

专家
介
绍

宿燕岗,男,复旦大学附属中山医院心脏内科主任医师,博士研究生导师。现为中国医师协会心律失常专业委员会副主任委员,中华医学会心电生理和起搏分会常务委员,中国心力衰竭器械治疗工作委员会副主任委员,中国生物医学工程学会心律分会常务委员,上海市生物医学工程学会心脏起搏与电生理分会副主任委员。担任《中华心律失常杂志》和《中国心脏起搏与心电生理杂志》等多篇杂志编委。主编起搏相关专著 4 部,以第一作者或通讯作者发表学术论文百余篇,获得国家专利数项。擅长缓慢性心律失常及心力衰竭等疾病的器械诊疗,已主刀数千台各种类型人工心脏起搏器手术,目前主要负责中山医院心脏起搏器的植入与随访工作。2013—2014 年连续 2 年荣获中国名医百强榜上榜名医。

慢性心衰心脏性猝死的一级预防及其策略

宿燕岗*,梁义秀

(复旦大学附属中山医院心脏内科,上海 200032)

[摘要] 慢性心衰患者心脏性猝死(sudden cardiac death,SCD)发生率高,植入性心律转复除颤器(implantable cardioverter defibrillator,ICD)是有效预防 SCD 的措施。多个学会已制定了 ICD 一级预防的适应证。国内 ICD 作为 SCD 一级预防的植入数量有限,原因复杂。应继续加强适应证的推广和执行力度,提高大众对 SCD 的了解,至少对更高危的 SCD 患者(一级预防适应证+晕厥或晕厥前兆或更低的左室射血分数或非持续性室性心动过速或频发室性早搏)应使用 ICD 进行 SCD 的预防。

[关键词] 慢性心力衰竭;心脏性猝死;ICD

[中图分类号] R541.6

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)04-402-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20160404

Strategies for the primary prevention of sudden cardiac death in chronic heart failure

Su Yangang*,Liang Yixiu

(Department of Cardiology,Zhongshan Hospital,Fudan University,Shanghai 200032,China)

[Abstract] **Objective:** Patients with chronic heart failure suffer high risk of sudden cardiac death (SCD),which has been proved to be efficiently prevented by implantable cardioverter defibrillator (ICD). There have been multiple guidelines proposing indications of ICD implantation for primary prevention of SCD. The number of ICD implantations in China is small and unsatisfying ,for various reasons. Actions should be taken in propaganda so that this therapy is better known by the public,or at least patients with higher risk of SCD than currently indicated(ie,those with class I indications concurrently with syncope or presyncope,or with lower LVEF,or with unsustained ventricular tachycardia,or with frequent premature ventricular contractions) should receive ICD therapy without delay.

[Key words] chronic heart failure;sudden cardiac death;ICD

[Acta Univ Med Nanjing,2016,36(04):402-405,410]

心脏性猝死(sudden cardiac death,SCD)是指因心脏原因导致的、在症状出现 1 h 内发生的突然死亡。最常见原因为恶性室性心律失常,包括室性心动过速(ventricular tachycardia,VT)和(或)心室颤

动(ventricular fibrillation,VF)。SCD 与慢性心力衰竭(心衰)有非常紧密的关系:一方面,心衰患者 SCD 发生率明显高于普通人群,例如 Framingham 研究显示经年龄调整后心衰患者的猝死率是普通人群的 6~9 倍;另一方面,SCD 亦为心衰患者死亡的重要原因,统计显示猝死约占心衰患者死亡原因的 50%^[1]。

*通信作者(Corresponding author),E-mail:su.yangang@zs-hospital.sh.cn

SCD 的一级预防是指在 SCD 事件发生前,识别发生 SCD 高危人群并采取措施预防 SCD 事件的发生。左室收缩功能不良是已知发生 SCD 的最明确危险因素,因此积极对伴左室收缩功能不良的慢性心衰患者进行 SCD 的一级预防是减少 SCD 的重要措施。临床研究已证实,抗心律失常药物并不能降低 SCD 高危的慢性心衰患者的死亡风险^[2],而植入性心律转复除颤器(implantable cardioverter defibrillator, ICD)作为一项器械治疗措施是唯一可以预防此类患者 SCD 的方法。本文拟对应用 ICD 行慢性心衰患者 SCD 一级预防及其策略作一综述。

1 慢性心衰 SCD 的 ICD 一级预防适应证

ICD 对慢性心衰患者 SCD 一级预防的作用,已经得到了包括 MADIT、MADIT-II、MUSTT、DEFINITE、SCD-HeFT 等多项随机对照临床试验的证实。这些试验规模浩大,设计严谨,证实 ICD 显著改善心衰特别是心肌梗死(心梗)后患者的预后,为 ICD 的临床应用与推广奠定了坚实的基础。在此基础上制定了多项有关器械治疗或心衰的指南,总结与提出了慢性心衰患者植入 ICD 行 SCD 一级预防的适应证。

