

· 冠心病研究 ·

冠状动脉慢性完全闭塞病变置入 FIREBIRD 雷帕霉素洗脱支架和 TAXUS 紫杉醇洗脱支架长期有效性及安全性观察

尹栋, 窦克非, 杨跃进, 徐波, 陈珏, 刘海波, 姚民, 秦学文, 吴永健, 李建军, 乔树宾, 尤士杰, 袁晋青, 戴军, 陈纪林, 高润霖, 陈在嘉

摘要

目的: 评价冠状动脉慢性完全闭塞(CTO)病变成功置入 Firebird 雷帕霉素洗脱支架(SES)和 Taxus 紫杉醇洗脱支架(PES) 2 年后的有效性和安全性。

方法: 本研究入选了 2004-04 至 2006-10 期间, 在我院行择期支架置入术的冠状动脉 CTO 病变患者 399 例。入选患者分为 Firebird 组(296 例)和 Taxus 组(103 例)。临床随访资料包括术后 30 天、1 年和 2 年的死亡、心肌梗死、血栓、靶病变血运重建和靶血管血运重建。本研究比较了两组间各种临床事件的累积发生率差异。同时通过倾向性得分调整后的 Cox 比例风险回归模型比较两组间的 2 年临床随访结果。

结果: 术后 2 年, Firebird 组全因死亡率(1.03% 比 4.95%)、靶病变血运重建率(1.71% 比 5.94%)及靶血管血运重建率(3.78% 比 8.91%) 低于 Taxus 组。两组患者术后 2 年支架内肯定或可能血栓形成的发生率差异均无统计学意义, 但 Firebird 组全部血栓形成率低于 Taxus 组(1.37% 比 5.94%)。两组间经倾向性得分调整后的各临床事件的风险比差异无统计学意义。

结论: 经 PS 方法调整后, 对于 CTO 病变, 与 Taxus PES 相比, 使用 Firebird SES 在全因死亡率、靶病变血运重建率和靶血管血运重建率方面有下降趋势, 但差异无统计学意义。

关键词 慢性完全闭塞病变; 雷帕霉素洗脱支架; 紫杉醇洗脱支架; 安全性; 有效性

Long-Term Efficacy and Safety Observation of FIREBIRD Sirolimus Eluting Stents and TAXUS Paclitaxel Eluting Stents Implantation in Patients With Chronic Total Coronary Occlusion

YIN Dong, DOU Ke-fei, YANG Yu-jin, XU Bo, CHEN Jue, LIU Hai-bo, YAO Min,
QIN Xue-wen, WU Yong-jian, LI Jian-jun, QIAO Shu-bin, YOU Shi-jie, YUAN Jin-qing,
DAI Jun, CHEN Ji-lin, GAO Run-lin, CHEN Zai-jia.

Department of Cardiology, Cardiovascular Institute and Fu Wai Hospital, CAMS and PUMC, Beijing (100037), China

Corresponding Author: DOU Ke-fei, Email: drkefeidou@yahoo.cn

Abstract

Objective: To evaluate the 2-year efficacy and safety of FIREBIRD sirolimus eluting stents (SES) and TAXUS paclitaxel eluting stents (PES) implantation in patients with chronic total occlusion (CTO).

Methods: We retrospectively investigated 399 consecutive CTO patients who successfully underwent elective stent implantation in our hospital from April 2004 to October 2006. The patients were divided into 2 groups, SES group, $n=296$ and PES group, $n=103$. The patients were followed-up at 30 days, 1 year and 2-year period for their death, myocardial infarction (MI), thrombus, target lesion revascularization (TLR) and target vessel revascularization (TVR). The cumulated frequency of adverse clinical events and Cox proportional-hazard model adjusted with propensity scores were used to assess and compare 2-year clinical outcomes between 2 groups.

Results: The 2-year adverse clinical events were significant lower in SES group than that in PES group, all-cause mortality (1.03% vs. 4.95%), TLR (1.71% vs. 5.94%) and TVR (3.78% vs. 8.91%). The in-stent thrombosis rates were similar between 2 groups, while the overall thrombosis rate was lower in SES group (1.37% vs. 5.94%). With adjusted propensity scores, the overall risks for adverse clinical events were no real differences between 2 groups.

