

# 小電鍍鈣離子依賴型鉀離子通道與心房顫動

(新光吳火獅紀念醫院) 蔡適吉／李世煌／駱惠銘 醫師

## 前言

早期小電鍍鈣離子依賴型鉀離子通道 (Small-conductance calcium-activated potassium channel, SK) 的研究主要集中在中樞以及週邊神經系統的基礎研究。SK 通道的作用主要是在神經細胞的動作電位 (action potential) 後，讓神經細胞發生超極化後電位 (afterhyperpolarization)，避免神經細胞在短時間不斷的產生動作電位<sup>1</sup>。過去，SK 通道並不認為是心臟重要的離子通道。但是近來年，一些研究發現 SK 通道存在於老鼠、兔子和人類的心臟細胞<sup>2-5</sup>。SK 通道可分成三種子型：SK1, SK2 和 SK3<sup>6</sup>。與心室相較下，SK2 較多分佈於心臟的心房細胞<sup>2</sup>。此外，SK1 也被報告主要表現於老鼠的心房細胞<sup>2-3</sup>。SK 通道於心房的作用仍不明確，但是一些研究都發現 SK 通道和房竇結<sup>7</sup>、心室結<sup>8</sup>、心房的再極化以及心房顫動有關<sup>4,5,9</sup>。

## 小電鍍鈣離子依賴型鉀離子通道與心房顫動

在 Diness JG 等人<sup>9</sup>的研究中，使用三種不同的 SK 通道抑制劑 UCL1684, N-(pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-yl)thiazol-2-amine(ICA), 和 NS8593 來測試抑制 SK 通道是否可以抗心房

顫動。

所使用的心房顫動物實驗模型是從天竺鼠 (guinea pig)、老鼠 (rat) 以及兔子 (rabbit) 分離出來並施於灌注的心臟，以乙醯膽鹼 (Acetylcholine) 和電刺激來誘發心房顫動。使用乙醯膽鹼的目的是縮短心房的有效不反應期 (atrial effective refractory period)，作為誘發以及維持心房顫動的介質 (substrate)。心房有效不反應期一旦縮短，再以電刺激來誘發持續的心房顫動。在這樣的一個實驗模型中，可以測試各種藥物是否可以終止或是預防心房顫動。

隨著灌注 NS8593 濃度的增加，天竺鼠心房的有效不反應期也跟著延長，但是心電圖的 QT 期卻不改變。這表示 SK 通道的抑制效果可以有選擇性，而且主要是以心房的心肌細胞為主。在使用 NS8593 後，心房組織有效不反應期的延長，並預防以乙醯膽鹼 (Acetylcholine, Ach) 和電刺激來誘發心房顫動。抗心律不整藥物除了可以預防心房顫動的發生，若也可以轉化心房顫動成為正常心律也是很重要的。因此，此研究亦探討透過 SK 通道的抑制是否可以終止心房顫動並將之轉化成正常的心律。結果發現，在持續心房顫動的天竺鼠心房中灌注 NS8593 可以終止心房

顫動，並轉化成正常心律，而且無法再誘發心房顫動的發生。更重要的是在去掉 NS8593 藥效後，心房顫動又可以重新再被誘發。其他兩種 SK 通道的抑制劑，UCL1684 以及 ICA，和 NS8593 一樣有同樣的效果。

為了確定抑制 SK 通道在天竺鼠心房模型中預防以及終止心房顫動的效果，Diness JG 等人也在兔子和老鼠的心臟測試以上這三種 SK 通道的抑制劑。結果發現這三種 SK 通道抑制劑同樣可以在這兩種心臟模型中預防以及終止心房顫動的活動。

### 臨床應用

臨床上，治療心房心律不整的抗心律不整藥物都有可能誘發致命性的心室心律不整。因此發展一種可以選擇性抗心房心律不整，且不影響心室電生理活動的藥物是很重要且急迫的。過去幾年的研究發現，在和心室相較下，SK 通道主要存在於心房的心肌細胞<sup>2,3</sup>。這在臨床研究上，開啓了研發新類型的抗心律不整藥物的可能。透過抑制 SK 通道，進而選擇性的預防或終止心房顫動，而不影響心室的電生理反應<sup>4,9</sup>。

