

2015 致心律失常性右室心肌病/发

育不良的治疗: 国际小组共识

July 27, 2015 European Heart Journal

介绍

ARVC/D 是一种遗传性心肌病, 主要影响右心室并易导致心律失常及心源性猝死。

在过去的 30 年里为了阐明其发病机理、基因及临床表现已经进行了相当数量的研究。国际工作组分别在 1994 年, 2010 年提出了指南, 作为 ARVC/D 基于心电图、心律失常、形态学、组织病理学及临床遗传学等方面的标准诊断。

随着对其心律失常结果、风险因素及挽救生命干预治疗的认识不断增加, 使得对 ARVC/D 患者的临床管理能够得到及时的定位, 并寄予希望。目前的国际工作组共识是对近期有关 ARVC/D 危险分成数据及治疗方法 (药物性或非药物性) 的全面概述, 那些数据及治疗方法常对心血管专家和其它从业人员, 尤其不常参加 ARVC/D 管理的人员构成挑战。

由于患病率相对低, 且缺乏对照研究, 在缺乏精确证据情况下此文档应被视为临床实践指南。推荐是基于已有的数据, 包括非随机观察研究和会议讨论小组成员共识。当改善预后治疗参数的进展存在争议时, 管理决定需个体化。

特定管理决策的推荐和证据级别根据预定的标准尺度分类 (概述于表 1、2)。因为不能得到随机研究, 大多数针对 ARVC/D 治疗的共识推荐的数据源于后续的注册研究或专家建议 (level of evidence B or C)。

本共识文档写作小组的成员均提供了可能带来利益冲突关系的公开声明。

Table 1 Classes of recommendations

Classes of recommendations	Definition	Suggested wording to use
Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended/is indicated
Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
Class IIa	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.	Should be considered
Class IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.	May be considered
Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended

危险分层

ARVC/D 患者的自然病史主要取决于其心室电活动的不稳定性, 可导致心律失常性心源性猝死 (SCD), 大多数发生在年轻人和运动员。在进展期疾病中, 右室心肌病进展和左室损害导致右室或双心室心衰。已获得的预后研究是基于对一小股患者相对短的随访观察后所得 (表 3)。估计全因死亡率在不同研究中存在差别, 从 Nava 等平均随访 8.5 年的系列研究年死亡率为 0.08% 到 Lemola 等平均随访 4.6 年的系列研究年死亡率为 3.6%。

ARVC/D 的不良预后一开始被一些报告高估, 那些报告出自一些三级转诊中心, 涉及的病人处于高危状态或有严重的临床表现需要特殊的治疗干预, 如导管消融或 ICD 治疗。而社区患者群和临床筛查出的家族性 ARVC/D 组的报告结果要低得多, 年均死亡率 < 1%。这些后来的数据为 ARVC/D 患者的自然病程提供了更平衡的观点, 这当中可能存在无症状性或引起相对轻的功能障碍发病而无需必要的治疗干预。ARVC/D 中 SCD 的机制为持续性 VT 或 VF 导致的心脏骤停, 此可作为既往无症状年轻人的首发表现。

从 ARVC/D 系列尸检及临床观察研究所得的数据为不良事件和死亡提供了一定数量的临床预测。表 3 报道了一些临床变量, 作为对不良预后的单独预测, 包括恶性心律失常事件 (如 SCD, 室颤导致的心脏骤停, 适当的 ICD 干预, 或 ICD 治疗快速室速/室颤), 至少一个发表的多变量分析中发现有非心源性猝死或需心脏移植。经历过持续性室速或室颤的患者处于危及生命心律失常的最高风险中。在一些研究, 但非所有的研究中认为, 无法解释

的晕厥与增加的心律失常风险相关。值得注意的是,无法解释的晕厥被定义为意识丧失,包括:1、发生在无室性心律失常记录患者,和/或环境导致的血管张力或心率反射性改变,如排尿,排便,咳嗽或其它相似情况;2、在经过详细的针对心脏或心外原因进行临床评估后仍无法解释的晕厥。

提示不良事件的其它独立危险因素包括 24h 监测到非持续性室速,右室或左室扩大/功能不全,或双心室,男性,复合和二基因型杂合性桥粒基因突变,心室程序刺激的可诱导性,大量的电解剖疤痕和电解剖疤痕相关的碎裂电位,胸导联和下壁导联倒置的 T 波增宽, QRS 低电压和碎裂。

Table 2 Levels of evidence

Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analysis
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

电生理检查

电生理检查 (EPS) 是鉴别 ARVC/D 和特发性右室流出道室速的一种有价值的诊断测试,能为关于室速可诱导性测试/辨别运算的最优化和为已安装 ICD 的病人选择有效抗心动过速起搏方式提供有用的信息。然而,在考虑持续性室速或室颤的可诱导性在 ARVC/D 患者长期心律失常预后的预测性时存在非一致性(矛盾)。研究结论的不相符可以用不同的心律失常终点来解释(也就是挽救生命对比任何适宜的 ICD 放电。)

