

· 专家述评 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.07.001

心脏再同步治疗的选择及发展

罗素新, 黄泰源

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科 400016)

[摘要] 心力衰竭作为心血管疾病的终末期综合征,除因心功能不断恶化而出现的体循环及肺循环的进行性淤血外,在疾病的进展过程中出现的各种恶性心律失常,也时刻威胁着患者的生命。作为心力衰竭治疗基石的药物,从经典的血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB)、 β 受体阻滞剂及醛固酮受体拮抗剂组成的黄金三角,到近年来伊伐布雷定等新型抗心力衰竭药物,仍然存在相应的不足,无法很好地改善患者的临床症状及减少心脏性猝死的风险,其中部分患者可能适合心脏再同步治疗(CRT)。

[关键词] 心力衰竭;心脏起搏,人工;心脏再同步治疗

[中图分类号] R541.6+1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)07-0865-03



罗素新

心脏再同步治疗(cardiac resynchronisation therapy, CRT)是在左室收缩功能障碍或心室收缩不同步的患者体内通过起搏左室或双心室进而模拟生理性电活动的起搏方式,包含 CRT-P(只具有起搏功能)和 CRT-D[CRT 与植入式心律转复除颤器(ICD)的结合],同时包含一个皮下脉冲发生器及三个起搏电极,分别位于右心房、右心室及左室,后者起搏电极通常位于冠状窦(少数可位于左心室心内膜及心外膜)。

1 CRT 植入指征

2017 年美国心脏病学会(ACC)、美国心脏协会(AHA)以及美国心力衰竭学会(HFSA)指南推荐^[1],美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级Ⅱ~Ⅳ级,左心室射血分数(LVEF) $\leq 35\%$,正常心电图幅度最大的波群(QRS) ≥ 150 ms,呈左束支传导阻滞(LBBB)的患者行 CRT 或 CRT-D 植入,推荐等级Ⅰ级。但特别提到要注意以下几点。

1.1 以上指征需在确诊射血分数降低心力衰竭(HFrEF)(或心肌梗死 40 d 后)并启动优化药物治疗(optimal pharmacologic therapy, OPT)至少 3 个月后才考虑。

1.2 对于 LVEF $\leq 35\%$ 者,(1)QRS ≥ 150 ms 合并 LBBB 者:如果心功能介于 NYHA Ⅱ~Ⅳ级,除满足 CRT 植入指征外,还符合 ICD 作为心源性猝死(SCD)一级预防植入指征;对于 NYHA Ⅰ级合并缺血性心肌病者(ICM),同样推荐行 CRT 植入,在此基础上合并 LVEF $< 30\%$ 者,考虑 ICD 作为 SCD 一级预防。(2)QRS ≥ 150 ms 不合并 LBBB 者:心功能处于 NYHA Ⅲ~Ⅳ级者,作 CRT 植入推荐,对于 NYHA Ⅱ级及以下者,不作常规推荐。(3)QRS < 150 ms 者:①介于 130~149 ms,合并 LBBB, NYHA Ⅱ~Ⅳ级者,作 CRT 推荐;②介于 120~149 ms,不合并 LBBB, OPT 基础上心功能 NYHA Ⅲ~Ⅳ级之间且反复因心力衰竭入院者,建议完善利弊评估后进一步明确。

1.3 LVEF 介于 35%~50%, QRS > 150 ms, NYHA 介于Ⅲ~Ⅳ级者,在这一类人群中尚未作出明确的建议。

2 如何选择 CRT-P 与 CRT-D

目前美国、欧洲及加拿大指南在关于 CRT-P 及 CRT-D 的选择上基于大型随机对照试验的临床证据较为缺乏,均未作详细的阐述。而在临床工作中如何选择最适合患者的植入设备,一直是较为模糊的。目前大部分认为 LVEF $< 35\%$ 满足 CRT 指征的心力衰竭患者同时满足 ICD 植入指征,优先选择 CRT-D。经过大量的临床观察研究,仍可明确对于部分人群具有决策指导价值的参考因素。

