

左主冠狀動脈疾病血管成形術之現況— 藥物釋放型支架的影響

劉中平^{1,2} 吳學明³ 高憲立⁴

¹阮綜合醫院 心臟內科 ²高雄醫學大學 醫學研究所

³署立桃園醫院 內科部

⁴台大醫學院 醫學系 台大醫院雲林分院 心血管中心

摘要

傳統上，左主冠狀動脈疾病的治療是以外科繞道手術為首選，但隨著冠狀動脈介入性治療的進步，包括技術的突破和藥物釋放型支架的發明，內科醫師針對左主冠狀動脈的血管成形術也開始發展，並有了初步良好的結果。自2006年開始，比較使用藥物釋放型支架的介入性治療與外科冠狀動脈繞道手術的研究結果陸續發表，不論是單一醫學中心或是多機構的比較結果，都顯示接受藥物釋放支架治療的病患術後發生死亡、腦中風與心肌梗塞的比率與接受繞道手術的病患都是不相上下的。台灣目前心臟科醫師針對左主冠狀動脈疾病的介入性治療也有了不錯的初步成果，與國外醫學界的發展同步進行。然而，目前大規模隨機的比較實驗成果仍付之闕如；此外，左主冠狀動脈疾病的病灶特徵與介入性治療的方法有許多分類方式，治療的結果也是差異頗大，因此仍有待更進一步的研究釐清。不過隨著冠狀動脈介入性治療技術的突飛猛進，與支架的推陳出新（包括藥物釋放型支架與分叉型支架的發明），內科醫師在左主冠狀動脈的治療將扮演愈來愈重要的角色；未來幾年，左主冠狀動脈的治療也將有革命性的進展。

關鍵詞：左主冠狀動脈疾病（Left main coronary artery disease）
藥物釋放型支架（Drug-eluting stent）
經皮冠狀動脈介入性治療（Percutaneous coronary intervention）
冠狀動脈血管成形術（Coronary angioplasty）

前言

2007年一些針對藥物釋放型支架(drug-eluting stent)引起的亞急性栓塞(subacute thrombosis，即支架置入三十天內產生血塊，造成心肌梗塞)及晚期栓塞(late thrombosis，即支架置入三十天之後發生的支架栓塞)的報告，

引起醫界及病患的許多關注及擔憂，同時新英格蘭醫學雜誌（New England Journal of Medicine）在2007年4月刊登的報告¹，指出對穩定的冠狀動脈心臟病患，進行積極的藥物治療及生活方式調整（intensive pharmacologic therapy and lifestyle intervention），可以得到與

冠狀動脈介入性治療(percutaneous coronary intervention)一樣的效果，使得鎮日背負沉重的鉛衣辛勤為病患進行治療的心臟科醫師受到不少質疑與指責。雖然我們深知介入性治療不是萬能的，然而藥物釋放型支架能大幅解決支架內再狹窄的問題，也絕非十惡不赦；若是延長抗血小板治劑 (aspirin 與clopidogrel) 的使用期間與使用下一代的藥物釋放型支架，也應可減少支架栓塞的危險。我們仍想報告近來介入性治療的進展，針對以往一定要以開心手術處理的左主冠狀動脈疾病 (left main coronary artery disease)，在醫界同儕努力下的最新突破。

傳統上，左主冠狀動脈疾病的治療是以外科繞道手術為首選，但隨著冠狀動脈介入性治療的進步，包括技術的突破和藥物釋放型支架的發明，內科醫師針對左主冠狀動脈的血管成形術(coronary angioplasty)也開始發展，並有了初步良好的結果。然而，內科冠狀動脈血管成形術與外科繞道手術(coronary artery bypass grafting)的優劣仍有許多爭議，目前雖有小規模的臨床試驗發表，但是大規模隨機的比較實驗成果仍付之闕如；此外，左主冠狀動脈疾病的病灶特徵與介入性治療的方法有許多分類方式，治療的結果也是差異頗大，因此有需要討論釐清的必要性。

左主冠狀動脈的臨床重要性

左主冠狀動脈發源於主動脈基部，再分流兩條主要分支血管，左前降支 (left anterior descending artery) 與左迴旋支血管 (left circumflex artery)。左主冠狀動脈供應將近三分之二的心臟血流，一旦產生病變，則對心臟功能的影響非常巨大。內徑狹窄超過百分之五十定義為有顯著意義的狹窄，這樣的病灶在所有冠狀動脈粥狀硬化病患的發生率約為2.5-10%²。目前的治療方式還是以手術為主，單純藥物治療的效果仍是不夠的。1976年由Takaro等人所發表的隨機研究中顯示³，左主冠狀動脈狹窄的病患若只接受單純的藥物治療，兩年內的死亡率超過三成。若是接受冠狀動脈繞道手術治療，則從手術後追蹤十年都有持續的臨床效益⁴。因