对已接收 ICD 治疗的 ARVC/D 患者的最大的多中心研究证明, EPS 由于其预测准确度低,使其在识别心律失常性心脏骤停患者方面的价值有限。在这些研究中,除了有明确的 ICD 适应症,报道的为挽救生命,针对快速室速或室颤等的 ICD 放电治疗的发生率与在 EPS 中有或无可诱发性

的患者发生率无显著不同。Corrado 等的研究,就 106 例接收 ICD 作一级预防的 ARVC/D 患者的结局来看,对室速或室颤的可诱导性的阳性和阴性预测值分别为 35% 和 70%。在这个研究中,随访时发现 EPS 所诱发出来的室性快速心律失常的类型 (VT 或 VF) 没有预示出统计学上不同的心律失常结果。北美有关 98 例接收 ICD 的 ARVC/D 患者的多学科研究在平均随访 3.3 年内证实 EPS 时可诱发的 VT 或 VF 未预测出适当的针对快速 VT 或 VF 的干预措施。相反的是,在约翰霍普金斯研究中报道的 ARVC/D 组团中,有关 ICD 合理放电方面,可诱导性是最有意义的独立预测因素。然而, Bhonsale 等的研究中,可诱导性的阳性及阴性预测值分别为 65% 和 75%,尽管缺乏 VT/VF 的可诱导性,在随访中相当大一部分患者经历过 ICD 干预治疗。此外,为挽救生命的 ICD 放电的可诱导性的预测价值未得到单变量或多变量分析证实。在无症患者中, Bhonsale 等报道, ≥ 2 个因素联合,如 EPS 可诱导性,先证者,非持续性室速, PVCs $\geq 1000/24h$, 预示着适宜 ICD 干预的递增的风险;然而,为挽救生命而对快速 VT 或 VF 的电击治疗在统计学上的重要的相关性未被证实。Saguner 等的研究中,可诱导的 VT 是复合终点事件的一个独立预测因子,包括心脏性死亡,心脏移植,不稳定型 VT/VF, 以及晕厥。

根据针对 ARVC/D 患者可获得的研究,心室程序刺激草案应该包括:在进行 RV 两点起搏时应至少包含两个循环长度刺激和三个早搏刺激;可诱导性是指诱导出 VF 或持续性 VT,也就是说持续时间 $>30s$ 或因血流动力学异常需要终止。

近期研究表明,双极右室电解剖疤痕区域的示例与量化以及 EPS 进行心内膜电压标测时所识别的疤痕相关性碎裂电位及后电位可能为 ARVC/D 患者的心律失常风险评估提供了重要的额外价值。由于心内膜电压标测是一项有创、昂贵且需高

超手术者的技术,而且由于导管的非最佳接触导致的正常心内膜区域出现低电压的不准确性的重大风险,并不作为常规诊断方法推荐。

推荐规范

-可疑ARVC/D的患者应考虑进行EPS诊断和/或评估(IIa)。

-心室程序刺激可以考虑用于无症状ARVC/D患者发生心律失常的风险分层(IIb)。

-心内膜电压标测可以考虑用于ARVC/D患者的诊断和预后评估(IIb)。

随访

ARVC/D患者需进行终生临床随访以定期评估新出现的或恶化的症状,形态学和/或功能学方面的心室不良进展,以及室性心律失常,以便重新评估SCD风险和优化治疗。对受影响患者的心脏评估包括静息下12导联心电图,心脏彩超,24小时holter,及运动试验(用于运动诱发的室性心律失常的检测),且应根据年龄、症状和疾病严重程度经常地进行(每1-2年)。

由于其年龄相关性外显率,健康的基因携带者及其家庭成员也应重复进行临床评估(每2-3年),尤其在青春期到成年早期间。

治疗

ARVC/D患者临床管理的最重要的目的包括:1、降低死亡率,无论是心律失常性心源性猝死还是死于心衰;2、预防疾病进展导致右心室、左心室或双心室功能降低和心力衰竭;3、通过减轻或消除心悸、室速复发或ICD放电(适宜的或不适宜的)来改善症状和生活质量;4、限制心衰症状和增加功能储备。治疗选项由以下几种组成:生活方式改变,药物治疗,导管消融,ICD,和心脏移植。

生活方式改变

年轻的ARVC/D个体中,SCD和剧烈运动间有着某种联系。竞技性运动行为可使患有ARVC/D的青少年和早期成年人的

SCD风险增加5倍。通过赛前筛查早期(出现症状前)识别患病的运动员并取消他们的竞技运动资格或许可以救命。

另外,体育锻炼已被认为是促使ARVC/D表现发展和进展的一个因素。Kirchhof等表明,斑珠蛋白缺乏的老鼠行耐力训练可加速右室扩大、功能降低及心室异位,提示缓慢增加的心室负荷可导致ARVC/D表现型的恶化。已假定肌细胞间连接的损害导致组织和器官易损,那么可能促发肌细胞死亡,尤其在机械压力下,如在竞技运动中发生。在人类的研究证实耐力运动和频繁的锻炼增加年龄相关的外显率、VT/VF风险和桥粒基因携带ARVC/D患者心衰的发生。

