(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 108025173 B
(45)授权公告日 2022.03.04

(21)申请号 201680052604.8
(22)申请日 2016.09.09
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108025173 A
(43)申请公布日 2018.05.11
(30)优先权数据
62/217,299 2015.09.11 US
15/259,282 2016.09.08 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.03.09
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/051023 2016.09.09
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2017/044794 EN 2017.03.16
(73)专利权人 拜克比特医疗有限责任公司
地址 美国宾夕法尼亚州
(72)发明人 尤瓦尔·米卡 D·舍曼
丹尼尔·伯克霍夫
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
代理人 王红英 杨明钊
(51)Int.Cl.
A61N 1/36(2006.01)
A61N 1/362(2006.01)
(56)对比文件
WO 2014100429 A2,2014.06.26
US 7674222 B2,2010.03.09
JP 2010512855 A,2010.04.30
US 7363077 B1,2008.04.22
US 2014180353 A1,2014.06.26
CN 102159279 A,2011.08.17
CN 1662278 A,2005.08.31
审查员 何永海

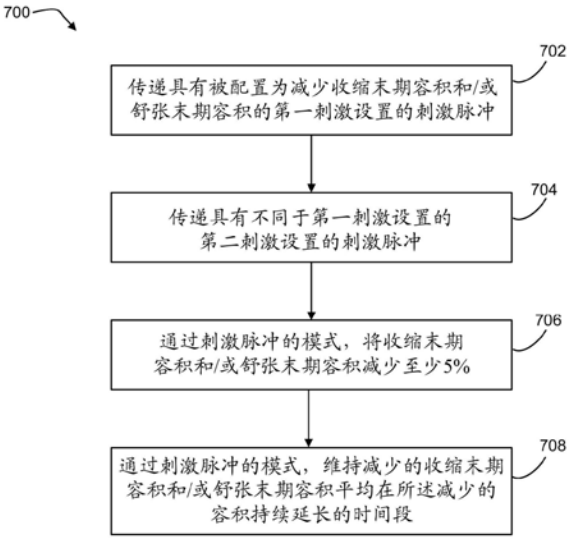
权利要求书3页 说明书9页 附图8页

(54)发明名称

用于治疗心脏机能失常的方法和系统

(57)摘要

公开了用于治疗心脏机能失常的方法和系统，根据一个实施方案，其可包括向心脏的至少一个心腔传递刺激脉冲的刺激模式，刺激脉冲的至少一个具有被配置为减少心脏中的收缩末期容积(ESV)和舒张末期容积(EDV)的至少一个的第一刺激设置，且刺激脉冲的至少一个具有不同于第一刺激设置的第二刺激设置，刺激模式被配置为将收缩末期容积(ESV)和舒张末期容积(EDV)的至少一个减少至少5％和维持收缩末期容积(ESV)和舒张末期容积(EDV)的至少一个平均在此类减少的容积持续至少一个小时的时间段。



CN 108025173 B

1.一种用于治疗心脏机能失常的系统,包括:

被配置为将刺激脉冲的刺激模式传递给患者的心脏的至少一个心腔持续至少三个月的时间段的部件,

其中所述刺激脉冲的至少一个具有被配置为减少所述患者的心脏中的舒张末期容积(EDV)的第一刺激设置,且所述刺激脉冲的至少一个具有不同于所述第一刺激设置的第二刺激设置,其中所述刺激模式包括具有第一刺激设置的9至10个脉冲和具有第二刺激设置的1至2个脉冲,并且其中所述第一刺激设置包括在心房激活后40-90毫秒刺激心脏心室,所述第二刺激设置包括在心房激活后100-180毫秒刺激心脏心室;

其中所述刺激模式被配置为传递持续至少三个月的所述时间段以将所述舒张末期容积(EDV)减少至少5%,

所述刺激模式被配置为传递持续至少三个月的所述时间段以维持所述患者的心脏中的所述舒张末期容积(EDV)平均在此类减少的容积持续至少三个月的时间段,以及

所述刺激模式被配置为传递持续至少三个月的所述时间段以维持所述患者的血压与处理前血压值相比在±10%的平均血压内持续至少三个月的所述时间段。

2.根据权利要求1所述的系统,其中所述时间段是至少二十四个月,其中维持所述舒张末期容积(EDV)包括维持所述舒张末期容积(EDV)平均在此类减少的容积持续至少二十四个月的所述时间段。

3.根据权利要求1所述的系统,其中所述刺激模式被配置为将心脏劳损减少至少2%并维持心脏劳损平均在此类减少的劳损持续所述时间段。

4.根据权利要求1所述的系统,其中所述刺激模式被配置为防止患者的心脏重塑。

5.根据权利要求1所述的系统,其中所述第一刺激设置被配置为减少或防止至少一个心室中的心房驱血。

6.根据权利要求1所述的系统,其中所述第一刺激设置被配置为将所述舒张末期容积(EDV)减少至少5%且所述第二刺激设置被配置为减少对所述舒张末期容积(EDV)的所述减少的压力反射响应或适应。

7.根据权利要求1所述的系统,其中所述刺激模式被配置为减少对所述舒张末期容积(EDV)的所述减少的压力反射响应或适应。

8.根据权利要求1所述的系统,其中所述第一刺激设置被配置为将所述舒张末期容积(EDV)减少至少5%且所述第二刺激设置被配置为减少对所述舒张末期容积(EDV)的所述减少的神经响应或适应。

9.根据权利要求1所述的系统,其中所述刺激模式被配置为减少对所述舒张末期容积(EDV)的所述减少的神经响应或适应。

10.根据权利要求1所述的系统,其中所述第一刺激设置被配置为将所述舒张末期容积(EDV)减少至少5%且所述第二刺激设置被配置为增加激素分泌。

11.根据权利要求1所述的系统,其中所述刺激模式被配置为增加激素分泌。

12.根据权利要求1所述的系统,其中所述第二刺激设置包括刺激心脏心房以从而产生心房刺激。

13.根据权利要求1所述的系统,其中所述第二刺激设置包括允许天然房室延迟发生。

14.根据权利要求1所述的系统,其中所述刺激模式包括与具有第二刺激设置的每1次

连续心搏对应的具有第一刺激设置的至少4次连续心搏。

15.根据权利要求14所述的系统，其中所述刺激模式包括与具有第二刺激设置的每1次连续心搏对应的具有第一刺激设置的至少8次连续心搏。

16.根据权利要求1所述的系统，其中所述刺激模式包括具有不同于第一和第二刺激设置的第三刺激设置的至少一个刺激脉冲。

17.根据权利要求1所述的系统，其中所述心脏机能失常与收缩末期容积(ESV)或舒张末期容积(EDV)的至少一个的增加相关。

18.根据权利要求1所述的系统，其中所述心脏机能失常是充血性心力衰竭。

19.如权利要求1所述的系统，当所述系统被使用时，所述部件还被配置为：

施加在一定刺激模式配置的刺激模式持续第一时间段；

感测指示收缩末期容积(ESV)、舒张末期容积(EDV)、心脏劳损或血压的至少一个的至少一个参数持续所述第一时间段；和

根据所述感测调整所述刺激模式配置。

20.根据权利要求19所述的系统，其中所述调整所述刺激模式配置包括调整所述第一刺激设置或所述第二刺激设置的至少一个。

21.根据权利要求19所述的系统，其中所述调整所述刺激模式配置包括调整刺激模式内具有所述第一刺激设置的刺激脉冲或具有所述第二刺激设置的刺激脉冲的至少一个的数目或比例的至少一个。

22.一种用于治疗心脏机能失常的系统，包括：

刺激电路，所述刺激电路被配置为将刺激脉冲传递给患者的心脏的至少一个心腔；和

至少一个控制器，所述至少一个控制器被配置为执行将刺激脉冲的刺激模式传递给所述至少一个心腔持续至少三个月的时间段，

其中所述刺激脉冲的至少一个具有被配置为减少所述患者的心脏中的舒张末期容积(EDV)的第一刺激设置，且所述刺激脉冲的至少一个具有不同于所述第一刺激设置的第二刺激设置，其中所述刺激模式包括具有第一刺激设置的9至10个脉冲和具有第二刺激设置的1至2个脉冲，并且其中所述第一刺激设置包括在心房激活后40-90毫秒刺激心脏心室，所述第二刺激设置包括在心房激活后100-180毫秒刺激心脏心室，

其中所述刺激模式被配置为传递持续至少三个月的所述时间段以将所述舒张末期容积(EDV)减少至少5％，

所述刺激模式被配置为传递持续至少三个月的所述时间段以维持所述患者的心脏中的所述舒张末期容积(EDV)平均在此类减少的容积持续至少三个月的时间段，以及

所述刺激模式被配置为传递持续至少三个月的所述时间段以维持所述患者的血压与处理前血压值相比在±10％的平均血压内持续至少三个月的所述时间段。

23.根据权利要求22所述的系统，其中所述至少一个控制器被配置为接收关于指示收缩末期容积(ESV)、舒张末期容积(EDV)、心脏劳损或血压的至少一个的至少一个感测的参数的输入数据持续所述时间段和根据所述至少一个感测的参数调整所述刺激模式配置。