此，傳統上左主冠狀動脈狹窄的病患的治療首選是繞道手術，其他新發展的手術方式都以繞道手術為比較的對象。

血管成形術於左主冠狀動脈的發展

針對左主冠狀動脈的血管成形術可分為已經接受繞道手術後具有接枝血管 (graft) 灌注到左主冠狀動脈的 "已保護的" (protected) 的左主冠狀動脈；或是並未接受過繞道手術的 "未保護的" (unprotected) 左主冠狀動脈。血管成形術發展初期，未保護的左主冠狀動脈一直被認為是不適合治療的領域。這是因為相較於冠狀動脈繞道手術，早期的未保護左主冠狀動脈血管成形術的臨床結果相當不好。例如在1989年由O'Keefe等學者發表的結果，已保護的左主冠狀動脈血管成形術的手術死亡率是2.4%，三年的存活率是90%；然而未保護的左主冠狀動脈血管成形術的手術死亡率高達9.1%，三年的存活率則只有36%⁵。當然這樣的研究是在還沒有使用血管支架的時代，單純使用氣球擴張術的結果，而當時已保護的左主冠狀動脈血管成形術的治療已經被認為是安全可行的了。因此我們以下的討論將針對 "未保護" 左主冠狀動脈的治療。

血管支架發明後，冠狀動脈血管成形術的手術安全性及長期預後都有長足的進步⁶。血管支架主要是由鏤空的不鏽鋼金屬圓柱狀網，經由氣球導管貼覆在血管內壁的病灶上。支架的機械支撐力可以將血管內徑撐開，增大血管內徑，對冠狀動脈介入性治療中的急性血管閉鎖 (acute closure) 有極好的效果，因此大幅增加治療的安全性，也可以減少因為血管本身彈性回縮 (elastic recoil) 造成的再狹窄 (restenosis)。Sauwaidi於2000年發表在JAMA上的研究中回溯分析了12個大型隨機研究⁷，總共有超過6300名病患，結果顯示支架可以降低做完冠狀動脈血管成形術後六個月內的不良心臟事件達30%之多；使得支架的能效得到醫界一致的肯定。

而在未保護左主冠狀動脈的支架治療結果也紛紛出爐。一開始由Silvestri在2000年發表的從1993到1998年在連續140位未保護左主冠狀動脈狹窄的病患施行支架治療的結果⁸，顯示支架

表一：裸金屬支架治療未保護左主冠狀動脈的結果

Study	發表時間	病人特色	研究方式	樣本數目	研究設計	分叉處狹窄(%)	介入性再治療率(%)	手術後院內死亡率(%)	長期追蹤結果
Marso et al ¹²	1999	急性心肌梗塞	支架vs.單純氣球擴張術	17	Case-control	79	未報告	35	支架治療組一年存活率53%
Silvestri et al ⁸	2000	冠心病	支架治療	140	Case series	未報告	21	3	在一般手術風險組，追蹤一年後不需繞道手術的存活率為80%
葉漢根 et al ¹³	2001	急性心肌梗塞	支架或是單純氣球擴張術	18	Case series	44	20	44	三年存活率57%
Black et al ⁹	2001	冠心病	支架治療	92	Case series	7	5	4	二年存活率85%
Park et al ¹⁰	2003	冠心病	支架治療	270	Case series	37	17	0	三年存活率92%，三年無心肌梗塞與再治療的存活率78%

治療的手術成功率高達百分之百。若是依照外科繞道手術的風險來分組，則在高繞道手術風險的病患組的一個月內死亡率為9%（4/47），在低繞道手術風險的病患組則是0%（0/93）。追蹤一年後，在高繞道手術風險的病患組的存活率為89%，在低繞道手術風險的病患組則是97.5%。而在2001年由Black等發表未保護左主冠狀動脈的支架治療結果⁹，總共在五年中有92個連續的病人接受治療，一開始僅收錄因為手術風險過高而被外科拒絕繞道手術的病患，包括有39位，後來因為治療結果受到肯定才開始為一般的病患治療。手術成功率也同樣高達百分之百，住院期間的死亡率為4%，六個月內的死亡率是10.8%。特別的是如果僅觀察後半階段一般的未保護左主冠狀動脈的支架治療病患，六個月的死亡率僅僅只有3.8%，而被心臟外科認為風險過高不宜施行繞道手術的患者接受支架治療的死亡率則是20.5%，這兩個數字都是醫界可以接受的手術成果，至此支架治療已經被視為一種安全而有效，可以作為繞道手術的替

代治療方法了。亞洲人的大規模研究也已經有報告，由韓國的Park在2003年發表針對正常左心室功能病患的大規模研究結果顯示¹⁰：5年間總計270位連續的病患接受未保護左主冠狀動脈的支架治療，手術成功率達98.9%，其中有3例支架栓塞（stent thrombosis），3例Q波梗塞（Q-wave infarction），沒有手術中引起的死亡。追蹤三年的存活率分別是第一年95.4%，第二年93.6%，第三年92.1%。總共有237位病患接受了血管攝影的追蹤檢查（追蹤率87.5%），而血管再狹窄的比率是21.2%，目標病灶的再治療率是16.7%（target lesion revascularization）。與之前Black⁹的研究結果相同，治療完成時的血管內徑是重要的預後因子，能將血管內徑處理的愈大，預後越好（表一）。近來頗為熱門的經桡動脈治療（transradial approach）也同樣在左主冠狀動脈的支架治療中被證實為可行及有效的，由高雄長庚醫院的鄭正一醫師發表在2007年的Circulation Journal中，總共117位未保護左主冠狀動脈狹窄的病患接受經桡動脈的支架治療，

