

心臟衰竭

李應紹博士

心臟週期(Cardiac cycle):-

1. 左心室收縮期(=isovolumic contraction; maximal ejection)

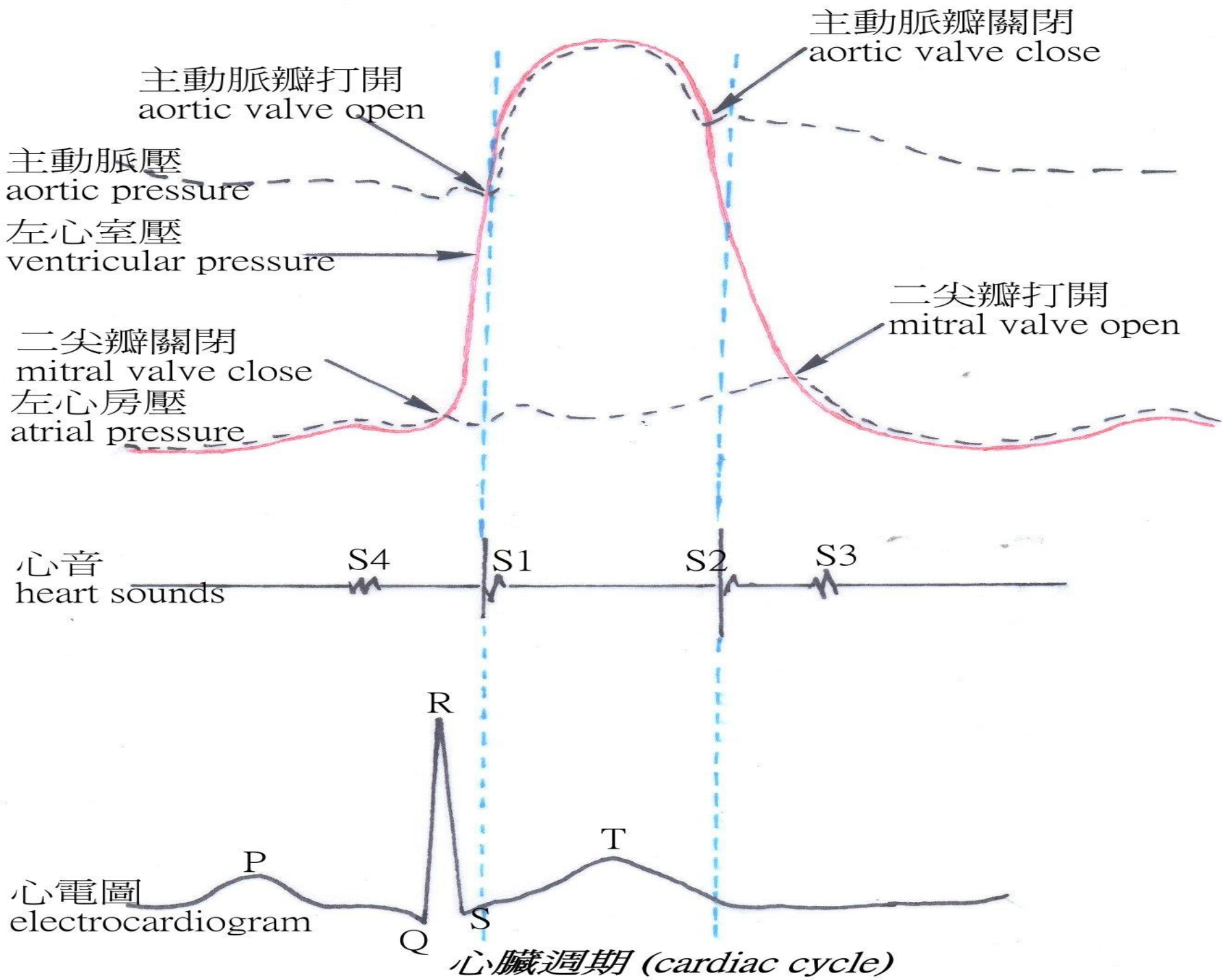
當二尖瓣關閉及主動脈瓣打開，
第一心音，R波時

2. 左心室舒張期(=reduced ejection; isovolumic relaxation)

當二尖瓣打開及主動脈瓣關閉，
第二心音，T波時

3. 左心室填充期：(=rapid filling; slow filling or diastasis;
atrial systole)

