

· 综 述 ·

无创辅助通气在慢性心力衰竭患者中的临床应用

汪亚坤, 王菡侨*

(河北医科大学第三医院呼吸睡眠科, 石家庄 050051)

【摘 要】慢性心力衰竭的治疗一直是医学领域探讨的热点。心力衰竭的治疗多以药物为主, 以改善临床症状, 控制心力衰竭的进程。尽管新的抗心力衰竭药物不断研发, 心力衰竭的治疗措施在逐步改进, 但临床观察发现其预后仍然非常恶劣, 且患病率居高不下。近年来, 研究发现睡眠呼吸障碍性疾病(SDBD)所导致的夜间反复间歇性低氧与心血管系统疾病的发生明显相关, 并且资料显示在应用无创辅助通气完全控制SDBD后, 心力衰竭伴SDBD患者的预后明显改善。本文旨在探讨无创辅助通气应用于心力衰竭治疗的研究进展。

【关键词】慢性心力衰竭; 睡眠呼吸障碍性疾病; 无创辅助通气治疗

【中图分类号】 R541.6

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.000129

Clinical application of noninvasive assisted ventilation in chronic heart failure patients

WANG Ya-Kun, WANG Han-Qiao*

(Department of Respiratory and Sleep Disorders, the Third Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China)

【Abstract】 How to treat chronic heart failure has always been a hot-point in the medical field. Medications are always the main measure in the treatment of heart failure to improve clinical symptoms and control the process. However, even though the new anti-heart failure drugs are created continuously, and the anti-heart failure therapy is gradually improved, the clinical observation found that heart failure is still having very poor prognosis, with a high prevalence. In recent years, studies showed that there is obvious association of repeated intermittent hypoxia in the whole night resulting from sleep disorder breathing disease (SDBD), with the cardiovascular diseases. The researches showed that SDBD complicated heart failure patients had significantly improved prognosis after SDBD was well controlled by noninvasive assisted ventilation. This article mainly reviewed the research progress in noninvasive assisted ventilation as a non-drug therapy for chronic heart failure.

【Key words】 chronic heart failure; sleep disorder breathing disease; noninvasive assisted ventilation

Corresponding author: WANG Han-Qiao, E-mail: wanghanqiao99@126.com

慢性心力衰竭的治疗在20世纪90年代以来已有了非常值得注意的转变: 从短期血流动力学/药理学措施转为长期、修复性策略, 目的是改变衰竭心脏的生物学性质, 同样针对心力衰竭的治疗目标不再仅仅是为了改善症状、提高生活质量, 更重要的是针对心肌重构机制所采取的措施, 以防止和延缓心肌重构的发展, 从而降低心力衰竭患者的死亡率和住院率。自2001年以来, 国内外心力衰竭防治指南相继确立了以神经内分泌抑制剂为基础的治疗原则, 除此之外, 新的抗心力衰竭治疗手段不断出现, 例如左室辅助装置及心脏移植等措施对于部分心力衰竭患者具有不错的疗效^[1]。

尽管抗心力衰竭的治疗措施在逐步改善, 其预后仍然非常恶劣, 且患病率居高不下。我国42家医院(1980, 1990, 2000年3个全年段)对心力衰竭住院病例共10 714例患者所作的部分地区回顾性调查结果显示, 心力衰竭病因中冠心病由1980年的36.8%上升至2000年的45.6%, 居各种病因之首; 高血压由8.0%上升至12.9%; 而风湿性心瓣膜病则由34.0%下降至18.6%; 在各年段中, 心力衰竭死亡率均高于同期心血管病住院死亡率, 且在过去的40年中, 心力衰竭导致的死亡增加 ≥ 6 倍^[2]。据此, 可见心力衰竭患者的发生率及死亡率并没有随着现代医疗技术的改进出现明显降低, 反而日趋升高, 其原因何在呢?

是否在常规的诊治过程中我们忽略了一些重要的因素呢?

