有效減少 54% 之相對總死亡風險⁽¹²⁾。於 MUSTT 研究中，作者發現 2202 位冠心病且左室功能不良者 (左心室射出分率 \leq 40%) 且臨床上可見非持續性心室頻脈者，若心電生理檢查可誘發持續性心室頻脈 (767 位，35%)，則其接受治療者預後較無治療者為佳，其五年心因性猝死率分別為 18% 和 32% (P=0.043)，而其總死亡率分別為 38% 和 48% (P=0.06)。此研究結果顯示，前述病人仍須接受治療。於細分組分析中，研究者發現：此類病人抗心律不整藥物療效不彰，其死亡率和控制組類似，而治療組死亡率減少原因，多歸功於使用心內除顫器功效。MUSTT 研究亦發現上述病人若心電生理檢查無法誘發持續性心室頻脈者，仍有 15% 於臨床追蹤五年中，發生持續性心室頻脈⁽¹³⁾。前述二研究支持冠心病病人合併左心室功能不良者，若臨床上有非持續性心室頻脈，且可於心電生理檢查中誘發持續性心室頻脈/心室顫動者，若

藥物無法成功抑制其可誘發性，則病人須接受心內除顫器治療。縱使病人可用藥物抑制其心室頻脈可誘發性，其藥物治療效果仍然不彰。若前述病人無法誘發持續性心室頻脈，則其預後較好，惟其長期追蹤中仍有相當不少的病人可見持續性心室頻脈發作。對於此類病人如何治療？治療是否可改變其臨床病程？目前仍缺乏堅實臨床研究指引，故迄今仍無定論。

三、預防性心內除顫器是否可有效減少死亡？

於 CABG-Patch 研究中，作者對 900 位冠心病且左心室功能不良者(左心室射出分率 ≤ 0.35)，若臨床上其信號均位性心電圖(signal-averaged ECG)檢查不正常，則於冠狀動脈繞道手術後，例行植入心內除顫器。經平均 32 個月追蹤研究，發現心內除顫器組和控制組無顯著差異⁽¹⁴⁾。其可能原因為冠狀動脈繞道手術可有效減少心肌缺血負荷(ischemic burden)而減少心室頻脈/心室顫動的發作，或不正常之信號均位性心電圖雖可顯示後電位(late potential)而暗示心室頻脈受質(substrate)存在，但其臨床相關可靠性仍不足。本研究結果不支持於前述情況置入預防性心內除顫器。但 MADTI 研究，對冠心病且左心室功能不良病人，若臨床上可見非持續性心室頻脈，且可誘發藥物所無法抑制之持續性心室顫動，則支持預防性置入心內除顫器策略可以有效減少病人死亡，另 MUSTT 研究傾向支持前述論點⁽¹³⁾。

四、藥物在治療心室性心律不整所扮演之角色

於前述之 CAST 研究和 IMPACT 研究⁽¹⁵⁾中使用 mexiletine 皆發現隨機使用第 I 類抗心律不整藥物治療心室性心律不整，雖可減少症狀發作頻率，惟皆可能增加心肌梗塞後合併心室性心律不整病人死亡率。因此目前學界對第 I 類藥物之使用於前述狀況，皆採取反對態度。

交感神經乙型阻斷劑由於在心肌梗塞後病人或心臟衰竭病人，皆可有效降低猝死率及總死亡率^(16,17)，因此對這類病人合併心室性心律不整者，被認為應是優先選擇用藥。於另一大型研究分析中，亦指出交感神經乙型阻斷劑和 amiodarone 合併使用，有較 amiodarone 單獨使用更優越的治療效果⁽¹⁸⁾。第 III 類抗心律不整藥物之研究結果顯示：在 SWORD 研究中，對 1549 位具心肌梗塞病史且左心室功能不良導致輕度或中度心臟衰竭病人使用 d-sotalol 或安慰劑，發現使用 d-sotalol 組其死亡率遠較安慰劑高⁽¹⁹⁾。在 ESVEM 研究中，研究者對 486 位心室頻脈/心室顫動病人進行隨機取樣研究，研究者發現使用心電生理檢查或 24 小時心電圖檢查做導引來選擇抗心律不整藥物；二種方法所得臨床結果類似。在依據心電生理檢查導引組中，sotalol 被預期認定有效機會為 35%，高於其他 6 種第 I 類藥物(包括 imipramine, mexiletine, pimenol, procainamide, propafenone, flecainide)，其預期認定有效機會為 16% ($p < 0.001$)；24 小時心電圖導引組則未發現前述現象。於追蹤第四年後，心律不整死亡率，sotalol 組為 16%，而第 I 類藥物組為 27% ($p = 0.04$)⁽²⁰⁾。此結果顯示 sotalol 之預期認定有效機會及長期臨床追蹤皆可能優於第 I 類抗心律不整藥物。有關 amiodarone 的使用則有較多大型研究論及。在 CASCADE 研究中發現：amiodarone 較諸第 I 類抗心律不整藥物有較佳的成果可減少心因性發作(其定義為心因性死亡、心室顫動或昏厥須接受心內除顫電擊治療者)，其四年追蹤結果心因性發作風險分別為 34% 和 48% ($p = 0.007$)⁽²¹⁾。在 BASIS 研究中，對心肌梗塞後病人使用 amiodarone 其長期死亡率低於安慰劑或第 I 類抗心律不整藥物⁽²²⁾。在 CAMIAT 研究中，對心肌梗塞合併心室性心律不整病人投予 amiodarone，和安慰劑相較可有效減少 48% 心律不整相對致死風險 ($p = 0.016$) 及 18% 相對總死亡風險(未達統計意義)⁽²³⁾。在心臟衰竭病人