24.根据权利要求23所述的系统，还包括被配置为感测所述至少一个感测的参数和将所述输入数据对所述至少一个控制器通讯的至少一个传感器。

25.根据权利要求24所述的系统，其中所述至少一个控制器、所述刺激电路和所述至少

一个传感器在单个仪器中组合。

26.根据权利要求24所述的系统，其中所述至少一个传感器包括压力传感器、电传感器、流量传感器、阻抗传感器、心率传感器、活动传感器、和/或容积传感器。

27.根据权利要求24所述的系统，其中基于所述输入数据，所述至少一个控制器控制房室延迟的应用。

用于治疗心脏机能失常的方法和系统

[0001] 本申请要求于2015年9月11日提交的美国临时专利申请号62/217,299的权益，该临时专利申请通过引用以其整体并入本文。

[0002] 背景

[0003] 本实施方案涉及治疗心脏机能失常的领域，更具体地涉及用于刺激心脏以治疗心脏机能失常诸如充血性心力衰竭的方法和系统。

[0004] 概述

[0005] 公开了用于治疗心脏机能失常的方法和系统。

[0006] 在一个方面，用于治疗心脏机能失常的方法可包括向心脏的至少一个心腔传递刺激脉冲的刺激模式。刺激脉冲的至少一个可以具有被配置为减少心脏中的收缩末期容积(ESV)和舒张末期容积(EDV)的至少一个的第一刺激设置，且刺激脉冲的至少一个可具有不同于第一刺激设置的第二刺激设置。刺激模式可被配置为将收缩末期容积(ESV)和舒张末期容积(EDV)的至少一个减少至少5％和维持收缩末期容积(ESV)和舒张末期容积(EDV)的至少一个平均在此类减少的容积持续至少一个小时的时间段。

[0007] 在另一个方面，用于治疗心脏机能失常的系统可包括刺激电路和至少一个控制器。刺激电路可被配置为将刺激脉冲传递给患者的心脏的至少一个心腔。至少一个控制器可被配置为对至少一个心腔执行刺激脉冲的刺激模式的传递。刺激脉冲的至少一个可以具有被配置为减少心脏中的收缩末期容积(ESV)和舒张末期容积(EDV)的至少一个的第一刺激设置，且刺激脉冲的至少一个可具有不同于第一刺激设置的第二刺激设置。刺激模式可被配置为将收缩末期容积(ESV)和舒张末期容积(EDV)的至少一个减少至少5％和维持收缩末期容积(ESV)和舒张末期容积(EDV)的至少一个平均在此类减少的容积持续至少一个小时的时间段。

[0008] 在分析下列附图和详细说明后，对于本领域的技术人员来说，本实施方案的其他系统、方法、特征和优势将是，或将变成明显的。所有这样另外的系统、方法、特征和优势都意图包括在此说明和此概述中，在本实施方案的范畴内，且受到下列权利要求的保护。

[0009] 附图简述

[0010] 可以根据以下附图和描述更好的理解本实施方案。图中的部件不一定按比例绘制，而是将强调放在说明本实施方案的原理上。此外，在图中，贯穿不同的图，类似的参考数字指示相应的零件。

[0011] 图1是说明根据一个实施方案，收缩末期容积(ESV)从基线(BL)的变化为激活时间的函数的图；

[0012] 图2是说明根据一个实施方案，舒张末期容积(EDV)从基线(BL)的变化为激活时间的函数的图；

[0013] 图3是说明根据一个实施方案，射血分数(EF)从基线(BL)的变化为激活时间的函数的图；

[0014] 图4是说明根据第二实施方案，收缩末期容积(ESV)从基线(BL)的变化为经过较长时间段(约二十四个月)的激活时间的函数的图；

[0015] 图5是说明根据第二实施方案，舒张末期容积(EDV)从基线(BL)的变化为经过较长时间段(约二十四个月)的激活时间的函数的图；

[0016] 图6是说明根据第二实施方案，射血分数(EF)从基线(BL)的变化为经过较长时间段(约二十四个月)的激活时间的函数的图；

[0017] 图7是说明根据一个实施方案，用于治疗心脏机能失常的示例性的方法的流程图；以及

[0018] 图8是说明用于治疗心脏机能失常的示例性的系统的示意图，其可以执行本文描述的方法的一个或更多个，如图7的方法。

[0019] 详细说明

[0020] 健康的心脏收缩周期包括两个阶段：收缩期和舒张期。收缩期是心脏收缩的一个时期，从心室收缩开始。收缩期导致血液从心脏喷射并进入血管系统。在这一收缩结束时，心肌放松。这一放松时期是舒张期。在舒张期，心脏被动地充入血管系统中的血液，并在舒张期结束时，心房收缩并为心室提供额外的充盈。因此，在舒张期结束时以及心脏临开始收缩之前，心脏血液容积达到峰值。这一峰值容积是舒张末期容积(EDV)。在收缩期结束时，此时收缩结束并且心脏充盈即将开始，心脏血液容积达到最小值。这一最小容积是收缩末期容积(ESV)。心搏中喷射的血液的量称为心搏量(SV)并等于舒张末期容积(EDV)与收缩末期容积(ESV)之间的差。射血分数(EF)是由心脏喷射的血液的分数(即，SV除以EDV)。

[0021] 心脏重塑(cardiac remodeling)是一种由心脏负荷或损伤引起的现象，并且是心力衰竭(HF)临床过程的公认的决定因素。它在临床上表现为心脏的大小、形状和功能的变化。

[0022] 由于心脏受损，心脏中表现出异常劳损(strain)模式，并且经历高劳损的细胞经历肥大和功能的某些丧失。这影响心脏功能和血压参数，因此，神经元和/或激素途径被激活以试图补偿心脏损伤。例如，收缩差导致高的收缩末期容积(ESV)以及因此心搏量(SV)的减少。这还可导致舒张末期容积(EDV)的增加。随着心脏容积的增加，心脏的壁张力也增加，如从拉普拉斯定律知晓的。根据该定律，膨胀的心室在壁中需要比较小的心室更大的张力以产生相同的压力。张力的增加增加了交感神经刺激和加压素(抗利尿激素或ADH)的分泌。已知加压素使血管收缩并增加心率，这导致血压升高和心肌细胞耗氧增加。然而，这也导致心脏劳损的额外增加，因为心脏跳动较快，并且在每个收缩期需要针对显示增加的阻力的系统喷射血液。这一增加的劳损可导致另外的肥大和功能的进一步丧失。如此，一种恶性循环发挥作用，其中心血管系统试图降低受损组织的作用导致心脏性能进一步降低。

[0023] 为了治疗心力衰竭，已经进行了许多尝试以开发仪器和方法，包括，例如，旨在机械控制心脏容积的仪器：

[0024] Alferness等人的题为“Cardiac Support with Metallic Structure”的美国专利号7,651,461，其通过引用以其全文并入本文，描述了一种“被配置为围绕心肌”的夹套，其“通过至少在心脏的直径相对方向应用限制表面而提供舒张期期间心脏壁的减少的扩张”；和

[0025] Walsh等人的题为“Cardiac Wall Tension Relief Device and Method”的美国专利号7,618,364，其通过引用以其全文并入本文，陈述，“认为这种抵抗减少了心脏的壁张力并且允许患病心脏有益地重塑”。

[0026] 干扰心脏充盈可以降低高血压患者的血压。干扰心脏充盈以降低血压的一个选项可以是减少或甚至消除心房驱血。心房驱血可以对心室充盈提供相对较小的增加(10-30％)，这是在心房与心室之间的房室(AV)瓣膜关闭之前心房收缩引起的。一旦心室开始收缩，心室内的压力增加并导致AV瓣膜被动关闭。本发明人还发现，当实现减少或甚至消除心房驱血的治疗时，心血管系统作用以适应变化并将性能值恢复到治疗开始前出现的那些性能值。Mika等人的国际公布号WO2015/094401和WO2014/100429，二者均通过引用以其全文并入本文，描述了，除了其他以外，提供刺激脉冲的起搏模式的方法和系统，其包括被配置为减少或防止心房驱血和还减少或甚至消除心血管系统对血压减少的适应的脉冲。适应的减少可以通过减少对生成的压力变化的神经激素响应和使用特定模式的拉伸来实现。

[0027] 另一方面，心力衰竭患者通常(但不排外地)具有不显著升高的血压值。因此，在一些情形中，减少心脏容积(例如，舒张末期容积和收缩末期容积的至少一个)和/或减少心脏劳损而不显著影响血压可以是优选的。

