急性冠心症治療的最新進展

林鴻儒　陳明豐

國立台灣大學醫學院附設醫院　內科

摘　要

急性冠心症 (acute coronary syndrome) 的治療，可分成ST 上升型心肌梗塞和非ST 上升型急性冠心症。關於ST 上升型心肌梗塞的治療，ASSENT-4 PCI 試驗本是希望能證實利用到院前注射全劑量血栓溶解劑的促進性經皮冠血管治療方式，來有效縮短心肌缺血的時間，結果卻反而增加併發症。在直接經皮冠血管治療過程中，經常性使用遠端保護及血栓摘除裝置，從臨床試驗結果看來，這些裝置不只沒有明顯臨床上的益處，而且安全性也是令人擔心。至於非ST 上升型急性冠心症的治療，主要在於早期侵入性治療策略和選擇性侵入性治療策略上的探討。雖然在追蹤1 年的ICTUS 試驗發現這兩種治療處理方式並統計上無差異，不過有證據暗示，可能等到ICTUS 長期的追蹤報告公佈才會有較明朗的結論。而對於抗血小板藥物和抗血栓凝結劑治療上，也有不同於以往的發現。幹細胞治療是醫學近來最受矚目的焦點，但以目前的臨床試驗的長期追蹤結果，卻無明顯增進左心室射出功率；至於有關是否能夠降低臨床併發症，目前並無一致的結論。幹細胞治療的重大突破，可能需要針對治療的機制作進一步了解。而治療的終極目標應該是從預防醫學的角度，利用目前基因體醫學的知識及技術，找出高危險群患者加以治療，以降低發生急性冠心症的機率。

關鍵詞：急性冠心症 (Acute coronary syndrome)
促進性經皮冠血管治療 (Facilitated percutaneous coronary intervention)
抗血小板治療 (Antiplatelet therapy)
抗血栓凝結治療 (Anticoagulant therapy)
幹細胞治療 (Stem cell-based therapy)
基因體醫學 (Genomic medicine)

前言

隨著醫療和公共衛生的進步，許多傳染性疾病受到控制，人類的壽命也逐漸增長。加上因現代生活型態及飲食習慣的改變，其他許多疾病也因應而生，其中又以因粥狀動脈硬化產生的缺血性冠心症增加的幅度最爲驚人，也一直高佔死亡率的前幾位。根據2002 年世界衛生組織統計資料，全世界57,029,155 的死亡人數中，除了傳染性疾病外，心血管疾病 (包含腦血管疾病)死亡

聯絡人：陳明豐　通訊處：100 台北市中山南路7 號　國立台灣大學醫學院附設醫院內科

率高佔第一位，共有16,733,160人，佔全部死亡人數的29.3%。其中，又以缺血性冠心症位居第一位，佔其中43.1%。以國內情況而言，衛生署民國94年死亡率的統計，全國心血管疾病死亡率（不包含腦血管疾病及高血壓）共有12,970人，佔全部死亡率9.3%，位居死亡率第三位。所以冠心病的防治，在近十幾年來一直是各國醫療及公共衛生的重點。

由於上個世紀晚期大量的人力及物力投入研究，冠心症的致病機轉已有相當的了解，使得藥物及介入性治療獲得大幅進步，所以不論是急性或慢性冠心症，預後都有大幅改善。根據美國心臟學院及美國心臟協會針對急性冠心症的治療處置，以病患表現初期的心電圖是否有ST段上升，分成兩大類：ST上升型心肌梗塞（ST elevation myocardial infarction）（包括左心室後壁梗塞），及非ST上升型冠心症（non ST elevation acute coronary syndrome）。以下就以此討論近來發表有關急性冠心症治療的臨床試驗之最新進展。

ST上升型心肌梗塞

急性冠心症的治療分成兩大部分：短期的治療目標主要放在避免或是減少心肌壞死的範圍；而長期的目標是降低左心室再塑和心衰竭的發生率，以期促進存活率。

因ST上升型心肌梗塞及非ST段上升型急性冠心症的病生理機轉並不完全相同，所以根據目前美國心臟學院及美國心臟協會建議的處置指引，初期的治療處置並不完全相同。ST段上升型急性心肌梗塞是因爲易脆性粥狀硬化斑塊產生破裂或破損而產生急性阻塞性血栓，而造成心肌壞死。所以最重要所給予的急性治療即是迅速進行有效且穩定的血管再通暢性治療（revascularization），以減少心肌壞死的範圍，而降低梗塞後心衰竭的機率。根據目前的處置指引，血管再通暢性治療可選擇直接經皮冠心血管治療、藥物血栓溶解治療、或是冠狀動脈繞道手術。

