

## 塗藥支架和冠狀動脈繞道手術的比較 Drug-Eluting Stents vs Coronary-Artery Bypass Grafting in Multivessel Coronary Disease

(亞東醫院心臟外科) 陳哲伸醫師

### 使用「塗藥支架」或「冠狀動脈繞道手術」治療多冠狀動脈疾病

取自 2008 年 1 月份新英格蘭醫學雜誌 N Engl J Med 2008; 358(4): 331-41

#### 文摘

#### 背景：

先前已有許多研究比較冠狀動脈支架和繞道手術的結果。但自從塗藥性支架問世之後，仍然很少有兩者之間的比較。

#### 方法：

研究的對象是自 2003.10.1 至 2004.12.31 期間，在紐約州接受塗藥支架或冠狀動脈繞道手術的多冠狀動脈疾病 (multivessel) 患者。比較包括死亡、死亡或心肌梗塞、重複疏通血管...等不良結果，並且依據基礎危險因子來做調整。

#### 結果：

和塗藥支架相比，冠狀動脈繞道在 2 條或 3 條血管疾病的患者，皆有較低的 18 個月死亡或心肌梗塞率。

3 條血管疾病而接受繞道手術的患者，調整後的死亡 hazard ratio 為 0.80 (95% 信賴

區間，0.65~0.97)；存活率為 94% 對 92.7% (p=0.03)；死亡或心肌梗塞 hazard ratio 為 0.75 (95% 信賴區間，0.63~0.89)；沒有心肌梗塞的存活率為 92.1% 對 89.7% (p<0.001)。

2 條血管疾病而接受繞道手術的患者，調整後的死亡 hazard ratio 為 0.71 (95% 信賴區間，0.57~0.89)；存活率為 96% 對 94.6% (p=0.003)；死亡或心肌梗塞 hazard ratio 為 0.71 (95% 信賴區間，0.59~0.87)；沒有心肌梗塞的存活率為 94.5% 對 92.5% (p<0.001)。

接受冠狀動脈繞道手術的患者也有較低的重複疏通血管率(repeat revascularization)。

#### 結論：

對多冠狀動脈疾病的患者而言，繞道手術比塗藥支架有較低的死亡率，死亡或心肌梗塞以及重複疏通血管的比率也較低。

#### 細看研究方法及結果

這項研究包含紐約州的兩大資料庫，Cardiac Surgery Reporting System (CSRS)、

Percutaneous Coronary Intervention Reporting System (PCIRS)。選擇 2003 年 10 月為起始時間，是為了避免 2003 年 4 月~9 月這段剛開始使用塗藥支架的時期。

排除掉先前曾接受血管疏通 (6061)、左主幹疾病 (3188)、24 小時內心肌梗塞 (1768)，及非紐約州 (678) 的患者，共有 9963 位患者接受塗藥支架、7437 位患者接受繞道手術。

接受繞道手術患者平均年齡較大、較多男性、較多白人、左心室射出分率較低、並有較多先前心肌梗塞病史。30 天內的死亡率兩者沒有差別。18 個月內的 repeat revascularization 方面，接受塗藥支架的患者有 28.4% 再接受 PCI、2.2% 接受繞道手術；而繞道手

術患者分別為 5.1% 及 0.1% ( $p < 0.001$ )。不過必須注意，在 28.4% 後來再接受 PCI 的塗藥支架患者中，僅有 7% 是 "target-vessel revascularization"。

繞道手術的平均追蹤期為 19.1 個月，塗藥支架為 18.7 個月。在這段期間內，如文摘所述，繞道手術不管在 2 條或 3 條血管疾病的患者，都有較低的死亡、死亡或心肌梗塞率，以及較高的存活率。

把高危險群的患者 (糖尿病、射出分率  $< 40\%$ 、年齡  $> 80$ ) 挑出來看。就「死亡」而言，繞道手術和塗藥支架都之間沒有統計上的差異。但就「死亡或心肌梗塞」而言，繞道手術在射出分率  $< 40\%$  及年齡  $> 80$  的患者，有統計上顯著的優勢。

## 新英格蘭醫學雜誌 社論

### Drug-Eluting Stents - Pushing the Envelope beyond the Labels ? 塗藥支架 - 超出所核准的使用 ?

Editorial by Dr. Carozza from Harvard Medical School

臨床上，當說到「實證醫學」，必須很注意手邊的資料是否不完全、過期，並注意哪些是被隨機研究排除的患者。最近關於塗藥支架的爭論，正是最好的例子。

塗藥支架的先驅研究顯示，裝設 1 年後能夠顯著減少 target vessel revascularization，且沒有較多不良反應。但這些研究都排除了

較複雜的疾病，例如慢性完全阻塞、大分支處狹窄、左主幹疾病、以及多冠狀動脈疾病。心臟科醫師卻以這些研究證據，將塗藥支架使用於這些複雜的患者 (所謂 off-label use)。很快地，塗藥支架變成冠狀動脈治療的基本，並且大部分是所謂 off-label use。

在 FDA 核准 3 年後，卻有證據顯示塗藥

支架有較高的栓塞率，並且增加了心肌梗塞和死亡的風險。再回頭分析先驅研究資料，塗藥支架的效果和安全性是可以確認的。但由大型 Registry 所顯示的「真實世界」觀察性資料，卻顯示 off-label use 有較高的不良反應。本期 Hannan 的研究便顯示這樣的結果。先前 Hannan 的研究團隊也曾比較過一般金屬支架和繞道手術，顯示繞道手術有較高的存活率。