2012 年《ACC/AHA/HRS 心脏节律异常器械治疗指南》提出 ICD 行 SCD 一级预防的 I 类适应证:心梗 40 d 以上,左心室射血分数(LVEF)≤35%,NYHA 心功能 II 或 III 级(证据水平 A);扩张型心肌病,LVEF≤35%,NYHA 心功能 II 或 III 级(证据水平 B);心梗 40 d 以上,LVEF≤30%,NYHA 心功能 I 级(证据水平 A);心肌梗死所致非持续性室速(NSVT),LVEF≤40%且心电生理检查能诱发出 VF 或持续 VT(证据水平 B)^[3]。

2012 年《ESC 急性与慢性心衰诊断与治疗指南》提出 ICD 行 SCD 一级预防的 I 类适应证:心梗 40 d 以上或非缺血性心脏病,经过至少 3 个月优化药物治疗后 NYHA 心功能 II~III 级,LVEF≤35%,且预期生存期>1 年,其中心梗 40 d 以上者证据水平 A,非缺血性心脏病者证据水平 B^[4]。

2014 年中华医学会心电生理和起搏分会公布的《植入性心律转复除颤器治疗的中国专家共识》也提出了 ICD 的 I 类适应证,与上述指南基本无异^[5]。

2 未纳入临床试验的 ICD 一级预防的适应证

由于随机对照临床试验入选和排除标准的局限性,有部分高危患者未能纳入临床试验,目前对

于这部分患者是否需要植入 ICD 尚无明确建议。利用来源于随机临床试验的亚组分析、回顾性研究、大型注册研究的资料并结合专家意见,2014 年 HRS/ACC/AHA 公布了《植入性心律转复除颤器在临床实验中未纳入或未完整纳入患者中应用的专家共识》,对非心梗导致的肌钙蛋白异常的患者、心梗 40 d 内的患者、血运重建 90 d 内的患者和首次诊断为非缺血性心肌病 9 个月内的患者共 4 类人群植入 ICD 的适应证提供了建议^[6]。

2.1 非心梗导致的肌钙蛋白异常的患者

临床上心梗生化标志物在急性心梗之外的其他情况下也可以升高,如肾脏疾病、急性肺栓塞、心衰、心肌炎、胸部外伤或快速心律失常等。因此,共识指出如果患者符合 ICD 植入的一级和二级预防的适应证,但仅有心肌生化标记物(例如肌钙蛋白)升高,而无其他急性心梗证据,明确排除心梗后,推荐植入 ICD。

2.2 心梗 40 d 内的患者

对心梗 40 d 内伴左心室收缩功能不良的患者,由于 DINAMIT 和 IRIS 两项大规模随机对照临床试验结果表明心梗早期植入 ICD 可以降低 SCD 发生率,但不降低全因病死亡率,因此不建议在此类患者中植入 ICD 进行 SCD 的一级预防。

对心肌梗死 40 d 内伴心动过缓起搏适应证的患者,如患者需要永久起搏治疗,同时 LVEF≤35%,预计其左心室功能不能恢复者,则应考虑植入 ICD,以避免二次手术升级为 ICD 时的风险(手术并发症)并降低患者的经济负担。

对心肌梗死 40 d 内伴室性快速心律失常的患者,发生晕厥并怀疑与室性快速心律失常有关,植入 ICD 有益;若需要永久起搏治疗并符合 SCD 一级预防适应证,且不能确定左心室功能是否能恢复或左心室功能预计不能恢复者,推荐植入 ICD;若此前已植入 ICD,此次由于电池耗竭需要更换 ICD,经过仔细评估合并症及临床情况后,推荐更换 ICD。

2.3 血运重建术后 90 d 内的患者

血运重建术后 90 d 内的患者,此前符合 SCD 一级预防适应证,血运重建后 LVEF 恢复至>35%的可能性极小,若患者近 40 d 内无急性心梗,植入 ICD 有益;血运重建术后 90 d 内的患者,若需要永久起搏治疗并符合 SCD 一级预防适应证,且不能确定左心室功能是否能恢复或左心室功能预计不能恢复,推荐植入 ICD;若此前已植入 ICD,此次由于电池耗竭需要更换 ICD,经过仔细评估合并症及临