推荐规范

-建议确诊为ARVC/D的患者不要参加竞技和/或耐力运动(I)。

-确诊ARVC/D的患者应严格限制参加体育运动,休养形式的运动可能是个例外(IIa)。

-对于外显阴性的ARVC/D家庭成员或是健康携带,或是未知基因型,可以考虑限制参加竞技运动。

药物治疗

ARVC/D的药物治疗选择包括抗心律失常药物、 β 受体阻滞剂和心衰药物治疗。

抗心律失常药物

ARVC/D患者AAD治疗的目的是通过预防症状性室性心律失常来改善生活质量。没有针对AAD治疗的前瞻性试验和随机试验以及治疗方案的系统性比较。

而且,对特殊AAD治疗效果的评估很困难,因为ARVC/D患者随着时间推移会出现多种心律失常事件,经常需要改变药物。可获得的有关个案对照研究、回顾性分析和临床注册研究的数据很有限。

Hence认为,应用AAD治疗的指征和药物的选择是基于从其它疾病推理所得的经验探讨和个人经历、共识以及个人抉择。

现有的证据建议胺碘酮(负荷量为每

天 400-600mg 维持 3 周，继之每天 200-400mg 维持)，单独或与 β 阻滞剂联合应用是最有效的预防症状性室性心律失常的药物，且有相对低的促心律失常风险，甚至在有心室功能降低的患者亦是，虽然其预防 SCD 的作用未得到证实。

Corrado 等报道，高危患者尽管伴随应用 AADs，大多数仍需 ICD 干预以挽救生命，这一发现支持这样的概念，即 AAD 治疗可能不能提供足够的保护以避免 SCD。

推荐规范

-AADs 推荐用于需频繁适当放电 ARVC/D 患者 ICD 的辅助治疗 (I)。

-应考虑应用 AADs 以改善伴有频发室性早搏和/或非持续性室速患者的症状 (IIa)。

-在选定的有复发性伴血流动力学稳定的 VT 的患者中，AADs 可以考虑用于无 ICD 保护的导管消融者的辅助治疗 (IIb)。

-不推荐 AAD 用于无室性心律失常记录的无症状 ARVC/D 患者的治疗 (III)。

β 阻滞剂

室性心律失常和心脏骤停在 ARVC/D 患者常常由肾上腺素能刺激诱发，在体育运动中或之后立即发生。Wichter 等利用放射核素显像和定量 PET 显像证实存在自主神经功能障碍，表现为心室肌分布的交感神经刺激增加和相继的 β 受体密度降低。ARVC/D 患者应用 β 阻滞剂的指征源于其多方面可靠的效果：预防劳力相关的室性心律失常，在心衰管理中的可靠效果和它们潜在的尚未被证实的能通过降低右室壁压力以阻止心肌病进展的能力。因为不能对比每种 β 阻滞剂的效果和确定最佳剂量，我们推荐使用非血管扩张性 β 阻滞剂，根据年龄和体重滴定法增加到最大耐受剂量。

推荐规范

-推荐 β 阻滞剂治疗用于复发性 VT、适宜 ICD 治疗，或因窦速、室上性心动过速或房颤房扑伴快心室率而不适宜 ICD 干预的 ARVC/D

患者 (I)。

-所有 ARVC/D 患者应考虑 β 阻滞剂治疗，不论其有无心律失常 (IIa)。

-不推荐 β 阻滞剂预防性地用于健康的基因携带者 (III)。

降低前负荷的药物治疗

Fabritz 等通过实验证实，降低心室前负荷可预防或延缓基因易感性小鼠心脏 ARVC/D 的发展。予呋塞米和硝酸盐治疗全面地防止了训练诱发的右室扩大的进展，使得 VT 的可诱导性趋于正常化，从而致使经过治疗的斑珠蛋白缺陷的小鼠在表型上与它们训练的野外型同胞别无二致。

降低前负荷药物治疗还未成为临床实践的一部分，因为动物研究证实的获益结果需要在其它 ARVC/D 模型和患者中得到确认。

心衰和抗栓药物治疗

ARVC/D 右室或双心室功能不全导致的进展性心衰和死亡的流行率在已有的系列报道中各不相同，主要取决于入选患者的尺度不同，如是有关心律失常还是心衰。

起初考虑左心室受累为 ARVC/D 的终末期并发症，发生在病程的晚期，最终导致双心室泵衰竭。最近，基因型和表现型的关联性已经显示，在基因上有 ARVC/D 倾向的患者可早期且较多的表现为左室受累。

在 ARVC/D 中，血栓栓塞并发症可由心内血栓导致，其形成于室壁瘤、心室成囊或因全面或局部心室功能不全导致的心室扩张。Wlodarska 等的一项回顾性研究，针对 126 位有严重右室扩张的 ARVC/D 患者报道了在平均随访 99±64 个月内，每年 0.5% 的血栓栓塞并发症的发生率。

