

(1) 慢性心衰, 心功能 NYHA II ~ III 级, EF < 40%, 病情稳定者, 均需用 β -受体阻滞剂, 除非禁忌或不能耐受。对 NYHA IV 级者, 需病情稳定后(4d 内未静脉用药, 已无明显液体潴留, 体重恒定) 在严密监护下由专科医师指导用。但 β -受体阻滞剂不能用于急性心衰, 以及慢性难治性心衰需要静脉给药的患者。

(2) 应在 ACEI、利尿剂、洋地黄基础上加用 β -受体阻滞剂。

(3) 应告知患者: 症状改善常在治疗 2~3 个月后才出现, 不良反应发生在早期, 但一般不妨碍应用, 长期应用可防止疾病进展。

(4) 必须从小剂量开始, 2~4 周将剂量加倍, 逐渐加量达最大耐受剂量或目标后长期维持。

(5) 在用药后应监测: 防止低血压, 在治疗开始 3~5d 内注意有无心衰恶化和液体潴留, 有无心动过缓或传导阻滞, 均应及时监测与处理。

老年人应用 β -受体阻滞剂需注意: 老年人 β 肾上腺素能受体功能相应降低, β -受体敏感性也降低, β -受体阻滞剂代谢-清除能力减弱, 常同时合并存在其他疾病, 因此更应严密观察, 从小剂量开始, 逐渐调整剂量, 用药更应个体化。

4.4 β -受体阻滞剂用于心衰的禁忌证 主要为支气管痉挛、哮喘的患者; 心率 < 60 次/min、心动过缓或

有 $\geq$ II 度房室传导阻滞患者(除非已安装起搏器); 急性心力衰竭; 难治性重度心衰有明显液体潴留者, 需大量利尿者, 需病情稳定后再酌情应用。

对收缩压 < 100mmHg (1mmHg = 0.1333kPa)、有严重外周血管疾病、糖尿病有低血糖发作, 体位性低血压、严重抑郁症的心衰患者, 也不宜应用 β -受体阻滞剂, 会掩盖症状或加重病情。

总之, 对慢性心衰患者合理加用 β -受体阻滞剂治疗可稳定, 逆转左室功能不全, 改善生存率、减轻症状、改善心功能、提高生活质量, 已成为心功能不全患者规范治疗的一个重要组成部分。

目前正在研究和治疗心衰的新方法, 观察病例尚不多, 尚待进一步的临床试验, 故目前尚不宜推荐作为心衰的治疗, 有待于研究和观察。这些药物有血管肽酶抑制剂、细胞因子拮抗剂, 内皮素拮抗剂(有的临床试验已显示对心衰无益)等。在非药物治疗方面有双心室同步起搏, 左室辅助循环, 心肌种植术、左室成形术等均待进一步观察。干细胞及基因治疗也在研究中。

当然, 心脏移植是目前治疗顽固性心衰唯一较成熟的外科治疗方法, 但仍然有适应证的选择和相关的事项与条件。

(收稿日期: 2002-11-01)

(本文编辑 周宇红)

· 专题笔谈 ·

双心室同步起搏治疗慢性心力衰竭

华伟

慢性心力衰竭是心内科治疗学上的难题, 是使患者丧失工作能力, 具有较高死亡率的严重疾患, 每年有成千上万的患者死于心力衰竭。慢性心力衰竭的临床症状主要由于左心室扩大, 心功能减退, 心输出量减少造成。相当一部分患者往往合并房室传导或

心室内传导延迟, 进一步加重心力衰竭。目前的主要治疗以药物为主, 包括应用强心、利尿、扩血管药物, 以减轻心脏的前负荷、后负荷及增加心脏收缩力。虽然应用药物可缓解症状, 但仍有相当数量的患者, 即便应用最佳的药物治疗, 仍不能改变心功能衰竭进行性加重及改善预后。近几年来, 国际上进行了一系列双心室起搏治疗慢性心力衰竭的多中心临床研究, 研究结果令人振奋, 为治疗慢性心力衰竭开创新的途径, 展示了希望。现将目前的一些研究进展作一简要叙述。