1 心力衰竭与睡眠呼吸障碍性疾病的相关性

睡眠呼吸障碍性疾病 (sleep disorder breathing disease, SDBD) 近年来在心血管领域受到越来越多的关注。SDBD是一种以睡眠中上气道反复塌陷为主要特征、以夜间反复发生呼吸暂停及低通气为主要表现,累及多系统并造成多器官损害的睡眠呼吸疾病,是高血压、冠心病、心律失常、脑卒中等多种疾病的独立危险因素^[3]。SDBD包括低通气 (hypopnea)、阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA)、中枢性睡眠呼吸暂停 (central sleep apnea, CSA) 以及混合性睡眠呼吸暂停 (mixed sleep apnea, MSA; 在一次呼吸暂停的发生中即存在CSA又存在OSA), 常常 ≥ 2 种呼吸紊乱形式同时存在。

流行病学调查显示,SDBD在普通人群中的患病率为4%~9%,但在高血压群体中的患病率明显增加至30%~40%,在难治性高血压患者中甚至高达70%~90%^[4,5]。2003年美国第七次预防、监测、评估、治疗高血压联合委员会报告(JNC7)已经明确将SDBD作为高血压发生的一项独立危险因素。在欧洲,睡眠呼吸暂停的检测项目已经列为高血压患者的常规检查^[6]。2011年美国卒中联合会(American Stroke Association)在其指南中阐述,因SDBD与心血管疾病发生之间存在密切相关性,推荐在肥胖、心脏疾病、高血压尤其是药物难治性高血压患者中筛查SDBD (Class I; Level of Evidence A)^[7]。

由此可见,作为第2位致心力衰竭发生的因素,高血压与SDBD之间具有密不可分的相关性,也因而SDBD成为心力衰竭患者诊治过程中极易被忽略掉的重要环节。

目前研究表明,稳定性心力衰竭患者中SDBD的患病率为37%~61%^[8,9]。2008年,欧洲心脏病学会在急性心力衰竭诊治指南中将SDBD作为心力衰竭的重要诱发因素,指南指出很多症状性心力衰竭患者多合并有SDBD (CSA或OSA),SDBD可以增加心力衰竭的患病率及死亡率,推荐心力衰竭的常规治疗中需要考虑SDBD的因素^[10]。现已确定SDBD在心力衰竭的发生发展中具有不可忽视的作用^[11,12]。

2 心力衰竭患者发生SDBD的可能机制

肺淤血刺激肺迷走神经导致患者过度通气,同时增高的中枢和外周化学感受器敏感性使过度通气

进一步加重,减低体内 PCO_2 至窒息阈值水平以下,而触发呼吸暂停的发生。此外,心力衰竭患者多存在体液潴留,当患者由直立位转换为睡眠卧位时,这种体位的变动导致下肢体液向颈咽部转移,使得咽腔狭窄易于塌陷出现气道阻塞而发生呼吸暂停,反复的呼吸暂停及由呼吸暂停引发的间歇性低氧使得咽部肌肉神经功能进一步受损,上述呼吸暂停的发生过程进一步加重,从而形成慢性、反复过程。SDBD所致长期、间歇性低氧可致心力衰竭患者的心功能进一步恶化,加速心力衰竭进程^[8,9]。Bitter等^[13]的研究证实心力衰竭伴有SDBD患者死亡率明显高于单纯心力衰竭患者,其中CSA致心力衰竭的死亡率又明显高于OSA。

3 心力衰竭患者的治疗进展

3.1 心力衰竭的药物治

心力衰竭的治疗目前多以药物为主,例如利尿剂、肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂、 β -受体阻滞剂、正性肌力药等等,药物的治疗主要针对减轻心脏负荷、降低交感活性、强心、延缓心肌重构等方面,尽管新型药物不断研发,心力衰竭的预后仍然很差。由于SDBD与心力衰竭密切相关,因此,相关学者将无创辅助通气治疗应用于心力衰竭患者并取得一定疗效。

