

专家介绍

王伟,男,北京阜外医院心律失常诊治中心主任医师,教授,博士生导师。担任中华医学会心电生理与起搏分会副主任委员,兼起搏学组组长、中国心力衰竭器械治疗工作委员会主任委员。卫生部心血管介入技术管理专家组成员。美国心律学会资深会员(FHRS),欧洲心律学会(EHRS)及亚太心律学会(APHRS)会员等。主持国家十五攻关课题,被评为 2007 年中国 10 大医学新闻首位,研究成果发表在美国权威心血管病杂志(JACC)。目前承担首都科技发展基金重点项目 1 项,国家 973 课题子课题 1 项,并承担国际合作研究项目多项。担任《中华心律失常杂志》、《中国介入心脏病学杂志》、《中国心脏起搏与电生理杂志》、《老年心脏病学杂志(英文)》、《中华老年多器官疾病杂志》等杂志编委。以第一作者发表论文 100 余篇,包括美国 JACC、PACE 等杂志,主编或参编专著 10 余部。获国家科技进步二等奖 1 项,中华医学科技进步二等奖 3 项,卫生部科技进步三等奖 1 项,北京市科技进步二等奖和三等奖各 1 项。专业特长为心律失常诊断和治疗,在器械治疗领域取得卓越成就,尤其是心脏起搏器、埋藏式心律转复除颤器(ICD)、心脏再同步治疗(CRT)植入技术方面具有丰富的临床经验。

慢性心力衰竭器械治疗进展

樊晓寒, 华 伟*

(中国医学科学院北京协和医学院国家心血管病中心,阜外心血管病医院心律失常诊治中心,北京 100037)

[摘要] 心力衰竭是心血管疾病患者死亡的重要原因之一,已成为全球心血管疾病治疗新的挑战。药物治疗能改善症状,降低病死率。近年来,越来越多的临床试验和注册研究证据证实,器械治疗能在药物治疗基础上,进一步降低心力衰竭患者的病死率,逆转左室重构,改善生活质量。心力衰竭的器械治疗最初主要是再同步化治疗、植入式心律转复除颤器,近年来还出现了心肌收缩力调节器、左室辅助装置、迷走神经及脊髓刺激等多种器械治疗方式。本文就心力衰竭器械治疗的最新进展进行综述。

[关键词] 心力衰竭;器械治疗;心脏再同步治疗;心肌收缩力调节

[中图分类号] R541.6

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)04-385-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20160401

Update on device therapy for chronic heart failure

Fan Xiaohan, Hua Wei*

(Cardiac Arrhythmia Center, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

[Abstract] **Objective:** Heart failure, as one of the major reason for cardiovascular death, has emerged as a new challenge for the burden of global cardiovascular disease. Medication therapy can relief symptoms and reduce mortality of heart failure patients. Recently, device-based therapy has been validated by large sample size of clinical trials to be effective treatment by reducing mortalities, reversing ventricular remodeling, and improving life quality of patients with severe heart failure. The present review discussed current device-based therapies for chronic heart failure including cardiac resynchronization therapy, implantable cardioverter defibrillator, cardiac contractility modulation, percutaneous ventricular restoration, vagus nerve and spinal cord stimulation.

[Key words] heart failure; device-based therapy; cardiac resynchronization therapy; cardiac contractility modulation

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(04): 385-389]

*通信作者(Corresponding author), E-mail: drhua@vip.sina.com

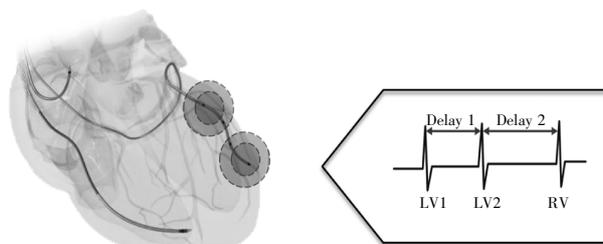
心力衰竭(心衰)作为许多心血管疾病的终末期表现,是心血管疾病患者死亡的重要原因之一。流行病学调查显示,目前全世界有 2.6 亿慢性心衰患者,中国心衰患者约 450 万,随着人口老龄化,心衰人群及其相关费用均在飞速增长^[1]。慢性心衰患者生活质量差,预后甚至劣于恶性肿瘤。器械治疗作为心力衰竭药物治疗基础上的辅助治疗,能够有效降低心力衰竭的病死率,逆转左室重构,改善生活质量。心力衰竭的器械治疗最初主要包括再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)、植入式心律转复除颤器(implantable cardioverter defibrillator, ICD),近年来还出现了心肌收缩力调节器(cardiac contractility modulation, CCM)、左室辅助装置、迷走神经及脊髓刺激等多种器械治疗方式。