2.1 年龄大于 75 岁者不建议选择 CRT-D 从大量临床研究来看,纳入研究的人群多以 75 岁以下为主^[2-3]。

2.2 患非缺血性心肌病者(NICM)不建议选择 CRT-D 就相应的循证医学证据强度来看,因 NICM 人群发生室性心律失

专家简介:罗素新(1969—),重庆医科大学附属第一医院心血管内科副主任(主持工作)、教授、主任医师、医学博士、硕士生导师、留美学者。中华医学会内科学分会常委、中国医师协会心力衰竭专委会常委、中国医师协会心血管内科医师分会委员、中国医师协会胸痛专业委员会委员、国家卫生和计划生育委员会脑卒中防治专家委员会房颤卒中防治专委会委员、中国医疗保健国际交流促进会胸痛分会委员、中国胸痛中心评审专家、重庆市心血管专委会副主任委员、重庆市中西医结合学会心脏康复和心力衰竭主任委员。主持国家自然科学基金面上项目 1 项;主持省部级课题 10 项。公开发表临床医学研究论文 60 余篇,SCI 论文 4 篇,副主编著作 2 部,参编著作 4 部。临床工作经验丰富,擅长诊治各种心血管疾病,熟练完成人工心脏起搏器的植入及程控、冠状动脉造影及经皮冠状动脉介入治疗术、心内电生理检查及射频消融术、血管内超声等。指导研究生 50 余人,多次获“教书育人优秀奖”“重庆医科大学优秀教师”等称号。获重庆市“五一巾帼标兵”、全国“五一巾帼标兵”、重庆市“五一巾帼奖章”、重庆市“五一劳动奖章”和重庆市“三八红旗手”和“三八红旗手标兵”称号。作为大会执行主席举办了六届“西南心血管慢病论坛”和四届“重庆胸痛中心高峰论坛”。领导启动“西南心血管慢病管理质量促进项目”,建成重庆急性胸痛患者“胸痛中心区域救治网络体系”,网络医院达 90 余家。所负责的重医附一院胸痛中心建设事迹在 2017 年 5 月 2 日中央电视台新闻联播 1 套和 13 套节目中播出,产生了广泛的社会影响。领导的心血管内科于 2017 年获中国胸痛中心示范基地,首批中国心衰中心和房颤中心建设单位。

常导致 SCD 的风险本身较 ICM 低,防猝死获益不明显。故目前认为倾向于在 ICM 人群中使用 CRT-D 才能带来更大的临床获益^[4-7]。

2.3 心功能 NYHAⅣ级者不建议选择 CRT-D 对于 NYHA Ⅳ级的患者发生恶性心律失常所致 SCD 的风险较心功能不全所致的死亡概率更小^[8-11]。

2.4 左室舒张末期直径(LVEDD)较小者安装 CRT-D 有待商榷 对于 LVEDD 较小者安装 CRT-D 临床获益有待进一步商榷,有报道 LVEDD < 3.36 cm 者不适合安装 CRT-D^[12-13]。

2.5 基本健康情况较差者不建议选择 CRT-D 除上述介绍的心力衰竭程度限制了 CRT-D 的临床使用外,由于 CRT-D 的手术更为复杂,术后的相关并发症也是对于心力衰竭患者的考验。

3 无导线 CRT

由于无需通过传统手术方式经血管入路植入及不再需要皮下囊袋埋藏,可极大程度减少传统起搏器所带来的感染风险,减少导线相关的并发症^[14-17]。目前的无导线 CRT 研究主要突破在于左室心内膜无线起搏技术的运用^[18]。

3.1 左室心内膜起搏的指征^[19] 冠状窦解剖结构复杂,传统术式难度较大者;传统 CRT 植入后无应答者(non-responder);冠状窦高起搏阈值或膈神经激惹者;冠状窦电极脱落或植入失败者;既往发生感染或血栓栓塞者。

