

2016 歐洲心臟年會重要研究內容精選

(花蓮慈濟醫院心臟內科) 陳郁志醫師

在剛結束的 2016 歐洲心臟年會 (2016 European Society Cardiology Scientific Congress) 有幾個重要的臨床研究的發表，引起了心臟科學者與專家廣泛的討論。會議中三個重要研究結果同步發表於學會與著名的新英格蘭醫學期刊 (The New England Journal of Medicine; NEJM)。本文對於這三個重要研究發表做出重點式的整理。

其中之一個是由 Dr Lars Køber (哥本哈根) 主持的 DANISH: Prophylactic ICD in Nonischemic Heart Failure 之臨床研究。(1) DANISH 全名為 "Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure"，是收案約 1000 名受試者的隨機控制臨床研究。目前美國心臟學會指引對非缺血性心臟病變合併左心室功能不全 (< 35%) 有心臟衰竭症狀病患，預放性置入體內去顫器的建議為 class I，而歐洲心臟學會為 Class I，Level of Evidence B。目前國內健保並不給付預放性置入體內去顫器於並未發作心室頻脈之病患。由於體內去顫器甚為昂貴，雖然在缺血性心臟病患併發心功能不全時可以有效減少心臟猝死率，然而此建議若要推廣至非缺血性心臟病患仍需更多實證去支持。此研究結果發現體內去顫器治療對於病患整體的存活率並無顯著的增加，但預放性置入體內去顫器可降低心臟猝死率。此研究經過對病患長達 67 個月的追蹤，

發現受試者置放體內去顫器死亡率為 21%，而對照組為 23%。受試者置放體內去顫器其心臟猝死率為 4.3%，而對照組為 8.2%，心臟猝死率有明顯的減少 ($p = 0.005$)。此發表結論為：預放性置放體內去顫器在受縮功能不全之非缺血性心肌病患並無法降低整體死亡率。此結果似乎與之前 SCD-HeFT 和 DEFINITE 研究結果不相同，不過病人接受的治療也不盡相同。與之前研究不同的是，本研究有高達 90% 病患使用乙型阻斷劑和 ACE Inhibitors。而且有將近六成接受了 Cardiac Resynchronization Therapy。可能由於病患接受了更好的治療，因此預放性置放體內去顫器在此研究對於受縮功能不全之非缺血性心肌病患並無法降低其整體死亡率。進一步分析可發現，雖然預放性置放體內去顫器並無法達到降低整個死亡率的目標，在小於 59 歲年輕族群預放性置放體內去顫器似乎可以。病患的死亡往往是多重因素不是單一因素，因此病患是否要預放性置放體內去顫器臨床醫師仍需作個人化的評估。

第二個同步發表於新英格蘭醫學期刊的研究為由 Dr. Stuart Connolly (加拿大 McMaster University) 主持的新型口服抗凝血劑 (NOACs) 之解毒劑研究。題目為 ANNEXA-4: Andexanet Alfa for Reversing Major Bleeding Associated With Factor Xa Inhibitors。(2) 目前臨床上新型口服抗凝血劑

(NOACs) 的使用已經越來越普遍，然而有一項缺點是新型口服抗凝血劑如 Factor Xa 抑制劑 (Rivaroxaban, Apixaban and Edoxaban) 尚未有解毒劑可使用。儘管新型口服抗凝血劑嚴重出血比率不高，大部份臨床醫師仍期望在病人使用新一代抗凝血藥物 Factor Xa Inhibitor 如果發生大量出血的話，能用解毒劑來停止出血與降低死亡率。此研究使用 Andexanet Alfa IV Bolus 注射在急性出血後之病患。受試病患主要出血原因為腦內出血和腸胃道出血。研究追蹤了 12 小時解毒藥的效果和三十天病患臨床 End Points。Andexanet Alfa 為重組型 Xa 因子製劑，比 Xa 因子本身更具親和力，可以競爭性結合 Factor Xa Inhibitor，以達到拮抗作用。受試者共 67 位，平均歲數為 77 歲，到急診平均 4.8 小時內接受解毒劑注射，而且注射解毒劑發生在出血 18 小時內。結果顯示 Anti-factor Xa 活性在兩小時內迅速下降了 89%。經過 12 小時後，受試病患 Factor Xa 活性都完全恢復到正常值。不過需注意的是受試者在注射解毒劑後有 18% 發生栓塞事件，比 Dabigatran 之解毒劑 Idarucizumab 約 10% 的栓塞事件稍高。不過不同研究有不同族群，可能無法比較。由於此研究並無對照組，且受試者病患年紀偏大，因此無法知道是否栓塞事件與 Andexanet Alfa 解毒藥物相關。除此之外，臨床試驗排除了 12 小時內需手術病患，或者腦內大出血病患 (電腦斷層攝影顯示大容積或昏迷指數太低)。此研究似乎排除了一些臨床上需要快速回轉 Factor Xa Inhibitor 作用的出血病患。舉例來說，大部份心臟科醫師如有病患要

手術時，會希望使用解毒藥物盡快回轉 Factor Xa Inhibitor 作用。此研究顯示 Anti-factor Xa Activity 在注射 Andexanet Alfa 幾分鐘後便幾乎沒有作用，解毒迅速。

第三個同步發表於新英格蘭醫學期刊的研究為來自澳大利亞的 Dr Doug McEvoy 所發表的 SAVE study。其研究為跨國性研究，收案醫院除了澳大利亞外也包括了巴西，西班牙，中國等其他國家。研究全名為 SAVE: CPAP for Preventing CV Events in Patients with Sleep Apnea and CVD。(3) 從過往的研究知道，阻塞型睡眠呼吸中止症由於晚上缺氧，會發生心臟一些不良變化如交感神經過度活化，高血壓和心率不整。由於持續正壓呼吸器可改善嚴重阻塞型睡眠呼吸中止症間歇性缺氧的狀況，研究嘗試使用持續正壓呼吸器治療中度阻塞型睡眠呼吸中止症病患，並追蹤病患所發生之心血管意外事件 (心肌梗塞，中風，心臟衰竭等)。此研究為隨機控制前瞻性臨床研究，總共收案了約 3000 位 45 歲至 75 歲成人。Secondary End Points 為打鼾，白天嗜睡，情緒等生活品質指標。受試者平均每天使用持續正壓呼吸器 3.3 小時，然而研究結果發現使用持續正壓呼吸器組和對照組的主要心血管意外事件並無顯著之差異 (17.0% vs 15.4%)。在 Secondary End Points 方面，病患接受持續正壓呼吸器治療之後，打鼾，白天嗜睡，情緒等狀況皆改善。作者於研究結論指出持續正壓呼吸器並未減少心血管意外事件的發生。此結果出乎大部份專家的意外。不過由於接受持續正壓呼吸器後病患生活品質會提升，給予中度阻塞型睡眠呼吸中

止症患者持續正壓呼吸器治療應是適當的。不過可能由於追蹤時間不夠久（平均 3.7 年），雖然持續正壓呼吸器可以改善心血管危險指標（如高血壓，心率不症），臨床心血管意外事件的發生並未顯著下降。

此三個研究嚴格的來說，雖然在主要臨床 End Points 都未達到預期，但其臨床研究結果所引起的討論將不會隨著發表就停止。未來更多專家的繼續努力也將為心臟疾病的治療帶來明燈。

參考文獻

1. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* August 28, 2016.
2. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, et al. Andexanet alfa for acute bleeding associated with Xa factor inhibitors. *N Engl J Med* August 30, 2016.
3. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* August 28, 2016.