第三心音時



調整心臟功能因素

1. 心臟前負荷：以肺楔壓
(pulmonary capillary wedge pressure)評估
2. 心臟後負荷：以收縮血壓
(systolic arterial pressure)評估
3. 心收縮力：以左心室射出分數
(ejection fraction)評估
4. 心跳及心律

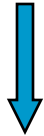
心臟衰竭=心臟結構及功能異常(如心肌病，心
膜病，心包膜病，心律不整等)損
害心臟幫浦(降低心輸出量)，無法
有效的循環血液以供應身體養分及
新陳代謝上的需求，引致心臟衰竭
症狀如氣喘，虛弱，納及水份滯留
(充血及水腫)
=亦是所有心臟病進行的併發症，演
變的「最後階段」(=末期心臟病)

- Acute heart failure syndromes
- Heart failure with reduced ejection fraction(=systolic heart failure)
- Heart failure with normal ejection fraction (=diastolic heart failure)

心臟衰竭病生理機轉

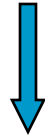
cardiac event

(eg. myocardial infarction (acute), pressure or volume overloading (chronic), hereditary (genetic cardiomyopathies), which damage the heart thereby loss or dysfunction of myocytes)



neurohormonal activation

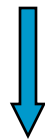
- adaptive responses
- maladaptive responses



ventricular remodeling



oxidative stress, endothelin, nitric oxide, inflammatory mediators, growth factors etc.



heart failure

■ 代償機轉(短時期代償助益) :-

Frank-Starling機轉 → 增加心臟前負荷及心臟功能

交感神經系統激活 → 增加心跳及心收縮力，
激活renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)系統

RAAS系統激活 → 恢復血流量以維持主要器官循環

釋出排納素 → 增加周邊血管擴張，排納及排尿，抑制交感神經及RAAS系統亢進

■ 失償機轉(長時期失償損害) :-

- 減弱Frank-Starling機轉→減弱心臟功能
- 失償性交感神經及RAAS系統激活→心臟擴大(心室重塑)→細胞程式毀滅 apoptosis 及壞死necrosis→心臟衰竭
- 心臟細胞外液膠原增加
- 神經荷爾蒙，胜，cytokines釋出增加如 vasopressin，BNP，endothelin，TNF
- 循環異常(如血管阻力增加，血流分佈異常，心輸出量減少，循環反射不良)→多重器官衰竭

Renin-Angiotensin System (RAS)

■ Systemic RAS:-

liver secrete → angiotensinogen
Kidney (juxtaglomerular cells)
 secrete renin →

Lung endothelial cells secrete
 angiotensin converting enzyme (ACE) →

angiotensinogen

angiotensin I

angiotensin II (in circulation)

AT1

(angiotensin type 1 receptor)

Aldosterone secretion,
 Sodium & water retention,
 Vasoconstriction,
 Increase contractility,
 hypertrophy, inflammatory &
 oxidative stress, endothelial
 dysfunction, sympathetic
 Activation, diminished
 thrombolysis)

AT2

bradykinin,
 vasodilation,
 remodeling, antiproliferative
 antifibrotic effects,
 cardioprotective

AT3

(observed
 in cell lines)

AT4

vasorelaxation,
 plasminogen activation
 inhibitors

■ Local RAS:-

- heart, brain, vessels, kidney, eyes, pancreas, reproductive organ etc.
- express all components of RAS de novo and synthesize angiotensin II locally at tissue sites
- cardiac RAS and the intracellular cardiac RAS

心臟重塑(*ventricular remodeling*)

- = 心臟受損後引起分子、細胞及組織間質改變，導致心臟大小、形狀及功能改變。
- 心臟細胞生物改變如 **excitation contraction coupling**，基因改變，**B adrenergic desensitization**等
 - 心臟改變如心臟細胞缺失(壞死或 **apoptosis**)，細胞外液改變，纖維化等
 - 心室改變如擴張，微薄等
 - 心肌血管生成不足 → **coronary reserve** 下降
 - “**Reverse remodeling**” → 心臟復原

氧化壓力 (*Oxidative Stress*)

- 需氧的新陳代謝 → 自由基，與有機分子產生作用導致細胞機能障礙
- 體內抗氧化系統 = 抗氧化酶如superoxide dismutase, glutathione peroxidase, vitamin antioxidants 等
- Oxidative stress = 自由基製造 > 抗氧化系統