### 結論

在與心室相較下，SK 通道較多存在於心房心肌細胞。使用藥物來抑制 SK 通道可以在不影響 QT 期的情況下，延長心房的有效不反應期。透過心房有效不反應期的延長，具有預防或終止心房顫動的效果。此外，也

希望透過更多對 SK 通道的研究，可以更瞭解心房顫動的病生理機轉，和其預防以及處置。

### 參加文獻

1. Bond CT, Maylie J, Adelman JP. Small-conductance calcium-activated potassium channels. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;868:370-378
2. Xu Y, Tuteja D, Zhang Z, Xu D, Zhang Y, Rodriguez J, Nie L, Tuxson HR, Young JN, Glatter KA, Vazquez AE, Yamoah EN, Chiamvimonvat N. Molecular identification and functional roles of a  $Ca^{2+}$ -activated  $K^{+}$  channel in human and mouse hearts. *J. Biol. Chem.* 2003;278:49085-49094
3. Tuteja D, Xu D, Timofeyev V, Lu L, Sharma D, Zhang Z, Xu Y, Nie L, Vazquez AE, Young JN, Glatter KA, Chiamvimonvat N. Differential expression of small-conductance  $Ca^{2+}$ -activated  $K^{+}$  channels sk1, sk2, and sk3 in mouse atrial and ventricular myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289:H2714-2723
4. Ozgen N, Dun W, Sosunov EA, Anyukhovskiy EP, Hirose M, Duffy HS, Boyden PA, Rosen MR. Early electrical remodeling in rabbit pulmonary vein results from trafficking of intracellular sk2 channels to membrane sites. *Cardiovasc. Res.* 2007;75:758-769
5. Li N, Timofeyev V, Tuteja D, Xu D, Lu L, Zhang Q, Zhang Z, Singapuri A, Albert TR, Rajagopal AV, Bond CT, Periasamy M, Adelman J,

- Chiamvimonvat N. Ablation of a  $Ca^{2+}$ -activated  $K^+$  channel (sk2 channel) results in action potential prolongation in atrial myocytes and atrial fibrillation. *J. Physiol.* 2009;587:1087-1100
6. Pedarzani P, Stocker M. Molecular and cellular basis of small--and intermediate-conductance, calcium-activated potassium channel function in the brain. *Cell Mol Life Sci.* 2008;65:3196-3217
7. Chua SK, Maruyama M, Joung B, Han S, Shinohara T, Shen MJ, Kumar A, Fishbein MC, Lin SF, Chen PS. Roles of Small Conductance  $Ca$  Activated  $K$  Channel in Overdrive Suppression of the Sinoatrial Node. *Heart rhythm.* 2010;7(5): S196-257
8. Zhang Q, Timofeyev V, Lu L, Li N, Singapuri A, Long MK, Bond CT, Adelman JP, Chiamvimonvat N. Functional roles of a  $Ca^{2+}$ -activated  $K^+$  channel in atrioventricular nodes. *Circ Res.* 2008;102:465-471
9. Diness JG, Sorensen US, Nissen JD, Al-Shahib B, Jespersen T, Grunnet M, Hansen RS. Inhibition of small-conductance  $Ca^{2+}$ -activated  $K^+$  channels terminates and protects against atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3:380-390