作者单位: 100037 北京, 中国医学科学院阜外心血管病医院临床电生理学研究室

作者简介: 华伟, 男, 医学硕士, 教授, 博士生导师, 科副主任

通讯作者: 华伟, 电话: 010-68314466 - 8290, 传真: 010-6831

3012, E-mail: drhua@sina.com

1 慢性心力衰竭的病理生理

1.1 慢性心力衰竭心房功能 慢性心力衰竭患者的左心房功能常常不正常,充盈受限很常见。在彩色多普勒二尖瓣检查时可见,E 峰增高而 A 峰降低。在一些严重的患者,当心房收缩时,尽管压力波与心房收缩相一致,但无前向血流,一些患者甚至根本探查不到左房收缩。房室之间正常的激动关系也被打乱,正常的房室之间的协调功能丧失。

1.2 慢性心力衰竭的房室传导 慢性心力衰竭晚期患者,从体表 12 导联心电图测量的 PR 间期往往延长。而这易于导致舒张晚期二尖瓣反流,加重左心房负荷。二尖瓣的反流延长阻碍了心房血流流入心室,同样,收缩期前三尖瓣反流妨碍了右心室的充盈。

1.3 慢性心力衰竭的心室激动 慢性心力衰竭患者 QRS 间期常常延长。当延长 $> 120\text{ms}$ 时,常由于出现了完全性左束支传导阻滞所致。提示慢性心力衰竭心室激动异常要比人们想象的复杂。

Wiggers 于 1927 年阐述了协调的左心室收缩依赖于正常的心室激动。异常的心室激动导致心室收缩期延长和不协调,并且降低压力上升和下降的峰值速度。应用超声心动图可以评价异常心室激动产生的心肌运动。M 型超声显示在右束支传导阻滞时,右侧房室环起始活动延迟。同样,左束支传导阻滞时,左侧房室环起始活动延迟。当病人心电图出现左束支传导阻滞时,其二尖瓣反流间期大大延长,因为等容收缩和舒张时间均延长。当心室激动异常进一步加重时,二尖瓣返流可持续 $\geq 650\text{ms}$,而心率较少改变。此外,左心室激动延迟可导致左右心室及左心室内收缩不协调,使心室排血效率下降。

2 双心室同步起搏的临床研究

慢性心力衰竭,晚期往往伴有心室内传导阻滞,表现为体表心电图 QRS 波增宽,多为左束支传导阻滞,并使右心室等容收缩时间延长,二尖瓣反流加重使左心房及左心室充盈受限,使心输出量下降。理论上讲,左右心室同步起搏可恢复正常的左右心室及心室内的同步激动,减轻二尖瓣反流,从而增加心输出量,确切的机制需进一步研究证实。

Blanc 研究了双心室起搏血流动力学,研究了不同心室起搏部位对血流动力学的影响。研究对象为

27 例慢性心力衰竭患者,所有患者均伴有房室传导或室内传导延迟。均给予强心、利尿及血管紧张素转换酶抑制剂。患者的肺毛细血管嵌顿压(pulmonary capillary wedge pressure, PCW) $> 15\text{mmHg}$ ($1\text{mmHg} = 0.1333\text{kPa}$)。将临时起搏导管分别置于右心室心尖部及通过主动脉瓣逆行置于左心室基底部分,分别起搏右心室及左心室。插入右心导管测量肺动脉压、PCW 及心排出量,插入动脉导管置主动脉根部,测量动脉压,观察右心室起搏和左右心室同时起搏时的血流动力学变化。结果表明,与右心室起搏相比,左右心室同时起搏的 PCW 从 26mmHg 降至 21mmHg ($P < 0.05$),动脉压由 118mmHg 提高至 133mmHg 。证明对于伴有房室传导或室内传导延迟的患者,进行双心室起搏,可有效地降低 PCW,增加心排血量。