[0028] 本发明人已经开发了应用心脏刺激的方法和系统，其在满足心力衰竭患者的需求方面产生令人惊讶的结果。实施方案提供可通过应用心脏刺激减少由心肌感知的劳损的方法和系统，所述心脏刺激减少收缩末期容积(ESV)和舒张末期容积(EDV)的至少一个而不显著影响心脏的射血分数(EF)，和任选地还不显著影响血压。减少这种劳损可以有助于逆转心脏重塑或至少减缓甚至停止重塑过程。在某些实施方案中，刺激模式可被配置为减少对劳损变化的神经激素响应而不显著影响血压。

[0029] 任选地，当对患者提供心脏刺激仪器时，基于以下一种或更多种的感测选择刺激模式：至少一个血压相关的参数(例如，预治疗和/或治疗血压的指征)和至少一个心脏劳损和/或容积相关的参数(例如，腔室内的压力测量结果和/或超声心动图来源的信息)。这些参数可用于调整以下的一种或更多种：脉冲模式中一种或更多种(或两种或更多种)脉冲的特性和/或具有不同设置的脉冲之间的比例和/或模式中脉冲的顺序。任选地，减少舒张末期容积(EDV)和收缩末期容积(ESV)的至少一个阻遏了交感神经刺激，例如，通过减少壁劳损和因此减少或消除与心血管系统对改变的适应有关的交感神经途径的激活的至少一个。

[0030] 任选地，仪器被配置为接收关于至少一个血压相关的参数和至少一个心脏劳损/容积相关的参数的一种或更多种的反馈信息。这可以周期地进行(例如，以周期测量诸如周期检查)和/或持续进行(例如，以相关的或集成的传感器)。信息可例如经由与使用者的通讯通过输入界面和/或通过与植入的和/或外部仪器的通讯接收。合适的仪器的进一步细节参考图8在以下描述。

[0031] 刺激设置意味着单一心动周期中传递的一个或更多个刺激脉冲的一个或更多个参数。例如，这些参数可以包括下列中的一个或更多个：单一刺激脉冲中包括的电脉冲之间的时间间隔(例如，AV延迟)、关于心脏的自然节律的传递周期、刺激脉冲或它的部分的长度、和两个或更多个腔室之间的传递的位点。在某些实施方案中，脉冲设置包括在与心脏心房的自然活动同步的时间向心室施加兴奋脉冲。在某些实施方案中，脉冲设置包括在与心脏心室的自然活动同步的时间向心房施加兴奋脉冲。在某些实施方案中，脉冲设置包括向心室和心房的每一个施加兴奋脉冲。

[0032] 刺激模式可以包括具有完全相同刺激设置的一系列脉冲或刺激模式可以包括各自具有不同的刺激设置的多个刺激脉冲。例如，刺激模式可以包括具有第一设置的一个或

更多个脉冲和具有不同于第一设置的第二设置的一个或更多个脉冲。当说明刺激模式具有某一设置时，应该明白，这意味着，刺激模式可以包括具有该设置的至少一个刺激脉冲。也应该明白，在某些实施方案中，刺激模式可以包括没有传递刺激脉冲的一个或更多个心动周期，在这种情况下，可以被看作是在零功率下传递脉冲。刺激模式可以包括多个完全相同的脉冲或包含两个或更多不同的设置的脉冲的序列。模式中的两个刺激序列可能在设置内提供的脉冲的顺序上不同。任选地，两个或更多个刺激序列可能在它们的长度上不同(心搏的时间和/或数目)。在某些实施方案中，刺激模式可以包括具有血压降低(BPR)设置的脉冲。在某些实施方案中，刺激模式可以包括不具有BPR设置的脉冲。

[0033] 实验结果

[0034] 在根据第一实施方案的实验中，将多个患者的心脏在心室和心房使用包括具有第一刺激设置(根据该设置，心室在心房激活后40-90毫秒被刺激)的9至10个脉冲和具有第二刺激设置(根据该设置，心室在心房激活后100-180毫秒被刺激)的1至2个脉冲的起搏模式起搏。具有第一刺激设置的脉冲减少心房驱血，而具有第二刺激设置的脉冲不如此。连续施加起搏模式持续多达约六个月的时间段。收缩末期容积(ESV)、舒张末期容积(EDV)和射血分数(EF)的变化来源于超声心动图数据。

[0035] 处理前，测量收缩末期容积(ESV)和舒张末期容积(EDV)并计算射血分数(EF)以为每个患者提供基线(BL)值。此后，在处理开始后大约一个月、两个月、三个月和六个月获得相同的值，并且计算每个患者从基线(BL)的变化。图1-3中的每一个描绘了对于多个患者(N)获得的结果，如图中所示的。患者的数量(N)仅包括核心实验室分析确定超声心动图适合测量的数据。舒张期容积的基线值为大约110ml，收缩期容积的基线值为大约45ml，射血分数的基线值为大约62％。

[0036] 如图1-3所示的，对于多达约六个月的时间段，收缩末期容积(ESV)减少大约7ml(约15％)，舒张末期容积(EDV)减少大约20ml(约17％)，且射血分数(EF)轻微地减少(约2％减少)。这意味着，肌肉劳损减少(由于腔室中血液体积较低)，而心脏的效率(如射血分数(EF)所示)几乎保持不变。劳损的减少抵抗心脏劳损在其中发挥重要作用的心脏恶性循环，特别是当射血分数(EF)未显著减少时，并且因此防止重塑或至少减少其进展速度。实验观察结果提示，有益效果可经较短时间段获得，例如，将收缩末期容积(ESV)和舒张末期容积(EDV)的至少一个减少至少5％和维持收缩末期容积(ESV)和舒张末期容积(EDV)的至少一个平均在此类减少的容积持续至少一个小时的时间段。特别是，根据拉普拉斯定律，压力(P)与壁张力(T)成正比，与半径(R)成反比，使得$P \propto T/R$。这意味着，只要压力(P)基本保持恒定，壁张力(T)是半径(R)的直接函数。心脏容积(V)继而是R^3的函数，所以T是$V^{1/3}$的直接函数。因此，当V减少大约20％时，R减少大约7％，且T也是如此。换言之，V的20％减少是(0.8×V)，且$(0.8)^{1/3}$等于0.93，产生(0.93×R)，或R的0.07(或7％)减少。将这种分析扩展到实验观察结果所提出的至少5％的减少，当V减少大约5％时，R减少大约2％，且T也是如此。

[0037] 图4-6说明根据第二实施方案的第二组实验结果，所述第二组经更长的激活时间段(约二十四个月)，并包括更大数目的患者。类似于第一实施方案，在第二实施方案的实验中，将多个患者的心脏在心室和心房使用包括具有第一刺激设置(根据该设置，心室在心房激活后40-90毫秒被刺激)的9至10个脉冲和具有第二刺激设置(根据该设置，心室在心房激活后100-180毫秒被刺激)的1至2个脉冲的起搏模式起搏。具有第一刺激设置的脉冲减少心

房驱血，而具有第二刺激设置的脉冲不如此。连续施加起搏模式持续多达约二十四个月的时间段。收缩末期容积(ESV)、舒张末期容积(EDV)和射血分数(EF)的变化来源于超声心动图数据。

[0038] 处理前，测量收缩末期容积(ESV)和舒张末期容积(EDV)并计算射血分数(EF)以为每个患者提供基线(BL)值。此后，在处理开始后获得相同的值八次，并且计算每个患者从基线(BL)的变化。八次是在开始治疗后大约下列个月：一、二、三、六、十二、十八、和二十四。图4-6中的每一个描绘了对于多个患者(N)获得的结果，如图中所示的。患者的数量(N)仅包括核心实验室分析确定超声心动图适合测量的数据。舒张期容积的基线值为大约115ml，且收缩期容积的基线值为大约40ml。

[0039] 如图4-6所示，对于多达约二十四个月的时间段，收缩末期容积(ESV)和舒张末期容积(EDV)保持在减少的水平，在二十四个月时的值分别减少约9％和8％，而射血分数(EF)起初轻微且不明显地减少，且随后稳定地增加(在二十四个月时约2％增加)。这意味着，肌肉劳损减少(由于腔室中血液体积较低)，而心脏的效率(如射血分数(EF)所示)轻微地改善。劳损的减少抵抗心脏劳损在其中发挥重要作用的心脏恶性循环，特别是当射血分数(EF)改善时，并且因此防止重塑或至少减少其进展速度。因此，图4-6的长期数据显示，经二十四个月的时间段，射血分数(～60％)的轻微增加和正常的总体心脏功能，这表明心脏功能在更长时期持续改善的趋势。如此，在实施方案中，刺激模式可被配置为将收缩末期容积(ESV)和舒张末期容积(EDV)的至少一个减少至少5％和维持收缩末期容积(ESV)和舒张末期容积(EDV)的至少一个平均在此类减少的容积持续至少一个小时、包括长至三个月、二十四个月、或甚至更长的时间段。

