

# 心脏再同步化治疗可降低伴有左束支传导阻滞的轻度心力衰竭患者全因死亡及心力衰竭事件风险

评价者：梁远红

文献合成者：梁华生

(广东省心血管病研究所心内科、广东省人民医院、广东省医学科学院, 广州 510080)



梁远红, 医学博士, 心血管博士后。广东省人民医院副主任医师、心内科教学秘书。广东省医师协会心脏起搏与电生理专业分会常务委员, 广东省医师协会心脏起搏与电生理专业分会青年委员会副主任委员, 广东省医学会心脏起搏与电生理学会青年委员, 广东省介入性心脏病学会起搏与电生理分会委员, 广东省生物医学工程学会委员。2008年和2014年曾赴德国参加心力衰竭心脏再同步治疗、心脏猝死埋藏式心脏复律除颤器治疗、房颤射频消融培训, 擅长心脏起搏治疗、心力衰竭心脏再同步治疗和快速心律失常射频消融治疗, 近3年每年参与植入起搏器200台, 埋藏式心脏复律除颤器、心脏再同步化复律除颤器治疗60台, 射频消融300台。已发表SCI论文5篇、ISTP论文2篇、EI论文1篇, 在国内核心期刊上发表论文多篇。主持国家博士后基金项目1项, 参与多项国际国内多中心临床研究。

[关键词] 轻度心力衰竭; 心脏再同步化治疗; 左束支传导阻滞

[中图分类号] R541.6

[文献标识码] A

DOI: 10.12019/j.issn.1671-5144.2017.06.005

**Cardiac Resynchronization Therapy Reduces All - Cause Death and Heart Failure Events for Mild Heart Failure with Left Bundle Branch Block** // Reviewer: LIANG Yuan-hong, Literature Co-worker: LIANG Hua-sheng

**Key words:** mild heart failure; cardiac resynchronization therapy; left bundle branch block

**Authors' address:** Department of Cardiology, Guangdong Cardiovascular Institute, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China

## 1 文献来源

Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-

failure events [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361 (14): 1329-1338.

Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, et al. Survival with cardiac - resynchronization therapy in mild heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (18): 1694-1701.

## 2 证据水平

1b。

## 3 背景

• 心脏再同步化治疗 (cardiac resynchronization therapy, CRT) 可改善伴有宽 QRS 波、左束支传导阻滞的中-重度心力衰竭患者的心功能及生活质量, 降低心力衰竭再住院率及全因死亡风险, 改善心力衰竭患者的预后。

• CRT 是否可以降低伴有宽 QRS 波、左心室射血分数减低的轻度心力衰竭患者的心力衰竭事

件及全因死亡风险,仍未确定。

#### 4 目的

研究CRT是否可降低伴有宽QRS波、左心室射血分数减低的轻度心力衰竭患者的心力衰竭事件及全因死亡风险。

#### 5 研究设计

• 研究条件:美国国家健康研究院的临床试验项目MADIT-CRT(NCT00180271、NCT01294449、NCT02060110)。

• 研究方法:多中心,Ⅲ期,开放,随机对照临床试验。

• 研究时间:2004年12月至2013年9月。

• 研究对象:无症状或轻微症状心力衰竭患者[纽约心功能分级(New York heart function assessment,NYHA)Ⅰ~Ⅱ级的缺血性心肌病或NYHAⅡ级的非缺血性心肌病],左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)≤30%,QRS波时限≥130 ms,有埋藏式心脏复律除颤器(implantable cardioverter defibrillator,ICD)植入的适应证。

• 评价指标:全因死亡风险、心力衰竭事件发生率、不良事件发生率。

• 干预措施:符合条件的患者按3:2比例随机分为两组,接受心脏再同步化复律除颤器(cardiac resynchronization therapy with a defibrillator,CRT-D)或ICD治疗,并进行Ⅰ期及Ⅱ期的长期随访,详见图1。