起搏治疗心力衰竭研究(Pacing Therapy for Congestive Heart Failure, PATH-CHF)的初步结果,也引起人们的关注。研究设计是比较三心腔双心室起搏(左右心室)、双心腔单心室(右心室)与单纯药物 3 种治疗的临床效果。采用自身对照的方法进行观察,研究对象为慢性心力衰竭患者[(left ventricular ejection fraction, LVEF) $< 30\%$]伴有室内传导阻滞者,QRS 间期 $\geq 120\text{ms}$,PR 间期 $> 150\text{ms}$,心率 $> 55\text{次/min}$ 。起搏治疗采用双心腔起搏器,双心室起搏的左心室电极,采用左心室外膜电极,通过外科手术植入。右心室电极仍为传统的右心室心尖部位。所有患者进行起搏治疗时,保留原有的最佳药物治疗。双心腔起搏采用较短 A-V 间期(PR 间期 30ms)。分别比较三腔双心室起搏,双腔单心室起搏及单纯药物治疗的患者生活质量,活动耐量及血流动力等效果。初步结果表明,改善心功能效果,以三心腔双心室起搏最优,其次为双心腔单心室起搏。

3 双心室起搏治疗技术

永久起搏器的起搏部位在右心房、右心室,进行左心室起搏有 3 个途径,一是穿间隔,从右心至左心室,这种方法损伤大,有一定并发症,目前无人应用;二是左心室外膜起搏,通过外科手术开胸或应用胸腔镜,将起搏电极缝至左心室外膜处起搏左心室;第三种途径是经冠状静脉窦,将起搏电极送至心大静脉,或其他分支血管起搏左心室。第三种方式无需开胸,是较有前途的方法。

Daubert 等研究了经冠状静脉窦送入起搏电极置入大静脉或其他静脉分支起搏左心室的可靠性及稳定性。他们采用两种起搏电极,一种为传统的心室起搏导线,另一种为 Medtronic 公司为起搏左心房而设计的冠状静脉窦电极导线。将电极插入冠状静脉窦血管分支,起搏心室,观察可靠性,起搏阈值及 R 波幅度。结果,47 例患者中 35 例患者(75.4%)成功地插入了电极导线起搏左心室。另外 12 例多由于进入冠状静脉窦后未能插入大静脉或其他分支未能有效起搏左心室。测量的平均起搏阈值为 $(1.1 \pm 0.7)V$,R 波高度为 11.8mV。证明了经冠状静脉窦起搏左心室的可行性。

目前,已在临床应用或即将在临床应用的经冠状静脉窦左心室电极导线有几种。其中应用较多的为 Medtronic 公司生产的冠状静脉窦 2 187 电极导线。这种电极导线的远端呈圆弧形设计,以利于进入冠状静脉窦分支血管,植入 2 187 电极导线时操作步骤如下:① 冠状静脉窦造影:了解冠状静脉窦及其分支血管的走向,先沿冠状静脉窦送入冠状静脉窦电极导管,再将长静脉鞘沿冠状静脉窦电极导管送至冠状静脉窦口,再将带球囊的造影导管沿静脉鞘送入冠状静脉窦,并保留。将球囊充盈后,经造影导管打入造影剂,进行冠状静脉窦逆行造影,以了解冠状静脉窦及其分支血管的分布;② 经冠状静脉窦植入 2 187 左心室电极导线:撤出造影导管,再沿静脉鞘将 2 187 电极导线,送入大静脉,左室后分支,或其他分支血管;③ 心室起搏阈值测试:分别进行左心室、右心室和双心室起搏阈值测试,并记录左心室心电图及体表心电图。

4 双心室同步起搏治疗慢性心力衰竭多中心临床试验

InSync Study 1998 年 11 月,David Gras 等发表了心室多部位起搏治疗慢性心力衰竭的多中心研究(InSync Study)初步结果。这一研究由欧洲和加拿大 14 个医学中心参加。初步总结了 84 例患者应用双心室起搏平均随访 10 个月的结果。81 例患者均为 NYHA 心功能分级Ⅲ或Ⅳ级患者, $LVEF < 35\%$,左室内径 $> 60mm$,均伴有室内传导阻滞,QRS 波时限 $> 150ms$ 。患者应用抗心衰药物治疗 ≥ 1 个月,心功能无明显改善。所有患者植入了双腔起搏器,心室起搏采用右心室与左心室、双心室起搏,左心室起搏途径采用经冠状静脉窦大静脉或其他分支起搏左心室,电极采用专为左心室起搏设计的