[0040] 鉴于实验结果，实施方案提供用于治疗心脏机能失常的方法和系统。在第一方面，用于治疗心脏机能失常的方法可包括向心脏的至少一个心腔传递刺激脉冲的刺激模式。刺激脉冲的至少一个可以具有被配置为减少心脏中的收缩末期容积(ESV)和舒张末期容积(EDV)的至少一个的第一刺激设置，且刺激脉冲的至少一个可具有不同于第一刺激设置的第二刺激设置。刺激模式可被配置为将收缩末期容积(ESV)和舒张末期容积(EDV)的至少一个减少至少5％和维持收缩末期容积(ESV)和舒张末期容积(EDV)的至少一个平均在此类减少的容积持续至少一个小时的时间段。

[0041] 图7说明了第一方面的实施方案，提供用于治疗心脏机能失常的方法700，包括向心脏的至少一个心腔传递刺激脉冲的刺激模式。如所示的，在步骤702中，方法可以通过传递具有被配置为减少心脏中收缩末期容积(ESV)和舒张末期容积(EDV)的至少一个的第一刺激设置的至少一个刺激脉冲开始。在步骤704中，方法可通过传递具有不同于第一刺激设置的第二刺激设置的至少一个刺激脉冲继续。通过传递步骤702和704的刺激脉冲的刺激模式，步骤706中的方法将收缩末期容积(ESV)和/或舒张末期容积(EDV)减少至少5％，且在步骤708中维持减少的收缩末期容积(ESV)和/或舒张末期容积(EDV)平均在此类减少的容积持续延长的时间段(例如，至少一个小时)。

[0042] 在第二方面，时间段可以是至少三个月。

[0043] 在第三方面，第一或第二方面的方法可包括被配置为将心脏劳损减少至少2％并维持心脏劳损平均在此类减少的劳损持续所述时间段的刺激模式。

[0044] 在第四方面，前述任一方面的方法可包括被配置为维持血压与处理前血压值相比

在±10％的平均血压内持续所述时间段的刺激模式。

[0045] 在第五方面，前述任一方面的方法可包括被配置为防止患者的心脏重塑的刺激模式。

[0046] 在第六方面，前述任一方面的方法可提供，所述第一刺激设置被配置为减少或防止至少一个心室中的心房驱血且所述刺激脉冲的至少一个具有不同于所述第一刺激设置的第二刺激设置。

[0047] 在第七方面，前述任一方面的方法可提供，第一刺激设置被配置为将收缩末期容积(ESV)和舒张末期容积(EDV)的至少一个减少至少5％且第二刺激设置被配置为减少对收缩末期容积(ESV)和舒张末期容积(EDV)的至少一个的减少的压力反射响应或适应。在某些实施方案中，刺激模式被配置为不激活患者的压力感受器。

[0048] 在第八方面，前述任一方面的方法可提供，刺激模式被配置为减少对收缩末期容积(ESV)和舒张末期容积(EDV)的至少一个的减少的压力反射响应或适应。

[0049] 在第九方面，前述任一方面的方法可提供，第一刺激设置被配置为将收缩末期容积(ESV)和舒张末期容积(EDV)的至少一个减少至少5％且第二刺激设置被配置为减少对收缩末期容积(ESV)和舒张末期容积(EDV)的至少一个的减少的神经响应或适应。

[0050] 在第十方面，前述任一方面的方法可提供，刺激模式被配置为减少对收缩末期容积(ESV)和舒张末期容积(EDV)的至少一个的减少的神经响应或适应。

[0051] 在第十一方面，前述任一方面的方法可提供，第一刺激设置被配置为将收缩末期容积(ESV)和舒张末期容积(EDV)的至少一个减少至少5％且第二刺激设置被配置为增加激素分泌。

[0052] 在第十二方面，前述任一方面的方法可提供，刺激模式被配置为增加激素分泌。

[0053] 在第十三方面，前述任一方面的方法可提供，第一刺激设置包括在心房激活后40-90毫秒刺激心脏心室。

[0054] 在第十四方面，第十三方面的方法可提供，第二刺激设置包括刺激心脏心房以从而产生心房刺激。

[0055] 在第十五方面，前述任一方面的方法可提供，第二刺激设置包括在心房激活后100-180毫秒刺激心脏心室。

[0056] 在第十六方面，第一方面至第十四方面的任一方面的方法可提供，第二刺激设置包括允许天然AV延迟发生。

[0057] 在第十七方面，前述任一方面的方法可提供，刺激模式包括与具有第二刺激设置的每1次连续心搏对应的具有第一刺激设置的至少4次连续心搏(at least 4 consecutive heartbeats having the first stimulation setting for every 1consecutive heartbeat having the second stimulation setting)。

[0058] 在第十八方面，第十七方面的方法可提供，刺激模式包括与具有第二刺激设置的每1次连续心搏对应的具有第一刺激设置的至少8次连续心搏。

[0059] 在第十九方面，前述任一方面的方法可提供，刺激模式包括具有不同于第一和第二刺激设置的第三刺激设置的至少一个刺激脉冲。

[0060] 在第二十方面，前述任一方面的方法可提供，心脏机能失常与收缩末期容积(ESV)和舒张末期容积(EDV)的至少一个的增加相关。

[0061] 在第二十一方面，前述任一方面的方法可提供，心脏机能失常是充血性心力衰竭。

[0062] 在第二十二方面，前述任一方面的方法还可包括施加在刺激模式配置的刺激模式持续第一时间段，感测指示收缩末期容积(ESV)、舒张末期容积(EDV)、心脏劳损和血压的至少一个的至少一个参数持续第一时间段，和根据感测调整刺激模式配置。

[0063] 在第二十三方面，第二十二方面的方法可提供，调整刺激模式包括调整第一刺激设置和第二刺激设置的至少一个。

[0064] 在第二十四方面，第二十二或第二十三方面的方法可提供，调整刺激模式配置包括调整刺激模式内具有第一刺激设置的刺激脉冲和具有第二刺激设置的刺激脉冲的至少一个的数目和比例的至少一个。

[0065] 另一方面提供用于治疗心脏机能失常的系统。系统可以包括被配置为将刺激脉冲传递给患者心脏的至少一个心腔的刺激电路，和被配置为执行刺激脉冲的刺激模式到至少一个心腔的传递的至少一个控制器。刺激脉冲的至少一个可以具有被配置为减少心脏中的收缩末期容积(ESV)和舒张末期容积(EDV)的至少一个的第一刺激设置，且刺激脉冲的至少一个可具有不同于第一刺激设置的第二刺激设置。刺激模式可被配置为将收缩末期容积(ESV)和舒张末期容积(EDV)的至少一个减少至少5％和维持收缩末期容积(ESV)和舒张末期容积(EDV)的至少一个平均在此类减少的容积持续至少一个小时的时间段。

[0066] 在系统的另外的方面，至少一个控制器可被配置为接收关于指示收缩末期容积(ESV)、舒张末期容积(EDV)、心脏劳损和血压的至少一个的至少一个感测的参数的输入数据持续所述时间段和根据至少一个感测的参数调整刺激模式配置。

[0067] 在系统的另外的方面，系统还可包括被配置为感测至少一个感测的参数和将输入数据对至少一个控制器通讯的至少一个传感器。

[0068] 在系统的另外的方面，至少一个控制器、刺激电路和至少一个传感器可在单个仪器中组合。

[0069] 图8说明用于治疗心脏机能失常的系统800的实施方案，其包括如以上描述的刺激电路和至少一个控制器。可以构造系统800，并且该系统具有类似于基本上如本领域已知的心脏起搏器的部件，具有如此处讨论的某些修改。任选地，系统或仪器是可植入的。任选地，系统包括可以提供心脏的另外的和/或可替换的电治疗(例如，去心脏纤颤)的部件。系统800可以被配置为植入患者的体内，基本上如本领域已知的可植入的起搏器，任选地具有此处讨论的某些修改。

[0070] 系统800可以包括生物相容的主体51、一个或更多个控制器52、电源53、和遥测单元56。主体51可以包括用于包围系统的多个部件的外壳。控制器52可以被配置为控制系统的操作，以及可以实施本文公开的任何实施方案和方法。例如，控制器52可以控制刺激脉冲的传递。在某些实施方案中，电源53可以包括电池。例如，电源53可以包括可充电电池。在某些实施方案中，电源53可以包括可以通过感应充电的电池。在某些实施方案中，遥测单元56可以被配置为与一个或更多个其他单元和/或部件通讯。例如，遥测单元56可以被配置为与外部程序器和/或与用于接收操作期间系统800上记录的数据的接收单元通讯。

[0071] 在某些实施方案中，系统800可以包括一个或更多个电极和/或传感器。电极和/或传感器可以被集成到系统800中，附着到系统，和/或与系统连接。在某些实施方案中，电极可以包括被配置为使至少一个心室起搏的心室电极561。另外或可替换地，任选地通过电线

或无线地，将系统连接到至少一个植入的人造瓣膜562上。另外，系统800可以包括用于使一个或更多个心房起搏的一个或更多个心房电极57、和/或用于感测心房兴奋的启动的一个或更多个心房传感器58、和/或用于提供其他反馈参数(例如，血压相关的参数和心脏劳损/容积相关的参数)的一个或更多个传感器59。

