

塗藥支架在淺股動脈的角色

(台南市立醫院心臟內科) 陳怡芝 醫師

對於淺股動脈 (superficial femoral artery, SFA) 的血管內治療，在維持中長期的血管暢通率 (patency) 這一環，仍然充滿著挑戰性。單純使用氣球擴張術 (PTA)，一年的再狹窄率高達 60% 以上；即使使用最新一代的鎳鈦合金支架 (nitinol stent)，一年內的再狹窄率也將近有 30%。有鑑於塗藥支架在冠狀動脈疾病治療上的成功，愈來愈多的研究報告也把焦點放在塗藥支架上，期望在淺股動脈病灶的運用能有相同的良好結果。

SIROCCO Trial (J Endovasc Ther 2006;13:701-10)

Duda SH 等人在 2006 年發表的 SIROCCO 研究，收集了 93 個慢性肢端缺血 (chronic limb ischemia, Rutherford class

1-4) 的病人，屬於 TASC type C 的病灶，平均病灶長度為 8.3cm。隨機、雙盲分成兩組，一組使用 sirolimus 藥物支架 (sirolimus-eluting SMRT stent)，另一組使用鎳鈦合金裸支架 (bare SMRT nitinol stent)。追蹤兩年，發現兩組的再狹窄率並無顯著的差異 (sirolimus 支架 22.9%，裸支架 21.1%， $P > 0.05$)。這個結果是令人訝異的，因為置放裸支架這一組的再狹窄率出乎預期的低，和過去研究的數據並不吻合 (見表一)，而作者對於這樣的結果在文章中並無提出合理的解釋。

有學者事後分析，認為 SIROCCO 的研究結果之所以無法看出塗藥支架優於裸支架的緣故，在於 sirolimus-eluting SMRT stent (90 μg sirolimus/cm² stent area) 使用了遠低於 Cypher stent (140 μg sirolimus/cm² stent

表一

Duplex Ultrasound In-Stent Restenosis Rates

	Sirolimus Stent	Bare Stent
6 Months	4.8%; 0.6% to 16.2% (n=42)	4.5%; 0.6% to 15.5% (n=44)
9 Months	7.1%; 1.5% to 19.5% (n=42)	11.1%; 3.1% to 26.1% (n=36)
18 Months	18.4%; 7.7% to 34.3% (n=38)	12.8%; 4.3% to 27.4% (n=39)
24 Months	22.9%; 10.4% to 40.1% (n=35)	21.1%; 9.6% to 37.3% (n=38)

表一數據以平均數；95% 信賴區間表示。

area) 的藥物劑量且在短短七天內就把 sirolimus 釋放完，而非如同 Cypher stent 在 30 天內才把藥物釋放完；另一個可能導致失敗的原因是 SMRT stent 的平臺 (platform) 易於斷裂，六個月內支架斷裂率 (fracture rate) 高達 18%。

註：根據最新的 2007 TASC 分級，應屬於 TASC type B 病灶。

STRIDES Trial (J Vasc Surg 2011;54:394-401)

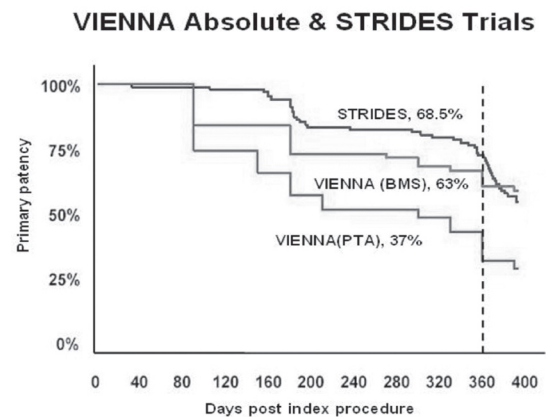
Lammer J 等人在 2011 年發表的 STRIDES 研究，是屬於前瞻性、非隨機、無對照組 (single-arm) 的試驗，總共收集了 104 個慢性下肢動脈阻塞的病人 (Rutherford class 2-5)，平均淺股動脈病灶長度為 $9.0 \pm 4.3\text{cm}$ ，使用 everolimus 藥物支架 (Dynalink-E stent) 治療，平均追蹤一年。有了 SIROCCO 研究作為借鏡，Dynalink-E stent 使用了較高劑量的藥物 ($225 \mu\text{g}$ everolimus/ cm^2 stent area)、較長的藥物釋放時間 (約八成的藥物會在前 90 天釋放完) 及更有彈性 (flexible) 的設計。

結果發現以超音波追蹤一年的血管暢通率為 68.5%，一年內支架斷裂率 (fracture rate) 為 0%。作者把 STRIDES 和 VIENNA Absolute (使用相同的裸支架，Dynalink stent) 兩個研究的結果相互比較，雖然 everolimus 藥物支架比上裸支架在一年內有

較優的血管暢通率，但在一年後已看不到這樣的優勢 (見圖一)。當然這樣的比較是不客觀的，因為兩個研究所收集的對象不同，病灶長度、特性不一，難以用如此的結果作出定論。

另外值得注意的是，血管的再阻塞大多數發生在第七個月到第十二個月，在六個月時的血管暢通率為 94%，一年後卻急遽下降至 68%；此現象在 SIROCCO 研究也可觀察到，或許未來塗藥支架藥物的釋放時間還要再延長，以對抗內膜增生的問題 (neointimal hyperplasia)。