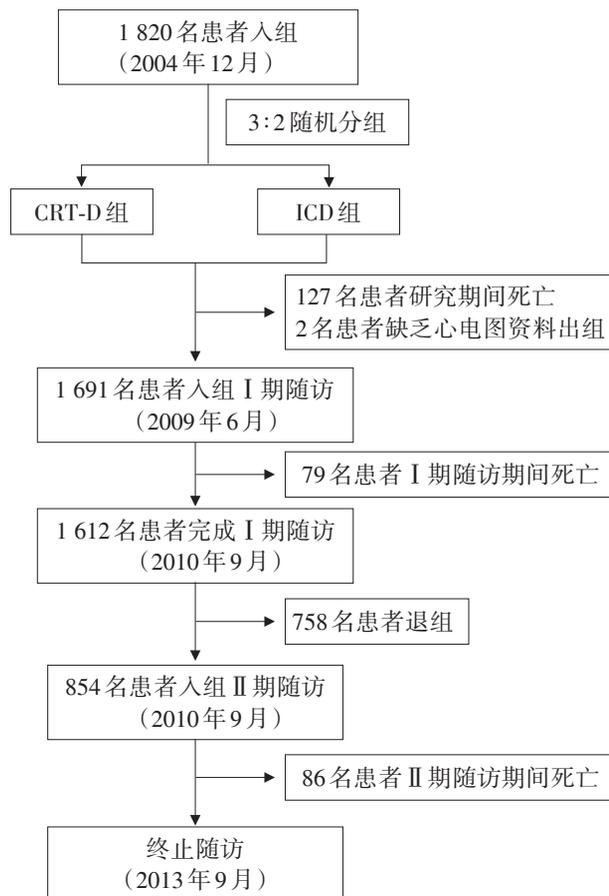


图1 MADIT-CRT研究的流程图

#### 6 主要结果

共入组NYHAⅠ~Ⅱ级、LVEF≤30%、QRS波时限≥130 ms的轻度心力衰竭患者1 818例,总随访时间7年。两组患者的死亡或心力衰竭风险见表1和表2。

表1 两组患者的死亡或心力衰竭风险比较

指标	CRT-D组[例(%)]	ICD组[例(%)]	风险比(95%CI)	P值
所有患者	1 089	731		
死亡*或心力衰竭	187(17.2)	185(25.3)	0.66(0.52~0.84)	0.001
心力衰竭	151(13.9)	167(22.8)	0.59(0.44~0.74)	<0.001
全因死亡	74(6.8)	53(7.3)	1.00(0.69~1.44)	0.99
缺血性心肌病患者	598	401		
死亡*或心力衰竭	122(20.4)	117(29.2)	0.67(0.52~0.88)	0.003
心力衰竭	96(16.1)	105(26.2)	0.58(0.44~0.78)	<0.001
全因死亡	53(8.9)	35(8.7)	1.06(0.68~1.64)	0.80
非缺血性心肌病患者	491	330		
死亡*或心力衰竭	65(13.2)	68(20.6)	0.62(0.44~0.89)	0.01
心力衰竭	55(11.2)	62(18.8)	0.59(0.41~0.87)	0.01
全因死亡	21(4.3)	18(5.5)	0.87(0.44~1.70)	0.68

\*不包括发生于第一次心力衰竭事件后所致的死亡;CI:confidence interval,可信区间

表2 两组患者的死亡或心力衰竭风险的分层分析

指 标	死亡或心力衰竭事件数/患者数	风险比(95%CI)	P值
性别			0.01
男性	294/1 367	0.76(0.59~0.97)	
女性	78/453	0.37(0.22~0.61)	
年龄			>0.1
<65岁	142/852	NA	
≥65岁	230/968	NA	
NYHA分级			>0.1
缺血性心肌病Ⅰ级	53/265	NA	
缺血性心肌病Ⅱ级	186/734	NA	
非缺血性心肌病Ⅱ级	133/821	NA	
QRS波时限			0.001
<150 ms	147/645	1.06(0.74~1.52)	
≥150 ms	225/1 175	0.48(0.37~0.64)	
LVEF			>0.1
≤25%	101/646	NA	
>25%	271/1 174	NA	

NA:未提供确切数据。

两组患者的术后不良事件发生率比较见表3,两组患者的终点事件风险比较的分层分析见表4,左束支传导阻滞患者死亡或心力衰竭风险的分层分析见表5。

表3 两组患者的术后不良事件发生率比较 %

指 标	CRT-D组	ICD组
术后30天内		
气胸	1.7	0.8
感染	1.1	0.7
囊袋血肿	3.3	2.5
术后30天后		
器械相关不良事件	4.5	5.2

## 7 结 论

• 心脏再同步化治疗可降低伴有左束支传导阻滞的轻度心力衰竭患者的全因死亡率及心力衰竭事件的发生风险。

• 两组的术后不良事件发生并不常见且无明显差异。

表4 两组患者的终点事件风险比较的分层分析

终点事件	事件数	患者数	左束支传导阻滞		非左束支传导阻滞		P值
			风险比(95%CI)	P值	风险比(95%CI)	P值	
全因死亡	292	1 818	0.63(0.47~0.84)	0.002	1.31(0.87~1.96)	0.19	0.004
非致命性心力衰竭	442	1 818	0.42(0.33~0.52)	<0.001	1.10(0.79~1.53)	0.59	<0.001
非致命性心力衰竭或死亡	577	1 818	0.50(0.41~0.61)	<0.001	1.21(0.90~1.63)	0.21	<0.001