3.2 心力衰竭的无创辅助通气治

CANPAP实验研究了258例心力衰竭合并CSA的患者经持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 治疗后心功能改善状况,研究对象被随机分为对照组和CPAP治疗(≥ 3 个月)组。初期的研究结果提示,CPAP治疗可明显提高心力衰竭伴CSA患者的左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、6min步行距离和夜间血氧饱和度,然而CPAP治疗组在前18个月的生存率较对照组并未明显改善,甚至有所降低^[14]。但在随后数据的分析中,若将CPAP治疗组进一步分为睡眠呼吸暂停低通气指数 (apnea hypopnea index, AHI) ≤ 15 次/h (CPAP-CSA抑制组) 或 > 15 次/h (CPAP-CSA未抑制组),与对照组相比较,CPAP-CSA抑制组患者的LVEF及生存率均明显提高,但CPAP-CSA未抑制组的生存率则明显低于对照组^[15]。

相较于使用CPAP治疗CSA伴心力衰竭的研究,我们的研究结果提示使用CPAP治疗OSA后能明显提高心力衰竭患者的生存率^[8]。现有的研究表明,气道正压通气 (positive airway pressure, PAP)

治疗在消除反复呼吸暂停事件所致的低氧血症,纠正胸腔内因上气道关闭所致高负压、降低心脏跨壁压、减轻心脏后负荷、增加心肌供氧之后,可明显降低心脏的交感神经活性,阻断多种内源性的神经内分泌和细胞因子激活,减少心肌细胞的重塑,从而达到改善心脏功能,提高心力衰竭患者预后的效应^[8,9,16];长期应用PAP治疗SDBD,尚能使扩大的心肌缩小,减轻瓣膜反流,降低心房利钠肽分泌及肾上腺能活性,增加呼吸肌力^[17];然而,PAP提供的过高正性压力可增加胸内正压,使静脉回心血量减少,降低左心室充盈压,减少心输出量。正常人短期内可自行代偿,但低血压或心力衰竭、心功能损伤患者则具有相对危险性^[18]。因而我们建议心力衰竭合并SDBD的患者接受PAP治疗时应严格遵循压力滴定的原则。

3.3 心力衰竭患者无创辅助通气治疗模式

目前临床上常用的PAP治疗模式有CPAP、双水平气道正压通气(bi-level positive airway pressure, Bi-PAP)、自动伺服通气系统(adaptive pressure servo ventilation, ASV)等。ASV模式可以根据每分通气量或峰流量来调整支持压力,使通气过程中呼吸气流稳定。在基于对每次呼吸气流的一系列测量基础上,ASV的支持压力会被随时调整,以保证与患者的呼吸一致;如果患者通气不足,机器会自动加压支持,而对于过度换气,它会迅速降压支持;呼吸模式正常化后,ASV会提供最小的压力支持,以避免过度换气及低碳酸血症的发生,如果出现呼吸暂停,ASV又会自动调整为呼吸频率支持模式。目前研究显示ASV模式对提高心力衰竭合并SDBD患者的预后具有显著疗效。

Teschler等^[19]研究了吸氧和CPAP、Bi-PAP、ASV几种PAP治疗模式在心力衰竭合并SDBD患者中的疗效,发现相较于氧疗,PAP治疗能控制SDBD在心力衰竭患者中的发生频率,而ASV治疗模式又优于其他几种治疗方式。Philippe等^[20]的研究又进一步表明ASV较CPAP治疗的长期依从性提高,显著改善心力衰竭患者的LVEF和生活质量。另外一项研究显示,整晚ASV治疗可使患者PaO₂和SaO₂明显提高,并且N末端脑钠肽前体以及血儿茶酚胺水平下降^[21]。Fietze等^[22]研究了30例LVEF值<45%合并有CSA的患者,应用ASV与Bi-PAP治疗6周后,发现两种治疗模式均使AHI有显著降低并且LVEF有明显提高,但是ASV组AHI下降更加明显,而Bi-PAP组LVEF增加更加明显。尽管目前较多研究

显示ASV模式对于改善心力衰竭有积极作用,但其远期预后尚待进一步研究。

如前所述,慢性心力衰竭患者由于中枢和外周化学感受器敏感性增高以及睡眠卧位时潴留的体液向颈部转移等因素可致SDBD发生,同时SDBD所致长期、间歇性低氧又使心力衰竭患者的心功能进一步恶化,加速心力衰竭进程^[8,9]。因此,在慢性心力衰竭的治疗过程中,我们应当明确患者是否合并SDBD,针对这类患者,PAP可作为必要治疗方案以改善心力衰竭患者的心功能状态,提高远期预后。

