

心臟節律器進階應用－淺談在心衰竭病人上 cardiac resynchronization 的治療

洪森渠 郭啓泰 1 林國宏 1

私立樹林仁愛醫院 內科部心臟內科

1 私立財團法人長庚紀念醫院 內科部心臟內科

摘 要

近年來，心臟衰竭的病人佔老年人口的比例逐漸增加，據估計，世上約有 1 千 5 百萬的人有心臟衰竭。對於心臟衰竭的治療，可接受的目標是：改善症狀，防止疾病惡化，以及降低併發症和死亡率。複雜的藥物治療雖然可達到此目標，但卻無法每個病人都如此。由於對心臟生理及動力學的了解增進，現發展出一種新型節律器 (pacemaker)，藉著消除左心室收縮不同步的現象，可提高收縮的效率，進而減少心衰竭的症狀，改善病人的生活品質。本文將對此種節律器，探討作用的機轉，使用的適應症，不良反應，及裝置方法，並整理近年來的研究報告。雖然對於存活率的改善，因發展時間短，仍需大型研究的支持，但在有心室間傳導障礙的心衰竭病人上，除了內科藥物的使用，此方法不失為更為提升病人生活品質的一個治療。

關鍵詞：同步化 (Resynchronization)

心衰竭 (Heart failure)

雙心室整律 (Biventricular pacing)

引言

在有 chronic heart failure 的病人上，有接近 30% 的人不僅收縮不足，且有影響到傳導系統以致於左或右心室收縮延遲；許多人認為 interventricular conduction delay，會使心臟收縮能力更加減弱，且增加僧帽瓣回流的嚴重度。若在心衰竭病人上發現 interventricular conduction delay (IVCD)，不但增加病人臨床上的不穩定度，更是增加死亡率的一項重要因子 1。因此便發展出一種心臟節律器，可 biventricular pacing，使左右心室（尤其是 left ventricular free wall）同步收縮，此種治療稱 cardiac resynchronization therapy (CRT)。

機轉 (mechanism) (圖一)

cardiac dyssynchrony 分兩種：一種是心房及心室收縮不同步叫 atrial-ventricular dyssynchrony，如 AV block 等，此種只要使用一般 pacemaker 調整心房及心室收縮時間差即可。第二種是左心室及右心室或者是同一心室不同部份收縮時間不

同稱 ventricular dyssynchrony。總和來說，ventricular dyssynchrony 會影響 cardiac output 的機制有四點：

- 一、loss of segment contribution to global ejection fraction.
- 二、decreased diastolic filling time.
- 三、prolonged and increased mitral regurgitation.
- 四、reverse remodeling.

一般來說，電波衝動經過快速傳導系統左右心束分枝至 Purkinje system，而使兩心室幾乎同時收縮，心室中所有部份同時收縮將可產生最大心輸出量。若有傳導障礙導致不同時收縮時，將會影響心輸出量。（因左心室收縮提供全身除肺外的血液，故下面討論將以左心室為主）此時會發生 paradoxical septal motion 或 delayed LV lateral wall motion，造成左心室收縮時無法達到最小容積及打出最多量血液，於是心輸出量便減少了。且因某些區域較晚收縮，佔用部分之後的 diastolic filling time，影響左心室的 filling volume，更使得心輸出量下降²。另外有些文獻提到，因左心室壁不同時收縮，造成依附在上的 mitral annulus 不同時閉合而增加了 mitral regurgitation 的程度及時間³。另外有一 mechanism 無關於 ventricular dyssynchrony，卻可被 biventricular pacing 改善的是 remodeling，heart failure 會伴隨著 progressive LV dilation 及 loss of contractile function，這情形叫 remodeling。Remodeling 的嚴重程度是一項獨立的預後因子，已有 study 證實 biventricular pacing 可逆轉 remodeling，且效果勝過只單獨使用藥物的效果⁴。

適應症 (indication)