投予 amiodarone 或安慰劑，CHF-STST 研究顯示可抑制心室性心律不整但對心因性猝死率無顯著影響(安慰劑組=18%，amiodarone 組=15%)；但 GESICA 研究中則發現相對總死亡風險下降 28% (p=0.024)，相對猝死風險下降 22%(未達統計意義)^(24,25)。簡要言之，目前對心室性心律不整之治療傾向不贊同第 I 類抗心律不整藥物而較贊同使用第 III 類抗心律不整藥物如 amiodarone 或 sotalol；惟仍須仔細選擇病例及注意其可能藥物副作用。交感神經乙型阻斷劑若無禁忌症，一般是贊同優先使用或和 amiodarone 合併使用。另一趨勢為不支持耗費許多時間及醫療資源利用心電生理檢查導引做藥物選擇，而較傾向嘗試性(empirically)使用 amiodarone 或 sotalol 來治療心室性心律不整。

五、合併使用藥物及醫療器材治療心室性心律不整

對於致命性心室性心律不整，雖然心內除顫器治療成果優於藥物治療；惟兩者之間並非互相排斥，反而可能相輔相成可更有助於醫師治療病人⁽²⁶⁻²⁷⁾。在接受心內除顫器病人，若心室頻脈/心室顫動發作頻率過高，病人經常接受電擊，不只影響病人生活品質，且可能導致電池提早用罄。適當合併使用抗心律不整藥物，可減少心室頻脈/心室顫動發作頻率，防止上心室快跳產生，也可能降低心室頻脈速度而減少病人昏厥發作或有利於使用抗快速心跳激搏(antitachycardia pacing)。但是合併藥物使用須注意藥物副作用及其可能發生心律不整誘發作用(proarrhythmic effect)、升高去顫閾值(defibrillation threshold)、增加病人需要抗心搏過緩激搏(antibradycardia pacing)等不良作用。另一相當有幫助醫療器材治療方式為高幅頻經導管電氣燒灼術(radiofrequency catheter ablation)。在適當選擇病例，若能成功施行上述技術可有效減少心室頻脈發生而減少藥物或心內除顫器使用⁽²⁸⁾。

六、結語

對於致命性心室性心律不整之治療，目前研究成果支持心內除顫器治療優先於藥物治療。但對於致命可能較低之心室性心律不整或病人無法接受心內除顫器者，藥物治療仍為相當不錯選擇。目前藥物治療趨向於優先使用交感神經乙型阻斷劑、第 III 類抗心律不整藥物如 amiodarone 或 sotalol，而較不支持第 I 類抗心律不整藥物之使用。適當選擇病人，亦可成功使用高幅頻電氣燒灼術來減少心室頻脈發作。藥物治療和醫療器材治療並非互相排斥，大多術時候反而是相輔相成，有助臨床醫師治療病人。適當了解各種治療方式之特性並巧妙加以運用來治療心室性心律不整，醫師目前掌握之工具除了可以減少病人症狀、改善病人生活品質外，並可以成功降低病人死亡率而延長病人寶貴之生命。