床情况后,推荐更换 ICD。

2.4 首次诊断为非缺血性心肌病(NICM)9个月内的患者

几项临床试验评估了 ICD 获益与 NICM 诊断时间之间的关系。DEFINITE 研究的亚组分析比较了 ICD 在 ≤ 3 个月($n=150$)和 >3 个月($n=308$)以及 ≤ 9 个月($n=216$)和 >9 个月($n=242$)之间的获益,显示尽管 ICD 植入时间不同,获益却相似^[7]。IMAC-2 队列研究显示,首次诊断为 NICM 的患者经优化的药物治疗 6~9 个月后,患者的左心室功能可明显改善,LVEF 增加,不再符合 ICD 的一级预防标准^[8]。因此,对于首次诊断为 NICM 9 个月内的患者,是否需要植入 ICD 有不同意见。目前建议首次诊断为 NICM 3 个月内的患者,不推荐植入 ICD 作为 SCD 一级预防;首次诊断为 NICM 3~9 个月内的患者,若左心室功能恢复可能性小,植入 ICD 作为 SCD 一级预防有益;首次诊断为 NICM 9 个月内的患者,若需要永久起搏治疗并符合 SCD 一级预防适应证,且不能确定左心室功能是否能恢复或左心室功能预计不能恢复,推荐植入 ICD。

3 国内 ICD 一级预防的现状其原因

我国目前进行 ICD 一级预防 SCD 的工作开展得很不够。虽然近年来全国及各省市的相关学会、企业等进行了为数众多的有关 ICD 预防 SCD 的会议宣传,但 ICD 植入量的增长仍十分缓慢。2014 年全国 ICD 植入量约 2 000 台左右,其中一级预防约占 45%,即全国因一级预防植入 ICD 的患者不足千台,而同期美国植入 ICD 约 20 万,一级预防达 80%。

国内 ICD 植入量过少的原因比较复杂,可能与医生对患者所患疾病的 SCD 风险及 ICD 疗法本身的认知不足、患者不知晓自己为猝死的高危人群或不相信猝死会发生在自己身上、医疗保险覆盖范围低、ICD 费用贵且非终生和患者不接受体内植入物等众多因素有关^[9]。

4 推进国内慢性心衰 ICD 一级预防应用的策略

4.1 继续加强医生对心衰患者 SCD 高危的认识及 ICD 一级预防适应证指南的推广

重点是针对心内科的非器械植入医生,如心衰、冠心病等专业医师的宣教。二级预防很多医师都能够认识到再发 SCD 的高危,而 SCD 的一级预防在不少非起搏电生理医师的观念里仍十分淡薄。

4.2 加强相关指南的制定,进一步规范医师的医疗

行为

应告知主管医师可能需要承担未告知患者相关疗法,尤其为 I 类适应证疗法的责任。国内已有多起因医生未告知家属患者为 SCD 高危,患者发生 SCD 后产生医疗纠纷且患者家属打赢官司的案例。中华医学会心血管病分会、中华医学会心脏起搏与电生理分会、中国医师协会心律学专业委员会正在联合出台“冠心病血运重建后心脏性猝死的预防”的专家共识,希望能使更多的冠心病患者,尤其是心梗后的 SCD 高危患者得到及时的识别和有效的预防。

4.3 加强大众对 SCD 的了解

通过各种媒介宣传方式,加强大众对 SCD 的认识。相对于对心脏支架、房颤消融等的了解,百姓对 SCD 了解很少。大众对疾病的主动认知远比被动接受医生推荐容易得多。

4.4 与政府相关职能部门沟通,提高 ICD 医疗保险报销比例

实际上,国外 ICD 用于 SCD 一级预防的成本-效益(cost-effectiveness)分析研究显示,增加 1 年存活所消耗的资源与肾透析相似。以 ICD 平均价格 9 万,平均使用寿命 7 年计算,患者每日需为预防 SCD 植入的 ICD 支付 35 元人民币左右,并非昂贵(低于预防房颤中风的新型抗凝药)。

4.5 从目前公认的适应人群中,筛选出更加高危的患者,以期获得更多的临床获益,提高 ICD 治疗的费用效果比

在符合一级预防的条件下,如再有以下 4 项危险因素者可能是更高的 SCD 人群:①晕厥或晕厥前兆。SCD-HeFT 研究结果显示,ICD 术前存在晕厥史是 ICD 术后发生适当治疗的独立预测因素^[10]。②极低的 LVEF。汇集了 4 项随机对照试验 2 828 例患者的荟萃分析显示,对 LVEF $<40\%$ 的心衰患者,LVEF 每降低 10%其 2 年内心律失常死亡风险增加 39%,同时 ICD 在 LVEF 为 16%~25%的人群中预防 SCD 的效果最为显著^[11]。③非持续性室性心动过速(nonsustained ventricular tachycardia,NSVT)。一项汇集了 11 项临床试验 4 387 例患者的荟萃分析显示,NSVT 是左室收缩功能不良患者心律失常事件的独立预测因素^[12]。SCD-HeFT 研究结果显示,存在 NSVT 的患者 ICD 术后适当治疗较无 NSVT 患者增加 4 倍^[13]。④频发室性早搏(PVC)。早期 Bigger^[14]的研究显示,心梗后动态心电图提示 PVC 平均多于 10 个/h 的患者,SCD 风险是对照组患者的 2.24 倍,同时全