心臟衰竭病因

1. 疾病因素：高血壓，先天或後天週邊及冠狀動脈疾病，心包膜，心肌及心瓣膜疾病等
2. 功能性因素：生化及生理功能異常
3. 誘發因素：沒按時吃藥，心律不整，心肌缺氧或梗塞，感染，肺栓塞，身體，情緒及環境壓力，發炎，系統疾病，貧血，甲狀腺功能異常等

心臟衰竭臨床表徵

1. 呼吸困難：咳嗽，氣喘，活動時氣喘，端坐呼吸(orthopnea)，晚間陣發性氣喘，靜態時氣喘，急性肺水腫
2. 活動量降低
3. 其他症狀：衰弱，夜間頻尿，神智不清，焦慮，頭痛，失眠，發紺，脈博弱，低血壓，四肢冰冷，肺囉音，肝脾腫大，下肢水腫，肺肋膜積水，腹水，心臟擴大，心音異常等

Framingham心臟衰竭診斷標準

主要標準：晚間陣發性氣喘(**paroxysmal nocturnal dyspnea**)

頸靜脈擴張

肺囉音

心臟擴大

急性肺水腫

第三心音

次要標準：下肢水腫

晚間咳嗽(**nocturnal cough**)

活動時氣喘(**exertional dyspnea**)

肝脾腫大

肺肋膜積水

診斷心臟衰竭需二項主要標準，或一項主要標準加二項次要標準

New York Heart Association

心臟衰竭分類

- | | |
|-----|--------------------|
| 第一級 | 一般活動時無症狀 |
| 第二級 | 一般活動時引發虛弱，心悸，氣喘或胸痛 |
| 第三級 | 少於一般活動量時引發症狀 |
| 第四級 | 休息靜態時亦有症狀 |

American Heart Association

心臟衰竭分類

- A 類 無心臟病或心臟衰竭症狀，但有危險因子如高血壓，糖尿病等
- B 類 有心臟病史如陳舊性心肌梗塞，心臟肥厚，心瓣膜病等，但無心臟衰竭症狀
- C 類 有心臟病史亦曾有或現有心臟衰竭症狀
- D 類 心臟衰竭藥物治療無效需侵襲性治療



New York Heart Asso

ACC/AHA (American heart asso)

III, IV

D, refractory end-stage heart failure

I , II

C, symptomatic heart failure

B, asymptomatic heart failure, with structural and functional abnormalities eg. previous MI, LV dysfunction, valvular dysfunction

A, risk factors for heart failure, eg. Hypertension, coronary artery ds, diabetes, valvular heart ds.

European Society of Cardiology

心臟衰竭診斷標準

- 心臟衰竭症狀
- 心臟功能異常(如心臟超音波指出左心室射出分數 **EF**，心臟舒張指數等)
- 給予心臟衰竭藥物時可緩解症狀

舒張性心臟衰竭

- 心臟衰竭症狀但左心室收縮功能正常(收縮性心臟衰竭=心收縮力下降；舒張性心臟衰竭=心臟舒張不良)
- 老年女性多見，佔心衰竭**50%**。死亡率與收縮性心臟衰竭相似
- 症狀及治療方法與收縮性心臟衰竭相似

心衰竭 Biomarkers

■ **Natriuretic peptides:-**

- 1. Atrial natriuretic peptide (ANP, synthesized in atria); 2. B-type natriuretic peptide (BNP, due to left ventricular pressure or volume overload → myocardial wall stress); 3. C-type natriuretic peptide (product of endothelial cells)
- 於心衰竭，急性冠狀動脈症候群，hyperdynamic states (如敗血症，肝硬化，甲狀腺功能亢進，腎功能不全等) 上升。
- 於組織結合導致血管擴張，natriuresis及 diuresis，抑制 sympathetic及 RAS activation。

■ **Adrenomedullin, inflammatory markers (CRP, tumor necrosis factor, interleukins)**

心臟衰竭預後

- 5年所有的死亡率**50%**
 - 重度心臟衰竭**1年**的死亡率**35-40%**
 - 死亡率
- | | 一年 | 五年 |
|--------------|-----|-----|
| Class II-III | 52% | 34% |
| Class IV | 66% | 82% |

心臟衰竭嚴重度及預後因素

臨床因素：年齡，男性，冠心病，New York Heart Association 分類，活動能力，靜態心跳，收縮血壓，惡病質(cardiac cachexia)，住院病史等