作者单位: 100037 北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 心血管病研究所 阜外心血管病医院 冠心病诊治中心

作者简介: 尹栋 主治医师 博士 主要从事冠心病介入治疗及心内科重症研究 Email: pumcyd@yahoo.com.cn

通讯作者: 窦克非 Email: drkefeidou@yahoo.cn

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2013) 03-0172-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2013.03.005

Conclusion: After adjustment of PS method, Compared with Taxus PES, Firebird SES implantation in CTO patients may have less risk of major adverse clinical events, but there were no clear statistical differences observed.

Key words Chronic total occlusion; Sirolimuseluting stents; Paclitaxeluting stents; Safety; Efficacy

(Chinese Circulation Journal, 2013;28:172.)

冠状动脉慢性完全闭塞 (CTO) 病变经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 是目前心脏介入医生面临的巨大挑战之一^[1]。研究表明, CTO 病变的再血管化治疗能够恢复冬眠心肌的血流, 从而改善患者的症状、左心室功能及运动耐量, 使患者明显受益^[2]。CTO 病变置入裸金属支架仍然有较高的再狭窄率 (32%~55%) 和再闭塞率 (8%~12%)^[3]; 与之相比, 药物洗脱支架可以显著降低 CTO 病变经皮冠状动脉介入治疗术后的再狭窄率^[4, 5]。许多研究表明, 对于各种冠心病人群或病变, 雷帕霉素洗脱支架 (SES) 的疗效优于紫杉醇洗脱支架 (PES)^[6, 7]。本研究通过真实世界中单中心注册资料, 对 CTO 病变应用 SES 和 PES 治疗的远期有效性和安全性进行比较。

1 资料与方法

研究对象:2004-04 至 2006-10, 连续入选在我院接受择期支架治疗的 CTO 病变患者 399 例, 入选患者只置入一种药物洗脱支架: Firebird (Microport: 雷帕霉素洗脱支架) 或 Taxus (Boston Scientific: 紫杉醇洗脱支架), 由此分为 Firebird 组 (296 例) 和 Taxus 组 (103 例)。因急性 ST 段抬高型心肌梗死接受过直接经皮冠状动脉介入治疗或补救性经皮冠状动脉介入治疗的患者, 以及置入不同种支架的患者不包括在本研究范围之内。

介入治疗及术后用药: 介入治疗的策略和器械的选用由术者决定。所有患者均终生服用阿司匹林 (100 mg/d), 并至少服用 1 年氯吡格雷 (75 mg/d)。

随访资料的采集: 随访数据在术后 30 天、1 年以及 2 年通过电话随访或门诊复诊的方式获取。比较两组患者 2 年内在支架内血栓形成 (肯定、可能、肯定 / 可能、全部血栓)、全因死亡、心肌梗死、全因死亡或心肌梗死 (死亡 / 心肌梗死) 的复合发生率、靶病变血运重建率 (TLR)、靶血管血运重建率 (TVR) 及主要心脏不良事件 (MACE, 即死亡、心肌梗死和靶血管血运重建率) 的发生率。

统计学分析: 计量资料用均数 ± 标准差表示, 并通过非配对 *t* 检验进行比较。计数资料用百分比表示并以 χ^2 检验进行比较。在术后 30 天、1 年和 2 年时计算并比较各临床终点的累积发生率。利用倾向性得分调整后的比例风险回归模型评估 Firebird 和 Taxus

两组术后 2 年时的全因死亡、心肌梗死、死亡 / 心肌梗死、靶病变血运重建率和靶血管血运重建率。参与倾向性评分的相关变量包括: 年龄、性别、胰岛素依赖性糖尿病、低左心室射血分数 (<0.35)、既往心肌梗死、既往经皮冠状动脉介入治疗、既往冠状动脉旁路移植术、临床状况、参考血管直径、治疗病变的长度、病变分型、病变位于哪支血管、多支血管经皮冠状动脉介入治疗、CTO 病变、冠状动脉开口病变、钙化性病变。双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。所有数据应用 SAS 8.2 系统进行分析。