推荐规范

-对于发展到右室和/或左侧心衰标准时推

荐使用 ACEI、ARB、 β 阻滞剂和利尿剂 (I)。

-长期口服抗凝药物通常被用于有腔内血栓或静脉/系统血栓栓塞史的病人的二级预防。

-可以考虑对无症状的右室和/或左室功能不全 ARVC/D 患者应用 ACEI 或 ARB 治疗。

-不推荐预防性抗凝治疗作为心室扩大/功能低下者的一级预防，无论是全心或是局部扩大。

导管消融术

导管消融术是有 VT 的 ARVC/D 患者的一项治疗选择。纤维脂肪的异位（更换）产生疤痕区域，其被认为是导致 VT 的致心律失常基质。室性心动过速是疤痕相关性大折返环的结果，类似于心梗后环境下所发现的，适合于标测并用导管消融中断。导管消融可以用传统的电生理方法指导，也可以在窦律下用基质标测法指导。

Fontaine 等首先研究了直流电灼疗法的效果，并证实了 ARVC/D 室速消融的可行性。随后，一些研究报道了应用导管射频消融治疗室速的近远期结果。总体而言，60-80%患者可获得急性期成功，然而在长期随访 3-5 年中复发率高达 50-70%（详见在线补充资料，表 S1）。高 VT 复发率及急性期成果与不佳的远期结果之间的差异被认为是由于 ARVC/D 基质不断进展的特性所致（即纤维脂肪疤痕），其随着时间推移倾向于导致多个折返环的出现并形成新的致心律失常焦点。近期，研究建议心外膜定位一些 VT 折返环，其反映 ARVC/D 病灶起源和进展于心外膜，可以部分解释传统心内膜标测/导管消融失败的原因。Garcia 等首先报道了曾经经历过失败的心内膜标测/消融程序后接收心外膜方法的 ARVC/D 患者心外膜导管消融的可行性及疗效。在这些患者中，电压标测发现其电解剖疤痕面积范围在右室心外膜侧大于内膜侧。85%的病例可获得完全成功（部分成功率达 92%），77%患者在 18 个月随访中未发生过 VT。Phillips 等比较了传统电生理 VT 标测/导管消融

和其它策略包括基质基础和心外膜导管途径的疗效。无论那种标测/消融策略，VT 的复发均显著降低。应用 3D 电解剖标测和/或心外膜途径完成者累积无 VT 率远高于传统消融者，虽然复发率仍相当大。心外膜消融后 1 年和 5 年无 VT 率分别为 64%和 45%，相比较心内膜方法者有显著改善。据 Berruezo 等研究，除了针对临床 VT 的消融治疗，通过去除内膜或外膜疤痕传导通道（即疤痕内、疤痕间或疤痕与瓣环间）使得疤痕完全的去通道化是一项有前途的方法以提高消融的远期成功率。

根据已有的数据，ARVC/D 患者室速的导管消融应被认为是一项潜在有效的去除频发室速和 ICD 放电的策略，而不是一项治愈性方法，直到其长期疗效被持续一致性地记录到。导管消融术未被证实可以预防 SCD，不应该看作是伴有 VT 的 ARVC/D 患者 ICD 的替代选择，除非所选择的案例是药物难治性的、血流动力学稳定的、单型性室速。附加 AAD 治疗和反复消融以及 ICD 保护被要求提供室速的临床控制和 SCD 的预防。