一、促進性經皮冠血管治療（facilitated percutaneous coronary intervention）

減少心肌壞死的其中一項關鍵在於縮短急性症狀發作到給予血管再通暢治療的時間間距。而且時間間距的縮短亦會降低死亡率。但現實中，心肌梗塞發作後，病患常超過兩小時後才會被運送到達醫院。依據整合分析（meta-analysis）發現在ST上升型心肌梗塞急性發作後1到12小時內給予藥物血栓溶解治療，存活率和接受治療的時間間隔呈正相關[1]。而且比較直接經皮冠心血管治療及藥物血栓溶解治療效果，已證實前者可以有效降低ST上升型心肌梗塞後續的併發症[2,3]。

但若ST上升型心肌梗塞患者要接受直接經皮冠心血管治療，現今實際執行上，從急性症狀發作到給予治療的時間間距會比給予藥物血栓溶解治療所需要的來得長。根據美國1999到2002年的統計資料，高達60%的患者，其接受直接經皮冠血管治療，超過90分鐘的建議時間[4]。另一方面，已有證據顯示急性心肌梗塞接受直接經皮冠心血管治療時，若產生心肌梗塞相關冠狀動脈（infarct-related artery，IRA）已有血流恢復者，一年存活率比較好[5]。

因此，爲了縮短急性症狀發作到給予血管再通暢治療的時間間距，又要保留接經皮冠心血管治療的優勢，除了病人的自身警覺性的宣導和運送過程的改善外，再利用藥物血栓溶解治療的方便性，結合於到院前在救護車上或急診室中進行藥物血栓溶解治療以期達成部分或全部血栓溶解而縮短心肌缺血時間，到院後再進行經皮冠血管治療，此過程稱爲促進性經皮冠血管治療，成爲近來臨床試驗的重點之一。

初期臨床研究指出ST上升型心肌梗塞病患接受到院前半劑量血栓溶解劑的促進性經皮冠血管治療策略，比只接受直接經皮冠血管治療，心電圖上ST段上升的恢復來得好[6]。但最近ASSENT-4臨床試驗中獲得的結論卻令人失望。在ST上升型心肌梗塞患者症狀發作6個小時內，全部接受到院後經皮冠血管治療。實驗組--即進行促進性經皮冠血管治療--加上接受到院前全劑量血栓溶解劑tenecteplase（TNK），但卻發現促進性經皮冠血管治療反而使90天內的併發症增加[7]。而且，最近的統合分析（包括ASSENT-4 PCI）也指出，雖然促進性經皮冠血管治療有較高比例的患者在進行經皮冠血管治療前有較佳梗塞相關冠狀動脈的灌流，但其死亡率、非致命性的

心肌再梗塞機率、及出血併發症卻相對較高[8]。

但另一方面，促進性經皮冠血管治療卻證實比只接受藥物血栓溶解治療結果較佳。CAPITAL-AMI試驗中，研究高危險ST上升型心肌梗塞病患接受促進性經皮冠血管治療或只接受藥物血栓溶解治療。發現前者可顯著降低6個月內併發症，而嚴重出血的機率卻不會增加[9]。

所以，以目前的臨床試驗結果而言，不建議在欲接受直接經皮冠血管治療的ST上升型心肌梗塞病患，給予到院前全劑量血栓溶解劑的治療；而至於到院前半劑量血栓溶解劑的治療，則需進一步的臨床試驗證據。對於那些ST上升型心肌梗塞病患是接受藥物血栓溶解治療後，立即進行經皮冠血管治療，在臨床上愼選爲高危險群的病患而言，是有所助益的。