共有96位(85.7%)的病患達到手術的成功，一年內目標病灶的再治療率是14.2%，死亡率則是3.5%¹¹。

藥物釋放型支架於冠狀動脈介入性治療的應用

藥物釋放型支架 (drug-eluting stent) 的發明使得冠狀動脈的治療有了革命性的突破¹²。血管治療後發生的再狹窄是因為動脈內壁對治療所產生的機械性傷害的痊癒反應 (healing response)，包括血管重塑 (vessel remodeling) 與新生內皮層的過度增生 (neointima hyperplasia)。支架的支撐力已經使得血管重塑不再是一個問題¹³，而新生內皮層的過度增生則是由動脈壁受傷後的發炎反應引起白血球及免疫蛋白活化，最終使得平滑肌細胞增生而減少了血管內徑，造成再狹窄¹⁴。因此藥物釋放型支架乃是在血管支架上塗布藥物，穩定釋放以達成抑制血管內壁平滑肌增生，防止再狹窄的目標。

目前美國FDA通過上市的4種藥物釋放型支架為Cypher支架、Taxus支架以及甫於2007年得到FDA顧問委員會推薦通過的Endeavor支架和Xience支架，其釋放的藥物分別為Rapamycin (Sirolimus)、Paclitaxel (Taxol)、ABT-578 (Zotarolimus) 及 Everolimus。Rapamycin主要是透過抑制一種 cell cycle regulatory protein: mammalian target of rapamycin (mTOR) 的活化，使得平滑肌細胞停止在G₁ phase，因而減少新生內皮層的過度增生¹⁵。Paclitaxel會抑制細胞內microtubule的拆解，使得microtubule變得過度穩定乃至於失去功能，因此引起細胞停止在G₂及M phases，並造成細胞死亡¹⁶。Zotarolimus和Everolimus則是新合成的rapamycin類似物，同樣是有抑制mTOR的效果。Sirolimus的臨床研究的結果顯示藥物釋放型支架可以比傳統金屬支架大幅減少再狹窄的情況。Cypher支架在完全沒有治療過的血管的使用上，可以使病患因為治療病灶發生死亡、心肌梗塞或是需要再治療的情況由使用傳統金屬支架的21%下降到8.6% (P < 0.001)¹⁷；Taxus支架則可以使病患因為治療病灶發生死亡、心肌梗塞或是需要再治療的

情況由14.4%下降到7.6% (P < 0.001)¹⁸。Endeavor支架是最新通過的藥物釋放型支架，其支架是用鈷合金的材質，因此其幾何結構柔軟度大幅增加，初步的資料顯示比起傳統金屬支架可以使病患因為治療病灶發生死亡、心肌梗塞或是需要再治療的情況由14.4%下降到7.3% (P = 0.0001)¹⁹。Xience支架則是號稱有更細緻的金屬結構與更好的藥物釋放，使得支架置放更容易及對血管的療效更好²⁰。因此，最近的左主冠狀動脈疾病的治療已經開始有大量使用藥物釋放型支架的趨勢。

雖然最近曾有數篇的報告表示藥物釋放型支架有可能增加支架栓塞的危險^{21,22}，理由是藥物釋放支架會使得血管內皮生長較慢，因此支架直接接觸血球與血液中凝血因子的時間較長，使得血小板吸附與凝集在支架上的機會增加許多²³；支架上控制藥物釋放的非吸收聚合物 (non-bioerodable polymer) 也有可能引起局部的發炎反應，造成血管內徑正向重塑 (positive remodeling)，使得局部血流流速減慢，引發血小板栓塞²⁴。然而依目前最大規模的meta-analysis顯示²⁵，統計自2002年以來共38個藥物釋放支架的臨床試驗結果，總共18,032位病患追蹤四年的結果，死亡率在Cypher支架、Taxus支架與傳統金屬支架間並無差別，而整體支架栓塞也沒有明顯差異 (從0-4年)。目前由於定義上的不同，晚期支架栓塞 (late stent thrombosis) 似乎有增加的情形²³，但是大多的學者認為，總體支架栓塞是沒有增加的²⁶。而從2006年起，心臟學界一起制訂了支架栓塞的定義，即 (Academic Research Consortium criteria) ARC criteria，分為急性 (支架置放後24小時內)、亞急性 (支架置放後1至30天內)、晚期 (支架置放30天至1年內) 及非常晚期 (支架置放1年後)。包括有明確的 (definite) 支架栓塞，即有血管攝影證實的支架栓塞；很可能的 (probable)，包括支架置放術後30天內的不明原因死亡與任何時間內支架治療血管的心肌梗塞；及可能的 (possible)，指支架置放術30天後的不明原因死亡。相信有了一致的定義後，對血管支架引起的不良反應將有更明確的探討與瞭解²⁷。

