

有心脏猝死危险但未置入 ICD 患者的新选择 ——2016 年 AHA 关于穿戴式心脏除颤仪预防心脏性猝死的科学 建议解读

李俊磊, 张海澄

关键词 穿戴式心脏除颤仪; 心脏性猝死

尽管多项临床研究证实植入式心律转复除颤器 (ICD) 可以降低高危患者的死亡, 但美国每年发生心脏性猝死 (SCD) 的 30 万人中, 大多数并不符合目前植入 ICD 的适应证, 而这些患者很可能会从自动除颤仪中获益。这主要包括两类患者: 一类是明知有心脏猝死风险, 如冠状动脉重建术后、新诊断的急性心肌梗死或缺血性心脏病等, 但并未达到 ICD 的适应证; 第二类是有明确的 ICD 使用指征, 但同时也存在植入 ICD 禁忌证的患者, 如活动性感染或预后不明等。穿戴式心脏除颤仪 (WCD) 主要适用于那些有心脏猝死发生危险、但由于各种原因而未能立即植入 ICD 的患者。

由于 WCD 的使用率不断提高、以及临床心血管病医生对 WCD 的使用指征知之甚少, 美国心脏病协会 (AHA) 制定了这份科学指南^[1], 对 WCD 的独特工艺、临床定位以及可替代疗法三个方面进行了描述。但由于支持 WCD 应用的前瞻性研究证据尚少, 尤其是已发表的、随机性临床试验的缺少, 因此这份指南仅提供临床治疗建议。WCD 的应用由患者和医生共同决定, 医患双方均应认识到 WCD 在有效性和安全性方面的不确定性, 需要医患双方针对风险与获益深入沟通。

1 心脏性猝死的预防与流行病学

非住院患者发生的心脏停搏约三分之一是由于室性心动过速或心室颤动导致的, 快速电复律可以救命, 但大部分患者并未得到及时的电复律。从致命性心律失常发生到电击复律所需的等待时间, 是患者能否成功复苏的关键因素。如未及时进行心肺

复苏, 由室性心动过速或心室颤动引起的停搏, 每耽搁 1 分钟除颤, 生存率就会下降 7%~10%; 即便进行了心外按压, 等待电复律所需的每分钟也会使生存率下降 3%~4%。在美国, 每 5 个发生室性心动过速或心室颤动引起心脏停搏的患者中, 幸存人数不足 1 人。因此, 近年来有关心脏猝死的危险分层与筛查, 以及对高危患者植入 ICD 的研究举世关注。

2 关于植入式心律转复除颤器

ICD 可持续监测患者的心脏节律和心率, 在潜在致命性心律失常发生后经过很短的自动诊断时间和充电时间即可自动放电进行电复律。对于心脏骤停的高危患者, 包括 SCD 幸存者、曾有室性心动过速或心室颤动发作者、射血分数降低的缺血性和非缺血性扩张型心肌病者、有 SCD 家族史者等, 植入 ICD 能够明显减少猝死, 但存在需手术植入、长期电极导线留置带来的一系列不良反应等问题。皮下 ICD 能够减少 (但不能避免) 这些问题, 已被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准使用并证明有效, 但有关皮下 ICD 与经静脉植入导线 ICD 的疗效对比研究资料尚少。

目前 FDA 批准的有关 ICD 的植入指征已被广为接受, 且有大量证据表明这些高危患者植入 ICD 能够减少猝死。但对于有高危风险、但尚未确定 ICD 植入能带来益处的患者, 处理方式一直存有争议。

例如, 心肌梗死 40 天内伴左心室功能不全的患者, 因有急性心肌梗死后除颤器的应用研究 (DINAMIT 研究)、即刻风险评估改善生存率研究 (IRIS 研究) 两项前瞻性、随机对照的临床研究结果

表明, 心肌梗死早期植入 ICD, 尽管能降低 SCD 发生率, 但不降低全因病死亡率。一项纳入 89 例特发性扩张型心脏病患者的多中心前瞻性注册登记中, 42% 的患者心功能恢复而不符合 ICD 的植入适应证。2014 年美国心律学会 (HRS) 联合美国心脏病学会 (ACC) 和 AHA 发布的专家共识, 建议对于急性心肌梗死合并左心室收缩功能障碍并符合心脏性猝死一级预防指征的患者, 在发生急性心梗的 40 天内, 不推荐植入 ICD。而这些患者在等待的 40 天内面临着 SCD 的危险。