血流力學因素：心射出分數，心輸出量

生化因素：血清norepinephrine, renin, vasopressin, atrial 及 brain natriuretic peptides, endothelin, interleukin, 鈉(低鈉表示嚴重心衰竭及液滯留)，鉀，鎂之濃度

電生理因素：LBBB, 寬QRS, 心律不整

心臟衰竭之治療

- 避免誘發因素(如高血壓，糖尿病，高血脂，冠心病等)
- 病人及其家屬教育(如生活方式改變，適當運動，心理支持等)
- 診斷及治療引起心臟衰竭的原因

心臟衰竭之治療

- | | |
|--------------|------------------------|
| Class IV | 終生三合一療法(毛地黃，ACEI 及利尿劑) |
| Class II-III | 三合一療法 |
| Class I | ACEI (若心射出分數少於40%) |

利尿劑：減少心臟前負荷

改善心臟衰竭症狀及減少左
心室注入壓以緩慢心室重塑

血管擴張劑：如nitrate, amlodipine等

強心劑(inotropic agents)：

1. 毛地黃(digoxin)：

作用機轉：抑制 $\text{Na}^+, \text{K}^+ \text{-ATPase}$ 鈉
幫浦 \rightarrow 增加細胞內 Na^+ \rightarrow
增加細胞內 Ca^{++} \rightarrow 增加收
縮功能

副作用：當血清濃度高於2 ng/ml

- 妨礙心博產生或/及傳導(毛地黃中毒表徵)如：異位心跳 (ectopic beats)，傳導障礙，慢心跳等
- 胃腸症狀如厭食，嘔吐，腹瀉
- 神經症狀如虛弱，神智不清
失眠，暈眩，色視覺(綠或黃色光輪)
- 血液：高毛地黃濃度，低血鉀

■ Adrenergic agonists(最強強心劑)

Dobutamine:

作用機轉：激活beta1及2 adrenergic 受體 → 增加心輸出量及減少系統循環阻力

副作用：心律不整，低血壓

Dopamine :

作用機轉：為 norepinephrine 前驅物(precursor),激活 dopamine D1 及 D2 受體，及少量adrenergic 受體

副作用：心律不整

神經荷爾蒙抑制劑

(Neurohormonaal inhibitors):

- angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI)
- angiotensin II receptor blocking agents (ARB)
- aldosterone antagonists (eg. Spironolactone)
- 乙型阻斷劑(應用於所有穩定的輕、中及重度心臟衰竭病人)

抗心律不整劑：應用於導致症狀之心律不整或過速的心房震顫

抗凝血劑：應用於心房震顫併左心室血栓，或栓塞病史

降血脂藥物(*statins*)：

- 抗氧化(anti-oxidative)
- 增加血管及心臟內皮一氧化氮合成 enzyme → 增加血管形成 (angiogenesis)及心肌循環，減少心肌壞死，改善血管及心臟功能
- 改善缺血及非缺血性心臟衰竭病人存活率

侵襲性裝置治療(*Device Therapy*)

- **Intraaortic balloon counterpulsation**
- **血液透析(ultrafiltration): 應用於重度心臟衰竭經藥物治療無效**
- **心臟同步收縮起搏器(CRT, resynchronization, biventricular pacing)**
- **心臟去顫器(implantable defibrillator)**
- **心臟幫浦(ventricular assist devices)**
- **機械人工心臟(artificial heart)**
- **心臟移植**

心臟同步收縮起搏器治療

Cardiac Resynchronization therapy CRT

- 心臟衰竭 → 心臟電生理傳導障礙 → 心臟不同步收縮 (**ventricular dyssynchrony**) → 心臟(分子、細胞、電生理) 重塑異常 → 心臟功能差
- 心臟不同步收縮 = 心室收縮異常導致中隔收縮異常，心室收縮差，心室回流差 → 心輸出量下降 → 心臟衰竭
- 心臟不同步收縮 = **QRS**延長大於**120ms** → 增加罹病及死亡率
- **CRT** → 激活心臟電生理 → 經 **excitation-contraction coupling** 激活心臟收縮功能

- 心臟同步收縮起搏器適應性： -
 1. 心臟衰竭 NYHA class III-IV (經藥物治療無效)
 2. 竇性心律
 3. QRS 大於 120ms
 4. LVEF \leq 35%
- CRT → 逆轉衰竭心臟重塑，以減少心臟擴大及增強心臟功能
- CRT 約 25-35% 無效
- CRT 能改善生活品質，心衰竭程度，活動能力，心臟功能，減少罹病及死亡率