左主冠狀動脈的急性心肌梗塞

在左主冠狀動脈發生急性心肌梗塞是相當危急的情況，大部分病患會產生嚴重的心因性休克，預後非常不好。而且這類病患接受緊急手術的治療結果也相當不好，在1997年由Nakanishi發表五年內左主冠狀動脈的急性心肌梗塞病患接受緊急冠狀動脈繞道手術的結果顯示有高達46%的死亡率²⁸！由Marso²⁹在1999年報告這樣的病患接受緊急冠狀動脈血管成形術(primary angioplasty)有將近55%的住院期間死亡率，然而支架治療可以將死亡率大幅降低，支架治療組的死亡率是35%，而僅接受氣球擴張術治療的病患死亡率高達70%。台灣本土的資料也由高雄長庚醫院葉漢根醫師發表在2001年的Chest雜誌中³⁰，從1993年到2000年總共740位病患因為急性心肌梗塞接受緊急冠狀動脈血管成形術，共有18位病患（2.4%）有左主冠狀動脈的嚴重狹窄或完全阻塞，其中有14（77.8%）位發生心因性休克，血管治療的成功率為72.2%。住院期間死亡率為33.3%。而不論是葉醫師或之後由De Luca³¹發表的結果都顯示：只要病患能撐過初期的心衰竭時期，長期存活率相當令人振奮，葉漢根醫師報告院內存活者三年存活率為83%，De Luca則報導有90%的五年存活率。近來藥物釋放型支架在急性心肌梗塞病患的使用也有不錯的結果，最新報告的meta-analysis統計了8個針對急性心肌梗塞使用藥物釋放支架(包括Cypher與Taxus支架)的隨機臨床研究的結果³²，總共分析了2786位病人，平均追蹤12-24個月，結果顯示在急性心肌梗塞的病患使用藥物釋放型支架可以降低需要再接受血管治療的復發，相較於傳統金屬支架，hazard ratio為0.38 (95% CI, 0.29-0.50, P < 0.001)。

介入性治療與繞道手術的比較

使用傳統金屬支架治療未保護左主冠狀動脈狹窄時最棘手的問題就是支架內的再狹窄，因為在這種病灶的再狹窄如果沒有早期偵測治療，有可能會造成病患的猝死(sudden death)³³。藥物釋放型支架的發明，正可以減少再狹窄的

發生。從目前已經發表的資料顯示，在左主冠狀動脈使用藥物釋放支架確實可以減少再狹窄以及因此而需要再治療的情況。由Chieffo發表的研究結果中³⁴，在左主冠狀動脈使用藥物釋放支架相較於傳統金屬支架可以減少再狹窄的發生，從30.6%下降至19.0% (P=0.18)；同時因為藥物釋放支架造成的再狹窄大多比較局部，比較短，因為再狹窄而需要再接受介入性治療的比例也下降了(target lesion revascularization, OR, 0.28; 95% CI, 0.09-0.81; P=0.01)，所有心臟引起的死亡也減少了，從9.3%下降到3.5% (P=0.17)。然而不論使用藥物釋放支架的血管成形術效果多好，我們仍需要和目前的標準治療，也就是外科冠狀動脈繞道手術進行比較。

從過去的統計結果看來，冠狀動脈繞道手術的院內死亡率約為1.7-7.0%，一年的死亡率則是6-14%^{35,36}；而從已經報告的左主冠狀動脈使用藥物釋放支架的治療結果的一年死亡率約為0-5%^{34,37}。自2006年開始，比較使用藥物釋放支架與外科冠狀動脈繞道手術的研究結果陸續發表。Chieffo報告在義大利單一醫學中心的臨床經驗³⁸，從2002到2004年，共有249位病患接受藥物釋放支架治療(107位)或是繞道手術治療(142位)，其治療的決定是依據病患意願或是主治醫師的建議，全部病患都接受了一年以上的追蹤。兩組病患在糖尿病、高血脂與左心室收縮分率(left ventricular ejection fraction)上無顯著差異，然而接受藥物釋放支架的病患平均年齡較低(63.6 vs. 67.5, P=0.002)，右冠狀動脈有狹窄的比率也較少(40.4% vs. 69.0%, P=0.0001)。治療一年後，接受藥物釋放支架治療的病患有的病患有3位(2.8%)死亡，而接受繞道手術的病患組有12位(8.4%)死亡，統計結果並沒有顯著的差別(adjusted OR 0.331; 95% CI, 0.055-1.404; P=0.1673)。接受藥物釋放支架治療的病患術後發生死亡、腦中風與心肌梗塞的比率明顯少於接受繞道手術的病患(adjusted OR =0.385; 95% CI, 0.180-0.819; P=0.01)。同一年由美國的學者Lee發表的報告也顯示相同的結果³⁹，同樣是單一醫學中心的病例研究，然而

表二：藥物釋放支架在未保護左主冠狀動脈之研究成果

Study	發表時間	研究方式	標本數目	研究設計	分叉處狹窄(%)	再狹窄率(%)	目標血管再治療率(%)	手術後院內死亡率(%)	長期追蹤結果
Park et al ³⁷	2005	藥物釋放支架 vs. 裸金屬支架	102	Case-control	71	7	2	0	一年無心肌梗塞與再治療的存活率98%
Chieffo et al ³⁸	2006	藥物釋放支架 vs. 繞道手術	107	Case-control	81	未報告	20	0	一年無心肌梗塞與再治療的存活率與繞道手術無差異(P=0.23)
Lee et al ³⁹	2006	藥物釋放支架 vs. 繞道手術	50	Case-control	60	未報告	13	2	一年無心肌梗塞、腦中風與再治療的存活率83% vs. 89% (P=0.20)
Palmerini et al ⁴²	2007	藥物釋放支架 vs. 繞道手術	98	Case-control	89	未報告	25	5	兩年存活率18% vs. 17% (P=0.71)
Khattab et al ⁴¹	2007	未保護 vs. 已保護左主冠狀動脈	82	Case-control	34	未報告	7	4	三年無心肌梗塞的存活率88%
Sanmartin et al ⁴⁴	2007	藥物釋放支架 vs. 繞道手術	96	Case-control	62	7	5	5	一年無心肌梗塞、腦中風與再治療的存活率89.6% vs. 88.6% (P=0.50)