1 心脏再同步化治疗

CRT 已进行了一系列临床随机试验,包括 MUSIC-SR、MIRACLE、COMPANION、MADIT-CRT、CARE-HF、REVERSE、MEDIT-CRT、RAFT 等研究,证实了 CRT 治疗的有效性和安全性,可减少中重度心衰患者再入院、逆转心室重构、降低病死率^[2]。正是依据这些临床试验结果,目前多个国际指南中推荐 CRT 用于经药物优化治疗 3~6 个月后仍有症状、射血分数减低($\leq 35\%$)、宽 QRS 间期,预期寿命超过 1 年、存在左右心室收缩失同步的慢性心衰患者。但欧洲心脏病学会(ESC)、美国心脏病学会(AHA)及中国心力衰竭指南在对 CRT 推荐的证据级别上各有特色。对于窦性心律、左束支传导阻滞形态、左室射血分数(LVEF) $\leq 35\%$ 、QRS ≥ 150 ms 的心衰患者,2013 年欧洲 ESC 心力衰竭指南和 AHA/ACCF 指南均强烈推荐 CRT 植入(I 类适应证)。而对于 QRS 间期 120~150 ms 的左束支传导阻滞形态患者,ESC 心力衰竭指南推荐 CRT 植入的级别(I 类适应证)高于美国心力衰竭指南(II a 类适应证)。另外对于非左束支传导阻滞形态、QRS ≥ 150 ms、LVEF $\leq 35\%$ 的窦性心律心衰患者、房颤合并中重度心衰、QRS ≥ 120 ms 且房室结消融术后起搏依赖者,ESC 和 AHA 均给予 II a 类推荐 CRT 植入治疗。2014 年的中国心力衰竭以美国 2012 年 AHA/ACCF 指南为基础,将指南推荐更加细化,便于临床应用。

近年来 CRT 技术的新进展主要是左室四极导线和左室多位点起搏技术(MPP)。左室四级导线的 4 个电极(D1、M2、M3、P4)和右室电极能形成 10 个不同起搏向量配置,能有效降低左室起搏阈值、通过参

数调整使膈神经刺激等反应最小化、延长电池寿命、降低左室导线脱位风险,增加左室电极稳定性^[3]。MPP 技术是结合左室四极导线提供左室双位点起搏。左室多部位起搏能夺获更大面积范围的心肌提高室内同步效果,提供更协调一致的左室收缩,优化血液动力学,改善左室收缩末期容积(LVESV)和 LVEF 值,提高 CRT 反应率(图 1)^[4]。MPP 研究的 12 个月随访结果显示^[4],CRT 反应率 MPP 组略高于传统 CRT 组(76% vs. 57%, $P=0.33$),但 MPP 组左室收缩末期容积的减少程度显著高于传统组(-25% vs. -18%, $P=0.03$),射血分数提高程度 MPP 组也显著高于传统组(+15% vs. +5%),提示 MPP 能够显著改善左室重构。左室心内膜起搏及无导线起搏技术在 CRT 中的应用也是近年 CRT 技术的新进展,但其安全性和有效性还有待临床研究和临床实践的进一步证实。



MultiPoint™ pacing 算法: 结合 Quartet™ 左室四极导线提供左室双位点起搏,提供更协调一致的左室收缩,提高 CRT 反应;可以允许左室优先或右室优先左室双脉冲和右室脉冲间的 VV 间期都可以分别程控^[4]。

图 1 左室四极导线

2 植入式心律转复除颤器预防心脏性猝死

ICD 治疗在心脏性猝死的一级和二级预防患者中降低病死率的临床获益已经被一系列临床试验结果明确证实。全皮下 ICD(S-ICD)和可穿戴式 ICD(WCD)是近年的新技术进展。S-ICD 系统包括 1 个脉冲发生器和 1 个三极放电导联,其中脉冲发生器植于左侧腋中线,放电导联植于胸骨旁 1~2 cm 处(图 2)。其优点在于整个系统全在皮下,不需要经静脉在心脏