2 结果

2.1 临床、冠状动脉病变特点和处理情况

共入选 399 例患者, 其中 296 例患者 (408 处病变) 使用了 Firebird 支架, 占总病例数的 74.2%。103 例患者 (139 处病变) 使用了 Taxus 支架, 占总病例数的 25.8%。表 1 描述了两组患者的临床特点, Taxus 组中不稳定性心绞痛患者多于 Firebird 组, 而 Firebird 组中多支血管病变、人均病变数和置入支架数显著多于 Taxus 组 ($P < 0.05$)。表 2 描述了两组患者的冠状动脉病变特点及处理情况, Firebird 组的病变长度及置入支架长度更长、参考血管直径更小 ($P < 0.05$), 长病变所占的比例多 ($P < 0.05$), 而 Taxus 组左主干或前降支病变较多 ($P < 0.05$)。两组间其他临床、冠状动脉病变特点和处理情况的相关参数差异无统计学意义。

表 1 两组患者临床基线资料

| | Firebird 组 (n=296) | Taxus 组 (n=103) | P 值 |
|-----------------------------|-----------------------|--------------------|-------|
| 年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$) | 56.07 ± 10.31 | 55.50 ± 10.87 | 0.631 |
| 女性 (%) | 18.18 | 15.53 | 0.543 |
| 糖尿病 (%) | 22.90 | 31.07 | 0.099 |
| 高血压 (%) | 54.88 | 58.25 | 0.553 |
| 高脂血症 (%) | 35.02 | 34.95 | 0.990 |
| 吸烟史 (%) | 52.86 | 53.40 | 0.925 |
| 既往心肌梗死 (%) | 54.88 | 47.57 | 0.201 |
| 既往冠状动脉介入治疗 (%) | 16.50 | 18.45 | 0.651 |
| 既往冠状动脉旁路移植术 (%) | 2.02 | 0.00 | 0.147 |
| 左心室射血分数 <0.35 (%) | 3.83 | 3.95 | 0.963 |
| 家族史 (%) | 4.38 | 5.83 | 0.552 |
| 周围血管疾病 (%) | 1.01 | 0.00 | 0.307 |
| 不稳定性心绞痛 (%) | 50.17 | 65.05 | 0.009 |
| 多支血管病变 (%) | 43.43 | 33.01 | 0.044 |
| 人均病变数 (个, $\bar{x} \pm s$) | 1.57 ± 0.77 | 1.42 ± 0.65 | 0.048 |
| 置入支架数 (个, $\bar{x} \pm s$) | 2.33 ± 1.10 | 2.10 ± 1.02 | 0.045 |

表 2 两组患者冠状动脉病变特点及处理情况

| | Firebird 组 (n=408) | Taxus 组 (n=139) | P 值 |
|-------------------------------|-----------------------|--------------------|-------|
| 左主干或左前降支 (%) | 33.09 | 43.17 | 0.032 |
| 病变类型 B2 to C (%) | 98.53 | 98.56 | 0.979 |
| 再狭窄病变 (%) | 6.13 | 6.47 | 0.884 |
| 分叉病变 (%) | 46.08 | 51.80 | 0.244 |
| 冠状动脉开口病变 (%) | 11.03 | 12.95 | 0.541 |
| 长病变 (>30 mm) (%) | 55.64 | 43.17 | 0.011 |
| 钙化性病变 (%) | 15.93 | 12.95 | 0.398 |
| 小血管病变 (< 2.5 mm) (%) | 27.45 | 30.94 | 0.431 |
| 参考血管直径 (mm, $\bar{x} \pm s$) | 2.83 \pm 0.41 | 2.93 \pm 0.37 | 0.006 |
| 病变长度 (mm, $\bar{x} \pm s$) | 39.01 \pm 21.35 | 22.74 \pm 15.32 | 0.002 |
| 置入支架长度 (mm, $\bar{x} \pm s$) | 44.97 \pm 22.81 | 38.06 \pm 20.45 | 0.001 |
| 直接支架置入术 (%) | 0.49 | 0.00 | 0.409 |
| 分叉病变应用双支架技术 (%) | 0.98 | 2.16 | 0.286 |