## 心房顫動處置的最新進展

(新光吳火獅紀念醫院) 蔡適吉／李世煌／駱惠銘 醫師

### 前言

心房顫動 (atrial fibrillation, Af) 是臨床上最常見的心律不整。根據一篇針對台灣地區住院病患的調查資料顯示，從 1997 年至 2002 年住院病患中，新診斷的心房顫動從 1997 年每十萬人有 91 人，到 2002 年時，每十萬人已有 150 人在出院時有心房顫動的新診斷<sup>1</sup>。心房顫動雖無立即的生命危險，但是心房顫動病患容易導致嚴重心血管併發症，其所造成的風險不容小覷。近年來心房顫動的治療已經有許多的進展，臨床上必需考量病患的整體狀況，以專業的醫療知識提供最佳的治療方式。本文回顧 2010 年九月份歐洲心臟學會最新修訂心房顫動治療準則<sup>2</sup>，就其中新增的部份稍作整理，以做為臨床治療的參考。

### 心房顫動的處置

心房顫動的處置目標著重於減少病患的症狀以及避免心房顫動相關的不良影響及併發症。因此，心房顫動主要的治療原則包括預防血栓的形成、心率的控制，以及其他心臟疾病的治療。部份病患在心率的控制後，常需要額外的同步電擊、抗心律不整藥物、或電氣燒灼術維持其正常心律來緩解症狀。

### 一、預防血栓的形成

心房顫動的病患最重要的治療是使用抗凝血藥物來預防血栓的形成，避免心血管的栓塞等併發症。在心房顫動的病患中，血管栓塞機率的評估最常用的就是 CHADS<sub>2</sub> score 的評分方式。CHADS<sub>2</sub> score 的評分項目包括心臟衰竭、高血壓、糖尿病、年齡大於七十五歲 (各 1 分)，以及過去曾經發生腦中風或血管栓塞 (2 分)。CHADS<sub>2</sub> score 大於等於 2 分者，除非有禁忌症，否則應長期口服抗凝血藥物治療。新版歐洲心臟學會心房顫動治療準則針對 CHADS<sub>2</sub> score 0 或 1 分者，建議採用更精確的 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score，來評估病患是否需要使用抗凝血藥物的治療。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 包括心臟衰竭、高血壓、年齡大於等於 75 歲 (2 分)、糖尿病、腦中風病史 (2 分)、各類血管疾病 (包括心肌梗塞、週邊血管疾病以及主動脈斑塊) 以及年齡介於 65 至 74 歲的女性。若 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 大於等於 2 分者建議口服抗凝血藥物，1 分者使用抗血小板或是抗凝血藥物，而 0 分者則使用抗血小板藥物或不治療。(圖 1)