因死亡风险最高。这些高危患者(在符合 ICD 一级预防基础上同时又至少具备上述 4 项危险因素之一者)发生 SCD 的风险介于传统一级预防与二级预防患者之间,因此可称为 SCD 的 1.5 级预防。

1.5 级预防的概念虽然提出不久,但其意义已在 OMNI 研究中得到了验证。OMNI 研究是一项包含 2 242 例植入 ICD 患者的注册研究,其中一级预防患者 1 894 例,二级预防患者 348 例。在一级预防患者中,按照极低 LVEF 和 NSVT 标准筛选得到 1.5 级预防患者 990 例。结果显示一级预防患者首次 VT/VF 事件发生风险较二级预防患者低 24% ($P < 0.01$),而 1.5 级预防患者与二级预防患者无显著差异($P=0.91$)^[15]。

IMPROVE SCA 研究是一项我国学者主导的针对 1.5 级预防患者,主要目的为证实 1.5 级预防患者是否确实存在更高的发生 VT/VF 事件风险,以期改进目前 ICD 在一级预防患者中应用不足的局面。该研究为前瞻性、非随机、非盲、多中心研究,入选符合一级预防植入 ICD 适应证的患者,分为符合和不符合 1.5 级预防的患者组,根据临床情境分别植入或不植入 ICD/CRT-D,然后每 6 个月随访,直至最晚入选患者完成 24 个月随访,研究终点为组间 VT/VF 发生率与 1.5 级患者植入与不植入 ICD 患者死亡风险。研究自 2014 年 3 月起,预计 2 年时间入选患者 4 800 例,将于 2019 年获得初步结果^[15]。

5 总 结

ICD 是慢性心衰 SCD 一级预防的重要手段,也是唯一可以通过预防 SCD 改善长期预后的治疗方法。对慢性心衰 SCD 一级预防的最重要策略,是按照指南与共识积极为相应患者提供植入 ICD 的建议。我国 SCD 一级预防植入 ICD 的数量很少,原因复杂。继续加大非器械植入医生对心衰患者 SCD 高危的认识及 ICD 一级预防适应证指南的推广、加强相关指南的制定和执行力度、通过宣传提升大众对 SCD 的了解、提高 ICD 医疗保险报销比例以及选择更高危的患者植入 ICD 是提高心衰患者 SCD 一级预防的重要措施。

[参考文献]

[1] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update a report from the American heart association[J]. Circulation, 2016, 133(4):E38-E360

[2] Piccini JP, Berger JS, O'connor CM. Amiodarone for the

prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Eur Heart J, 2009, 30(10):1245-1253

[3] Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society [J]. Circulation, 2013, 127(3):E283-E352

[4] 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 Heart J, 2012, 33(14):1787-1847

[5] 中华医学会心电生理和起搏分会, 中华医学会心血管病学分会, 中国医师协会心律学专业委员会植入型心律转复除颤器治. 植入型心律转复除颤器治疗的中国专家共识[J]中华心律失常学杂志, 2014, 18(4):242-253

[6] Kusumoto FM, Calkins H, Boehmer J, et al. HRS/ACC/AHA expert consensus statement on the use of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients who are not included or not well represented in clinical trials [J]. Circulation, 2014, 130(1):94-125

[7] Kadish A, Schaechter A, Subacius H, et al. Patients with recently diagnosed nonischemic cardiomyopathy benefit from implantable cardioverter-defibrillators[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(12):2477-2482

[8] Menamara DM, Starling RC, Cooper LT, et al. Clinical and demographic predictors of outcomes in recent onset dilated cardiomyopathy results of the IMAC (intervention in myocarditis and acute cardiomyopathy)-2 study[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(11):1112-1118

[9] 宿燕岗, 吴妍, 柏瑾, 等. 植入型心律转复除颤器适应证患者及主管医生的问卷调查[J]. 中华心律失常学杂志, 2010, 14(1):59-62

[10] Olshansky B, Poole JE, Johnson G, et al. Syncope predicts the outcome of cardiomyopathy patients: analysis of the SCD-HeFT study [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(13):1277-1282

[11] Yap YG, Duong T, Bland JM, et al. Optimising the dichotomy limit for left ventricular ejection fraction in selecting patients for defibrillator therapy after myocardial infarction[J]. Heart, 2007, 93(7):832-836