图 2 皮下 ICD

中放置导线,避免导线相关并发症,通过解剖学定位植入部位,减少透视需要等^[5]。EFFORTLSS S-ICD 多中心前瞻性研究证明了 S-ICD 的安全性及有效性^[6],发现 S-ICD 双区域参数调整可将误放电率降低至 6.4%。START 研究^[7]中也表明经过参数调整的 S-ICD 在心律失常感知方面不劣于经静脉植入的 ICD。既往有导线相关并发症(如反复断裂或感染)及肾衰、糖尿病、免疫抑制状态等经静脉入路风险较大的心衰患者可考虑选择 S-ICD^[5]。但 S-ICD 无常规起搏功能,不适用于有缓慢性心律失常需起搏治疗或 CRT 治疗者,2015 年 ESC 室性心律失常与猝死指南中推荐,对于有 ICD 植入适应证,但无需起搏及再同步化治疗者可考虑 S-ICD(II a C),而经静脉途径困难、因感染等移除经静脉 ICD 者可考虑 S-ICD 作为替代方案(II b C)^[8]。WCD 有不劣于传统 ICD 的除颤效果。Chung 等^[9]纳入 3 569 例有猝死风险 WCD 穿戴患者的研究中,日平均穿戴时间 19.9 h,

其中无意识的室速室颤发生时成功除颤率 100% (76/76),所有室速室颤患者成功除颤率 99%。但由于其穿戴时间较长及其不舒适性,对于老年患者、患有精神疾病或者年轻患者并不推荐使用^[10]。2015 年 ESC 室性心律失常指南推荐其用于左室收缩功能差且短期内有心脏猝死风险、但不适合 ICD 植入的患者,在慢性心衰患者中,主要用于等待心脏移植的心衰患者^[8]。

3 心肌收缩调节器治疗慢性心衰

CCM 系统包括 1 根右房电极和 2 根右心室电极,经静脉途径分别置于右心耳部、右心室间隔中位及低位,在感知到心室收缩后在绝对不应期发放高电压的电刺激;在双心室电极在感知到合适的 AV 间期(70~398 ms)后,第 2 根心室电极右心室 QRS 起始后 35 ms 时,2 根电极同时发放电刺激;可在不增加心脏耗氧的情况下增加心肌收缩力(图 3)。



A:脉冲发生器,小且定位灵活,可充电;B:便携充电器;C:直观的程控操作界面,支持远程操作^[12]。

图 3 心肌收缩调节器

CCM 不仅通过局部电刺激增加心肌细胞钙离子内流提高心肌收缩力,同时通过降低交感神经输出,增加迷走神经兴奋性来调整自主神经平衡,从而达到逆转心室重构、改善心衰症状、提高心衰患者生活质量的治疗目的^[11]。CCM 的效应相当于联合应用 β 阻滞剂和迷走神经刺激,但是该效应局限于心脏,无全身不良反应。CCM 的脉冲发生器可用便携式充电设备定期体外充电^[12]。当慢性心衰患者心功能 II~III 级、LVEF<35% 且窄 QRS 间期(<120 ms)时推荐 CCM 治疗。FIX-CHF-4 随机临床研究显示 CCM 可有效改善心衰患者的摄氧峰值、明尼苏达生活质量评分以及 NYHA 心功能分级^[13]。目前全球已超过 2 500 例心衰患者植入 CCM,2014 年 12 月我国第 1 台 CCM 于北京阜外医院心律失常中心植入,术后 3 个月随访 LVEF、生活质量评分和 6 min 步行距离均较植入前好转^[14]。对

于有缓慢性心律失常需起搏治疗或宽 QRS 波需 CRT 者不推荐 CCM 治疗。

4 经皮左室重塑术(percutaneous ventricular restoration, PVR)

PVR 是通过动脉导管系统,将降落伞样的心室隔离装置(parachute,图 4)送达左室心尖部,达到缩小左室容积、改善心衰症状、逆转心室重构的效果。其适用人群主要为前壁心梗后心尖部运动减弱或消失导致射血分数下降的心衰高危患者。目前临床试验主要入选人群为优化药物治疗 3 个月以上、心功能 II~III 级、前壁心梗 60 d 以上合并前壁无运动或反常运动的患者^[15]。Costa 等^[15]纳入 39 例符合上述标准的多中心、前瞻性研究中,31 例成功植入心室隔离装置,平均随访 3 年后,NYHA 心功能分级在 85% 的患者中得到改善或维持,左室舒张末期容