圖一



Zilver PTX Study (Circ Cardiovasc Interv 2011;4:495-504)

Dake DM 等人去年在 Circ Cardiovasc Interv 發表的 Zilver PTX study 是目前針對塗藥支架在淺股動脈病灶治療，最大型的雙盲、隨機、對照型研究。共收集了 480

個間歇性跛行 (claudication, Rutherford class 2-3) 和嚴重肢端缺血 (critical limb ischemia, Rutherford class 4-6) 的病人, 平均病灶長度為 $65 \pm 40\text{mm}$ 。一開始隨機分成 primary 塗藥支架 (paclitaxel-eluting stent, $n=236$) 和氣球成型術 (PTA, $n=238$) 兩組。其中 120 個病人接受氣球成型術後產生以下狀況者: 包括發生影響血流的剝離、殘存狹窄大於 30% 或是狹窄病灶壓力差 (trans-stenotic pressure gradient) 大於 5mmHg 等狀況, 需要放置支架時 (provisional stenting), 再隨機分成 provisional 塗藥支架 (DES, $n=61$) 和裸支架 (BMS, $n=59$) 兩組。

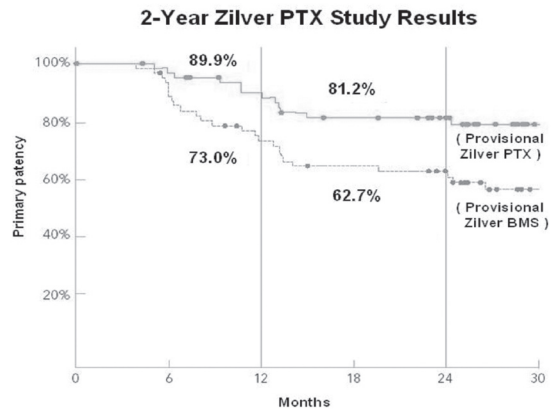
此研究的主要試驗指標 (primary endpoints) 為一年的無定義事件發生之存活率 (event-free survival rate) 和第一次血管暢通率 (primary patency rate)。無定義事件發生之存活率的涵義為免於主要不良事件 (Major adverse events), 包含死亡、截肢、因臨床需要在原本病灶處再次施行介入性治療 (clinically driven TLR) 或是 Rutherford 分數嚴重兩級或進展至 Rutherford class 5 或 6。

追蹤一年後, primary DES 組相較於 PTA 組有較高的無定義事件發生之存活率 (90.4% vs. 82.6% , $P=0.004$) 和第一次血管暢通率 (83.1% vs. 32.8% , $P<0.001$)。Primary DES 組有較優的無定義事件發生之存活率主要是歸因於有較低的 clinically driven TLR (9.5% vs. 17.5% , $P=0.01$)。若將 pri-

mary DES 組和我們目前對於淺股動脈病灶標準治療的方法 (PTA with provisional BMS 組) 相比較, primary DES 組亦有較高的第一次血管暢通率 (83.1% vs. 67% , $P<0.01$)。Provisional DES 組和 provisional BMS 組兩組結果的比較, 可提供我們對 paclitaxel 效果的直接評估, 顯然地, provisional DES 組仍然有著較高的第一次血管暢通率 (89.9% vs. 73% , $P=0.01$) ; 而一年支架斷裂率 (fracture rate) 只有 0.9%。

今年 Zilver PTX study 發表了兩年的追蹤結果, 令人興奮地, provisional DES 組在長期追蹤下依然顯著優於 provisional BMS 組 (81.2% vs. 62.7% ; $P<0.01$, 見圖二)。

圖二



淺股動脈血管內治療的預後受到很多因素的影響, 例如: 納入的條件、病灶的特性、以及評估血管暢通率時間點之選擇等, 所以各研究間的比較分析不僅必須小心謹慎解讀, 其臨床之實證往往比隨機雙盲之研究

薄弱。不同的塗藥支架在淺股動脈治療上產生不同的結果，可能的原因也很多，例如：支架本身的設計、塗抹藥物的種類和劑量、人工聚合物（polymer）的有無、藥物釋放的動力學等等都是影響的因素。先前兩篇的研究皆是藉由不可吸收的人工聚合物（non-resorbable polymer）把 sirolimus or everolimus 和支架作結合，而 Zilver PTX 支架則是使用無人工聚合物（polymer-free）技術將 paclitaxel 塗抹在支架上，以減少因人工聚合物造成的發炎及凝血反應。至於針對淺股動脈的治療，paclitaxel-eluting 支架是否一定優於 limus-eluting 支架，僅以此一研究的結果

並不足以做出顛撲不破的結論。而且以此研究結果就要把 paclitaxel-eluting 支架廣泛地運用在淺股動脈的治療，尚言之過早，仍需更多大型的隨機、雙盲、對照研究。

展望未來，吾人需要更多更大型的隨機、雙盲、對照研究證實藥物塗抹支架以及裸支架在淺股動脈血管內治療之角色；其他最新發展治療醫材，如藥物塗抹球囊的臨床運用令人期待；此外，對於支架內再狹窄的治療策略，仍然莫衷一是，而且嚴重缺乏實證。在這個領域的醫學研究，仍然有很大的努力空間，值得我輩繼續發揚光大。

