

## 《第一屆冠狀動脈分叉病變峰會》參與紀實

黃嵩豪、李文興、常敏之  
台北榮民總醫院心臟內科

冠狀動脈介入治療（Percutaneous Coronary Intervention, PCI）始於 1977 年，經三十年來不斷的發展、進步與創新，PCI 已成為冠狀動脈疾病的重要治療方式。儘管如此，在 PCI 的領域中目前仍存在許多爭議與困難治療處，特別是分叉病變（bifurcation lesions）。Bifurcation lesions 約佔目前 PCI 總數的 15%，而且無論支架置放技術為何，金屬裸支架（bare metal stent, BMS）再狹窄率（restenosis rate）在 bifurcation lesions 仍高於 non-bifurcation lesions，特別是在分支（side branch, SB）開口。進入塗藥支架（drug-eluting stent, DES）時代後，相較於 BMS，儘管 DES 可有效降低主幹（main branch, MB）再狹窄率與重大心血管併發症（major cardiac adverse event, MACE），如何處理分叉病變目前仍具有相當大的挑戰性。

中國大陸在 PCI 的治療領域經多年發展後，目前也有長足的進步。由南京市第一醫院與南京市心血管病醫院陳紹良院長發明的 DK crush（double kissing crush）的技術，在分叉病變介入治療（bifurcations intervention）上佔有重要角色。本次由 Asia Bifurcation Club（ABC）與 European Bifurcation Club（EBC）

主辦，南京市第一醫院與南京市心血管病醫院協辦下，於十朝古都南京舉辦第一屆冠狀動脈分叉病變峰會（coronary bifurcation summit, CBS）。大會並邀請台北榮民總醫院常敏之副教授擔任大會副主席，本次由常副教授率領國內數位介入性治療專家與筆者參與此研討會，以下就研討會內容與分叉病變介入治療發展做一簡單介紹。

### 一、分叉病變治療策略（Strategy of bifurcations intervention）

於分叉病變介入治療中，首先需評估主幹（MB）與分支（SB）的狹窄情形、主幹與分支間夾角（angulation）與其血流供應心肌範圍的大小。當夾角小於 70 度，導絲進入分支（wiring to SB）較容易但也較會產生斑塊移動（plaque shifting）；反之若夾角大於 70 度，wiring to SB 會較困難，而 plaque shifting 的情形較輕微。因此，若夾角過大且分支血流供應大範圍心肌範圍，如 angulated left circumflex artery，使分支無法進行介入治療（impossible SB access），或若 jeopardized SB 將造成嚴重後果，是否以 PCI 處理此分叉病變就需仔細評估。

若無上述情形，先評估此病變是否為 true bifurcation lesion。若 SB 並無顯著狹窄，MB stenting 即可，而 SB 可為 provisional stenting。若 MB 與 SB 均有顯著狹窄，為 true bifurcation lesion，接下來就是評估 SB 是否需要與適合支架置放，即決定單支架策略或雙支架策略（one or two stents strategy）。若 SB 開始時不考慮支架置放，可先進行 MB 支架置放與 SB 氣球擴張術；當 MB 支架置放後，若 SB 結果不甚令人滿意且管徑（diameter）大於 2.25mm，可於 SB 置放支架，此即 SB provisional stenting。反之，當 SB 適合置放支架，如 SB diameter 大於 2.25 mm 且病灶處距血管開口（ostium）3 mm 內，MB 與 SB stenting 或 provisional SB stenting 均可考慮。若是選擇 two stent strategy，可選擇的 technique 包括 V stent technique、simultaneous kissing stents（SKS） technique、crush technique、T stent technique、culottes technique 與 Y technique。

### 二、單支架策略或雙支架策略（One or two stents）

儘管處理分叉病變有如此多的選擇，治療上卻面臨許多挑戰。Yamashita 等使用 BMS 比較單支架（one stent）與雙支架（two stents）間的差異（J Am Coll Cardiol 2000;35(5):1145-51），其中 one stent group 有 39 位病患，two stents group 有 53 位病患。Two stents technique 採用 culottes, T-stenting, Y-stenting 或 V-stenting，經過 6 個月的追蹤，結果發現再狹