[0072] 在某些实施方案中，传感器59可以包括一个或更多个压力传感器、电传感器(例如，ECG监测)、流量传感器、心率传感器、活动传感器、和/或容积传感器。传感器59可以包括机械传感器和/或电子传感器(例如，超声波传感器、电极、和/或RF收发器)。在某些实施方案中，传感器59可以通过遥测技术与系统800通讯。

[0073] 在某些实施方案中，心室电极561和/或心房电极57可以是标准的起搏电极。可以在本领域已知的关于心室起搏的位置上，相对于心脏放置心室电极561。例如，可以将心室电极放置在一个或更多个心室内和/或靠近一个或更多个心室放置。在某些实施方案中，可以将心房电极57放置在一个或更多个心房内和/或靠近一个或更多个心房放置。在某些实施方案中，可以在为了提供心房兴奋或去极化的早期检测而选择的一个或更多个位置上，将心房电极57附着到一个或更多个心房上。例如，在某些实施方案中，可以靠近窦房(SA)结的位点将心房电极57附着在右心房。

[0074] 心室电极561的一个位置可能是这样的，即，当心脏起搏时，起搏可以减少或最小化QRS的延长，以便减少或甚至最小化不同步性。在某些实施方案中，这个位置在靠近房室束的室间隔上。另外或可替换地，可以将心室电极561放置在心脏的心外膜上或冠状静脉中。可以将不只一个电极放置在心室上，以便提供双心室起搏，任选地以减少不同步性。

[0075] 系统800可以包括被配置为将刺激脉冲传递给至少一个心腔的脉冲发生器，或刺激电路。脉冲发生器，或刺激电路可以包括传统的起搏器的某些或所有标准的能力。控制器52可以被配置为控制脉冲发生器，或刺激电路。可以通过放大心脏的电活动和允许特定腔室的激活的取样和检测的特定电路，将心房传感器58(和任选地被配置为感测其他心室的其他电极传感器)连接到系统800上。其他电路可以被配置为将刺激传递给特定电极，以便使心脏起搏，形成传播的电激活。

[0076] 在某些实施方案中，可以将一个或更多个另外的传感器59放置在一个或更多个心房内和/或其上和/或一个或更多个心室内和/或其上和/或可选地，可能邻近心脏的一个或更多个其他位置中和/或其上。例如，可以将一个或更多个传感器放置在腔静脉上和/或其中和/或放置在一个或更多个动脉上和/或一个或更多个心腔内。这些传感器可以测量压力、或其他指标，如，例如，阻抗和/或流量。

[0077] 在某些实施方案中，控制器52可以包括或可能是由电源53驱动的微处理器。在某些实施方案中，系统800可以包括，例如，由晶体形成的时钟54。系统800可以包括内存储器55和/或可以连接到外部存储器上。例如，仪器可以通过遥测单元56连接至外部存储器。在某些实施方案中，遥测单元56可以被配置为允许与外部仪器如程序器和/或传感器59中的一个或更多个通讯。可以将任何和所有的反馈信息和/或仪器操作的记录存储在内部存储器55和/或通过遥测单元56转发给外部存储单元。

[0078] 在某些实施方案中，可以根据此处描述的方法的至少一个实施方案操作控制器52。

[0079] 在某些实施方案中，系统800可以包括用于检测一个或更多个反馈参数的一个或

更多个传感器，以便控制AV延迟的应用和/或它的大小。

[0080] 根据另外的实施方案，适合于执行本文呈现的方法的另外的系统和仪器描述于Mika等人的2016年6月21日授权的美国专利号9,370,662，例如，参考该专利的图9和14。美国专利号9,370,662的全文通过引用并入本文。

[0081] 已经出于说明和描述的目的而呈现了上述公开内容。这并非旨在是穷尽性的或将实施方案限制于所披露的确切形式。鉴于上述公开内容，在本文描述的实施方案的许多变化和修改对于本领域的普通技术人员将是明显的。

[0082] 虽然已经描述了各种实施方案，但是该描述旨在为示例性的，而不是限制性的，且本领域的技术人员将明白，在本实施方案的范畴内，更多的实施方案和实施是可能的。除非特别限制，否则任何实施方案的任何特征可以与任何其他实施方案中的任何其他特征或元素组合或替代使用。因此，除了根据所附的权利要求和它们的等同物之外，本实施方案不受限制。同样地，可以在所附的权利要求的范畴内做出各种修改和变化。

[0083] 此外，在描述代表性的实施方案时，说明书可能已经按特定的步骤顺序提出了方法和/或过程。然而，就方法或过程不依赖于本文所列的步骤的特定顺序而言，该方法或过程不应限于所描述的特定步骤顺序。如本领域普通技术人员将理解的，其他的步骤顺序可以是可能的。因此，说明书中所列的步骤的特定顺序不应被解释为对权利要求的限制。另外，涉及方法和/或过程的权利要求不应被限制为以书写的顺序执行它们的步骤，并且本领域技术人员可以容易地认识到，顺序可以变化并且仍然保持在本实施方案的精神和范围内。

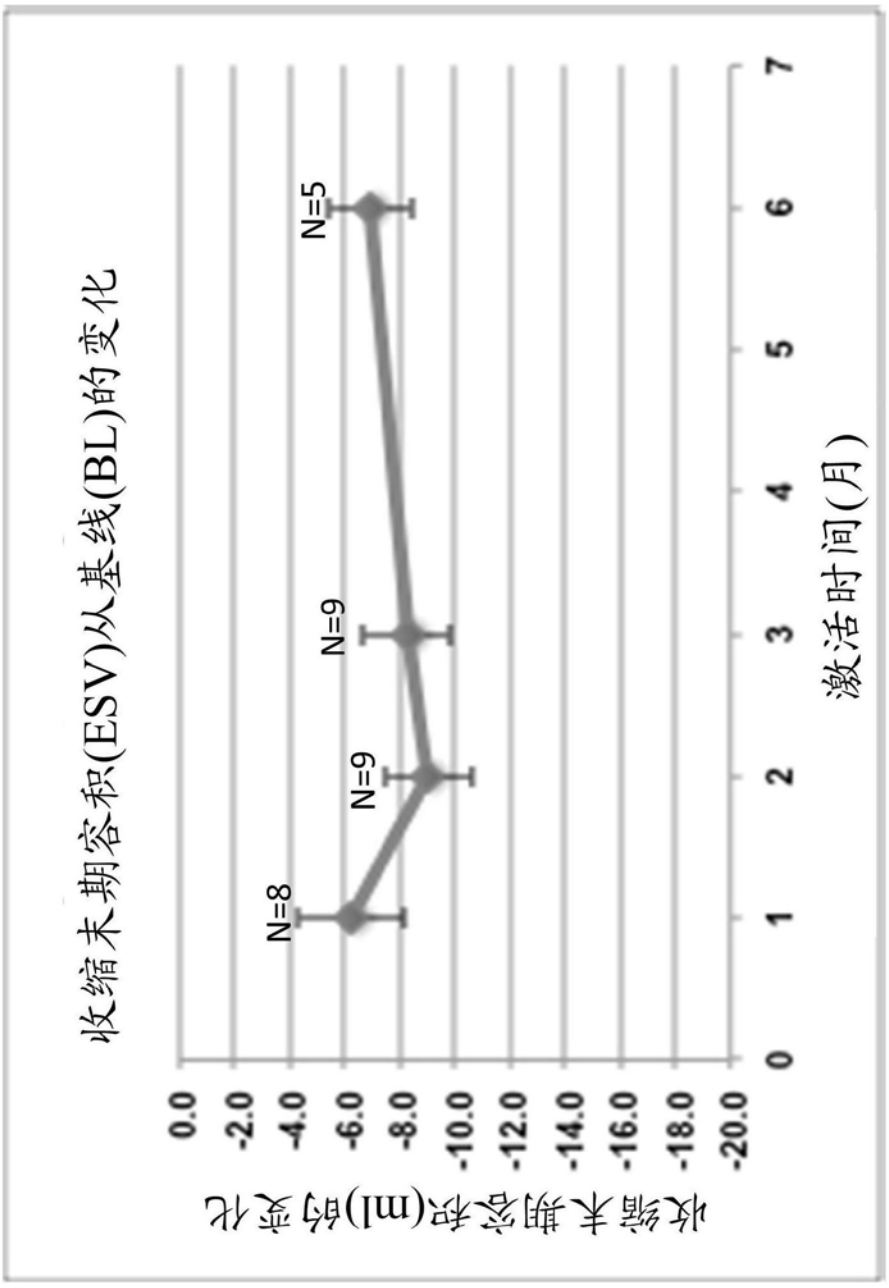

收缩末期容积(ESV)从基线(BL)的变化
0.0
-2.0
-4.0
-6.0
-8.0
-10.0
-12.0
-14.0
-16.0
-18.0
-20.0
收缩末期容积(ml)的变化
0
1
2
3
4
5
6
7
激活时间(月)
N=8
N=9
N=9
N=5