在台灣，因法律層面尚未周詳，目前並無法讓第一線的緊急醫療救護人員在到院前（即在病發現場或救護車上）給予血栓溶解劑。

二、遠端保護及血栓摘除裝置

在ST上升型心肌梗塞病患接受直接經皮冠血管治療時，若產生遠端血栓栓塞（distal embolization），已經有研究證實會有較高的5年死

表一：關於遠端栓塞保護及血栓摘除裝置之臨床試驗

Trial	Setting	Intervention	Primary end-point	Results
REMIEDIA[15]	100 pt. with anterior AMI, <12 h, receiving primary PCI	manual aspiration with Diver catheter before primary PCI with stenting	Post-PCI TIMI myocardial perfusion grade (TMPG) >=2 and >= 70% ST elevation resolution (STR)	Manual aspiration had increased the percentage of post-PCI TMPG >=2 and STR
XAMINE-ST[16]	201 pt. with AMI, <12 h, baseline TIMI flow grade 0 or 1	Primary PCI with stenting + thrombectomy with X-Sizer device	STR 1 hr after PCI	Use of X-Sizer had increased complete STR and lowered the incidence of distal embolization
EMERALD[17]	501 pt. with AMI, <6 h	PPCI + distal embolic protection with GuardWire device	Infarct size by single photon emission computed tomography (SPECT) 5-14 days later. STR 30 min after PCI	No difference in primary end-point
PROMISE[18]	200 pt. with STEMI or NSTEMI, <48 h	Primary PCI + distal embolic protection with FilterWire	Maximal adenosine-induced Doppler flow velocity after PPCI	No difference in primary end-point
DEAR-MI[19]	148 pt. with STEMI,12 h	Primary PCI + thrombus aspiration	STR (>=70%) and myocardial brush grade (MBG) 3	The group of thrombus aspiration had better results of STR and MBG 3
Ali et al.[10]	480 pt. with STEMI, 12 h	Primary PCI + rheolytic thrombectomy	Infarct size by SPECT 14-28 days after PCI	Large infarct size and even worse in TIMI flow grade and 30-day major adverse cardiac events (MACE) in the thrombectomy group
Kaltoft et al.[12]	215 pt. with STEMI, 12 h	Primary PCI + thrombectomy with Rescue catheter	Myocardial salvage at 30 days by SPECT	Final infarct size, not myocardial salvage, was increased in the thrombectomy group

亡率[10]。例行性使用血管遠端保護或血栓摘除裝置，是目前臨床上用以來希望降低遠端血栓栓塞機率和改善預後的方法之一。但根據目前的臨床研究結果並無顯著的益處。如表一，雖然有些研究顯示出可以促進心電圖上ST段上升的回復及心肌再灌流；但在最近兩個臨床試驗中，例行性使用這些裝置，反而增加心肌梗塞面積及30天內的心血管併發症[11,12]。

不過，在最近一篇由Giuseppe De Luca等發表的整合分析研究，收集從1990年到2006年在期刊發表和學會發表的報告共21個臨床試驗，用以檢驗急性心肌梗塞患者使用血管遠端保護或血栓摘除裝置的臨床效益。結果發現使用血管遠端保護或血栓摘除裝置並不會降低30天的死亡率，但可以降低經皮冠血管治療後遠端血栓發生率，和較佳的冠狀動脈血流流速（TIMI grade 3）和心肌灌流程度（myocardial blush grade 3）[13]。在Kunadian B.等的統合分析研究，也得到無法降低30天死亡率或再心肌梗塞的機率[14]。

不過因爲統合分析研究有其先天的限制，例如：選擇試驗病患的標準不一、無法取得試驗原始資料、試驗結果分析標準差異等，所以在尚未有明確的臨床試驗結果，證實對於哪些特定情形下的急性心肌梗塞病患有明確的益處之前，目前是不建議例行性使用血管遠端保護或血栓摘除裝置。

三、裸露金屬支架和塗藥支架

針對ST上升型心肌梗塞病患，最近有兩個臨床隨機試驗比較塗藥支架和裸露金屬支架（即“非塗藥支架”）的治療效果。PASSION試驗是比較paclitaxel塗藥支架和裸露金屬支架，發現前者並無明顯降低1年內的併發症[20]。但在TYPHOON試驗中，接受sirolimus塗藥支架的病患，1年內的併發症卻有明顯降低[21]；其中主要是因爲前者有較低的血管再治療的機率。此外，不論是paclitaxel 或sirolimus塗藥支架並無發現會增加支架血栓機率。所以根據此兩個臨床試驗結論，可得知塗藥支架在治療ST上升型心肌梗塞病患，並不會增加併發症或危險性；不過要注意的是，因爲這兩個試驗接受塗藥支架的人數不算多，因此還要有更大型的臨床試驗才能證實晚期支架血栓（late stent thrombosis）的發生率。另一個要指出的是，相對於裸露金屬支架，這兩種塗藥支架皆無降低1年的死亡率或心肌再梗塞機率。