Medtronic 2 187 冠状静脉窦电极。结果,81 例患者有 68 例成功地经冠状静脉窦途径起搏左心室(84%),另 13 例由于不能进入大静脉或其他分支,或起搏阈值过高,而不能有效起搏左心室。在平均 10 个月随访中,有 75% 患者,心功能由Ⅲ、Ⅳ级改善为Ⅰ、Ⅱ级;6min 步行距离由平均 299m 增加至 418m($P < 0.05$),双心室起搏改善心功能的效果十分肯定。

MUSTIC Study(心功能不全多部位刺激研究)为欧洲多中心研究,共有 17 个医学中心参加。于 2000 年在欧洲心脏病学年会上公布了结果。于 1998 年开始研究,已入选患者 131 例。入选标准:慢性心衰患者 $LVEF < 35\%$,左室内径 $> 60mm$,6min 步行距离 $< 450m$,患者均伴有室内传导阻滞,窦律时 QRS 波时限 $> 150ms$,起搏时 $> 200ms$ 。研究分为两组:第一组为窦性心律患者 67 例;第二组为慢性房颤行房室结消融者共 64 例。采用自身交叉对照方法进行研究,患者被随机选择双心室起搏或者不起搏,3 个月后,轮换治疗模式,自身比较治疗效果。治疗效果主要观察 6min 步行距离以及生活质量。结果表明,第一组窦性心律患者,起搏与不起搏相比运动耐量提高 23%,生活质量 Minnesota 指数改变 30%,表明生活质量提高。第二组慢性房颤患者活动耐量,在起搏与不起搏无显著性差异,但生活质量有明显改善,此外在交叉对比治疗模式后,83% 患者自愿选择了双心室起搏模式。因此,双心室起搏可改善患者心功能,而窦性心律患者受益更大。

MIRACLE Study 为在美国和加拿大进行的多中心双心室起搏治疗慢性心力衰竭的临床研究,此研究为随机双盲对照前瞻性研究,研究于 1999 年 9 月正式开始至 2002 年 3 月,已有 453 例患者进入研究。入选者为 NYHA 分级Ⅲ、Ⅳ级,伴有室内传导阻滞,QRS 宽度 $> 130ms$,左心室舒张末期径 $> 55mm$, $LVEF < 35\%$ 。患者被随机分为对照组和双心室起搏治疗组,以往的传统药物治疗不变,平均随访 6 个月。结果表明,经冠状静脉窦左心室起搏的成功率为 93%,6min 步行距离从平均 300m 增加至 350m($P < 0.05$),生活质量评分改善 22%,心功能平均改善 1 级,此外,左心室内径缩小, $LVEF$ 提高,提示双心室起搏影响心室重构。此外起搏后 QRS 波缩短程度与治疗效果无关。

上述多中心研究证明,慢性心力衰竭伴室内传导阻滞患者,双心室同步起搏可使心功能平均改善

1~1.7 级, LVEF 平均提高 5%~7%。6min 步行距离增加 20%~40%, 生活质量评分改善 20%~50%。

5 慢性心力衰竭伴持续性心房颤动

Leon 等 2002 年报道了应用双心室起搏治疗慢性心力衰竭伴持续性房颤的患者。该研究包括 20 例慢性心力衰竭伴持续性房颤患者, LVEF 均 $\leq 35\%$, NYHA 分级为 III 或 IV 级, 入选研究前均已进行了房室结消融及右心室起搏治疗, 然后再植入左心室电极导线进行双心室起搏。结果表明, 双心室起搏治疗后, 患者心功能分级改善 29%, LVEF 增加 44% ($P < 0.001$), 左室内径缩小 6.5% ($P < 0.003$)。住院时间减少 81% ($P < 0.001$)。生活质量评分改善 33%。因此, 对于慢性心力衰竭伴持续性房颤已进行消融及右心室起搏的患者, 双心室同步起搏可明显改善患者的心功能。