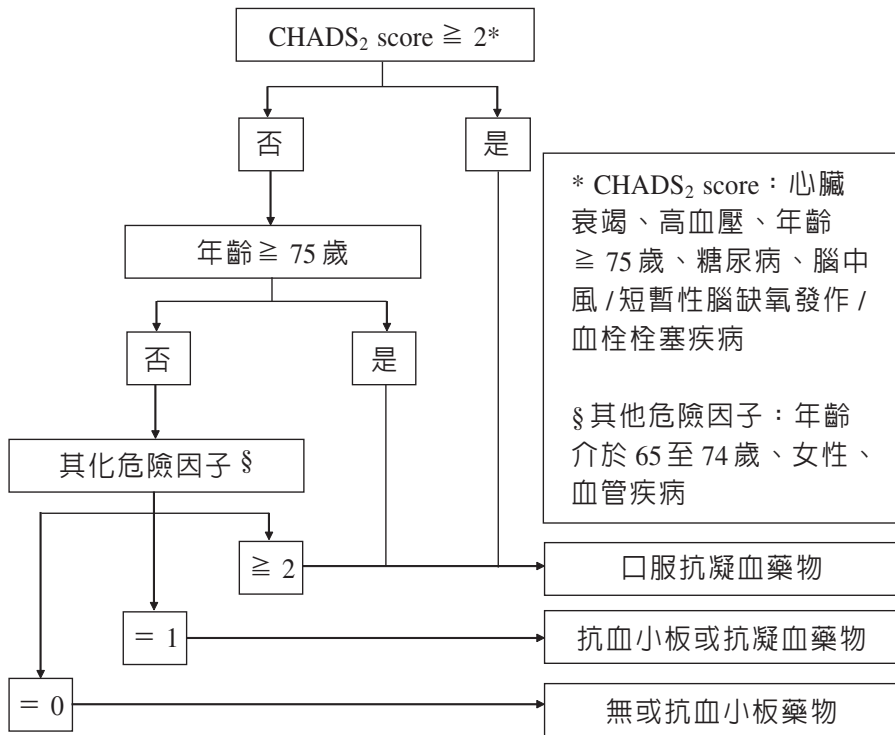


圖 1：心房顫動病患使用抗血栓藥物流程圖（截自 2010 年歐洲心臟學會心房顫動治療準則<sup>2)</sup>

## 二、心率控制

新版歐洲心臟學會心房顫動治療準則對心房顫動的心率控制並無太大的異動（圖 2）。

## 三、心律控制

近年來 dronedarone 的問世，提供心房顫動的病患一個新的治療選擇。Dronedarone 藉由多管道機轉調節心跳的節律及速率，可降低心房顫動的首次復發<sup>3,4</sup>。Hohnloser SH 等人的研究發現在與對照組相較下，dronedarone 在心房顫動的病患，可以減少因

心血管事件的住院率（cardiovascular hospitalization），以及降低心血管事件發生率及死亡率<sup>5</sup>。但是 Dronedarone 並不減少任何原因造成的死亡（all-cause mortality）。根據 DIONYSOS 研究顯示，dronedarone 維持正常竇性脈的能力較 amiodarone 差，但是有較少甲狀腺、神經、以及皮膚等方面的副作用<sup>6</sup>。因此，新版歐洲心臟學會心房顫動處置的指引已建議 dronedarone 為第一線的抗心律不整藥物，而 amiodarone 被改置於第二線使用。但是心臟衰竭 NYHA III/IV 或急性心臟衰竭的病患不適合使用 dronedarone<sup>7</sup>（圖 3）。

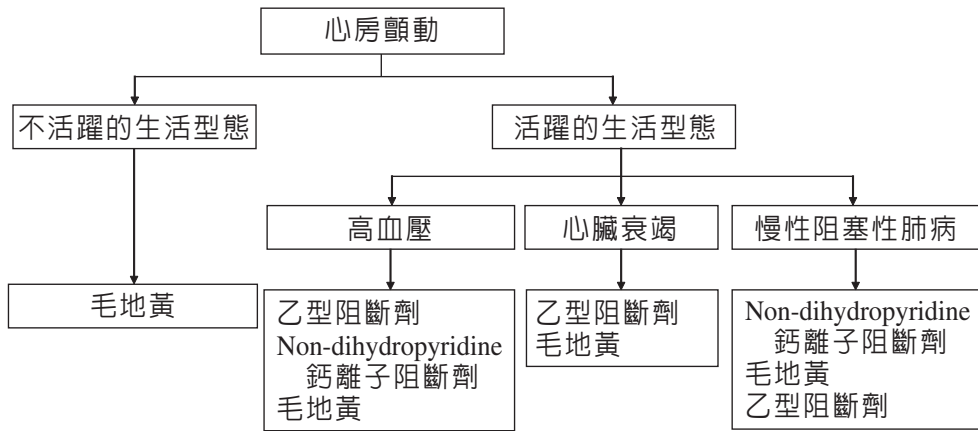


圖 2：心房顫動心率控制的藥物選擇。(摘自 2010 年歐洲心臟學會心房顫動治療準則<sup>2)</sup>)