在該醫院接受藥物釋放支架治療未保護左主冠狀動脈的病患必須是有非常高的外科繞道手術風險、可預期壽命過短、或是病患拒絕繞道手術的情形才可以。因此在50位接受藥物釋放支架治療的病患中，有9位（18%）是被外科醫師拒絕繞道手術治療的病患；同時期（2003-2005年間），則有123位病患接受外科繞道手術作為對照組。兩組病患無論是年齡、糖尿病、高血脂或是左心室收縮分率都沒有明顯差別。追蹤一年後，在接受藥物釋放支架治療的病患存活率為96%，而接受繞道手術的病患則是75%，不過統計結果並沒有顯著的差別（P=0.18）。接受藥物釋放支架治療的病患在術後一個月內發生死亡、心臟併發症、腦中風與血管需要再治療的比率（major adverse cardiac and cerebrovascular event, MACCE）明顯較少（2%

vs. 17%, P < 0.01），追蹤到一年後兩組就沒有統計上的差異了（17% vs. 25%, P=0.20）。由這些初步的研究結果看來，在未保護左主冠狀動脈使用藥物釋放支架治療與外科繞道手術的治療存活率是旗鼓相當的（表二）。

從多醫學中心的統計研究也有不錯的結果：由義大利三家醫學中心聯合發表的統計結果顯示，從2003到2006年總共259位病患接受藥物釋放支架治療(98位)或是繞道手術治療(161位)，兩年的存活率是相同的（87% vs. 85%, P=0.71)⁴⁰。從全德國Cypher支架的登記結果分析來看⁴¹，總共6755位病患接受Cypher支架的治療，其中有82位是未保護左主冠狀動脈狹窄的患者，與另外118位已保護左主冠狀動脈狹窄的病患，也就是已經接受過外科繞道手術而後接受Cypher支架治療左主冠狀動脈狹窄的病患來作

表三：台大醫院未保護左主冠狀動脈血管成形術之治結果

病患資料	病患數=55
年紀 (年)	66.4
男性	50 (90.9%)
糖尿病	22 (40.0%)
高血壓	38 (69.1%)
高血脂	33 (60.0%)
抽煙	30 (54.5%)
心肌梗塞病史	2 (3.6%)
曾接受介入性治療	22 (40.0%)
病灶部位	
開口處	2 (3.6%)
中段	8 (14.6%)
遠端分叉處	45 (81.8%)
合併冠心病	
單一左主冠狀動脈	2 (3.6%)
合併1血管病變	3 (5.5%)
合併2血管病變	17(30.9%)
合併3血管病變	33 (60.0%)
支架類型	
裸金屬支架	15 (27.3%)
Cypher 藥物釋放支架	18 (32.7%)
Taxus 藥物釋放支架	22 (40.0%)
一年臨床追蹤結果	
冠狀動脈攝影追蹤率	32 (58.2%)
心臟血管併發症	8 (14.5%)
目標血管再接受介入性治療	5 (9.1%)
非死亡性心肌梗塞	1 (1.8%)
心臟性死亡	2 (3.6%)
所有因素之死亡	2 (3.6%)

比較。結果平均追蹤32個月的死亡率也沒有差異 (14.5% vs. 19.0%, $P=0.5$)。值得注意的是，在幾個研究中有觀察到使用藥物釋放支架治療的病患會比接受繞道手術的病患有較高的再接受介入性治療的比率^{38,40}，這也往往是造成治療終點影響MACCE極大的因素³⁵，因為再接受介入性治療的機會通常比死亡、中風或是心肌梗塞要高許多。然而有學者指出：在接受過未保護左主冠狀動脈血管成形術的病患有很高的比例會在一年內再接受冠狀動脈攝影的追蹤(超過60%)⁴²，許多病患就因為血管攝影中有再狹窄的病灶而再接受了介入性治療(許多病灶甚至是無症狀的)，可是接受外科繞道手術的絕大

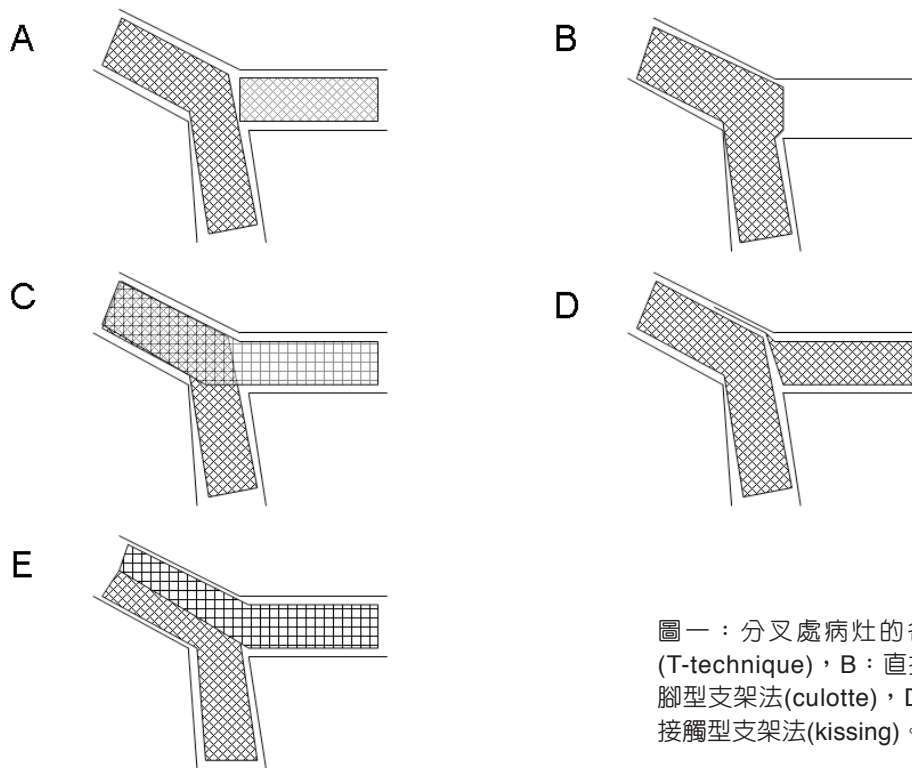
多數病患並沒有常規的接受冠狀動脈攝影的追蹤。因此公平的接受血管攝影追蹤應該是未來的研究設計上要注意的一點。