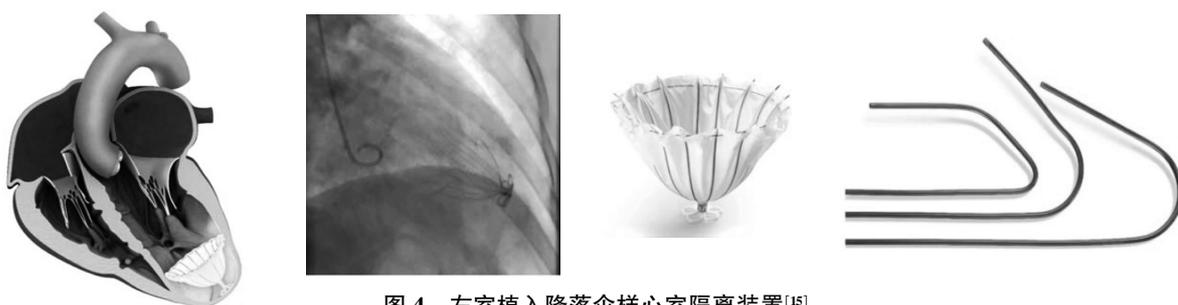


图 4 左室植入降落伞样心室隔离装置^[15]

积及收缩末期容积指数均有所改善。我国首次 PVR 术于 2013 年 10 月在北大医院植入,但其安全性及有效性尚待临床进一步验证。

5 心力衰竭的其他器械治疗

心衰其他器械治疗主要有迷走神经刺激疗法(vagus nerve stimulation, VNS)和脊髓刺激疗法(spinal cord stimulation, SCS)等。二者的主要原理为增强副交感神经/迷走神经的调节作用,从而改变心衰患者出现的交感-副交感神经调节失衡状态^[16]。

VNS(图 5)目前候选人群入选适应证主要包括 NYHA 心功能 II 或 III 级、LVEF ≤ 35%、LVEDD ≥ 55 mm、优化药物治疗 30 d 以上的心衰患者。主要排除标准包括持续或阵发性房颤、CRT 植入 < 1 年或未行 CRT 植入但 QRS 时限 > 130 ms、1 型糖尿病、5 年以上的 2 型糖尿病、睡眠呼吸暂停综合征以及 3 个月以内的心肌梗死患者。相关的临床试验包括 INOVATE 试验、NECTAR 试验 ANTHEM 试验,短期(6 个月)随访结果表明 NYHA 心功能分级、6 min 步行试验以及明尼苏达生活评分有所改善。但其安全性及有效性尚待更长时间的随访结果检验^[17]。

SCS 是将电极送入硬膜外腔,将电极固定在 T₁~T₄ 位点。间断或持续发放冲动(图 6)^[16]。候选人群目前认为主要为 LVEF ≤ 35%、LVEDD < 80 mm、QRS 间期 < 120 ms 患者,目前尚无绝对禁忌证,但目前临床试验多排除有左室辅助装置植入史、心脏移植、瓣膜修复或置换、近期心梗以及起搏器依赖的患者。SCS-HEART 研究中^[18],持续全天刺激,随访 24 个月,随访结果表明左室收缩末期容积、LVEF 及 NYHA 心功能分级均有所改善。但 DEFEAT-HF 研究中断刺激随访 6 个月未能证明其有效性^[19]。

总之,面对越来越庞大的心衰人群,优化药物联合个体化的器械植入将成为未来心衰治疗方向,旨在改善患者生存率及生活质量。但器械植入前应做好充分术前准备,权衡利弊,依据其适应证选择

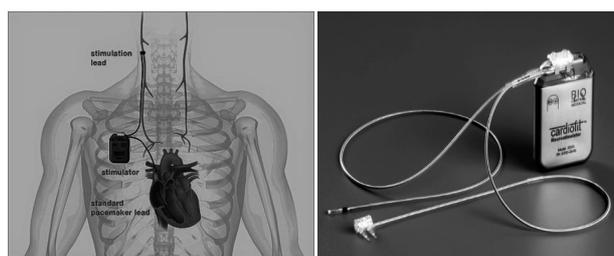


图 5 迷走神经刺激疗法及装置(包括脉冲发生器、迷走神经刺激端和心室感应电极^[17])