由於此項治療出現時間時間不長，適應症仍有許多版本，健保局現今的規定為：

- 一、Chronic heart failure, NYHA class III or IV。
- 二、QRS duration > 140 ms。
- 三、LV ejection fraction ≤ 35%。
- 四、持續內科藥物治療 6 個月以上，心衰竭症狀仍無改善。

有些 Journal 會加進「LV end-diastolic dimension ≥ 55 mm」或「6 分鐘步行距離 ≤ 450 m」這兩項。此外，對心衰竭的 medical treatment 完全不需改變，甚至可因不用考慮藥物引起的 bradycardia 而將藥物劑量再往上提升 5-6。

裝置方法 (圖二)

通常病人只需局部麻醉即可接受手術，此種 pacemaker 有 3 個 leads (電導極)，pacemaker 常置於左或右鎖骨皮下、大胸肌之上，而 lead 則由 left or right subclavian vein 進入心臟，1 條 lead 放在 right atrium，1 條放在 right ventricular apex；另有一條特別的 lead 放在 coronary sinus 內，往內再走到 lateral cardiac vein (位於 left ventricle free wall)，視那一點為 latest activation site of LV (即 left ventricle 最晚收縮之處)。有兩種方法可幫助 lead 進入 coronary sinus 我們想要的 site，一種是使用的 preformed angulation lead，另一種則是使用 guide wire system，而後者的成功率較高且花費時間較少³。

裝置後的評估與調整

一、AV delay 的最適化：常用 Ritter method 7-8，需心電圖與都卜勒心臟超音波共同來測量計算。（圖三）

* STEP 1：先縮短 AV delay 到 end-diastolic filling 提早被心室收縮終止而非被二尖瓣關閉所終止，此時測量 QRS 的起始到 A wave 的結束定為 QA1。

* STEP 2：盡量延長 AV delay，此時測量 QRS 的起始到 A wave 的結束定為 QA2。

* STEP 3：最適當的 AV delay = AVshort + (b - a)

a = AVshort + QA1

b = AVlong + QA2

二、Septal-Posterior Wall-Motion Mechanical Delay (SPWMD) 9：利用左心室與長軸垂直的 M-mode 圖，找出 basal septum activation 的最早點與 basal posterior wall 往前移動的最高（晚）點，測量相差的時間。根據 Pitzales 等人的報告，時間差的減少對治療的改善有正面的意義。

三、Time to peak myocardial sustained systolic velocity (Ts) 4：Yu 等人將 heart 分成 6 個 basal 及 6 個 mid-ventricular segments，利用 Doppler tissue imaging 測量各個 segment 在 QRS 後達到最高速度的時間，此 Ts 的差在有效的 CRT 後可消除，可惜這個方法太花時間。

四、Doppler tissue tracking¹⁰：在 apical 4 chamber，apical 2 chamber，及 apical long axis view 下，將各個心肌區域動的速度以顏色來表示，此方法可發現某些區域有 early diastolic displacement，稱 delayed longitudinal contraction (DLC)。Sogaard 等人發現，CRT 可消除 DLC，而 DLC 的消除又與心臟收縮功能的改善有關。同時，也可藉此方法測試 sequential RV-LV timing，看從 RV 或 LV 提早 pacing 可得到 interventricular synchrony¹¹。

現今有關的 study

一、MUSTIC-1 (MULTIStimulation In Cardiomyopathy)：randomized, single-blinded, cross-over study。共收進 131 個病人，sinus rhythm 及 atrial fibrillation 各佔一半，追蹤第 6、9、12 個月，評估 6-minute walking distance, peak oxygen uptake, quality of life (QoL) by the Minnesota score, NYHA class, echocardiography and LVEF by radionuclide technique。結果：6-minute walking distance 在 pacing 病人多出 23%，運動耐受力增加，再住院次數明顯減少。且這些效果可持續至第 12 個月¹²。