再比如, 对于急性心肌梗死 40 天内伴心动过缓起搏适应证的患者, 如果患者需要永久起搏治疗, 同时左心室射血分数 (LVEF) $\leq 35\%$, 预计其左心室功能 40 天内不能恢复者, 则应考虑植入 ICD, 以避免二次手术更换为 ICD 治疗的风险、减少患者手术次数及手术相关并发症, 并可降低经济负担。但若预计患者左心室功能 40 天内可以恢复者, 则植入心脏起搏器即可。尽管 2014 年 HRS/ACC/AHA 专家共识已经放宽: 心肌梗死后 40 天内的患者, 若需要永久起搏治疗并符合 SCD 一级预防指征, 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。但不少患者在等待的这 40 天内, 仍是 SCD 的高危人群。

再有, 对于急性心肌梗死 40 天内伴快速室性心律失常的患者, 在急性心肌梗死早期发生室性快速心律失常的风险很高, 是住院病死率的独立预测因子。GUSTO-1 研究入选的 40 895 例急性心肌梗死患者中, 10.2% 出现快速持续性室性心律失常, 这些患者院内病死率和 30 天病死率均明显升高。APEX-MI 研究也发现急性心肌梗死室性心律失常组 90 天的病死率明显高于无室性心律失常的患者。2014 年 HRS/ACC/AHA 专家共识已经放宽对部分患者的 ICD 适应证, 包括心肌梗死后 40 天内的患者, 若曾在心肌梗死 48 h 后出现持续 (或血流动力学显著改变) 的室性快速心律失常, 且无进行性心肌缺血, 推荐植入 ICD, 即便该心律失常可行导管消融治疗, 植入 ICD 仍可获益。而如果有明确证据提示这些心律失常的发生与心肌缺血相关, 并且可通过合适的冠状动脉血运重建纠正, 则不推荐植入 ICD。如果心肌梗死后 40 天内发生晕厥, 并与室性快速心律失常有关 (病史、记录到的非持续性室性心动过速或心内电生理检查), 植入 ICD 获益。但很多患者在等待中仍属于 SCD 高危患者。

更高危的患者是, 在急性心肌梗死 40 天内,

等待心脏移植或植入左心室辅助装置的患者, 不属于植入 ICD 的适应证。

一项缙沙坦用于急性心肌梗死的研究中, 21% 的猝死和心脏骤停复苏都发生在急性心肌梗死后的 30 天内, 且相当一部分 (51%) 是心律失常性的, 其中急性心肌梗死一个月内发生的大多数猝死和心脏骤停 (均复苏成功) 的患者在出院时临床情况均稳定。

3 关于穿戴式心脏除颤仪

WCD 包括独特的感应装置和放电装置, 使其不同于其他形式的除颤。WCD 装置包括两部分, 一个可穿戴的背心和一个由电池提供能量的监测除颤器。WCD 应用的监测算法 (包括室性心动过速和心室颤动) 的敏感性 90%~100%, 特异性 98%~99%。研究中的不适当电击的发生率约 1%~2%。

当 WCD 监测到心律失常后会启动检测和治理。一旦达到了心律失常的图形、节律、频率等标准, WCD 会启动患者应答检测, 包括发出震动、声光报警, 如果患者认为无明显心悸而有可能是误感知, 则按下反应按钮, WCD 的检测进程就会中止, 不再放电复律。如果患者未按下反应按钮, 则 WCD 会自动充电、并通过背心上的电极进行电击复律, 依心律失常的类型 (室性心动过速或心室颤动)、以及设定的程序不同, 从监测到实施电击约需 25 秒~60 秒。WCD 的双相电击能量在 75 焦耳~150 焦耳之间, 电击后的转复率在 69%~99% 之间。WCD 能够发放 5 次电击, 一旦设备进行过电击治疗, 套装和电极就必须更换。绝大多数的 WCD 疗效来自于成人, 9 岁~17 岁的儿童也有报道。儿科应用的关键挑战是如何适应儿童和青少年患者相对小的躯体。