再細看 Hannan 的研究，重複的 PCI 有許多是在 60 天內，這顯示有許多患者是分次來處理多重冠狀動脈疾病，僅有 25% 是因為所處理的血管又出狀況而得重做 PCI。雖然 Hannan 的結果顯示繞道手術有較佳的存活及較低的心肌梗塞率，但也有另外的 meta-analysis，統合 23 個隨機研究後，發現 PCI 和 CABG 的五年存活並無差異。不過手術有較高的中風率和較低的 revascularization。

這項紐約州的 registry 是否能給我們真正的結論？

不像隨機研究，偏差獲得控制，這種觀察性研究，使用 risk-adjustment 不見得能夠去除干擾因素。例如，「癡呆」並沒有在 risk-adjustment 的模式中，但它可能令臨床醫師選擇 PCI 而不是 CABG。讓醫師不選 CABG 為治療方式，常是因為患者同時有很多會讓癒後變差的疾病。但讓醫師不選 PCI 的，常是因為冠狀動脈疾病本身（例如，完全阻塞），而這並不會讓 CABG 術後的結果變差。這些無法測量的干擾因素，可能是造成 CABG 結

果較好的偏差。

觀察性研究，醫師或者是患者決定選擇的方式，其中便有 selection bias。隨機性研究有較純粹的比較，但卻有應用於實際上的限制。先前比較 PCI 和 CABG 的研究僅納入 4%~8% 多冠狀動脈疾病患者，而且排除了高危險患者，使得研究結果適用的對象僅為少數人。

Hannan 的研究還有另外兩項限制。患者納入的時間，dual antiplatelet 還不是廣為接受的作法來預防 late stent thrombosis。此外，追蹤的時間只有 19 個月。這段時間能抓到多數和支架相關的狀況，如 thrombosis 及 restenosis，但是卻不包含大隱靜脈動脈硬化，因為這也許在手術後數年才會發生。

Off-label use 顯然是一個重要的議題。同一期的另一篇觀察性研究，使用 NHLBI 的資料來研究 BMS 及 DES 使用於 approved 或 off-label use。Off-label 的患者有更多其他疾病，1 年內的結果也較 approved use 差。而且醫師較常使用 DES 於 off-label 的患者。

雖然 off-label 使用 DES 的存活較 on-label 差，但是調整後的結果和 BMS 卻沒有差別。此外需要重複 revascularization 的比率，在 DES 確實比 BMS 低。也就是說，就 off-label use 而言，DES 至少和 BMS 一樣安全。對較大血管病變、左主幹病變、或者再次狹窄的病變，DES 確實可降低重複 revascularization 的機率。這樣看來，off-label use 似乎還算安全。但這之中還是有無法測量的干擾因素，例如出血

風險可能讓患者不願長期使用較強的 antiplatelet，而造成較差的預後。

這項紐約州的 Registry 告訴我們。對多冠狀動脈疾病的患者，CABG 仍是標準的治

療方式。但支架仍然是高手術風險患者的選項。或者患者在被充分告知的狀況下，仍選擇支架置放。至於 off-label 使用塗藥支架是否安全，則仍需要更多研究，才能夠下定論。

以下再節錄一篇相當完整的 Meta-analysis 文章，做為大家的參考…

## Systemic Review: The Comparative Effectiveness of Percutaneous Coronary Intervention and Coronary Artery Bypass Surgery 冠狀動脈介入性治療和繞道手術比較

取自 Ann Intern Med, 2007;147:703-716

### 背景 & 目的：

介入性治療及繞道手術兩者都適合的患者，我們仍不清楚兩者之間有效程度的比較。

### 資料來源：

MEDLINE, EMBASE, 以及 Cochrane 資料庫 (1966~2006)

### 研究選擇：

主要是隨機研究 (randomized controlled trials, RCTs)，任何語言皆可，比較介入性治療與繞道手術。另有些是選擇性的觀察性研究。

### 資料綜合結果：

共有 23 個隨機研究，5019 位病人接受

介入性治療，4944 位病人接受繞道手術。追蹤 10 年，兩組存活率的差別小於 1%。有 6 個將糖尿病患者作為 subgroup，但亦沒有發現存活率的差別。繞道手術有較多 procedure 相關的中風 (1.2% vs 0.6%; risk difference, 0.6%; p=0.002)。

心絞痛的改善方面，繞道手術較顯著 (risk difference, 5~8% at 1~5 years; p<0.001)。第 5 年時心絞痛改善比率在介入性治療為 79%，在繞道手術為 84%。介入性治療並有較高的 repeat revascularization 比率 (risk difference, 24% at 1 year, 33% at 5 years; p<0.001)。第 5 年時 repeat revascularization 的比率，氣球擴張術有 46.1%，支架置放有 40.1%，繞道手術有 9.8%。

在觀察性研究中，對於病情較輕微的患者，介入性治療死亡的 hazard ratio 較低；對

於病情嚴重的患者，繞道手術死亡的 hazard ratio 反而較低。

### 研究限制：

這些隨機研究多半在大型醫學中心，且高度選擇的患者進行。僅有一個研究使用塗藥性支架。

### 結論：

和介入性治療相比，繞道手術對心絞痛的緩解較佳，並且有較低的 repeat revascularization 比率，但同時有較高的中風率。存活至 10 年的機率，兩者並無差別。