图1

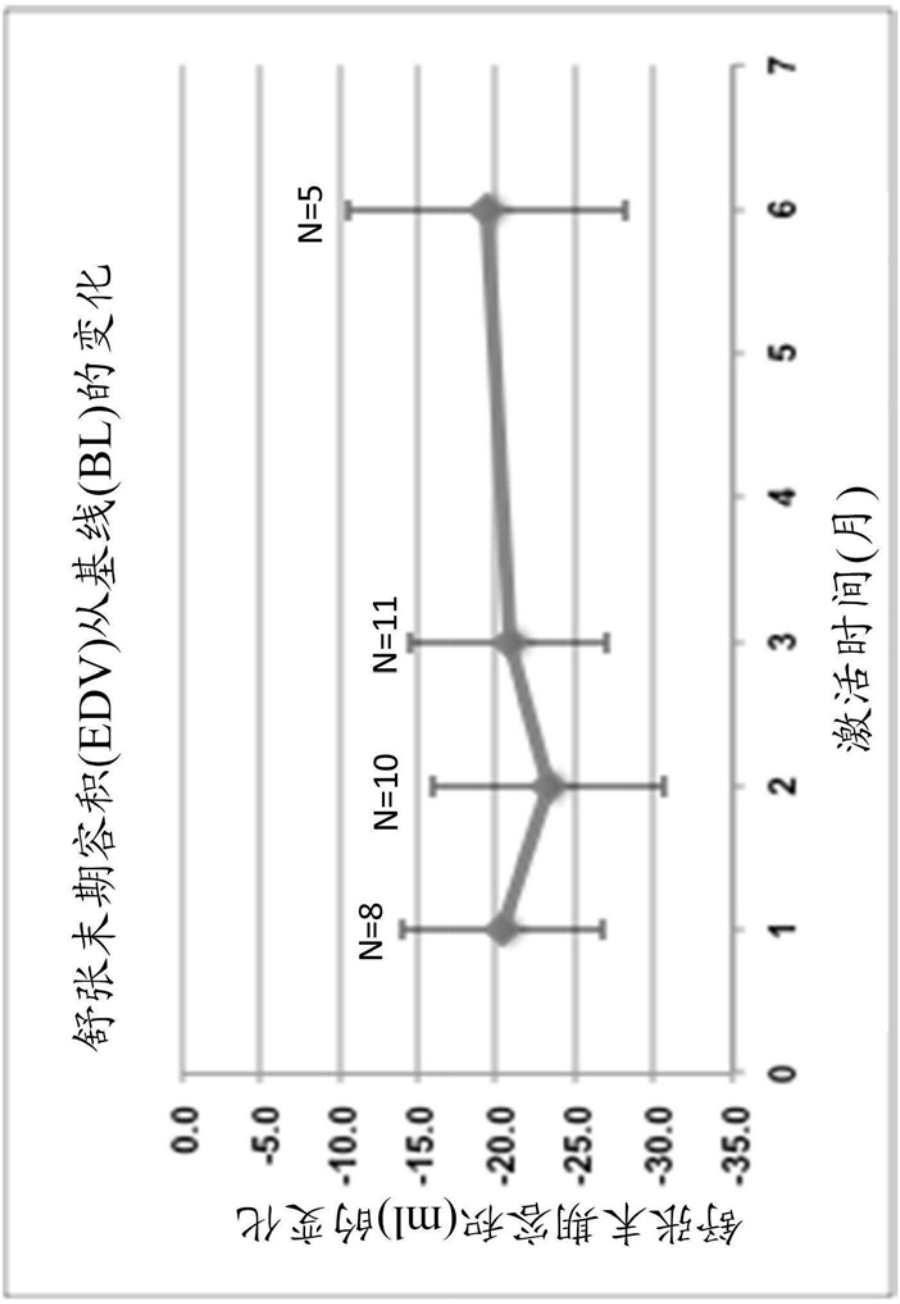

舒张末期容积(EDV)从基线(BL)的变化
舒张末期容积(ml)的变化
0.0
-5.0
-10.0
-15.0
-20.0
-25.0
-30.0
-35.0
0
1
2
3
4
5
6
7
激活时间(月)
N=8
N=10
N=11
N=5

图2

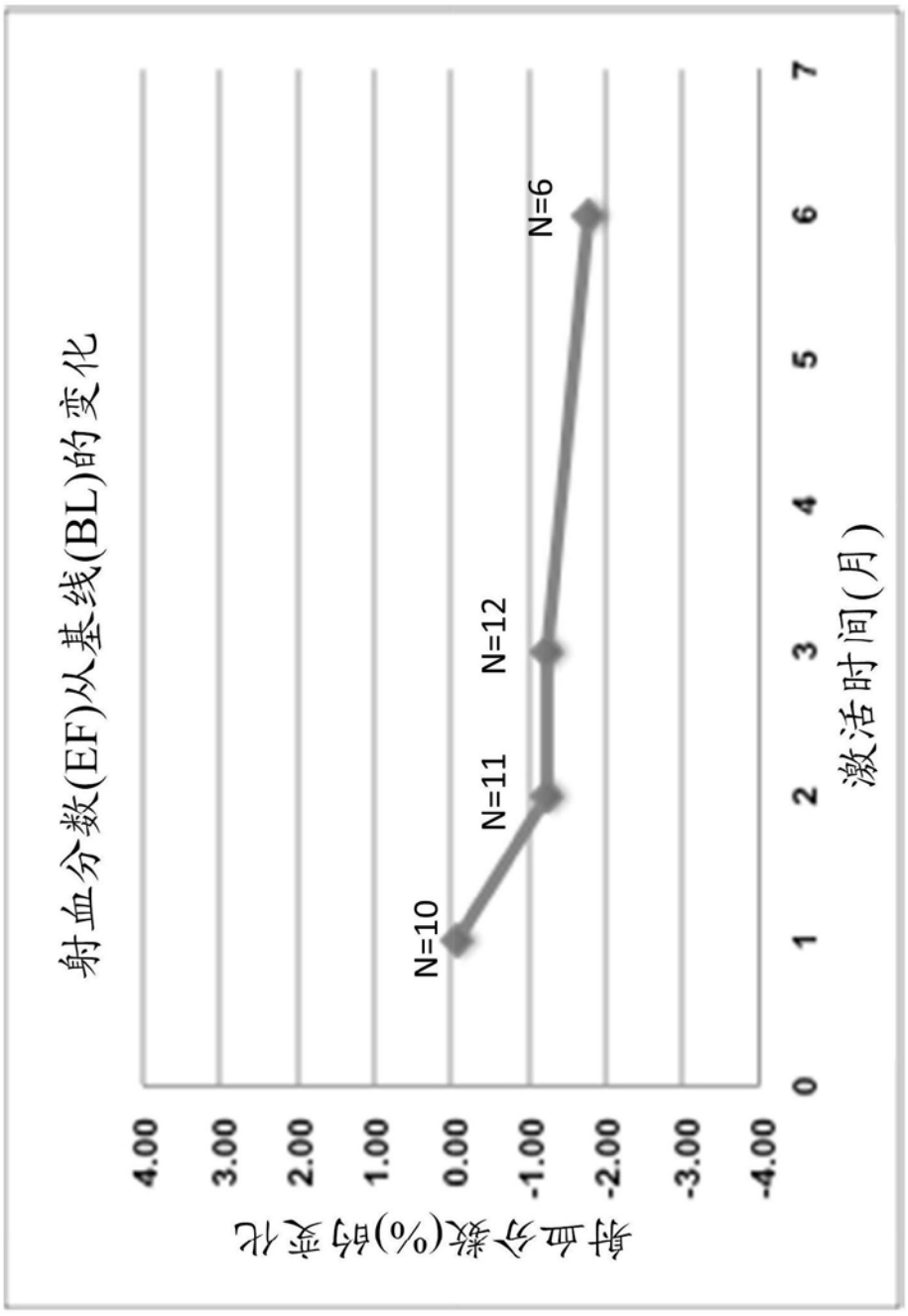

射血分数(EF)从基线(BL)的变化
射血分数(%)的变化
4.00
3.00
2.00
1.00
0.00
-1.00
-2.00
-3.00
-4.00
0
1
2
3
4
5
6
7
激活时间(月)
N=10
N=11
N=12
N=6