6 植入埋藏式除颤器患者双心室起搏治疗

植入心脏转复除颤器 (implantable cardioverter defibrillator, ICD) 的患者中有相当一部分患者伴有慢性心力衰竭, 而其中又有一部分患者存在室内传导延迟。对于这部分患者进行双心室起搏质量可使患者受益, 改善心功能, 减少室性快速心律失常的发作次数, 并减少 ICD 的放电次数, 改善患者的生活质量。2002 年国际上植入 ICD 患者双心室同步起搏多中心初步研究 (InSync ICD 研究) 结果表明, 84 例患者符合因恶性室性心律失常植入 ICD 的指征, 同时患者伴有慢性心力衰竭和有室内传导阻滞, LVEF $< 35\%$, QRS 波宽度 $> 130\text{ms}$ 。植入三腔 ICD 后, 患者 6min 步行距离由 304m 增加至 397m ($P < 0.001$), 生活质量评分由 38.9 改善至 26.5 ($P < 0.001$), 左室舒张末期内径由 79.6mm 减少至 73.6mm ($P < 0.001$)。在平均随诊 6 个月, 有 472 次快速室性心律失常发作, 所有发作 (除 16 次无休止性室性心动过速外) 被 ICD 有效终止, 双心室抗心动过速起搏比单心室起搏终止心动过速更有效。因此, 对于有植入 ICD 指征的患者, 若伴有慢性心力衰竭及室内传导阻滞, 应考虑具有双心室起搏功能的 ICD 治疗。

7 双心室同步起搏治疗适应证

由于多中心临床试验的结果已充分证明了双心

室起搏治疗慢性心力衰竭的效果。2002 年 10 月, 由美国 ACC/AHA/NASEPE 共同制订的心脏起搏器新的临床应用指南中, 已正式将双心室起搏治疗慢性心力衰竭列入心脏起搏治疗适应证中。根据这个新的临床应用指南, 双心室起搏治疗慢性心力衰竭适应证为: NYHA 分级 III~IV 级, 伴有心室内传导阻滞, QRS 宽度 $\geq 130\text{ms}$, 左心室舒张末期内径 $\geq 55\text{mm}$, LVEF $\leq 35\%$ 。

8 双心室起搏治疗慢性心力衰竭国内应用情况

目前, 国内应用双心室起搏治疗慢性心力衰竭的病例已超过 100 例。阜外医院在 1999 年 7 月~2002 年 5 月已为 56 例慢性心力衰竭伴心室内阻滞患者进行了双心室起搏治疗。56 例患者, 男性 43 例, 女性 13 例, 平均年龄 53 岁。心功能均在 III~IV 级 (NYHA), 体表心电图平均 QRS 波时限为 143ms。其中 5 例为慢性心房颤动, 其余为窦性心律患者。患者均进行了双心室同步起搏, 慢性心房颤动患者先行房室结消融术。术前先进行逆行冠状静脉窦造影了解冠状静脉窦分支血管分布, 然后将起搏电极导线分别置于右心房、右心室及冠状静脉窦分支血管起搏左心室, 慢性心房颤动患者仅进行左右心室起搏。观察双心室起搏前后 LVEF 变化以及体表心电图 QRS 波变化。结果表明, 双心室同步起搏后, 患者心功能得到明确改善, LVEF 从 26% 提高至 34% ($P < 0.05$), 左心室充盈时间延长, 二尖瓣反流量减少。心功能平均改善 1 级。QRS 波时限由术前的 143ms 缩短至 125ms。初步临床观察提示, 双心室同步起搏可有效改善慢性心力衰竭伴心室内阻滞患者的心功能。

9 展望

慢性心力衰竭的治疗即使应用最佳的药物治疗, 相当一部分仍然不能改变心力衰竭的进行性加重, 及预后改善。双心室起搏为心力衰竭治疗展示了新的希望。初步的临床研究已经显示了令人鼓舞的结果。随着研究的不断深入, 起搏电极导线的不断改进, 起搏治疗心力衰竭将给人们带来新的希望。

(收稿日期: 2002-12-03)

(本文编辑 周宇红)