2.2 临床结果

两年随访中共失访 7 例 (随访率 98.2%), 其中 Firebird 组失访 5 例 (随访率 98.3%), Taxus 组失访 2 例 (随访率 98.1%)。我们获得了随访患者在术后 30 天、1 年和 2 年的随访信息。表 3 为随访患者术后 30 天、1 年和 2 年临床事件的累积发生率。术后 30 天和 1 年, Firebird 组与 Taxus 组在全因死亡、心肌梗死、靶病变血运重建率、靶血管血运重建率、主要心脏不良事件及肯定血栓形成发生率方面差异均无统计学意义。术后 2 年, Firebird 组全因死亡率 (1.03% 比 4.95%)、靶病变血运重建率 (1.71% 比 5.94%) 及靶血管血运重建率 (3.78% 比 8.91%) 显著低于 Taxus 组, 而心肌梗死、主要心脏不良事件及肯定血栓形成发生率无显著差异。

表 3 两组患者术后 30 天、1 年和 2 年临床事件的累积发生率 [% (例)]

| | Firebird 组 (n=291) | Taxus 组 (n=101) | P 值 |
|-------------|--------------------|-----------------|-------|
| 术后 30 天 | | | |
| 全因死亡 | 0 (0) | 0.99 (1) | 0.090 |
| 心肌梗死 | 1.03 (3) | 0 (0) | 0.306 |
| 全因死亡 / 心肌梗死 | 1.03 (3) | 0.99 (1) | 0.970 |
| 靶病变血运重建率 | 0 (0) | 0 (0) | — |
| 靶血管血运重建率 | 0 (0) | 0 (0) | — |
| 主要心脏不良事件 | 3.78 (11) | 4.95 (5) | 0.613 |
| 肯定血栓形成 | 0 | 0 | — |
| 术后 1 年 | | | |
| 全因死亡 | 0.68 (2) | 1.98 (2) | 0.267 |
| 心肌梗死 | 2.06 (6) | 0.99 (1) | 0.483 |
| 全因死亡 / 心肌梗死 | 2.74 (8) | 2.97 (3) | 0.911 |
| 靶病变血运重建率 | 1.71 (5) | 1.98 (2) | 0.867 |
| 靶血管血运重建率 | 3.78 (11) | 4.95 (5) | 0.613 |
| 主要心脏不良事件 | 13.05 (38) | 14.85 (15) | 0.657 |
| 肯定血栓形成 | 0.34 (1) | 0 (0) | 0.555 |
| 术后 2 年 | | | |
| 全因死亡 | 1.03 (3) | 4.95 (5) | 0.016 |
| 心肌梗死 | 2.40 (7) | 0.99 (1) | 0.385 |
| 全因死亡 / 心肌梗死 | 3.43 (10) | 5.94 (6) | 0.276 |
| 靶病变血运重建率 | 1.71 (5) | 5.94 (6) | 0.027 |
| 靶血管血运重建率 | 3.78 (11) | 8.91 (9) | 0.045 |
| 主要心脏不良事件 | 14.43 (42) | 19.80 (20) | 0.208 |
| 肯定血栓形成 | 0.34 (1) | 0.99 (1) | 0.434 |

表 4 为术后 2 年血栓形成的累积发生率。Firebird 组全部血栓形成率显著低于 Taxus 组 (1.37% 比 5.94%)。两组患者术后 2 年支架内肯定或可能血栓形成的发生率差异均无统计学意义。两组间经倾向性得分调整后的各临床事件的风险比差异无统计学意义 (表 5)。

表 4 两组患者术后 2 年血栓形成的累积发生率 [% (例)]

| | Firebird 组 (n=291) | Taxus 组 (n=101) | P 值 |
|-------------|-----------------------|--------------------|-------|
| 肯定血栓形成 | 0.34 (1) | 0.99 (1) | 0.434 |
| 可能血栓形成 | 0.34 (1) | 0.99 (1) | 0.434 |
| 肯定 + 可能血栓形成 | 0.68 (2) | 1.98 (2) | 0.267 |
| 全部血栓形成 | 1.37 (4) | 5.94 (6) | 0.013 |