图3

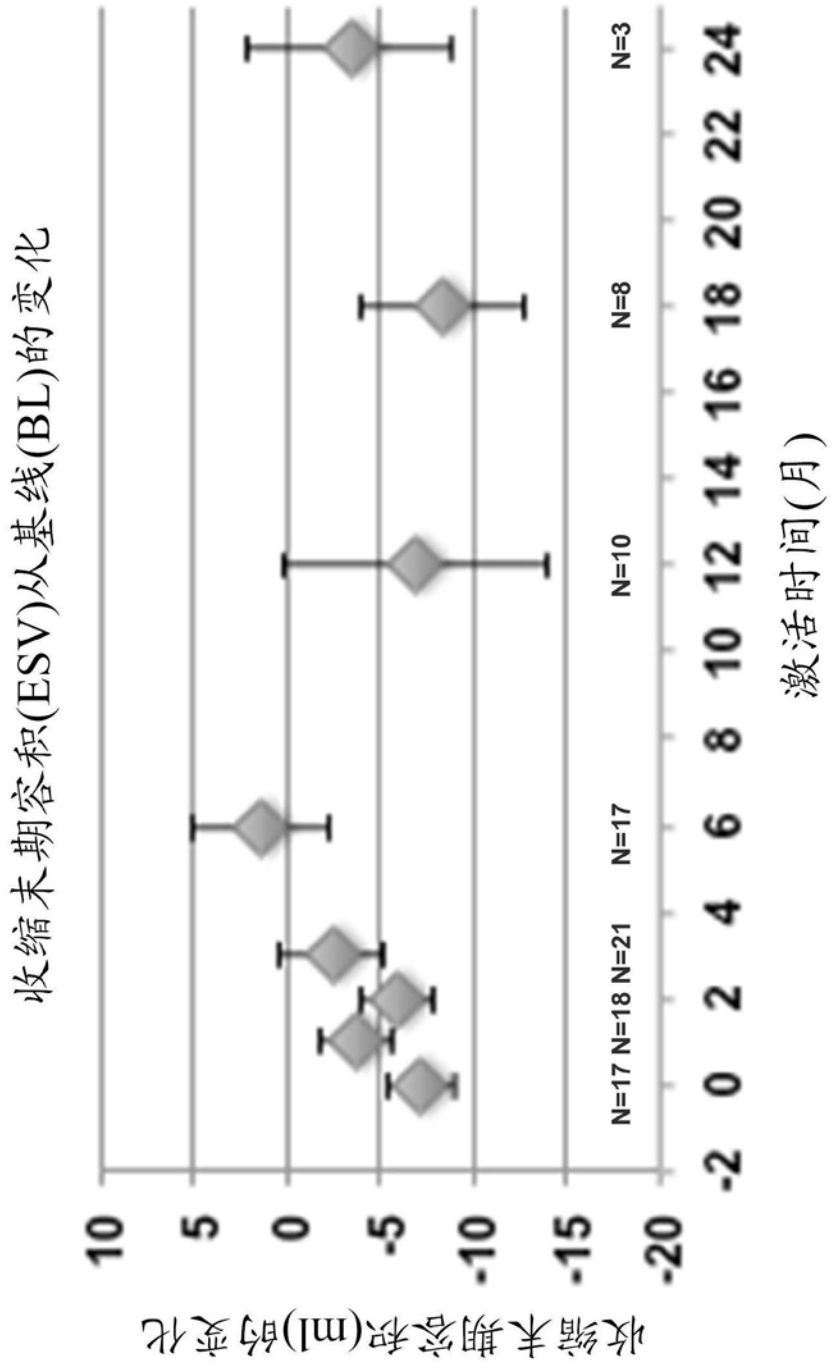

收缩末期容积(ESV)从基线(BL)的变化
10
5
0
-5
-10
-15
-20
-2 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
激活时间(月)
N=17 N=18 N=21 N=17 N=10 N=8 N=3

图4

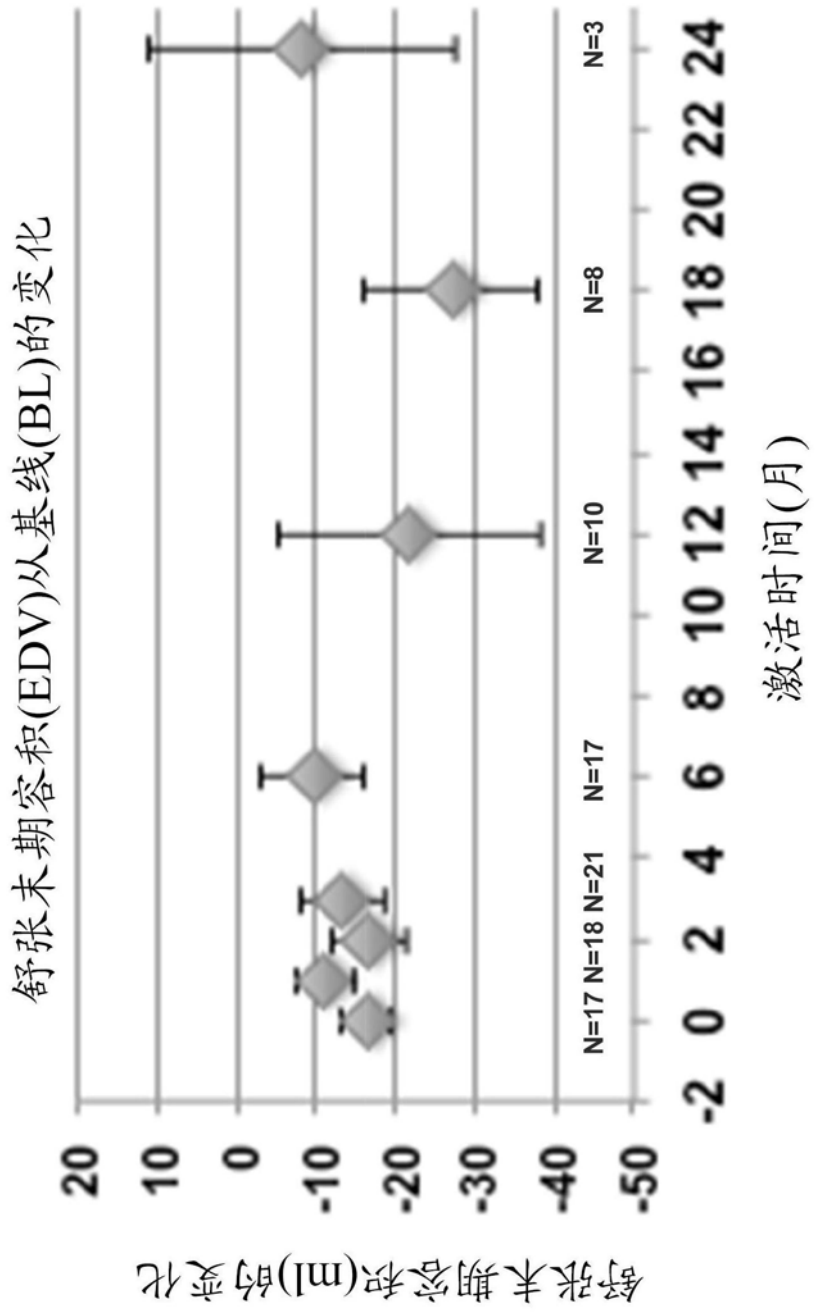

舒张末期容积(EDV)从基线(BL)的变化
20
10
0
-10
-20
-30
-40
-50
舒张末期容积(ml)的变化
-2 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
激活时间(月)
N=17 N=18 N=21 N=17 N=10 N=8 N=3