二、MUSTIC-2：randomized, control study。共有 76 個病人，皆為 NYHA class III heart failure 並有 interventricular conduction delay。在 3 個月的 cardiac resynchronization 治療後：sinus rhythm group 調成 inactive pacing, atrial fibrillation group 調成 ventricle-inhibited pacing。結果：85% 的病人要求調回 biventricular pacing，且 clinical improvement 可持續至 12 個月¹³。

三、PATH-CHF (The Pacing Therapies in Congestive Heart Failure)：共收進 41 個

病人，比較 biventricular pacing and left ventricle pacing，追蹤第 3 及 12 個月，評估 6-minute walking distance, peak oxygen uptake, quality of life and NYHA class。結果：cardiac resynchronization therapy 對心衰竭病人有長時間的改善，但 biventricular pacing 及 left ventricle pacing 的 clinical outcome 卻無差別 14-15。

四、MIRACLE (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation)：randomized and double-blind study。共收進 453 個病人，皆裝 pacemaker，但一半病人有 pacing，另一半則無。追蹤第 3 和第 6 個月，主要評估 NYHA class, quality of life and 6-minute walking distance。結果：全部項目在 pacing group 皆有統計上的意義好於 control group。另外因心衰竭再次住院率也有明顯下降 5。

不良反應 (Adverse events)

如同所有的內科治療和手術一樣，biventricular pacing 也有一些 adverse events。在 MIRACLE Study 中 5，2 個發生 complete heart block 需 permanent pacemaker implantation，1 個發生嚴重低血壓進而當天 death；1 個發生 asystole，CPCR 後意識無恢復，1 個月後死亡。此外，有 23 個人 (4%) 有 coronary sinus dissection，12 個人 (2%) 有 cardiac vein 或 coronary sinus perforation，這些人中有 3 個需 pericardiocentesis，但全部無後遺症且仍然進入 study。在裝置完後，有 30 個人因 lead 移位須重裝置或重換 lead，有 4 個人因 pacemaker infection 須重裝置 pacemaker。綜合來說，在 6 個月追蹤期內，約有 7% 的 adverse events 發生 5。在 2002 年 Abraham 等人做的 study 中 6，植入節律器時共發生 8% 未成功植入，0.3% 發生緩脈，6% 冠狀靜脈剝離或破裂，0.3% 手術中死亡。追蹤期間共發生 6%LV lead 需重置，1% 節律器或 lead 感染。另有其他 study 報告 atrioventricular cross-talk 而造成 ventricular standstill 的危險，比例在 LV lead 放進 great cardiac vein 的病人上相當高，但可用 RV only sensing configuration 來避免 16。

總結

到目前的 study 告訴我們 cardiac resynchronization therapy 可：

- 一、reduce the degree of ventricular dyssynchrony.
- 二、recovery of diastolic filling time.
- 三、decrease the magnitude of mitral regurgitation.
- 四、reverse remodeling.

進而改善 left ventricle ejection fraction 及 cardiac function，且在 NYHA class、運動耐受力及 quality of life 上皆有進步 12-13。另外，cardiac resynchronization therapy 不影響到既有的藥物，甚至可因無 bradycardia 的擔憂而提高藥物劑量。在因心衰竭惡化再住院次數和使用靜脈注射藥物的次數上來講，cardiac resynchronization therapy 也有明顯減少 17。雖然 cardiac resynchronization therapy 的裝置及維持較傳統 pacemaker 危險性大，且尚未證實增加 survival rate，但在 chronic heart failure 且有 interventricular conduction delay 的病人上，cardiac resynchronization therapy 仍不失為提升 heart function 及病人生活品質的一個好