表 5 术后 2 年倾向性得分调整后的各临床事件的风险比 (Firebird 比 Taxus)

| | 风险比 | 95% 可信区间 | P 值 |
|-------------|-------|----------------|-------|
| 全因死亡 | 0.218 | 0.047 ~ 1.021 | 0.053 |
| 心肌梗死 | 3.241 | 0.374 ~ 28.064 | 0.286 |
| 全因死亡 / 心肌梗死 | 0.699 | 0.237 ~ 2.067 | 0.518 |
| 靶病变血运重建率 | 0.477 | 0.128 ~ 1.775 | 0.269 |
| 靶血管血运重建率 | 0.514 | 0.195 ~ 1.356 | 0.179 |
| 主要心脏不良事件 | 0.805 | 0.457 ~ 1.419 | 0.454 |

3 讨论

CTO 病变置入裸金属支架仍然有较高的再狭窄率^[3]; 研究显示, 药物洗脱支架可以显著降低 CTO 病变介入术后的再狭窄率^[4, 5]。一些研究还比较了 SES 与 PES 对于 CTO 病变的疗效和安全性^[8, 9]。本研究是针对国产 Firebird 和进口 Taxus 对中国冠心病患者 CTO 病变长期临床预后影响的观察性研究。

本研究结果显示, 对于 CTO 病变而言, 与置入 Taxus 相比, 使用 Firebird 全因死亡率、靶病变血运重建率及靶血管血运重建率较低; 但是心肌梗死、主要心脏不良事件及肯定血栓形成发生率方面无显著差异。

许多研究表明, 对于各种冠心病人群或病变, SES 较 PES 在降低血运重建率方面具有一定的优势。对 6 项头对头、随机临床研究 (共 3 669 例患者) 的荟萃分析发现, SES 在减少再狭窄 (9.3% 比 13.1%, $P < 0.001$) 和靶病变血运重建率 (5.1% 比 7.8%, $P < 0.001$) 发生率方面优于 PES, 而在心脏性死亡、心肌梗死及支架血栓形成等方面无差异^[10]。也有一些研究比较了 SES 和 PES 对 CTO 病变的临床疗效^[8, 9]。Lee 等^[8] 的研究显示, 对于 CTO 病变,

SES 组的再狭窄率 (9.4% 比 28.6%, $P=0.020$) 和晚期管腔丢失 [(0.4±0.8)mm 比 (0.8±0.8)mm, $P=0.025$] 均低于 PES 组。本研究中, 术后 2 年 Firebird 组全因死亡率 (1.03% 比 4.95%)、靶病变血运重建率 (1.71% 比 5.94%) 及靶血管血运重建率 (3.78% 比 8.91%) 方面显著低于 Taxus 组。尽管经倾向性得分调整后各临床事件的风险比未达到显著性差异, 但仍可认为, Firebird 组上述风险有下降趋势, 但无显著性统计学差异。

SES 较 PES 具有更好的临床效果, 可能与两种支架不同的特点有关。西罗莫司是一种大环内酯抗真菌药, 具有停止细胞周期的作用, 而紫杉醇是一种细胞毒药物^[11]。PES 的聚合物涂层在 2 个月左右仅洗脱 10% 的药物, 而 SES 可以在 1 个月内洗脱几乎 100% 的药物^[12]。另外, 西罗莫司可以均匀的分布到血管壁各层结构, 而紫杉醇主要聚集在血管壁外膜层, 因此后者对于预防支架内再狭窄的作用相对减弱^[13]。

支架内血栓形成是目前药物洗脱支架应用的最大顾虑。本中心近期报道的 Firebird 一年内支架血栓形成发生率为 0.71%, 低于 Taxus (1.24%, $P=0.044$)^[14]。本研究中, Firebird 组术后 2 年全部血栓形成的累积发生率显著低于 Taxus 组 (1.35% 比 5.83%), 与上述结果相似。两种药物洗脱支架不同药物的药理作用可能是导致血栓形成发生率差异的原因。研究认为, 紫杉醇通过细胞凋亡或坏死机制导致的细胞毒性可能是较高支架血栓形成发生的原因^[15]。但是, 本研究两组患者在术后 2 年的肯定 + 可能血栓形成发生率相似 (0.68% 比 1.98%, $P=0.267$)。因此, 需要更多研究、更长随访进一步评价 CTO 病变支架置入术后血栓形成发生的风险。