推荐规范

-推荐导管消融用于无休止 VT 或尽管使用最大量药物治疗，包括胺碘酮，仍频繁发生适宜 ICD 干预的 ARVC/D 患者 (I)。

-推荐心外膜途径 VT 消融用于一次或多次经心内膜 VT 消融失败者 (I)。

-药物治疗，除了胺碘酮，失败的 ARVC/D 患者，有无休止性 VT 或频繁适宜的 ICD 干预者应考虑行导管消融术 (IIa)。

-如果手术者和电生理实验室在行 ARVC/D 患者心外膜 VT 消融方面富有经验，应考虑联合心内膜/心外膜 VT 消融途径为初始消融方案 (IIa)。

-有无休止的 VT 或频繁适宜 ICD 干预，未显示药物治疗失败但不愿意接收药物治疗的 ARVC/D 患者可以考虑 VT 的导管消融 (IIb)。

-对于选择性的一些患者，如药物无反应

性、血流动力学稳定、单型性室速者可以把导管消融作为无 ICD 保护的首选治疗 (11b)。

-不推荐导管消融作为 ARVC/D 患者 ICD 预防 SCD 的一种替代方法 (111)。

植入式除颤器治疗

ARVC/D 患者行植入式除颤治疗是最合逻辑的治疗策略,因为自然病程首先以 SCD 风险为特征,其次才是收缩功能障碍导致的进展性心衰。前瞻性随机试验因伦理学因素目前无法获得,且主要因为相对低的疾病流行率和事件发生率使得试验存在实际限制。现有的数据源于观察研究/大样本 ARVC/D 患者的注册研究,已建立了有关 ICD 治疗的疗效和安全性。现有关于 ARVC/D 患者 ICD 治疗研究的主要结果总结于在线补充材料,表 S2。这些研究一致证明在选择性的高危 ARVC/D 患者中 ICD 可成功地阻断致死性室性快速心律失常并改善远期预后。总体上,在随访植入后 1-7 年内,48-78%的患者接收适宜的 ICD 干预。其中许多患者经历了多次 ICD 放电,且 VT 电风暴并不罕见报道。在绝大多数研究中,ICD 的生存获益是通过比较实际的患者生存率来评价的,预计无 ICD 针对快速 VT 或 VF 干预,其被当做“流产的 SCD”的代名词,基于这样的假想,即如果没有设备终止这些快速心律失常将已经是致命的了。可通过询问设备和回顾存储的关于随访中 ICD 干预对快速 VT/VF 的反应的心电图,来获取终点信息。在最大的多中心研究中,36 个月无快速 VT/VF 生存率为 72%,对比实际生存率为 98%,估算的生存获益为 26%。最大的单中心经验发现预计的总体存活率在 1 年、3 年和 7 年随访中分别改善 23.32 和 35%。在 30%-50%的随访病人中,这些结果被有关救命性 ICD 干预的其它系列报道所证实。尽管已有的研究随访期相对短,但从植入到第一次适当放电的时间 ≥ 1 年,一大部分患者的最大间隔为 5.5 年。结果表明 ICD 是终生的预防措施,其可带来救命

性干预,即使在特别长隐匿性心电不稳定期之后仍有效。

重要的是认识到,随访中发现,ICD 治疗的生存获益是以严重的并发症为代价来获得的,预计导管/设备相关性并发症和不适宜 ICD 治疗率分别为 3.7%/年和 4.4%/年(在线补充材料,表 S2)。Schinkel 最近的 meta 分析(荟萃分析)提供了详细的,有关已报道的 ICD 相关并发症的信息。Wichter 等的长期研究中(80 \pm 34 月),60 例有 37 例 ARVC/D 患者共有 53 项严重不良事件(31 项为导线相关),10 例发生在术前,43 例发生在随访中。如此高的导线相关不良事件发生率或许与特殊的 ARVC/D 病理生理有关,其导致进展性的心肌缺失,由纤维脂肪替代,也影响 RV 导线的植入位置。在这点上,Corrado 等报道了约 4%的 ARVC/D 患者在随访 3.3 年内由于右室心尖游离壁失感知/起搏不良需要附加室间隔导线。因此,需特别注意随访中进展性的 R 波失感知,其可能会损害足够的设备功能并可能导致疾病进展。

10-25%的 ARVC/D 患者发生不适宜 ICD 干预,大多数为年轻者,且常由窦速或房性快速心律失常促发(在线补充材料,表 S2)。不适当干扰导致疼痛并可能对患者有远期临床和心理影响。适当的 ICD 程控和应用 β 阻滞剂或索他洛尔可以减少不适宜 ICD 放电的发生率。虽然双腔检测方法的应用通过改进从室上性心律失常中区分出室性,为减少不适宜干预提供了可能,但心房附加导联使得早期和晚期术后并发症的发生率更高。

ICD 适应症

针对 ARVC/D 患者发表的研究提供了信息,有关随访中(表 3)主要心律失常事件(即 SCD、VF 导致的心脏骤停、持续性 VT 和适宜的 ICD 干预)的独立预测因素,已由共识(图 1)决定,被用于构建 SCD 风险的三级分层(高、中、低)。每

个风险级别植入 ICD 的推荐规范不仅基于统计学风险，而且基于对一般健康状况、社会经济因素、心理学影响和设备副作用等的评估。

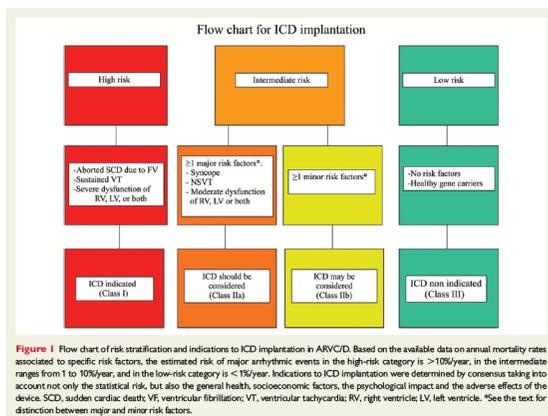
高危组包括经历过因 VF 或持续性 VT 导致心脏骤停的患者。此组患者中预计危及生命心律失常事件的年发生率 >10%，且 ICD 治疗有最大获益。预防性地植入 ICD 也被推荐用于有严重右室功能障碍（右室切面积变化分数 ≤17% 或右室 EF ≤35%）或左室功能障碍（左室 EF ≤35%）的患者，共识中考虑其处于高危组，即使没有致命性室性心律失常。因为 ARVC/D 患者中心室功能障碍者的特殊心律失常风险仍然被削弱，此临床变量进入高危组是从其它心肌病和个人经验推理所得。

低危组的构成包括先证者和其无危险因素亲属，以及健康的基因携带者，其在长期随访中表现出低的恶性心律失常发生率（估计年事件率 <1%），且不需要任何包括 ICD 在内的治疗。