【参考文献】

- [1] Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure Part I: obstructive sleep apnea[J]. *Circulation*, 2003, 107(12): 1671-1678.
- [2] Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Chinese Guidelines for Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure[J]. *Chin J Cardiol*, 2007, 35(12): 1076-1112. [中华医学会心血管病学分会,《中华心血管病杂志》编辑委员会.中国慢性心力衰竭诊断治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(12): 1076-1112.]
- [3] Wang HQ, Dong LX, Chen BY. Research on pathogenesis of hypertension related with sleep apnea[J]. *Natl Med J China*, 2009, 89(26): 1804-1805. [王茜桥,董丽霞,陈宝元.睡眠呼吸暂停相关性高血压发病机制的研究[J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(26): 1804-1805.]
- [4] Dudenbostel T, Calhoun DA. Resistant hypertension, obstructive sleep apnea and aldosterone[J]. *J Hum Hypertens*, 2012, 26(5): 281-287.
- [5] Broström A, Sunnergren O, Årestedt K, et al. Factors associated with undiagnosed obstructive sleep apnea in hypertensive primary care patients[J]. *Scand J Prim Health Care*, 2012, 30(2): 107-113.
- [6] Lenfant C, Chobanian AV, Jones DW, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7): resetting the hypertension sails[J]. *Hypertension*, 2003, 41(6): 1178-1179.
- [7] Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2011, 42(2): 517-584.
- [8] Wang H, Parker JD, Newton GE, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(15): 1625-1631.
- [9] Yumino D, Wang H, Floras JS, et al. Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction[J]. *J Card Fail*, 2009,

- 15(4): 279–285.
- [10] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, *et al.* ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)[J]. Eur Heart J, 2008, 29(19): 2388–2442.
- [11] Wang HQ. Heart failure and central sleep apnea[J]. Chin J Gen Pract, 2010, 9(3): 153–154. [王茜侨. 心力衰竭与中枢性睡眠呼吸暂停[J]. 中华全科医师杂志, 2010, 9(3): 153–154.]
- [12] Wang HQ, Chen G, Li J, *et al.* Changes in characteristics of sleep apnea in heart failure patients and the associated factors[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2009, 32(8): 598–602. [王茜侨, 陈刚, 李静, 等. 心力衰竭患者睡眠呼吸暂停类型的变化及其影响因素[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(8): 598–602.]
- [13] Bitter T, Westerheide N, Prinz C, *et al.* Cheyne-Stokes respiration and obstructive sleep apnea are independent risk factors for malignant ventricular arrhythmias requiring appropriate cardioverter-defibrillator therapies in patients with congestive heart failure[J]. Eur Heart J, 2011, 32(1): 61–74.
- [14] Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, *et al.* Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure[J]. N Engl J Med, 2005, 353(19): 2025–2033.
- [15] Arzt M, Floras JS, Logan AG, *et al.* Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial(CANPAP)[J]. Circulation, 2007, 115(25): 3173–3180.
- [16] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, *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.
- [17] Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, *et al.* Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men[J]. Circulation, 2005, 112(3): 375–383.
- [18] Wang HQ. View on complicated sleep apnea syndrome[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2013, 36(7): 483–484. [王茜侨. 对复杂性睡眠呼吸暂停综合征的思考[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(7): 483–484.]
- [19] Teschler H, Döhring J, Wang YM, *et al.* Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164(4): 614–619.
- [20] Philippe C, Stoica-Herman M, Drouot X, *et al.* Compliance with and effectiveness of adaptive servo-ventilation versus continuous positive airway pressure in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in heart failure over a six month period[J]. Heart, 2006, 92(3): 337–342.
- [21] Gür S, Dursunoğlu D, Dursunoğlu N, *et al.* Acute effects of adaptive servo-ventilation therapy on neurohormones and Cheyne-Stokes respiration in the patients with heart failure[J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2009, 9(3): 206–214.
- [22] Fietze I, Blau A, Glos M, *et al.* Bi-level positive pressure ventilation and adaptive servo ventilation in patients with heart failure and Cheyne-Stokes respiration[J]. Sleep Med, 2008, 9(6): 652–659.

(编辑: 周宇红)