本研究有以下缺陷: ①本研究为回顾性研究。虽然在统计学处理过程中应用了倾向性得分调整的方法以缩小组间差异, 但仍不能象前瞻性随机对照研究一样最大限度的消除混杂因素。②需要更多研究、更长的随访进一步评价。

本研究结果提示, 经 PS 方法调整后, 对于 CTO 病变, 与 Taxus PES 相比, 使用 Firebird SES 在全因死亡率、靶病变血运重建率和靶血管血运重建率方面有下降趋势, 但无显著性统计学差异。

4 参考文献

[1] Prasad A, Rihal CS, Lennon RJ, et al. Trends in outcomes after

- percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: a 25-year experience from the Mayo Clinic. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49:1611-1618.
- [2] Valenti R, Migliorini A, Signorini U, et al. Impact of complete revascularization with percutaneous coronary intervention on survival in patients with at least one chronic total occlusion. *Eur Heart J*, 2008, 29: 2336-2342.
- [3] Yee KM, Buller CE, Catellier D, et al. Effect of bare metal stenting on angiographic and clinical outcomes in diabetic and nondiabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention of nonacute occluded coronary arteries: a report from the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA). *Catheter Cardiovasc Interv*, 2005, 66:178-184.
- [4] Van den Branden BJ, Rahel BM, Laarman GJ, et al. Five-year clinical outcome after primary stenting of totally occluded native coronary arteries: a randomised comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions (PRISON II study). *EuroIntervention*, 2012, 7:1189-1196.
- [5] De Felice F, Fiorilli R, Parma A, et al. Clinical outcome of patients with chronic total occlusion treated with drug-eluting stents. *Int J Cardiol*, 2009, 132: 337-341.
- [6] 窦克非, 尹栋, 吴元, 等. FIREBIRD 雷帕霉素洗脱支架与 TAXUS 紫杉醇洗脱支架成功置入后长期临床结果观察: 单中心、大规模注册研究. *中国循环杂志*, 2010, 27:254-257.
- [7] 陈珏, 陈纪林, 乔树宾, 等. 雷帕霉素和紫杉醇药物洗脱支架治疗冠状动脉开口病变的临床疗效比较. *中国循环杂志*, 2007, 22:326-328.
- [8] Lee SP, Kim SY, Park KW, et al. Long-term clinical outcome of chronic total occlusive lesions treated with drug-eluting stents: comparison of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents. *Circ J*, 2010, 74: 693-700.
- [9] Mehran R, Claessen BE, Godino C, et al. Long-term outcome of percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4:952-961.
- [10] Kastrati A, Dibra A, Eberle S, et al. Sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: Meta-analysis of randomized trials. *JAMA*, 2005, 294: 819-825.
- [11] Rogers CD. Drug-eluting stents: Clinical perspectives on drug and design differences. *Rev Cardiovasc Med*, 2005, 6:S3-S12.
- [12] Perin EC. Choosing a drug-eluting stent: A comparison between CYPHER and TAXUS. *Rev Cardiovasc Med*, 2005, 6:S13-S21.
- [13] Levin AD, Vukmirovic N, Hwang CW, et al. Specific binding to intracellular proteins determines arterial transport properties for rapamycin and paclitaxel. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 9463-9467.
- [14] Chen JL, Gao LJ, Yang YJ, et al. Comparison of the incidence of late stent thrombosis after implantation of different drug-eluting stents in the real world coronary heart disease patients: three-year follow-up results. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123:778-781.
- [15] Gervasoni JE Jr, Hindenburg AA, Veziridis MP, et al. An effective in vitro antitumor response against human pancreatic carcinoma with paclitaxel and daunorubicin by induction of both necrosis and apoptosis. *Anticancer Res*, 2004, 24: 2617-2626.

(收稿日期:2013-01-07)

(编辑: 漆利萍)