以上两组之间的 ARVC/D 患者有 ≥1 个危险因素，被认为存在中度风险（预计年事件率在 1%-10% 之间）。所有参与共识的专家一致认为（总协定）：晕厥、NSVT 或中度心室功能障碍，无论是右室（切面积变化分数在 24-36% 间）还是左室（EF 在 45-36% 间），均为主要风险因素，（主要观点支持 ICD 治疗）支持预防性植入 ICD 是合适的。另一方面，一般共识认为，表 3 中其它因素（较小风险因素），其主要致心律失常事件的风险尚未高到（或存在争议）需要系统的 ICD 植入作为一级预防（主要观点反对 ICD 治疗）。此分组中植入 ICD 的决定应该个体化，需评估全面的临床资料、年龄、所发现危险因素的强度、SCD 风险的水平和不适宜干预潜在的风险及并发症。

值得注意的是，在不同国家植入 ICD 的适应症会有所不同，其源于一些非临床因素，如文化背景、社会经济情况、健康体系、现有的先进技术、成本效益考量和

责任。



推荐规范

-ICD 被推荐用于有过 ≥1 次伴有血流动力学不稳定的持续性 VT 或 VF 发作的 ARVC/D 患者 (I)。

-无论其心律失常情况，ICD 被推荐用于伴有严重收缩功能不全（右室、左室或双心室）的 ARVC/D 患者 (I)。

-对于有过 ≥1 次伴有血流动力学稳定的持续性 VT 发作的 ARVC/D 患者应考虑植入 ICD (IIa)。

-对于有主要风险，如不能解释的晕厥、中等程度的心室功能障碍，或非持续性室速的患者应考虑植入 ICD (IIa)。

-在经过针对远期风险和收益的仔细讨论后，对于有较小风险的患者可以考虑植入 ICD (IIb)。

-不推荐给无症状的 ARVC/D 患者，即不伴危险因素或健康基因携带者预防性植入 ICD (III)。

设备选择

为了使远期导线相关并发症最小化，更多的在年轻患者推荐使用单腔 ICD 系统。

ICD 治疗的经验一致强调在抗快速心律失常起搏方面的获益，如在终止 ARVC/D 患者 VT 发作上的高效性。无导线皮下 ICD 在 ARVC/D 患者中的确切的临床角色仍需界定。是否决定植入无导线设备需要考虑

病人的特异性，需要使导线相关并发症和有效终止复发性 VT 两者之间平衡。

额外的 CRT 治疗用于伴有左室 EF \leq 35%和伴左束支阻滞的宽 QRS 波的 ARVC/D 患者看上去是合理的，即使其临床效果是从其它疾病情况的再同步化治疗外推得出。右心室再同步化治疗已被建议作为患先心病和慢性右心室衰竭患者的一种治疗，但是，伴有右室功能不全和宽 QRS 波右束支阻滞的 ARVC/D 患者行右心室起搏的临床和血流动力学效果的数据尚不能获得。

心脏移植

伴有无法治疗的心衰或无法控制的室性快速心律失常的 ARVC/D 患者则需要心脏移植。Tedford 等报道了约翰霍普金斯注册的 18 例 ARVC/D 患者（61%男性，平均 40 \pm 14 岁）经历了心脏移植。最常见的心脏移植适应症是心衰，不到三分之一的患者因为难治性室性心律失常而接收心脏移植。这些接收心脏移植的患者较其它注册的 ARVC/D 参与者更年轻（首次出现症状时平均 24 \pm 13 岁）且有更长的临床病程（首发症状到移植约 15 年）。移植后 1 年生存率为 94%，且平均随访 6.2 \pm 4.8 年 88%患者存活。

推荐心脏移植作为 ARVC/D 患者的最终治疗选择，若其有严重的、难治性的充血性心力衰竭或反复发作的 VT/VF，且在有经验的中心导管（和外科）消融和 ICD 治疗无反应。

其它外科治疗

当前 ARVC/D 患者的外科治疗，如右室心肌切除术、右室关节切断术、不停跳冷冻射频消融术和左侧心交感去神经术尚无临床作用。

总结

ARVC/D 患者的治疗措施已逐年进步且仍然是一项重大挑战。为进一步提高风险分层和治疗，需要更多的有关自然病史、远期预后和风险评估的信息。对于一

些患者，与药理性或其它非药理性治疗相比有可能从植入 ICD 中获益，应该给予特别关注加以识别。为了 ARVC/D 患者的最佳照护，需要来自未来大样本、更长时间随访的研究或注册研究的数据以及从多中心 RCTs 中获得的数据来提供以循证医学为基础的推荐规范。

当前的治疗和预防措施是姑息性的，非治愈性。ARVC/D 的最终治疗将以发现疾病病因学及发病机制中涉及的分子机制为基础。

补充材料

补充材料可从欧洲心脏病杂志（European Heart Journal）在线获取。

赞助

本文部分由意大利帕多瓦大学基金研究所授权支持。

利益冲突：无

Table 3 Clinical variables associated with an increased risk of major arrhythmic events in arrhythmogenic right-ventricular cardiomyopathy/dysplasia*