台大醫院的治療經驗

本文通訊作者在台大醫院自2001年開始進行未保護左主冠狀動脈狹窄之血管成形術治療，(表三)顯示2005-2006年治療病人的結果。在55位病患中，平均年齡為66.4歲，男性佔了90.9%，包括有2位(3.6%)曾有心肌梗塞病史及22位(40.0%)曾經接受過介入性心導管治療。病灶的分佈與之前學者的報告相同，有81.8%之病患為遠端分叉處病灶³⁴，而我們的病患有一個特點就是合併多血管病變的病患極多，合併三血管病變的病患甚至高達60%，這也大幅增加了治療難度。臨床追蹤一年的結果顯示，目標血管再狹窄而需要再接受介入性心導管治療的比例為9.1%，所有心臟血管方面的併發症(包括目標血管再治療)的比率為14.5%，一年的存活率為96.4%。這與之前報導國外醫學中心的治療結果不遑多讓^{39,41}。目前我們還在持續累積病患及治療經驗，並積極整理資料予以發表。

最新研究的進展

雖然近年來針對未保護左主冠狀動脈的血管成形術突飛猛進，但目前的研究成果還不足以達到取代外科繞道手術成為標準治療的地步，主要的原因是醫界尚未有隨機分配的臨床試驗結果發表。目前有兩個大型的隨機臨床研究正在進行中，其一是使用Cypher支架與外科繞道手術的比較，總共收錄1730個未保護左主冠狀動脈狹窄的病患(The Comparison of Bypass Surgery and Angioplasty, the COMBAT trial)；其二是使用Taxus支架與外科繞道手術的比較，從所有1800位登錄的病患中，挑出710位有未保護左主冠狀動脈狹窄的病患(The Synergy Between Percutaneous Intervention With TAXUS and Cardiac Surgery, the SYNTAX trial)。兩者都將追蹤長達五年的時間，屆時將有助於釐清繞道手術與冠狀動脈血管成型術之差異。



圖一：分叉處病灶的各式支架法。A：T型支架法(T-technique)，B：直接跨越法(cross-over)，C：褲腳型支架法(culotte)，D：壓平型支架法(crush)，E：接觸型支架法(kissing)。

目前使用藥物釋放支架治療的病患會有較高需要的再接受介入性治療的比率，除了因為常規的接受冠狀動脈攝影的追蹤而得以早期發現病灶外，多血管的狹窄病灶與左主冠狀動脈遠端的分叉處病灶仍是目前治療的困難點。左主冠狀動脈疾病的患者有高達70-80%的機會同時併發二血管病變(2-vessel disease)甚至三血管病變(3-vessel disease)⁴³，這將顯著增加血管成形術治療的複雜性，也會提高再狹窄與需要再治療的機會，而外科繞道手術則可以一次同時解決多血管與左主冠狀動脈狹窄的問題。此外左主冠狀動脈疾病約有60-80%位於遠端的分叉處^{38,39,42}，然而此處病變卻又是造成支架栓塞與血管再狹窄的好發部位^{35,37,43}，目前的各式支架技術仍未臻完美，各種研究仍在積極的進行中。

現今治療分叉處病灶仍以T型支架法(T-technique)或是直接跨越法(cross-over)為主^{35,44}(圖一)，技術單純而有效，不過這兩種方法的缺點是分支血管(通常是左迴旋支)的開口處支架覆蓋不足，這也是造成再狹窄的主要因素⁴³。比較複雜而耗時的支架技術如褲腳型(culotte)、壓平

型(crush)或是接觸型(kissing)支架法，卻會造成較多層的金屬與支架上聚合物重疊在血管內壁上的問題。仍在研發中的分叉處專用支架例如Frontier支架(Abbott公司)，Pedal支架(Boston Scientific公司)或是Y支架(Cordis公司)，將會提供分叉處的血管內壁更好的保護與支撐，但明確的療效仍有待觀察。

給臨床醫師的建議

目前臨床試驗的追蹤期仍未超過五年，因此長期的療效與安全性仍不能完全確認。不過根據已經發表的結果，我們可以說在左主冠狀動脈的近端與中段的藥物釋放支架治療效果與繞道手術不分軒輊⁴³。然而大部分的左主冠狀動脈狹窄是位於遠端與左前降支和左迴旋支血管的分叉處，甚至是有中間支(ramus intermedius artery)構成的三叉口。因此，研究結果與實際臨床上可能會有一段差距。而依照美國心臟學會最新的臨床指引，替適合外科繞道手術的病患執行冠狀動脈血管成形術仍是class III的建議⁴⁵，也就是『介入性治療』為不合