图 6 脊髓刺激疗法

最优策略。

[参考文献]

- [1] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012; The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. Eur J Heart Fail, 2012, 14(8): 803-869
- [2] Leyva F, Nisam S, Auricchio A. 20 years of cardiac resynchronization therapy [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(10): 1047-1058
- [3] Shetty AK, Duckett SG, Bostock J, et al. Use of a quadripolar left ventricular lead to achieve successful implantation in patients with previous failed attempts at cardiac resynchronization therapy [J]. Europace, 2011, 13(7): 992-996
- [4] Pappone C, Calvió Ž, Vicedomini G, et al. Improving cardiac resynchronization therapy response with multipoint left ventricular pacing: Twelve-month follow-up study [J]. Heart Rhythm, 2015, 12(6): 1250-1258

- [5] Bettin M, Reinke F, Rath B, et al. Recent advances in the entirely subcutaneous ICD System[J]. F1000 Prime Rep, 2015, 7: 46
- [6] Burke MC, Gold MR, Knight BP, et al. Safety and efficacy of the totally subcutaneous implantable defibrillator: 2-year results from a pooled analysis of the IDE study and EFFORTLESS registry[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(16): 1605-1615
- [7] Gold MR, Theuns DA, Knight BP, et al. Head-to-head comparison of arrhythmia discrimination performance of subcutaneous and transvenous ICD arrhythmia detection algorithms; the START study[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2012, 23(4): 359-366
- [8] Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death; the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European society of cardiology(ESC) endorsed by: association for European paediatric and congenital cardiology(AEPC) [J]. Eur heart J, 2015 36(41): 2793-2867
- [9] Chung MK, Szymkiewicz SJ, Shao M, et al. Aggregate national experience with the wearable cardioverter-defibrillator: event rates, compliance, and survival[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(3): 194-203
- [10] Klein HU, Goldenberg I, Moss AJ. Risk stratification for implantable cardioverter defibrillator therapy; the role of the wearable cardioverter-defibrillator[J]. Eur Heart J, 2013, 34(29): 2230-2242
- [11] Abraham WT, Lindenfeld J, Reddy VY, et al. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in patients with moderately reduced left ventricular ejection fraction and a narrow QRS duration; study rationale and design[J]. J Card Fail, 2015, 21(1): 16-23
- [12] Lyon AR, Samara MA, Feldman DS. Cardiac contractility modulation therapy in advanced systolic heart failure[J]. Nat Rev Cardiol, 2013, 10(10): 584-598
- [13] Cleland JG, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the Heart Failure Society of America meeting: FIX-CHF-4, selective cardiac myosin activator and OPT-CHF [J]. Eur J Heart Fail, 2006, 8(7): 764-766
- [14] 华 伟, 樊晓寒, 王 靖, 等. 植入心肌收缩力调节器治疗慢性心力衰竭一例 [J]. 中华心律失常学杂志, 2015, 19(1): 65-66
- [15] Costa MA, Mazzaferri EL, Sievert H, et al. Percutaneous ventricular restoration using the parachute device in patients with ischemic heart failure; three-year outcomes of the PARACHUTE first-in-human study [J]. Circ Heart Fail, 2014, 7(5): 752-758
- [16] Huynh K. Heart failure: Thoracic spinal cord stimulation for the treatment of HF [J]. Nat Rev Cardiol, 2015, 12(2): 66
- [17] Zannad F, De Ferrari GM, Tuinenburg AE, et al. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the NEural Cardiac TherApy foR Heart Failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial [J]. Eur Heart J, 2015, 36(7): 425-433
- [18] Tse HF, Turner S, Sanders P, et al. Thoracic spinal cord stimulation for heart failure as a restorative treatment (SCS HEART study): first-in-man experience [J]. Heart Rhythm, 2015, 12(3): 588-595
- [19] Zipes DP, Neuzil P, Theres H, et al. Determining the feasibility of spinal cord neuromodulation for the treatment of chronic systolic heart failure; the DEFEAT-HF study [Z]. JACC Heart Fail, 2016, 4(2): 129-136

[收稿日期] 2016-01-01

本刊现已启用网上稿件管理系统，作者登陆
<http://jnmu.njmu.edu.cn/>即可在线投稿并查询稿件
审理情况。