Risk factor	Definition	Patients, n	Study endpoint	HR/OR	95% CI	P-value	References
Cardiac arrest	Aborted SCD due to VF	132	ICD interventions on rapid VT/VF	79	6.8–90.6	<0.001	Corrado et al. <i>Circulation</i> 2003 ²²
Unstable sustained VT	Sustained (>30 s) VT causing syncope or haemodynamic collapse		ICD interventions on rapid VT/VF	14	1.7–21.1	0.015	
Sustained VT or VF	VT lasting >30 s or VF	108	Any appropriate ICD intervention	N/A	N/A	0.003	Link et al. <i>JACC</i> 2014 ²³
	VT lasting >30 s or VF	50	Cardiac death (SCD in 67% and heart failure in 33%)	22.97	2.33–266	0.007	Watkins et al. <i>Heart Rhythm</i> 2009 ²⁴
Syncope	Syncope episodes unrelated to extracardiac causes and occurring in the absence of documented ventricular arrhythmias and/or circumstances clearly leading to reflex-mediated changes in vascular tone or heart rate	132	ICD interventions on rapid VT/VF	7.5	0.84–1.81	0.07*	Corrado et al. <i>Circulation</i> 2003 ²²
	Idem	106	Any appropriate ICD intervention	2.94	1.83–4.67	0.013	Corrado et al. <i>Circulation</i> 2010 ²⁵
	N/A	50	ICD interventions on rapid VT/VF Cardiac death (SCD in 67% and heart failure in 33%)	3.16 10.73	1.39–5.63 1.88–61.8	0.005 0.008	Watkins et al. <i>Heart Rhythm</i> 2009 ²⁴
Non-sustained VT	≥3 consecutive ventricular beats with a rate >100 beats/min, lasting <30 s, documented during exercise testing or 24-h Holter	84	Any appropriate ICD intervention	10.5	2.4–46.2	0.003	Bhonsale et al. <i>JACC</i> 2011 ²⁴
LV dysfunction	Idem	106	Any appropriate ICD intervention	1.62	0.96–4.62	0.068*	Corrado et al. <i>Circulation</i> 2010 ²⁵
	Angiographic LV EF <55%	132	ICD interventions on rapid VT/VF	0.94	0.89–0.95	0.037	Corrado et al. <i>Circulation</i> 2003 ²²
	Angiographic LV EF <40%	130	Cardiac death (SCD in 33% and heart failure in 67%)	10.9	2.8–41.7	<0.001	Hubot et al. <i>Circulation</i> 2004 ²⁷
	Angiographic LV EF <55% Echocardiographic LV EF <50%	60 61	Any appropriate ICD intervention Cardiac death and heart transplantation (SCD in 53%, heart failure death in 13%, heart transplantation in 34%)	1.94 N/A	0.93–4.05 N/A	0.078* <0.05	Wichter et al. <i>Circulation</i> 2004 ²⁸ Lemola et al. <i>Heart</i> 2005 ²¹
RV dysfunction	Angiographic LV EF <55%	313	Sudden cardiac death	14.8	2.37–53.5	<0.001	Peters. <i>J Cardiovasc Med</i> 2007 ²⁹
	Angiographic RV EF <45%	60	Any appropriate ICD intervention	2.09	1.03–4.23	0.041	Wichter et al. <i>Circulation</i> 2004 ²⁸
	FAC % per unit decrease	70	Composite (death in 0%, heart transplantation in 7%, ventricular fibrillation in 10%, sustained ventricular tachycardia in 3.6%, arrhythmic syncope in 4%).	1.08	1.04–1.12	<0.001	Saguner. <i>Circ Cardiovasc Imaging</i> 2014 ³⁰
RV dilation	RV end-diastolic area, cm ² , per unit increase	70	As above	1.05	1.01–1.08	0.004	Saguner. <i>Circ Cardiovasc Imaging</i> 2014 ³⁰
Right-atrial dilation	Right atrium, short axis, mm, per unit increase	70	As above	1.03	1.00–1.06	0.037	Saguner. <i>Circ Cardiovasc Imaging</i> 2014 ³⁰