3.2 左室心内膜起搏的优势 (1)左室心内膜起搏和传统冠状窦起搏:①较传统 CRT 于冠状窦起搏而言,左室心内膜下的心电活动具有更快的脉冲传播速度,从而 QRS 期更短,进而更有利于左室收缩功能的改善^[20]。②膈神经刺激发生率更小,膈神经的解剖结构使得 CRT 术后出现膈肌激惹的发生率较高,尤其是患者在左侧卧位时更加明显。而左室心内膜起搏的手术方式在目前的相关研究中少有报道膈神经刺激的发生^[19,21-22]。(2)左室心内膜起搏和左室外膜起搏:①左室心内膜起搏较外膜起搏 QRS 间期缩短程度更显著,左室缩短率更明显,组织多普勒超声显示左室室间隔及游离壁的电-机械耦联时间差(EMD)在心内膜起搏组明显缩短,从而能够在血流动力学效应上产生更大获益。②心外膜起搏时心肌透壁激动顺序逆转可延长 Q-T 间期,增加尖端扭转型室速的风险;而左室心内膜起搏的 CRT 患者 QT 离散度明显降低^[23-26]。

故尽管两种起搏方式均能达到快速激动左室的目的,左室心内膜的起搏能够带来更大的血流动力学效应。

3.3 无线起搏的优势 近年来的左室心内膜起搏的手术方式主要包括^[27]:经房间隔及二尖瓣入路;经剑突下及心尖到达左室;经室间隔到达左室。

关于无导线起搏技术在 CRT 中的应用还将不断探索和研究,WISE-CRT 研究中暴露出的安全性问题也为未来的 CRT 提供了新的发展思路。CRT-P 的改良方向在于右心系统全部实现无线起搏,左心实现心外膜无线起搏;CRT-D 则是在无线 CRT-P 的基础上合并皮下 ICD,进一步减少目前 CRT 的不良反应,确保临床获益。目前相关的临床研究正在进行中,未来将为心力衰竭患者 CRT 的使用提供更多的解决方案。

参考文献

- [1] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America[J]. J Card Fail, 2017, 23(8): 628-651.
- [2] SABA S, ADELSTEIN E, WOLD N, et al. Influence of patients' age at implantation on mortality and defibrillator shocks[J]. Europace, 2017, 19(5): 802-807.
- [3] ADELSTEIN E C, SCHWARTZMAN D, JAIN S, et al. Left ventricular dimensions predict risk of appropriate shocks but not mortality in cardiac resynchronization therapy-defibrillator recipients with left bundle-branch block and non-ischemic cardiomyopathy [J]. Europace, 2017, 19(10): 1689-1694.
- [4] KØBER L, THUNE J J, NIELSEN J C, et al. DANISH defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure[J]. N Engl J Med, 2016, 375(13): 1221-1230.
- [5] BRISTOW M R, SAXON L A, BOEHMER J, et al. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators; Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure[J]. N Engl J Med, 2004, 350(21): 2140-2150.
- [6] LAM S K, OWEN A. Combined resynchronisation and implantable defibrillator therapy in left ventricular dysfunction; Bayesian network meta-analysis of randomised controlled trials[J]. BMJ, 2007, 335(7626): 925.
- [7] AL-MAJED N S, MCALISTER F A, BAKAL J A, et al. Meta-analysis: cardiac resynchronization therapy for patients with less symptomatic heart failure[J]. Ann Intern Med, 2011, 154(6): 401-412.
- [8] MARIJON E, LECLERCQ C, NARAYANAN K, et al; CeRtiTuDe Investigators. Causes-of-death analysis of patients with cardiac resynchronization therapy: an analysis of the CeRtiTuDe cohort study[J]. Eur Heart J, 2015, 36(41): 2767-2776.
- [9] LOOI K L, GAJENDRAGADKAR P R, KHAN F Z, et al. Cardiac resynchronisation therapy: pacemaker versus internal cardioverter-defibrillator in patients with impaired left ventricular function[J]. Heart, 2014, 100(10): 794-799.
- [10] KUTYIFA V, GELLER L, BOGYI P, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy with implantable cardioverter defibrillator versus cardiac resynchronization ther-