图5

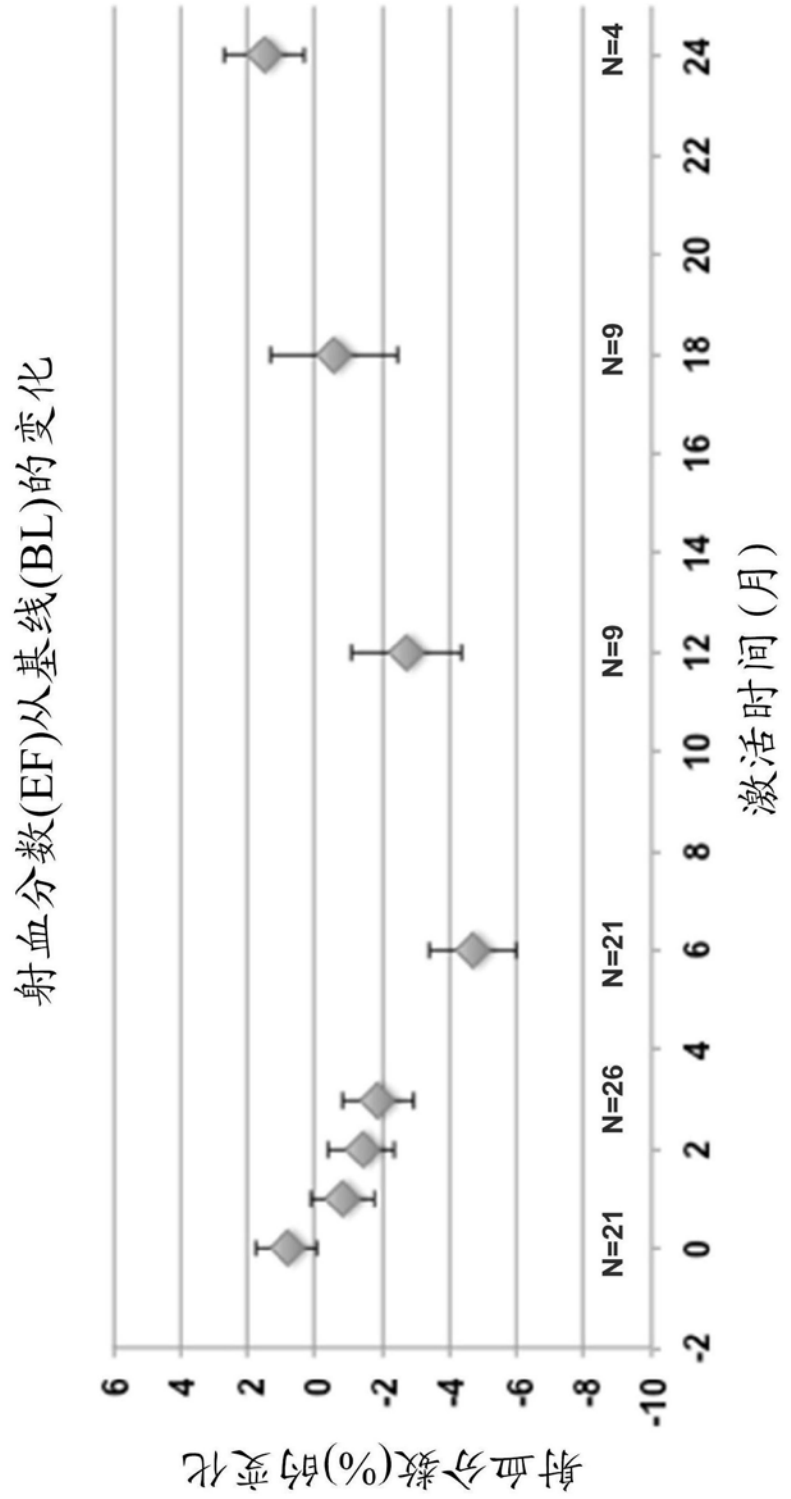

射血分数(EF)从基线(BL)的变化
6
4
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
-2
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
激活时间(月)
N=21
N=26
N=21
N=9
N=9
N=4

图6

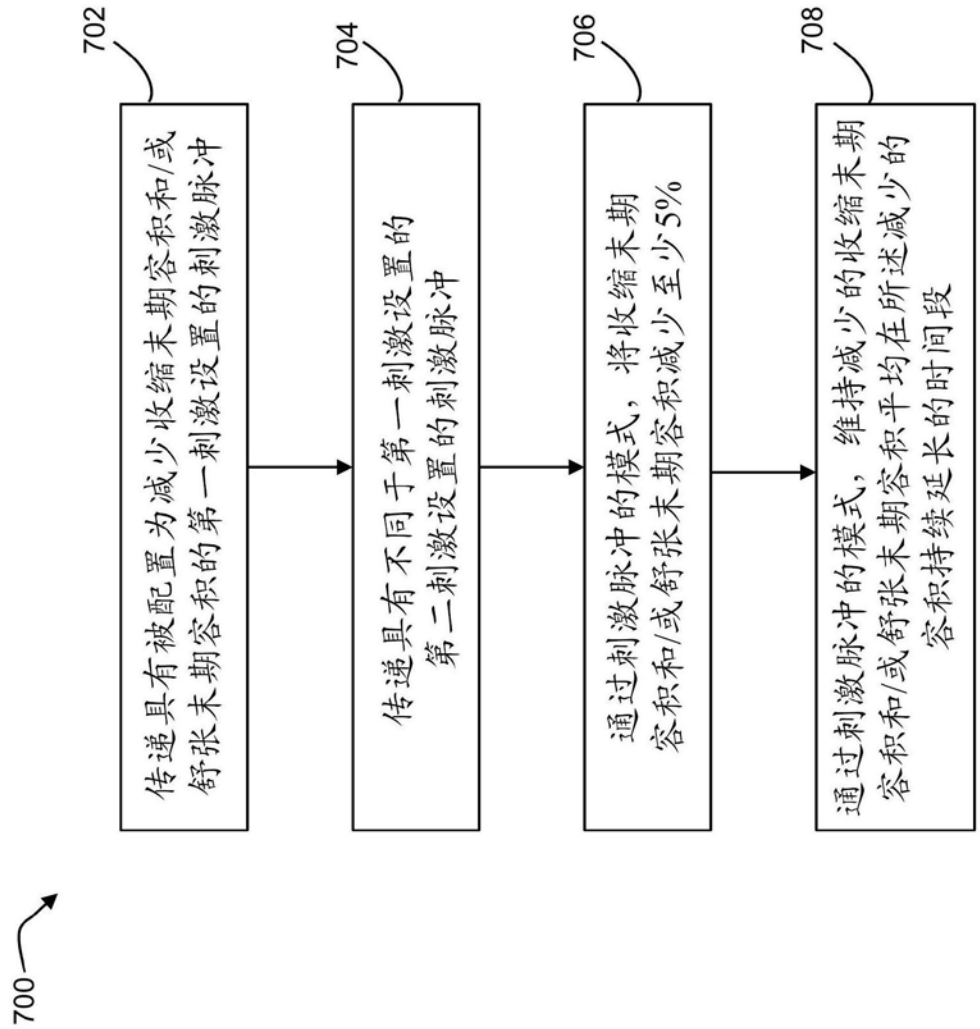

700
702
传递具有被配置为减少收缩末期容积和/或舒张末期容积的第一刺激设置的刺激脉冲
704
传递具有不同于第一刺激设置的第二刺激设置的刺激脉冲
706
通过刺激脉冲的模式，将收缩末期容积和/或舒张末期容积减少至少5%
708
通过刺激脉冲的模式，维持减少的收缩末期容积和/或舒张末期容积平均在所述减少的容积持续延长的时间段

图7

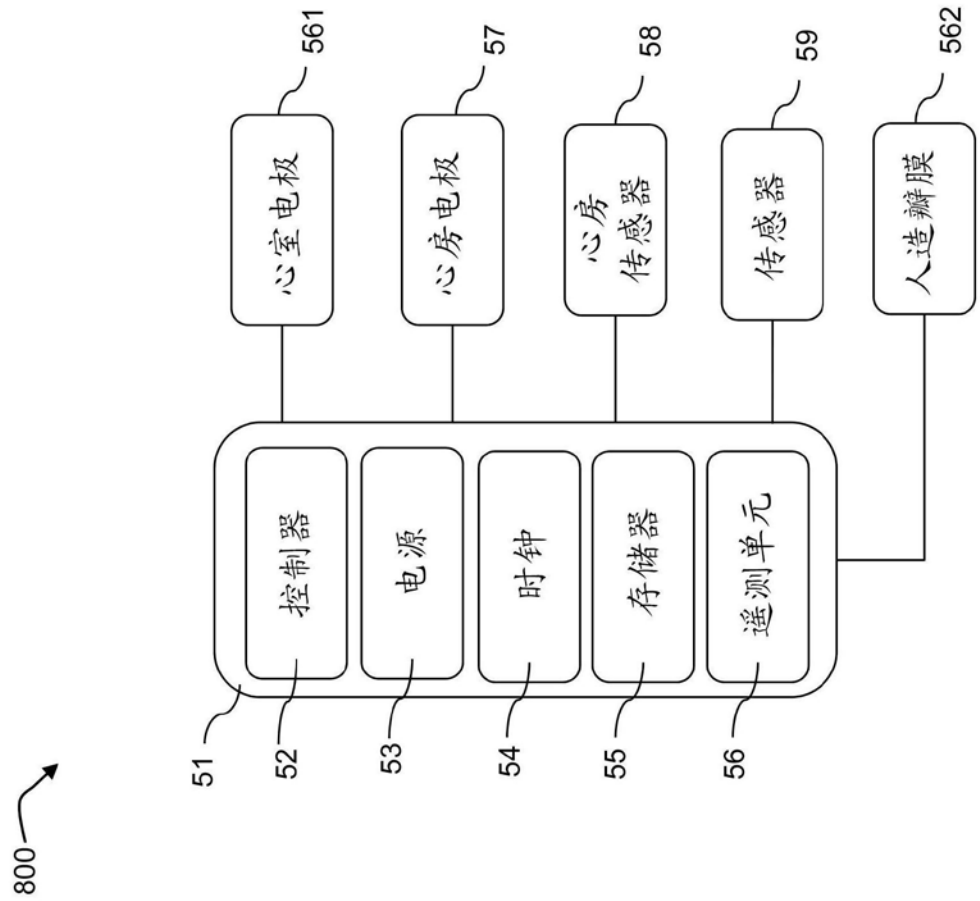

800
51
控制器
52
电源
53
时钟
54
存储器
55
遥测单元
56
心室电极
561
心房电极
57
心房传感器
58
传感器
59
人造瓣膜
562

图8