## 8 评 论

自从2001年CRT被美国FDA批准用于有选择性的左心室收缩功能障碍患者后,CRT逐渐成为可改善最佳药物治疗效果欠佳、伴有左心室收缩功能障碍的心力衰竭患者临床症状的一种有效方法<sup>[1]</sup>。随后两个大型随机对照临床试验(COMPANION研究、CARE-HF研究)发现CRT可以改善心力衰竭患者的心功能、临床症状及生存质量,降低心力衰竭加重住院率及全因死亡风险<sup>[2-6]</sup>。基于临床研究的结果,多个心血管专科指南指出,CRT对于伴有窦性心律、QRS波时限≥120 ms、LVEF≤35%、NYHAⅢ~Ⅳ级、最佳药物治疗后仍有明显心力衰竭症状的患者为Ⅰ类适应证<sup>[7-9]</sup>。然而,对于伴有LVEF减低、宽QRS波、NYHA心功

能分级Ⅰ~Ⅱ级的轻度心力衰竭症状的患者,CRT是否可以减少心力衰竭事件及全因死亡风险仍未确定。CRT是否可以通过改善左心室重构进而延缓疾病进展呢<sup>[1]</sup>?近年来,有不少临床试验(REVERSE研究及一些小型临床试验)纳入了NYHAⅠ~Ⅱ级的轻度心力衰竭患者,研究CRT是否可改善轻度心力衰竭患者的心功能及生活质量。然而,这些临床研究的结果提示CRT并未明显改善轻度心力衰竭患者的心功能及生活质量,尽管在随访1年后心脏彩超均提示能明显降低左心室容积、提高LVEF<sup>[1,10]</sup>。而在REVERSE研究长期随访5年后,发现CRT可以明显改善心室重构,降低全因死亡风险及心力衰竭发生风险,提示CRT对轻度心力衰竭患者亦可能通过改善心室重构,从而改善心功能,延缓疾病进展,降低全因死

表5 两组间的左束支传导阻滞患者死亡或心力衰竭风险的分层分析

指标	死亡或心力衰竭事件数/患者数	风险比 (95%CI)	P值
性别			
男性	148/887	0.69(0.50~0.95)	0.02
女性	38/394	0.48(0.25~0.91)	0.03
年龄			
<65岁	58/606	0.65(0.39~1.10)	0.11
≥65岁	128/675	0.62(0.44~0.88)	0.01
NYHA 分级			
缺血性心肌病 I 级	26/143	0.66(0.30~1.42)	0.29
缺血性心肌病 II 级	94/420	0.65(0.43~0.97)	0.04
非缺血性心肌病 II 级	66/718	0.57(0.35~0.92)	0.02
QRS 波时限			
<150 ms	47/300	0.55(0.31~0.97)	0.04
≥150 ms	139/981	0.65(0.46~0.90)	0.01
LVEF			
≤25%	33/168	0.66(0.33~1.31)	0.23
>25%	151/1 106	0.64(0.46~0.88)	0.01

亡风险和心力衰竭发生风险<sup>[11]</sup>。本研究纳入了 1 820 名伴有宽 QRS 波、LVEF 降低的 NYHA I ~ II 级轻度心力衰竭患者,原始研究平均随访 2.4 年,并在原始研究首次公布结果后继续随访长达 7 年,结果发现在前期随访期间,CRT 可降低 QRS 波宽度 ≥ 150 ms 的轻度心力衰竭患者的心力衰竭事件的发生风险,但并不影响全因死亡风险,尽管在随访 1 年后可明显降低左心室容积、提高 LVEF<sup>[12-13]</sup>。然而长期随访结果发现 CRT 可以降低伴有左束支传导阻滞的轻度心力衰竭患者的全因死亡风险及心力衰竭事件发生风险,而对非左束支传导阻滞的心力衰竭患者无益<sup>[14-15]</sup>,它为研究早期植入 CRT 对伴左心室收缩功能障碍及宽 QRS 波的轻度心力衰竭患者的有效性提供了一定意义上的证据。那么,是否将 CRT 适应证扩大至有左束支传导阻滞、LVEF 降低、NYHA I ~ II 级的轻度心力衰竭患者呢? 本研究通过长期随访发现 CRT 的确可降低伴有左束支传导阻滞的轻度心力衰竭患者的 11% 全因死亡风险,然而,这样的生存获益是建立于每 9 名心力衰竭患者需要 CRT 治疗 7 年才挽救 1 名患者生命,这样的生存-效益比是否合理仍有待商榷。此外,本研究所纳入的轻度心力衰竭患者中 NYHA 心功能分级 II 级者占 85%,且尽管亚组分析提示 CRT 对伴有左束支传导阻滞的轻度心力衰竭患者的获益独立于心