窄率在 one stent group 可高達 48%，two stents group 62%；target lesion revascularization（TLR）於 one stent group 與 two stents group，分別為 36% 與 38%。Al Suwaidi 等亦有類似的報告（Am J Cardiol 2001;87:1139-44），MACE rate 於 one stent group 為 26.6%，two stents group 為 47.7%（ $p < 0.05$ ）。因此，在 BMS 年代認為單支架策略是優於雙支架策略。

進入 DES 的時代後，Colombo 發表第一個前瞻性多中心研究：SES bifurcation study（Circulation 2004;109:1244-9），以 sirolimus-eluting stent（SES）來治療分叉病變。經過 6 個月的追蹤，MB 再狹窄率為 6.1%，SB 再狹窄率為 21.2%；與 Yamashita 的 data 相較，無論是 MB 或是 SB，再狹窄率均明顯下降。在研究中重要發現是 DES 可有效降低 MB 再狹窄率；此外發現當 SB 有殘餘狹窄（residual stenosis）而進行系統性 SB 支架置放時，結果並未優於僅 MB stenting。SB 再狹窄率在 two stents group（28%）雖高於 one stent group（18.7%），但未達統計學意義（ $p=0.53$ ）。而 SCANDSTENT trial（Thuesen et. Am Heart J 2006;152(6):1140-5）則直接比較 BMS 與 DES 在分叉病變上的治療差異，經過近兩年的追蹤發現，MACE rate 於 DES group 為 8.8%，BMS group 為 28.1%（ $p=0.009$ ），證實 DES 在分叉病變介入治療上確實優於 BMS。

Steigen 等發表的 Nordic bifurcation study（Circulation 2006;114:1955-61）為一隨機對照研究（randomized control trial）探討 bifurca-

tions intervention 最適的支架策略 (optimal stenting strategy)。病患分為 simple stenting (MB stenting) 與 complex stenting (MB + SB stenting) 兩組，其中 simple stenting group 有 207 位，complex stenting group 有 206 位。在 simple stenting group 治療方式為 MB stenting，當 SB TIMI flow <3 時，進行 POBA；若 SB TIMI = 0，SB 進行支架置放。在 complex stenting group，則 MB 與 SB 均進行支架置放，但不限制支架置放技術。經過 6 個月的追蹤，兩組 MACE rate 並無差異 (MB + SB 3.4%，MB 2.9%；p = NS)；TLR 在 simple stenting group 為 1.4%，在 complex stenting group 為 2.0%，兩組無統計學上差異。若再加以分析 MB 再狹窄 >50% 且 SB 完全阻塞 (occlusion)，在 simple stenting group 為 5.3%，在 complex stenting group 為 5.1%，兩組仍無統計學上差異。若以術後 CK 上升 3 倍以上分析，complex stenting group 有較高的機會達 CK 上升 3 倍以上 (18% vs. 8%，p=0.01)，但此結果不會影響 6 個月後的 MACE。Nordic bifurcation study 最重要的結論是 simple stenting strategy 可以減少 procedure time 與 procedure-related biomarker elevation，而不影響 MACE。但由於缺乏系統性血管攝影追蹤，造成此研究之限制。

由 Colombo 主持的 CACTUS Study (Coronary Bifurcation: Application of the Crush Technique Using Sirolimus-Eluting Stents) (Circulation 2008; 119:71-8)，目的即是以隨機對照研究比較 crush technique 與 provisional

T stenting 間的優劣，其中 crush group 有 177 位，provisional T stenting group 有 173 位病患。經過 6 個月的追蹤，MB in-segment binary restenosis 於 crush group 為 4.6%，provisional T stenting group 為 6.7%；SB in-segment binary restenosis 於 crush group 為 13.2%，provisional T stenting group 為 14.7%，TLR (crush group vs. provisional T stenting group: 5.6% vs. 5.8%) 與 MACE rate 在兩組間並無統計學上差異。結論是或雙支架策略雖未優於單支架策略，但雙支架置放也不會增加 MACE 與 TLR。Jensen 等報告 Nordic bifurcation study 追蹤 14 個月 (Eurointervention 2008;4:229-33) 的結果也顯示 DES 於 complex stenting 的安全性，兩組間在 MACE rate 上並無統計學上差異 (MB 9.5% vs. MB + SB 8.2%，p = NS)。因此根據現有證據，Colombo 認為如果分叉病變沒有合併 SB ostial disease，MB stenting 與 kissing balloon inflation 在 MB 與 SB 就可有良好治療效果；如果分叉病變合併 SB ostial disease，約有 1/3 的病患需要雙支架；如果其 SB 血流供應心肌範圍相當大而且病變長度大於 4mm 以上，就需要雙支架。