選擇。

參考文獻

1. Seidl K, Rameken M, Vater M, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure: pathophysiology and current experience. *Am J Cardiovasc Drugs* 2002; 2: 219-26.
2. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873-80.
3. Nazar L, Kuo CT, Lin KH, et al. Emerging new frontiers in cardiac pacing: cardiac pacing in heart failure. *Chang Gung Med J* 2001; 24: 141-50.
4. Yu C-M, Chau E, Sanderson JE, et al. Tissue doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002; 105: 438-45.
5. Abraham WT. Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure: the multicenter insync randomized clinical evaluation (MIRACLE). *J Card Fail* 2000; 6: 369-80.
6. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-53.
7. Ritter P, Dib JC, Lelievre T, et al. Quick determination of the optimal AV delay at rest in patients paced in DDD mode for complete AV block [abstract]. *Eur J CPE* 1994; 4A163.
8. Ritter P, Padeletti L, Gillio-Meina L, et al. Determination of the optimal atrioventricular delay in DDD pacing: comparison between echo and peak endocardial acceleration measurements. *Europace* 1999; 1: 126-30.
9. Pitzalis MV, Iacoviello A, Romito R, et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echo-cardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1615-22.
10. Sogaard P, Egeblad H, Kim WY, et al. Tissue doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 723-30.
11. Sogaard P, Egeblad H, Pedersen AK, et al. Sequential versus simultaneous biventricular resynchronization for severe heart failure: evaluation by tissue doppler imaging. *Circulation* 2002; 106: 2078-84.
12. Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the multisite stimulation in cardiomyopathy

(MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 111-8.

13. Linde C, Braunschweig F, Gadler F, Bailleul C, Daubert JC. Long-term improvements in quality of life by biventricular pacing in patients with chronic heart failure: results from the multisite stimulation in cardiomyopathy study (MUSTIC). *Am J Cardiol* 2003; 91: 1090-5.

14. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. The Pacing Therapies for congestive heart failure (PATH-CHF) study: rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study. *Am J Cardiol* 1999; 83: 130D-135D.

15. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2026-33.

16. Taieb J, Benchaa T, Foltzer E, et al. Atrioventricular cross-talk in biventricular pacing: a potential cause of ventricular standstill. *J Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25: 929-35.

17. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, et al. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 2109-16.

Current Application and Experience of Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Chronic Heart Failure

Sen-Chu Hong, Chi-Tai Kuo¹, and Kuo-Hung Lin¹

Cardiology Divisions, Department of Internal Medicine, ShuLin Ren-ai Hospital,
Taiwan

¹The Division of Cardiology, Department of Internal Medicine,
Chang Gung University, and Chang Gung Memorial Hospital-Linkou, Taiwan

Congestive heart failure is an important cause of death in Taiwan and affects nearly 15 million people worldwide. Accepted goals of heart failure treatment include: improvement of symptoms; prevention of disease progression; and reduction in morbidity and mortality. Complex pharmacological therapies achieve these goals, but not in all patient with heart failure. Advancement of physiological and hemodynamic knowledge causes a new approach, cardiac resynchronization therapy, in chronic heart

failure. Bundle branch block impacts 20 to 30% of patients with New York Heart Association (NYHA) functional class III-IV heart failure and consists predominantly of left bundle branch block. These conduction abnormalities have deleterious effects both on systolic function and LV filling, and they can induce or enhance mitral functional regurgitation. Cardiac resynchronization therapy attempts to correct these deleterious effects. Several observational studies and randomized, controlled trials have shown the benefit of resynchronization therapy in the patients with heart failure and conduction delays, including improved symptoms, exercise tolerance and quality of life. However, further studies are needed to assess long-term clinical effects and prognosis, as well as economic benefit of this new therapeutic approach. (J Intern Med Taiwan 2004; 15: 141-146)

圖一：cardiac resynchronization therapy, CRT 的機轉)

(EF=Ejection fraction, CO=Cardiac output, MR=Mitral regurgitation, LA=Left atrial, RV=Right ventricle, LVESV=Left ventricular end-systolic volume, LVEDV=Left ventricular end-diastolic volume, dp/dt =Rate of pressure rise in systole)

圖二：電導極的位置解剖圖

圖三：Atrioventricular (AV) delay optimization mechanics. The AV delay is initially set short (i.e., 50msec) and QA1 interval is measured. Then AV delay is set inappropriately long (i.e., 200-250msec) and QA2 interval is measured again. Thus the optimal AV delay is determined by the short AV delay with the difference of a and b.