功能分级,但 CRT 的获益是否主要归功于这部分患者仍未可知,仍需进一步临床研究。

### [参 考 文 献]

- [1] JESSUP M. MADIT-CRT—breath-taking or time to catch our breath? [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(14):1394-1396.
- [2] BRISTOW M R, SAXON L A, BOEHMER J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(21): 2140-2150.
- [3] CLELAND J G, DAUBERT J C, ERDMANN E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(15):1539-1549.
- [4] CLELAND J G, CALVERT M J, VERBOVEN Y, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on long-term quality of life: An analysis from the CArdiac REsynchronisation - Heart Failure (CARE-HF) study [J]. *Am Heart J*, 2009, 157(3): 457-466.
- [5] CLELAND J G, DAUBERT J C, ERDMANN E, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac REsynchronization - Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase][J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(16):1928-1932.
- [6] CHOI A J, THOMAS S S, SINGH J P. Cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator therapy in advanced heart failure [J]. *Heart Fail Clin*, 2016, 12(3):423-436.
- [7] EPSTEIN A E, DIMARCO J P, ELLENBOGEN K A, et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (writing committee to revise the ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices) developed in collaboration with the American association for thoracic surgery and society of thoracic surgeons[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(21):e1-e62.
- [8] MCMURRAY J J, ADAMOPOULOS S, ANKER S D, 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.
- [9] BRIGNOLE M, AURICCHIO A, BARON-ESQUIVIAS G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA) [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(29): 2281-2329.

(下转第 338 页)

周的临床研究,论据充分,结果可信。本研究证实,静脉铁剂治疗组24周时6MWT距离显著增加[与安慰剂组比增加(33±11)m],并持续至52周。从24周开始,静脉铁剂治疗组NYHA分级、患者整体评价、生活质量和疲劳评分均明显改善,心力衰竭恶化住院率也显著降低。本研究结果可以作为循证医学证据的有效补充。2017年美国心脏病学会/美国心脏学会《心力衰竭诊断管理指南更新》中指出,NYHA分级Ⅱ~Ⅲ级合并铁缺乏患者静脉给予铁剂可以改善心力衰竭功能及QoL(CORⅡb,LOE B-R);2016年欧洲心脏病学会《急性心力衰竭诊断和治疗指南》给予明确推荐:对于慢性心力衰竭射血分数降低(heart failure reduced ejection fraction, HFrEF)合并铁缺乏患者建议静脉给予FCM从而改善心力衰竭症状、促进心力衰竭患者运动耐力和生活质量(ClassⅡa,Level A)<sup>[7-8]</sup>。

本研究虽然证实了静脉铁剂治疗降低了心力衰竭恶化的住院率,但与对照组相比死亡率和不良事件发生率等相差无几。若能延长研究时间并扩大样本量,或许可能获得静脉铁剂治疗降低心力衰竭伴铁缺乏患者死亡率或事件率的硬终点指标。研究中的终点指标主观性相对强,若能增加心脏彩超、NT-proBNP等指标评估心脏功能的改善情况会更客观、可靠。

### [参 考 文 献]

- [1] JANKOWSKA E A, ROZENTRYT P, WITKOWSKA A, et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure [J]. *J Card Fail*, 2011, 17(11):899-906.
- [2] OKONKO D O, MANDAL A K, MISSOURIS C G, et al. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure:

Prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(12): 1241-1251.

- [3] ANVI T, LEIBOVICIL, GAFTER - GVILI A. Iron supplementation for the treatment of chronic heart failure and iron deficiency: Systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(4): 423-429.
- [4] ANKER S D, COMIN COLET J, FILIPPATOS G, et al. For the FAIR-HF trial investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(25): 2436-2448.
- [5] MCMURRAY J J, ADAMOPOULOS S, ANKER S D, 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.
- [6] van VELDHUISEN D J, ANKER S D, PONIKOWSKI P, et al. Anemia and iron deficiency in heart failure: Mechanisms and therapeutic approaches [J]. *Nature Rev Cardiol*, 2011, 8(9): 485-493.
- [7] 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.
- [8] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(8):891-975.

[收稿日期] 2017-10-18

(上接第334页)

- [10] LINDE C, ABRAHAM W T, GOLD M R, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(23):1834-1843.
- [11] ELMAGHAWRY M, FAROUK M. REVERSE 5-year follow up: CRT impact persists [J]. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2014, 2014(3): 245-248.
- [12] MOSS A J, HALL W J, CANNOM D S, et al. Cardiac resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(14):1329-1338.

- [13] ZAREBA W. Comparison of clinical trials evaluating cardiac resynchronization therapy in mild to moderate heart failure [J]. *Cardiol J*, 2010, 17(6):543-548.
- [14] WHITE H D, HELD C, STEWART R, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(18):1702-1711.
- [15] ZEITLER E P, FRIEDMAN D J, DAUBERT J P, et al. Multiple comorbidities and response to cardiac resynchronization therapy MADIT-CRT long-term follow-up [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(19): 2369-2379.

[收稿日期] 2017-10-18