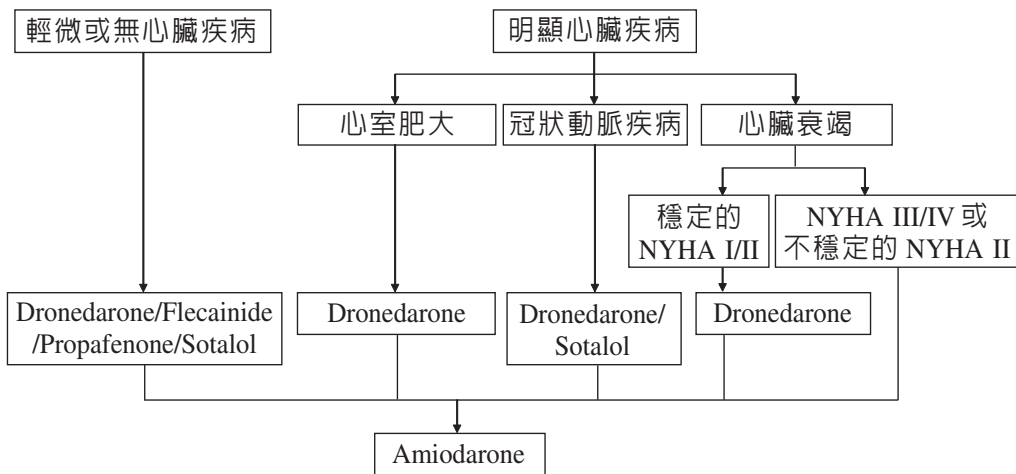


圖 3：心房顫動心律控制的藥物選擇。(摘自 2010 年歐洲心臟學會心房顫動治療準則<sup>2)</sup>)

#### 四、心房顫動的電氣燒灼術

近年來，電氣燒灼術發展迅速。目前左心房電氣燒灼術亦廣泛應用在心房顫動的病患身上。一般而言，在經過適當的心律和心

率治療控制後病患若持續有症狀才考慮使用電氣燒灼術。目前證據強度最強的是陣發性或持續性心房顫動若經心律控制失敗後持續有症狀的病患，可以使用電氣燒灼術。

## 五、心房顫動的初級以及次級預防

新版歐洲心臟學會心房顫動處置的指引建議在高血壓、心臟衰竭或是心臟手術後病患使用 upstream therapy 來預防或減緩心肌的重塑 (remodeling)，以預防新的心房顫動 (初級預防) 和避免進入永久性心房顫動 (次級預防)。但是這部份的臨床證據強度目前只有 IIa 或 IIb。新版的指引建議在心臟衰竭，高血壓併左心室肥大的病患應使用 ACEi 或 ARB，以及冠狀動脈繞道手術的病患應使用 statin 來預防新的心房顫動發生 (證據強度 IIa)。此外，ACEi 或 ARB 亦被建議使用在反覆發生心房顫動 (recurrent Af) 的病患；其他心臟疾病若應使用 ACEi 或 ARB 則應使用這些藥物來預防陣發性或持續性心房顫動的再發 (證據強度 IIb)。

## 結論

心房顫動的處置著重於預防血栓的形成，再者是心率以及心律的控制。新版歐洲心臟學會心房顫動的處置指引建議使用更精確的 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 來評估病患是否應長期服用抗凝血藥物。此外，新版的指引推薦在所有心房顫動的病患，除了心臟衰竭 NYHA III/IV 或是不穩定的 NYHA II 病患，可以使用 dronedarone 作為第一線心律控制的藥物。Amiodarone 則被改置於第二線節律控制的藥物。

## 參考文獻

1. Lee CH, Liu PY, Tsai LM, Tsai WC, Ho MT, Chen JH, Lin LJ. Characteristics of hospitalized patients with atrial fibrillation in taiwan: A nationwide observation. *Am J Med.* 2007;120: 819 e811-817
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The task force for the management of atrial fibrillation of the european society of cardiology (esc). *Eur Heart J.* 2010; 31:2369-2429
3. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med.* 2007; 357:987-999
4. Davy JM, Herold M, Hoglund C, Timmermans A, Alings A, Radzik D, Van Kempen L. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: The efficacy and safety of dronedarone for the control of ventricular rate during atrial fibrillation (erato) study. *Am Heart J.* 2008;156:527 e521-529
5. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin

- C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;360:668-678
6. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: The dionysos study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21:597-605
7. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358:2678-2687