### 三、不同支架置放技術之比較 (Different stenting techniques)

若需進行雙支架策略，究竟何者支架置放技術較佳，也有一系列的研究。T stenting 在 1996 年由 Teirstein 等 (Cathet Cardiovasc Diagn 1996, 37:307-10) 開始應用於臨床治療。

在 DES 問世後，Colombo group 提出 crush technique 來處理分叉病變，最主要是原因是為了克服 T-stenting 無法完全覆蓋 SB ostial disease，而造成 SB 再狹窄率的上升。為比較 T-stenting 與 crush technique 間的差異，Ge 等發表一觀察性研究（Heart 2006;92:371-6），121 位病患接受 crush technique，61 位病患接受 T-stenting。經過 8 個月的追蹤發現，若沒有進行 final kissing balloon post-dilation (FKB)，兩組在 late loss、MB 再狹窄率或 SB 再狹窄率方面均無差別；若有進行 FKB，MB 再狹窄率在 T-stenting group 為 14.7%，在 crush stenting group 為 13.8%；SB 再狹窄率在 T-stenting group 為 26.5%，在 crush stenting group 為 8.6%。Crush stenting technique 在 late loss ( $p=0.02$ ) 與 SB 再狹窄率 ( $p=0.04$ ) 優於 T-stenting。經過一年臨床追蹤，crush group 有較低的 TLR (14% vs. 31.1%， $p = 0.01$ ) 與 TVR (16.5% vs. 32.8%， $p = 0.02$ )。因此結論是如果 crush technique 有進行 FKB，效果優於 T-stenting。

FKB 對於 crush technique 的重要性在 Ge 的另一篇文章有提及（J Am Coll Cardiol 2005; 46:613-20）。在 181 位接受 crush technique 的病患中，有 116 位有接受 FKB，另外 65 位則無；經過 9 個月的追蹤，FKB group 有較低的 SB 再狹窄率 (FKB vs. non-FKB: 11.1% vs. 37.9%， $p < 0.001$ ) 與較低的 MACE rate (FKB vs. non-FKB: 19.8% vs. 38.5%， $p = 0.008$ )，TLR 的 hazard ratio (HR) 在 non-FKB group 將

上升為 4.17。Colombo 等強調如有進行 FKB，即使 SB 發生再狹窄，也是局部狹窄，75% 發生在 SB ostium 而且大部分的時候並不會產生症狀。

Sawhney 於 TCT 2005 曾發表 crush technique 與 V-stenting 間之比較結果，crush group 有 102 位病患 (43 位接受 FKB，另外 59 位則無)，V-stenting 有 51 位病患。經過 5 個月的追蹤，再狹窄率在 V-stenting group 有 13.7%，crush group without FKB 有 16.9%，crush group with FKB 有 7%；TLR 在 crush group 為 12.7%，在 V-stenting group 為 13.7%。Sawhney 等認為 V-stenting 與 crush technique 並無優劣之分，均為 bifurcation stenting 可行之技術。

Niemela 於 ACC 2008 發表 Nordic bifurcation II study 的結果，用以比較 crush stenting 與 culottes stenting 間的差異；其中 crush group 有 210 位病患，culottes group 有 215 位病患。經過 8 個月的追蹤，MACE rate 在兩組間並無差別。進一步分析，在 MB and/or SB in-lesion stenosis，MB in-lesion stenosis 與 SB in-lesion stenosis，兩組間亦均無差異，唯一有差別的是 in-stent restenosis 在 crush group 較高 (crush vs. culottes: 10.5% vs 4.5%， $p=0.04$ )。

因此依據目前證據，在分叉病變介入治療中若需選用雙支架策略，採用何種方式仍無標準雙支架置放技術，所選用的雙支架置放技術應依據分叉病變間夾角與病變範圍來決定。

#### 四、Double Kissing (DK) Crush Technique

DK crush technique 指的是在 SB 支架置放時，在 MB 使用 balloon catheter 將 SB stent crush 後，即進行第一次的 kissing balloon inflation。而在 MB stenting 並 rewiring to SB 後，再進行 FKB。與 DK crush technique 相較，classical crush technique 在 SB stent crush 後，SB 支架近端會出現 geographic distortion。此外在 classical crush technique 中，SB rewiring 需經過兩層 stent strut，因而增加 rewiring 的困難度。DK crush technique 的優點在於第一次的 kissing balloon inflation 可使 SB 的支架開口完全打開，並修補近端支架的 geometric distortion。且由於 rewiring 時只經過一層 stent strut，會使 SB rewiring 的困難度減少。