不過，目前美國食物藥品管理局所根據用以通過塗藥支架的適應症的臨床試驗中，目前並不包含48小時內發生心肌梗塞的病患。至於paclitaxel 或sirolimus塗藥支架何者爲優，則需要更多臨床試驗證據才能得知。

非ST上升型急性冠心症

早期侵入性治療策略（early invasive strategy）vs.選擇性侵入性治療策略（selective invasive strategy）

非ST上升型急性冠心症包括不穩定型心絞痛（unstable angina）及非ST上升型心肌梗塞（non ST elevation myocardial infraction）。和ST上升型急性心肌梗塞不同的是，急性血栓主要由血小板形成的白色血栓，進而產生心肌缺血及心肌壞死。所以初期的治療以抗血小板及抗凝血的藥物治療爲主。但若病患在適當的藥物治療下仍有持續性心肌缺氧，心衰竭，或心室頻脈等症狀，目前之共識爲建議儘早進行經皮冠心血管治療 - 此治療策略即爲選擇性侵入性治療策略[22]。但有些零星的證據卻指出早期侵入性治療策略比選擇性侵入性治療策略更可嘉惠於非ST上升型急性冠心症患者。但近來發表的ICTUS試驗結論卻不是如此。在追蹤1年的報告中，發現兩種治療策略在併發症發生率上並無差異[23]。

但另一方面，最近兩篇統合分析發表2年及2年以上的結論似乎有不同之結果；發現採取早期侵入性治療策略可顯著降低2至5年內的死亡率和心肌梗塞[24, 25]。所以，可能要等到ICTUS試驗發表兩年以上的追蹤結果，才會有較明確的結論。

抗血小板藥物

目前在臨床治療上，可發現抗血小板治療阻抗性，在阿斯匹靈大約爲5.5到60%[26]，而clopidogrel約有24%[27]。因爲發現抗血小板治療阻抗性和急性冠心症的臨床併發症成正相關[28]，所以

近來臨床試驗對於抗血小板藥物是否合併使用、clopidogrel的負荷劑量（loading dose）及給予的時間點有進一步的探討。

關於阿斯匹靈和clopidogrel的合併使用

目前在於使用支架的病患身上，合併使用阿斯匹靈及clopidogrel，除非有禁忌症，已經屬於常態性使用。若是在使用藥物血栓溶解治療ST上升型心肌梗塞的情形，CLARITY-TIMI 28試驗證實，相對於安慰劑，給予clopidogrel負荷劑量300 mg，然後每天給予75 mg，可以降低30天的併發症，而且不會增加出血機率[29]。

Clopidogrel的負荷劑量和給予的時間點

ALBION試驗就針對非ST上升型冠心症患者，給予三種不同clopidogrel的負荷劑量--300，600，900 mg。發現負荷劑量大於300 mg有比較好的抗血小板效用，且不會增加出血機率[30]。另一試驗則發現在非ST上升型冠心症患者，在接受經皮冠血管治療至少12小時之前，給予clopidogrel 600mg負荷劑量，不只有較佳的抗血小板效果，也可顯著降低1個月內的臨床併發症[31]。

另外，CLARITY-TIMI 28試驗也進一步在藥物血栓溶解治療的急性心肌梗塞病患當中，分析兩種不同情形下的病患預後。一個是PCI-CLARITY研究，即是針對有進行經皮冠血管治療的病患，發現這些病患中，若事先已經服用2到8天的clopidogrel，可以明顯降低併發症，也不會增加出血機率[32]。另一部份，針對在到院前就服用clopidogrel負荷劑量300 mg的病患加以分析。發現相較於安慰劑，院前服用clopidogrel的病患除了一樣可以降低30天的併發症，也可以增加梗塞動脈的暢通率[33]。