宜的治療方式。其實，臨床上無法接受繞道手術的病患並不少見，因為最近一個月內腦中風與頸動脈狹窄的情況都會提高繞道手術的術後中風機會，高齡、心肺功能與腎功能不良也都增加了手術風險，研究顯示有將近13%的左主冠狀動脈病患被認為是因高風險而無法接受繞道手術治療的⁴²。目前在無法接受繞道手術的病患執行冠狀動脈血管成形術才是class IIa的建議⁴⁵，在歐洲心臟學會的臨床指引也同樣是只有在沒有其他治療選擇的情形下，冠狀動脈血管成形術才是class IIb的建議⁴⁶。然而，在進一步的大規模研究結果尚未出爐而更改臨床指引前，我們建議除非是在有研究的意圖下，否則仍不宜將左主冠狀動脈的介入性治療視為常規的治療方法。

在執行未保護的左主冠狀動脈血管成形術時，我們建議：在左主冠狀動脈狹窄位於遠端的分叉處時要謹慎選擇支架的技術；在病患的左心室收縮分率低於35%或是有心臟衰竭症狀時應特別小心，甚至應考慮在治療時使用主動脈氣球幫浦（intraaortic balloon pump）輔佐。導管氣球的打氣時間（inflation time）應適當的縮短，以減少左主冠狀動脈的缺氧時間；在支架置放前後最好能用血管內超音波（intravascular ultrasound）確定定位。而根據美國心臟學會的建議，在支架置放後六個月內應作冠狀動脈血管攝影的追蹤，以早期偵測再狹窄⁴⁵。

對於藥物釋放型支架的使用，目前非常肯定的是可以減少再狹窄的發生，但是對於晚期支架栓塞的發生仍未有定論，我們建議在左主冠狀動脈置放藥物釋放支架的病患應接受至少一年以上的aspirin加上clopidogrel的血小板抑制劑使用，根據專家建議最好能夠終身服用⁴³。臨床醫師若不得已須停用血小板抑制劑，需告知病人風險，因為左主冠狀動脈若發生支架栓塞是有高度致命性的。

結語

隨著冠狀動脈介入性治療技術的突飛猛進，與支架的推陳出新（包括藥物釋放型支架與分叉型支架的發明），內科醫師在左主冠狀動

脈的治療將扮演愈來愈重要的角色。我們相信，在心臟科醫師的努力下，左主冠狀動脈的治療在未來幾年內將有革命性的進展，且讓我們拭目以待。

參考文獻

1. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-16.
2. Proudfit WL, Shirey EK, Sones FM Jr. Distribution of arterial lesions demonstrated by selective cinecoronary arteriography. *Circulation* 1967; 36: 54-62.
3. Takaro T, Hultgren HN, Lipton MJ, Detre KM. The VA cooperative randomized study of surgery for coronary arterial occlusive disease. II. Subgroup with significant left main lesions. *Circulation* 1976; 54(Suppl 3): 107-17.
4. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomized trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 344: 563-70.
5. O'Keefe JH Jr, Hartzler GO, Rutherford BD, et al. Left main coronary angioplasty: early and late results of 127 acute and elective procedures. *Am J Cardiol* 1989; 64: 144-7.
6. Bittl J. Advances in coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1996; 335: 1290-302.
7. Al Suwaidi J, Berger PB, Holmes DR Jr. Coronary artery stents. *JAMA* 2000; 284: 1828-36.
8. Silvestri M, Barragan P, Sainsous J, et al. Unprotected left main coronary artery stenting: immediate and medium-term outcomes of 140 elective procedures. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1543-50.
9. Black A, Cortina R, Bossi I, Choussat R, Fajadet J, Marco J. Unprotected left main coronary artery stenting: correlates of midterm survival and impact of patient selection. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 832-8.
10. Park SJ, Park SW, Hong MK, et al. Long-term (three-year) outcomes after stenting of unprotected left main coronary artery stenosis in patients with normal left ventricular function. *Am J Cardiol* 2003; 91: 12-6.
11. Cheng CI, Wu CJ, Fang CY, et al. Feasibility and safety of transradial stenting for unprotected left main coronary artery stenosis. *Circ J* 2007; 71: 855-61.
12. Costa MA, Simon DI. Molecular basis of restenosis and drug-eluting stents. *Circulation* 2005; 111: 2257-73.
13. Dussaillant GR, Mintz GS, Pichard AD, et al. Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: a volumetric intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 720-4.
14. Welt FG, Rogers C. Inflammation and restenosis in the stent era. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1769-76.
15. Marx SO, Jayaraman T, Go LO, Marks AR. Rapamycin-FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1995; 76: 412-7.

16. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (taxol). *N Engl J Med* 1995; 332: 1004-14.
17. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315-23.
18. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 221-31.
19. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, et al. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation* 2006; 114: 798-806.
20. Beijk MA, Piek JJ. XIENCE V everolimus-eluting coronary stent system: a novel second generation drug-eluting stent. *Expert Rev Med Devices* 2007; 4: 11-21.
21. Katritsis DG, Karvouni E, Ioannidis JP. Meta-analysis comparing drug-eluting stents with bare metal stents. *Am J Cardiol* 2005; 95: 640-3.
22. Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton T, Borek PP, Mood GR, Bhatt DL. Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Med* 2006; 119: 1056-61.
23. Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 193-202.
24. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation* 2007; 115: 1440-55.
25. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 937-48.
26. Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, Laskey WK, et al. Thrombosis and drug-eluting stents: an objective appraisal. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 109-18.
27. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A Pooled Analysis of Data Comparing Sirolimus-Eluting Stents with Bare-Metal Stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 989-97.
28. Nakanishi K, Oba O, Shichijo T, Nakai M, Sudo T, Kimura K. Study on risk factors and late results of coronary artery bypass grafting for acute myocardial infarction. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi - J Jpn Assoc Thorac Surg* 1997; 45: 950-7.
29. Marso SP, Steg G, Plokker T, et al. Catheter-based reperfusion of unprotected left main stenosis during an acute myocardial infarction (the ULTIMA experience). Unprotected Left Main Trunk Intervention Multi-center Assessment. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1513-7.
30. Yip HK, Wu CJ, Chen MC, et al. Effect of primary angioplasty on total or subtotal left main occlusion: analysis of incidence, clinical features, outcomes, and prognostic determinants. *Chest* 2001; 120: 1212-7.
31. De Luca G, Suryapranata H, Thomas K, et al. Outcome in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction due to left main coronary artery occlusion. *Am J Cardiol* 2003; 91: 235-8.
32. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2706-13.
33. Khatrab AA, Hamm CW, Senges J, et al. Sirolimus-eluting stent treatment for unprotected versus protected left main coronary artery disease in widespread clinical routine: 6-month and 3-year clinical follow-up results from the prospective multicentre German Cypher Registry. *Heart* 2007; 93: 1251-5.
34. Chieffo A, Stankovic G, Bonizzoni E, et al. Early and mid-term results of drug-eluting stent implantation in unprotected left main. *Circulation* 2005; 111: 791-5.
35. Colombo A, Chieffo A. Drug-eluting stent update 2007: part III: Technique and unapproved/unsettled indications (left main, bifurcations, chronic total occlusions, small vessels and long lesions, saphenous vein grafts, acute myocardial infarctions, and multivessel disease). *Circulation* 2007; 116: 1424-32.
36. Lu JC, Grayson AD, Pullan DM. On-pump versus off-pump surgical revascularization for left main stem stenosis: risk adjusted outcomes. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 136-42.
37. Park SJ, Kim YH, Lee BK, et al. Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 351-6.
38. Chieffo A, Morici N, Maisano F, et al. Percutaneous treatment with drug-eluting stent implantation versus bypass surgery for unprotected left main stenosis: a single-center experience. *Circulation* 2006; 113: 2542-7.
39. Lee MS, Kapoor N, Jamal F, et al. Comparison of coronary artery bypass surgery with percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 864-70.
40. Palmerini T, Barlocco F, Santarelli A, et al. A comparison between coronary artery bypass grafting surgery and drug eluting stent for the treatment of unprotected left main coronary artery disease in elderly patients (aged ≥ 75 years). *Eur Heart J* 2007; 28: 2714-9.
41. Khatrab AA, Hamm CW, Senges J, et al. Sirolimus-eluting stent treatment for unprotected versus protected left main coronary artery disease in widespread clinical routine: 6-month and 3-year clinical follow-up results from the prospective multicentre German Cypher Registry. *Heart* 2007; 93: 1251-5.
42. Palmerini T, Marzocchi A, Marrozzini C, et al. Comparison between coronary angioplasty and coronary artery bypass surgery for the treatment of unprotected left main coronary artery stenosis (the Bologna Registry). *Am J Cardiol* 2006; 98: 54-9.
43. Kereiakes DJ, Faxon DP. Left main coronary revascularization at the crossroads. *Circulation* 2006; 113: 2480-4.

44. Sanmartin M, Baz JA, Claro R, et al. Comparison of drug-eluting stents versus surgery for unprotected left main coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2007; 100: 970-3.
45. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006; 113: 156-75.
46. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-47.

Current Status of Left Main Coronary Angioplasty—Implication of Drug-eluting Stent

Chung-Pin Liu^{1,2}, Xue-Ming Wu³, and Hsien-Li Kao⁴

*Division of Cardiology*¹ *Department of Internal Medicine*,
Yuan's General Hospital, Kaohsiung, Taiwan;

²*Institute of Medicine, Kaohsiung Medical University College of Medicine, Kaohsiung, Taiwan;*

*Division of Cardiology,*³ *Department of Internal Medicine*

⁴*National Taiwan University Hospital Yun-Lin Branch and*
National Taiwan University Medical College, Taipei, Taiwan

Traditionally, the treatment of choice for left main coronary artery disease (LMCA) was bypass surgery. With the advancement of the percutaneous coronary intervention (PCI) including technical breakthrough and development of drug-eluting stents (DES), the results of PCI in LMCA have improved significantly. Since 2006, several studies comparing PCI using drug-eluting stent and coronary artery bypass surgery have been published. Death, cerebrovascular events, and myocardial infarction rates in patients receiving DES treatment or bypass surgery are similar. The experience in Taiwan has also shown that the result of PCI for LMCA is not inferior to the published data. Despite these facts, there was a paucity of large randomized controlled trial. In addition, there is no consensus on the ideal interventional strategy for different types of LMCA. However, we may still anticipate revolutionary progress of LMCA treatment in the near future, and interventionalists will play a more and more important role with the evolving technology in new generation DES. (*J Intern Med Taiwan* 2008; 19: 454-464)