由陳紹良院長所主持的 DKCRUSH-1 bifurcation study (Eur J Clin Invest 2008;38(6):361-71) 是比較 classical crush technique 與 DK crush technique 的差異，其中 155 位接受 DK crush technique，156 位接受 classical crush technique。FKB 在 classical crush group 僅 76%，在 DK crush group 可達 100%。經過 8 個月的追蹤，MACE rate 在 classical crush group 為 24.4%，在 DK crush group 為 11.4% ( $p = 0.02$ )；TLR-free survival rate 在 classical crush group 為 75.4%，在 DK crush group 為 89.5% ( $p=0.002$ )；支架內血栓 (stent thrombosis) 在 DK crush group 比率为 1.3%，classical crush without FKB group 為 5.1%，classical crush with

FKB group 為 1.7%。如以 SB 再狹窄率來分析，DK crush group 較 classical crush without FKB group 有較低的再狹窄率 (12.3% vs. 36.6%,  $p = 0.01$ )，亦較 classical crush with FKB group 為低 (12.3% vs. 20.9%， $p = 0.02$ )。因此，結論是 DK crush technique 可以增加 FKB 的成功率並減少 TLR，並可能可降低支架內血栓形成的機會。

#### 五、Dedicated Bifurcation Stents

由於分叉病變介入治療具有技術挑戰性，有較高的 MACE、TLR 與 stent thrombosis，且無標準雙支架置放技術，發展出 dedicated bifurcation stents 成為一種選擇。目前 dedicated bifurcation stents 有四種設計，包含 provisional main branch、side branch stent、proximal main branch “cone” 與 true bifurcation stent。

Lefevre 等於 2005 發表 Frontier stent registry 的研究結果 (J Am Coll Cardiol 2005;46:592-98)，Frontier stent 為一 multi-link Frontier bifurcation stent，6 個月的 MACE rate 為 17.1%，MB 再狹窄率為 29.9%，SB 再狹窄率為 29.6%，binary stenosis 為 44.8%；其結果不如其他 non-dedicated DES。目前 dedicated bifurcation DES 為 Axxess Plus、StentYs 與 Taxus Petal。Axxess DES stent 為一種 self expanding nickel-titanium alloy stent，其上有 biolimus elution，drug carrier 為 bioabsorbable PLA polymer。Grube 等於 2007 年發表 Axxess Plus trial 的試驗結果 (Am J Cardiol 2007;99:

1691-7) , 136 位病患經過 6 個月追蹤, 死亡為 0.8%、TLR 為 7.6%、MACE 為 11.2% ; MB 再狹窄率為 4.8% , SB 再狹窄率為 9.2% ; 若以 Axxess plus biolimus stent 與 Axxess metal stent 相較, Axxess Plus Biolimus stent 有較低的 late loss (Axxess Plus DES vs. Axxess BMS  $0.11 \pm 0.62$  mm vs.  $0.46 \pm 0.51$  mm,  $p = 0.002$ ) 。至於 StentYs 與 Taxus Petal 的臨床試驗結果, 目前仍持續追蹤中, 結果尚未發表。由於目前對於 dedicated bifurcation stents 的經驗非常有限, 對其治療結果仍有待後續追蹤。

### 六、結語

分叉病變約佔目前總 PCI 數的 15% , 是 PCI 的治療領域中爭議最多的病變之一。在

進入 DES 時代後, DES 可有效降低 MB 再狹窄率與 MACE rates 。於分叉病變介入治療中, 首先需評估 MB 與 SB 的狹窄情形、MB 與 SB 間夾角與其血流供應心肌範圍的大小, MB stenting 與 SB provisional stenting 仍是目前趨勢, 但若雙支架置放是必須時, 雙支架策略並不會增加 MACE 與 TLR 。至於採用何種雙支架置放技術, 目前仍無標準雙支架置放技術, 但 DK crush technique 可以增加 FKB 的成功率並減少 TLR 。至於 dedicated bifurcation stents , 由於目前經驗有限, 對其治療結果仍有待後續追蹤。