根據目前建議處理原則，clopidogrel 300 mg負荷劑量應該在接受經皮冠血管治療前至少6個小時給藥，才會有明顯的臨床療效。所以，目前對於接受直接經皮冠血管治療的ST上升型心肌梗塞病患，雖然有些會接受clopidogrel 300 mg或以上的負荷劑量，但這治療劑量尚需要進一步的大型臨床試驗加以證明[34]。

關於glycoprotein IIb/IIIa inhibitor

因爲阿斯匹靈及clopidogrel的抗血小板治療阻抗性的考量，加上glycoprotein IIb/IIIa inhibitors藥物作用起始時間較短（靜脈注射方式：tirofiban，5分鐘；eptifibatide，5分鐘；abciximab，2小時），在於治療時間分秒必爭的急性冠心症的治療上是有其地位。

Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors的治療，在非ST上升型急性冠心症方面在2000年發表的治療指引中，在病患若持續有心肌缺血現象、高危險族群、或是計劃進行經皮冠心血管治療，已經明確爲class I建議[35]。至於開始使用的時間點，證據似乎尚未一致。在一個小規模的EVEREST試驗中，早期侵入性治療非ST上升型急性冠心症，相對於進行經皮冠心血管治療時才給予高劑量的tirofiban或標準劑量abciximab，事先給予tirofiban的治療會有較佳的術後心肌灌流[36]。然而最近的ACUITY TIMING試驗中，共有9,207位接受早期侵入性治療的非ST上升型急性冠心症病患，以glycoprotein IIb/IIIa inhibitors開始治療的時間點，分成兩組：例行性事前使用和術中選擇性使用。卻發現例行性事前使用glycoprotein IIb/IIIa inhibitors並無明顯優於選擇性使用，而且選擇性使用方式也降低出血的機率[37]。

另外，glycoprotein IIb/IIIa inhibitor和clopidogrel併用，更可增加抗血小板作用。在ISAR-REACT 2試驗中，在非ST上升型冠心症的患者，全部皆在接受經皮冠血管治療2個小時前接受600mg clopidogrel負荷劑量，發現若合併使用abciximab能夠降低30天內的併發症，而且併用clopidogrel和abciximab並不會增加出血併發症[38]。

而在於ST上升型心肌梗塞患者接受直接經皮冠心血管治療上，也陸續有研究報告。在ADMIRAL研究中，使用abciximab在ST上升型心肌梗塞患者接受直接經皮冠心血管及支架放置的治療，經過30天到3年的臨床追蹤，皆有較佳的臨床預後[39,40]。

關於開始治療的時間點，在TITAN-TIMI 34試驗中，就發現如果ST上升型心肌梗塞患者，相對於在心導管室才開始使用eptifibatide，若在急診室就事先開始使用，則梗塞相關動脈在直接經皮冠心血管治療前就可以達較佳的血流和心肌灌流[41]。

至於是否於經皮冠心血管治療中，如何併用glycoprotein IIb/IIIa inhibitor和clopidogrel，雖然PCI-CLARITY研究的次級分析中(subgroup analysis)，似乎有益處，但仍需進一步獨立的研究。

目前我國健保使用tirofiban的規範，一是不穩定心絞痛或非Q波之心肌梗塞，另一是急性Q波心肌梗塞於症狀發生十二小時內，於執行PTCA時得併用。而且使用以不超過連續四十八小時，劑量37.5 mg爲原則。

抗血栓凝結劑

相對於傳統肝素的連續性的靜脈注射(負荷劑量爲60IU/kg，最大劑量爲4000IU；接著爲連續靜脈注射，劑量爲12IU/kg/hr，最高爲1000IU/hr)，和繁複的血液凝結檢測(aPTT，維持在50-70秒)[42]，目前低分子量肝素，因有較穩定的藥物作用，不只可以免去上述步驟，並且臨床上也證實有較佳的預後。最近發表的CLARITY-TIMI 28試驗也發現在ST上升型心肌梗塞病患接受藥物血栓溶解治療時，合併使用低分子量肝素可顯著降低30天內的併發症[43]。

另外如何降低因使用抗血栓凝結治療引起的出血併發症，也是臨床上治療急性冠心症病患的重點。像是fondaparinux(一種合成的pentasaccharide)，或是bivalirudin(一種直接性凝血酵素抑制劑)，在近來發表的臨床試驗上，初步已證實其安全性，而且可降低出血併發症的機率[44-47]。