FDA 已经批准了 WCD 在经过筛选的具有心脏骤停猝死危险因素的患者中应用。WCD 应用的禁忌证包括: 带有单极起搏器 (心房或心室起搏) 的患者, 因为起搏刺激会干扰 WCD 心律失常的识别; 对患者反应性测试刺激无法察觉, 或无法做出反应的人群。

除禁忌证外, WCD 还有一定的局限性。最重要的是 WCD 没有起搏功能, 不能提供电击复律后的心率支持。此外, 患者的顺从性、个人体质以及电击可能造成的继发疼痛甚至皮肤烧伤等也需要考虑。在制定指南时也没有关于 WCD 治疗的随机试验完成。因此, 在与替代疗法 (或者不治疗) 的对比疗效上并没有决定性数据。

4.1 穿戴式心脏除颤仪的临床应用实践

对 WCD 进行临床评估最早的两项研究分别是穿戴式除颤仪研究型试验 (WEARIT 研究) 和 ICD 患者等待期心律失常致死的危险研究 (BIROAD 研究)。这两项前瞻性研究入组的 289 例患者中, 8 次放电中有 6 次 (75%) WCD 复律成功。12 例死亡患者中一半是突发的, 且患者未按照指导的方式佩戴 WCD。但由于 WCD 舒适度问题和不良反应, 约四分之一患者 (289 例中的 89 例) 中止了研究。在 2002~2006 年间, 美国共 3569 例患者佩戴 WCD 至少一天 (平均 53 ± 70 天)。因为不适和不良反应而导致 WCD 使用中止的有 14%。WCD 的使用指征包括 ICD 取出 (23%)、ICD 植入前的室性心律失常 (16%)、近期心肌梗死 (16%)、冠状动脉旁路移植术 (CABG) 后 (9%) 和近期新诊断的左心室射血分数 (LVEF) $\leq 35\%$ 的心脏病 (28%)。在一项总计 143 643 人年的使用中, 59 例患者发生了 80 次持续性室性心动过速和心室颤动 (1.7%/ 人年), 大多发生在 ICD 取出的患者 (5.2%)。初次电击的有效率是 99% (80 次中的 79 次), 室性心动过速和心室颤动发生后的生存率为 90% (80 例中的 72 例)。

一项对传统 ICD 指征患者使用 ICD 和 WCD 的单中心队列研究结果表明, ICD 与 WCD 组的生存率相似 (3 个月死亡率分别是 3.6% 和 4.4%, $P=0.256$)。WCD 组患者 2% 遭受了不适当的电击 (每月 1.4%)。导致 WCD 不适当电击的原因包括: 信号杂音 (68%)、室上性快速心律失常 (27%)、非持续性室性心动过速 (6%)、心电图检测数据的丢失 (4%), 以及未能启动反应按钮等。其他研究中 WCD 患者的不适当电击发生率为 1.9%~5.9%。

一项急性心肌梗死后 90 天内 (中位时间 16 天, 62% 患者血运重建术, 77% 的患者 LVEF $\leq 30\%$) 且使用 WCD 的 8453 例患者中, 1.6% 的患者经历了适当的电击。另一项对近期接受血运重建术、LVEF $\leq 35\%$ 且未植入 ICD 的 4149 例患者进行的研究中, 使用 WCD 的 809 例患者生存率明显高于对照组, CABG 后两组的生存率分别为 7% (WCD 组) 与 3% (对照组), 经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 后则为 10% (WCD 组) 与 2% (对照组)。WCD 组 1.3% 患者经历了对室性心动过速和心室颤动的适当电击。

正在进行的针对猝死的穿戴式预防试验 (VEST 研究) 及 WCD 登记注册 (NCT01446965) 将评估心肌梗死后 7 天内 LVEF $\leq 35\%$ 的患者 WCD 的

应用效果。

4.2 穿戴式心脏除颤仪治疗的潜在指征

(1) ICD 装置感染以及取出后不能及时再植入时。当患者有 ICD 指征, 但又有暂时的 ICD 使用禁忌证或冲突 (比如感染) 时, 可以考虑使用 WCD。

(2) 心肌梗死后。对于具有增高的 SCD 发生危险因素、ICD 可降低 SCD 发生率但不能降低全因死亡率 (如心肌梗死后 40 天内) 的患者, 使用 WCD 在过渡阶段预防 SCD 发生。