表一：大型心室性心律不整研究之全名及其簡稱對照表

簡 稱	全 名
CAST	Cardiac Arrhythmia Suppression Trial
AVID	Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillator Study
CIDS	Canadian Implantable Defibrillator Study
CASH	The Cardiac Arrest Study Hamburg
MADIT	Multicenter Autonomic Defibrillator Implantation Trial
CABG-Patch	Coronary Artery Bypass Graft-Patch Trial
MUSTT	Multicenter Unsustained Tachycardia Trial
IMPACT	International Mexiletine and Placebo Antiarrhythmic Coronary Trial
ESVEM	Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring Trial
CASCADE	Cardiac Arrest in Seattle: Conventional versus Amiodarone Drug Evaluation
SWORD	Survival with Oral d-Sotalol Trial
BASIS	Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival
CAMIAT	Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial
GESICA	Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiac en Argentina
CHF-STAT	Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure

References:

1. The CAST Investigators. Preliminary Report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. (Special report). *N Engl J Med* 1989; 321:406-12.
2. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327:227-33.
3. Winkle RA, Mead RH, Ruder MA, et al. Long-term outcome with the automatic implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:1353-61.
4. Saksena S, for the PCD Investigators. Clinical outcome of patients with malignant ventricular tachyarrhythmias and multiprogrammable cardioverter-defibrillator implanted with or without thoracotomy: an international multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1521-30.
5. Zipes DP. Are implantable cardioverter-defibrillators better than conventional antiarrhythmic drugs for survivors of cardiac arrest? *Circulation* 1995; 91:2115-17.
6. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337:1576-83.
7. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al: Canadian implantable defibrillator study (CIDS): A randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101:1297-302.
8. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, et al: Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 2000; 102:748-54.
9. Domanski MJ, Sakseena S, Epstein AE, et al: Relative effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator and antiarrhythmic drugs in patients with varying degrees of left ventricular dysfunction who have survived malignant ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1090-95.
10. Exner DV, Reiffel JA, Epstein AE, et al: Beta-blocker use and survival in patients with ventricular fibrillation or symptomatic ventricular tachycardia: The antiarrhythmics versus implantable Defibrillators (AVID) Trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:325-33.
11. Bocker D, Breithardt G. Evaluating AVID, CASH, CIDS, CABG-Patch and MADIT: Are they concordant? *J Intervent Cardiac Electrophysiol* 2000; 4:103-08
12. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular

- arrhythmias. *N Engl J Med* 1996; 335:1933-40.
13. Klein HU, Reek S. The MUSTT study: Evaluating, testing and treatment. *J Interv Cardiac Electrophysio* 2000;4:45-50.
 14. Bigger JT, for the coronary artery bypass graft (CABG) patch trial investigators. Prophylactic use of implanted cardiac debibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass grafting. *N Engl J Med* 1997; 337:1569-1575.
 15. Impact Research Group. International mexiletine and placebo antiarrhythmic coronary trial: I. Report on arrhythmia and other findings. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4:1148-63.
 16. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988; 60:2088-93.
 17. Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe heart failure. *Circulation* 1995;92:1499-506.
 18. Boutitie F, Boissel JP, Connolly SJ, et al. Amiodarone interaction with β -blockers: Analysis of the merged EMIAT (European myocardial infarct amiodarone trial) and CAMIAT (Canadian amiodarone myocardial infarction trial) databases. *Circulation* 1999;99:2268-75.
 19. Waldo AL, Camm AJ, de Ruyter J, et al. Effect of d-Sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. *Lancet* 1996;348:7-12.
 20. Mason JW for the Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring Investigators. A Comparison of seven antiarrhythmia drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1993;329:452-58.
 21. The CASCADE Investigators. Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest (the CASCADE study). *Am J Cardiol* 1993;72:280-87.
 22. Burkart F, Pfisterer M, Kiowski W, et al. Effect of antiarrhythmic therapy on mortality in survivors of myocardial infarction with asymptomatic complex ventricular arrhythmias: Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival (BASIS). *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:1711-18
 23. Carins JA, Connolly SJ, Roberts R, et al. Randomized trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarizations: CAMIAT. *Lancet* 1997; 349:675-82
 24. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1995; 333: 77-82.

25. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, et al. Randomized trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994; 344:493-98.
26. Marchlinski FE, Zado ES, Deely MP, et al. Concomitant device and drug therapy: Current trends, potential benefits, and adverse interactions. *Am J Cardiol* 1999; 84:69R-75R
27. Santini M, Pandozi C and Ricci R. Combining antiarrhythmic drug and implantable devices therapy: Benefits and outcome. *J Intervent Cardiac Electrophysiol* 2000; 4: 65-68
28. Calkins H, Bigger JT, Ackerman SJ, et al. Cost-effectiveness of catheter ablation in patients with ventricular tachycardia. *Circulation* 2000;101: 280-88