- py with pacemaker on mortality in heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(12): 1323-1330.
- [11] GOLD M R, DAUBERT J C, ABRAHAM W T, et al. Implantable defibrillators improve survival in patients with mildly symptomatic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy: analysis of the long-term follow-up of remodeling in systolic left ventricular dysfunction (REVERSE)[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2013, 6(6): 1163-1168.
- [12] ADELSTEIN E C, SCHWARTZMAN D, JAIN S, et al. Left ventricular dimensions predict risk of appropriate shocks but not mortality in cardiac resynchronization therapy-defibrillator recipients with left bundle-branch block and non-ischemic cardiomyopathy [J]. *Europace*, 2017, 19(10): 1689-1694.
- [13] RICKARD J, BRENNAN D M, MARTIN D O, et al. The impact of left ventricular size on response to cardiac resynchronization therapy[J]. *Am Heart J*, 2011, 162(4): 646-653.
- [14] KIRKELDT R E, JOHANSEN J B, NOHR E A, et al. Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(18): 1186-1194.
- [15] MORANI G, MUGNAI G, BOLZAN B, et al. Redo procedures and chronic renal dysfunction are associated with higher risk of cardiac electronic device infections[J/OL]. (2018-01-05)[2018-02-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Redo+procedures+and+chronic+renal+dysfunction+are+associated+with+higher+risk+of+cardiac+electronic+device+infections>.
- [16] BOYLE T A, USLAN D Z, PRUTKIN J M, et al. Reimplantation and Repeat Infection After Cardiac-Implantable Electronic Device Infections: Experience From the MEDIC (Multicenter Electrophysiologic Device Infection Cohort) Database[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2017, 10(3): e004822.
- [17] HSU J C, VAROSY P D, BAO H, et al. Coronary venous dissection from left ventricular lead placement during cardiac resynchronization therapy with defibrillator implantation and associated in-hospital adverse events (from the NCDR ICD Registry)[J]. *Am J Cardiol*, 2018, 121(1): 55-61.
- [18] MYLLENS W, NIJST P. Leadless left ventricular pacing: another step toward improved CRT response[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(17): 2130-2133.
- [19] REDDY V Y, MILLER M A, Neuzil P, et al. Cardiac resynchronization therapy with wireless left ventricular endocardial pacing: the SELECT-LV study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(17): 2119-2129.
- [20] AURICCHIO A, DELNOY P P, BUTTER C, et al. Collaborative Study Group. Feasibility, safety, and short-term outcome of leadless ultrasound-based endocardial left ventricular resynchronization in heart failure patients: results of the wireless stimulation endocardially for CRT (WiSE-CRT) study[J]. *Europace*, 2014, 16(5): 681-688.
- [21] SEIFERT M, SCHAU T, MOELLET V, et al. Influence of pacing configurations, body mass index, and position of coronary sinus lead on frequency of phrenic nerve stimulation and pacing thresholds under cardiac resynchronization therapy[J]. *Europace*, 2010, 12(7): 961-967.
- [22] CHAMPAGNE J, HEALEY J S, KRAHN A D, et al; ELECTION Investigators. The effect of electronic repositioning on left ventricular pacing and phrenic nerve stimulation[J]. *Europace*, 2011, 13(3): 409-415.
- [23] AMORÓS-FIGUERAS G, JORGE E, RAGA S, et al. Comparison between endocardial and epicardial cardiac resynchronization in an experimental model of non-ischaemic cardiomyopathy[J]. (2017-07-17)[2018-02-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Comparison+between+endocardial+and+epicardial+cardiac+resynchronization+in+an+experimental+model+of+non-ischaemic+cardiomyopathy>.
- [24] THOMAS D E, CHILD N M, OWENS W A, et al. Cardiac resynchronization therapy in coronary sinus atresia delivered using leadless endocardial pacing [J]. *Heart-Rhythm Case Rep*, 2016, 2(5): 432-435.
- [25] VIJAYARAMAN P, BORDACHAR P, ELLENBOGEN K A. The Continued Search for Physiological Pacing: Where Are We Now? [J] *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(25): 3099-3114.
- [26] MORGAN J M, BIFFI M, GELLEÉ L, et al. ALSYNC Investigators. ALternate Site Cardiac ResYNChronization (ALSYNC): a prospective and multicentre study of left ventricular endocardial pacing for cardiac resynchronization therapy[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(27): 2118-2127.
- [27] GAMBLE J H P, HERRING N, GINKS M, et al. Endocardial left ventricular pacing for cardiac resynchronization: systematic review and meta-analysis[J]. *Europace*, 2018, 20(1): 73-81.