(3) 由于 CABG 和 PCI 后相当一部分患者 LVEF 会有明显提高, 因此在 CABG 或 PCI 后长达 90 天的 ICD 植入一级预防等待期 (美国医疗保险规定) 内, 部分患者仍属于 SCD 高危, WCD 可提供这个过渡期的保护。

(4) 有 ICD 指征但由于某些因素未植入 ICD 的患者又发生急性心肌梗死或进行血运重建治疗, 即使有理由认为血运重建术后由于心肌休眠细胞复苏或后期的心室重构可使心脏功能提升, WCD 可能也是有效的过渡性保护选择。

(5) 新诊断的非缺血性扩张型心肌病。由于经药物治疗可能提升心功能且既往研究并未证明 ICD 早期植入能带来益处, 美国医疗保险建议对这部分患者推迟 ICD 应用, 然而在等待的过程当中, WCD 对有心律失常致死高危致病因素 (如高级别的室性异位心律、非连续性室性心动过速) 的患者可能是适用的。

(6) 心脏预后不确定时。当 SCD 危险因素在变化中、或不确定、或 SCD 危险因素强度与非心律失常致死或者总死亡率关系不明时, WCD 可作为理想的短期使用的过渡性保护选择。围产期心脏病、心肌炎、应激性心肌病、心动过速性心肌病、甲状腺功能亢进性心脏病、以及曲妥单抗所致的心脏病等大多数心功能可恢复的心脏病, 有高危 SCD 发生因素时也可短期应用 WCD 进行过渡性保护。目前的指南不建议对“预期生存率不足 1 年”的患者植入 ICD 治疗, 但是由于部分患者的预后难以预测, 又不排除好转的可能性, 可以考虑使用 WCD 以增加做出判断的时间。

(7) 非心脏预后不确定时。有 ICD 植入指征时也可能并发一些非心脏的其他相对的或暂时的 ICD 植入禁忌证。WCD 的应用可能提供额外的时间来确认这些并发症的严重性和可恢复性。但是 WCD 不适合在患者非心律失常危险因素远远大于心律失常危险因素时应用, 尤其是当患者的预计生存期不

超过 6 个月的时候。

(8) 等待移植和接受机械循环支持的患者。由于心脏疾病的严重性, 以及移植前强心药物应用会增加患者发生室性心律失常的风险, 等待心脏移植的患者有包括 SCD 致死在内较高的死亡率。而心脏移植能终止这些危险因素, 因此相对 ICD 而言 WCD 的短期过渡应用更适合。

(9) 等待患者做决定的时期。尽管 ICD 在提高特定人群生存期的收益已经很清楚, 但是患者做出接受永久性器械植入的决定依旧是一个相对复杂的过程并且需要时间, 在此期间 WCD 可以提供一个暂时性预防 SCD 作用。

5 穿戴式心脏除颤仪的局限性及未来的研究方向

危险度分层依旧是患者 WCD 治疗方案选择的主要挑战。此外, 如何确认患者心律失常致死危险因素隐藏下的非心律失常致死的危险因素, 同样具有挑战意义。目前亟需规范设计的随机分组试验, 其中 VEST 研究在 2015 年招募了逾 1700 例患者,

预计在 2016 年底完成。

尽管 WCD 的使用量在临床上不断增加, 但提高 SCD 风险患者生存率的证据仍很有限。由于对比数据的缺少, WCD 治疗的成本收益比也仍不确定, 但成本收益比肯定会受使用过程中需 WCD 放电治疗心律失常事件或死亡患者数量的影响。通过增强危险分层, 减少在低危患者中 WCD 的使用, 可大幅度地降低救助患者生命所需要的整体成本。

未来, 随着更简单小巧的 WCD 的出现, 或通过增加患者依从性和耐受性, 降低价格, 提高投放率, 会促使更多人使用 WCD 并进一步提升疗效。

参考文献

- [1] Piccini JP Sr, Allen LA, Kudenchuk PJ, et al. Wearable Cardioverter-Defibrillator Therapy for the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation*, 2016, 133: 1715-1727.

(收稿日期: 2015-10-08)

(编辑: 卢芳)