Continued

Table 3 Continued

Risk factor	Definition	Patients, n	Study endpoint	HR/OR	95% CI	P-value	References
Biventricular dysfunction	Echocardiographic RV and LV dysfunction (EF <50%)	96	Cardiac death and heart transplantation (SCD in 30%, heart failure death in 30%, death of unknown cause in 5%, heart transplantation in 35%)	6.3	2.17–17.5	<0.001	Pinamonti. <i>Eur Heart J</i> 2011 ³⁰
Heart failure	Clinical signs of RV heart failure	130	Cardiac death (SCD in 33% and heart failure in 67%)	13.7	2.58–71.4	0.002	Hubot et al. <i>Circulation</i> 2004 ²⁷
	Clinical signs or symptoms of congestive heart failure	61	Cardiac death and heart transplantation (SCD in 53%, heart failure death in 13%, heart transplantation in 34%)	N/A	N/A	<0.05	Lemola et al. <i>Heart</i> 2005 ²¹
Young age	Per 5 years increment	132	ICD interventions on rapid VT/VF	0.77	0.57–0.96	0.007	Corrado et al. <i>Circulation</i> 2003 ²²
	Per 1 year increment	108	ICD interventions on rapid VT/VF	N/A	N/A	0.03	Link et al. <i>JACC</i> 2014 ²³
Male gender		215	Composite (cardiac arrest in 9%, ICD intervention in 22%, sustained VT in 69%)	1.8	1.2–2.8	0.004	Bhonsale et al. <i>Circ AE</i> 2013 ³¹
		134	Composite (SCD in 5%, cardiac arrest 27%, sustained VT 64%, ICD shock 5%)	2.76	1.19–6.41	0.02	Rigato et al. <i>Circ Gen</i> 2013 ³²
Complex genotype	Compound or digenic heterozygosity	134	Composite (SCD in 5%, cardiac arrest 27%, sustained VT 64%, ICD shock 5%)	3.71	1.54–8.92	0.003	Rigato et al. <i>Circ Gen</i> 2013 ³²
Proband status	First family member affected by the genetic defect who seeks medical attention because of the occurrence of clinical manifestations	215	Composite (cardiac arrest in 9%, ICD intervention in 22%, sustained VT in 69%)	7.7	2.8–22.5	<0.001	Bhonsale et al. <i>Circ AE</i> 2013 ³¹
Inducible VT/VF	VT or VF that lasted >30 s or required termination because of haemodynamic compromise	84	Any appropriate ICD intervention	4.5	1.4–15.0	0.013	Bhonsale et al. <i>JACC</i> 2011 ²⁴
	N/A	60	Any appropriate ICD intervention	2.16	0.94–5.0	0.069*	Wichter et al. <i>Circulation</i> 2004 ²⁸
	N/A	62	ICD intervention on fast VT/VF	N/A	N/A	N/A	
Extent of electroanatomic scar on RV endocardial voltage mapping	VT that lasted >30 s or required termination because of haemodynamic compromise. Induction of VF not considered	62	Composite (cardiac death in 13%, heart transplantation in 10%, unstable VT/VF in 70%, syncope in 7%)	2.5	1.0–6.2	0.04	Saguner. <i>Am J Cardiol</i> 2013 ³³
	low-voltage (<0.5 mV) areas on bipolar electroanatomic voltage mapping. Per 5% increment	69	Composite arrhythmic (SCD in 5%, ICD intervention in 3.7%, sustained VT in 58%)	1.6	1.2–1.9	<0.001	Migliore et al. <i>Circ AE</i> 2013 ³⁴
Fragmented electrograms on RV endocardial voltage mapping	Multiple (>3) discrete deflections, amplitude <1.5 mV, and duration >100 ms	95	Any appropriate ICD intervention	21.2	1.8–251.8	0.015	Santangeli et al. <i>Heart Rhythm</i> 2012 ³⁵

T-wave inversion in inferior leads	Negative T-waves in leads II, III, aVF	108	Any appropriate ICD intervention Composite (6% cardiac death; 8% heart transplantation; 16% VF; 67% sustained VT; 3% arrhythmic syncope)	N/A	N/A	0.02	Link et al. <i>JACC</i> 2014 ²³ Saguner, <i>AJC</i> 2014 ³⁶
	Inverted T waves in 2 of 3 inferior leads	111		2.4	1.2–5.2	0.02	
Extent of T-wave inversion	Inverted T waves in ≥ 3 precordial leads	215	Composite arrhythmic (cardiac arrest in 9%, ICD intervention in 22%, sustained VT in 69%)	4.2	1.2–14.5	0.03	Bhonsale et al. <i>Circ AE</i> 2013 ³¹
QRS fragmentation	Additional deflections/notches at the beginning of the QRS, on top of the R wave, or in the nadir of the S wave in either 1 right precordial lead or in > 1 lead including all remaining leads	111	Composite (6% cardiac death; 8% heart transplantation; 16% VF; 67% sustained VT; 3% arrhythmic syncope)	2.7	1.1–6.3	0.03	Saguner, <i>AJC</i> 2014 ³⁶
Precordial QRS amplitude ratio	Sum of QRS voltages in V1–V3/sum of QRS voltages in V1–V6 < 0.48	111	Composite (6% cardiac death; 8% heart transplantation; 16% VF; 67% sustained VT; 3% arrhythmic syncope)	2.9	1.4–6.2	0.005	Saguner <i>AJC</i> 2014 ³⁶

The list includes predictor variables that have been associated with an increased risk of major arrhythmic events (i.e. SCD, appropriate ICD interventions, or ICD therapy on fast VT/VF) in at least one published multivariable analysis in prospective studies.

FAC, fractional area change; EF, ejection fraction; LV, left ventricle; RV, right ventricle; SCD, sudden cardiac death; VF, ventricular fibrillation; VT, ventricular tachycardia.

*Borderline statistical significance.