Statin治療

PROVET IT TIMI 22試驗是使用statin治療急性冠心症病患最重要的指標[48]，研究發現在接受經皮冠心血管治療之後，急性期14天內開始接受高劑量的statin治療，可以將低密度膽固醇降至62 mg/dl，並且顯著地降低2年內的臨床併發症。在最近發表的統合分析中，其分析了包括PROVET IT TIMI 22，共13個試驗，發現在急性冠心症14天內開始使用statin治療，的確會顯著的降低臨床併發症，但這效果要治療4個月後才會顯現，而且可持續2年[49]。

幹細胞治療

自從在動物實驗上發現在心肌梗塞後骨髓幹細胞可以分化成心肌細胞進而改善左心室功能[50]，雖然其中確實的機轉尚未被釐清，但已經有許多臨床試驗想來確定是否同樣的效應也可使心肌梗塞的人類病患產生心肌細胞再生，避免產生左心室再塑，最後達到降低心衰竭及死亡率的目的。目前利用幹細胞治療急性心肌梗塞的方式可分成兩種：一是利用直接抽取骨髓幹細胞或利用顆粒球蛋白生長刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)注射後從周邊血液分離出骨髓的幹細胞，再將幹細胞經由心導管灌注入產生心肌梗塞相關之冠狀動脈內或經由特殊導管直接注射入心肌中；另一是直接注射顆粒球蛋白生長刺激因子治療，而不將幹細胞從血液中分離出來，相對於前者的好處就是較非侵入性治療而且治療過程較爲簡便，但缺點就是無法準確控制茼陵鼯幹細胞的數量和其他種類幹細胞可能帶來的副作用。

雖然幹細胞治療一直被視爲潛力無窮的治療模式，但到目前爲止，在ST上升型心肌梗塞病患身上，臨床試驗的結果卻不令人振奮。(表二)在以分離幹細胞方式治療的臨床試驗上，4到6個月的追蹤結果似乎不一致。其中只有REPAIR-AMI試驗顯示出，幹細胞治療可以降低12個月內的併發症機率[51]。但在目前追蹤時間最長的BOOST試驗，18個月追蹤報告卻指出幹細胞治療並無顯著地增加左心室射出分率[52]。另一方面，關於直接注射顆粒球蛋白生長刺激因子治療模式，也有類似的結論。在FIRSTLINE-AMI試驗中，直接注射顆粒球蛋白生長刺激因子會增加4個月後及12個月後的左心室射出分率[53]。但近來發表的三個臨床研究(表三)卻無發現直接注射顆粒球蛋白生長刺激因子治療的治療組優於對照組。不過直接注射顆粒球蛋白生長刺激因子的

表二：關於急性心肌梗塞病患接受骨髓幹細胞治療之臨床試驗

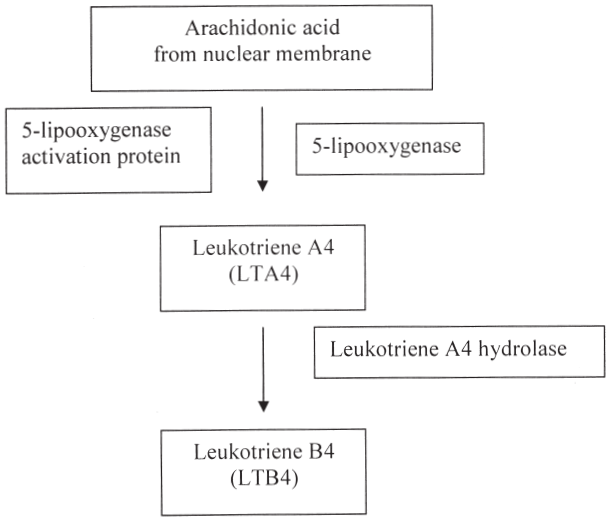
Trial	Setting	Processing and delivery of stem cells	Primary end-point	Results
BOOST[52,56]	60 pts with STEMI receiving primary PCI (30 pts treated with BMCs at mean 4.8 days after PCI)	Intracoronary (IC) infusion into IRA with unfractionated 2.5 x 10^9 BMCs (including 9.5 x 10^6 CD34+ cells)	LVEF by MRI	6mo: increased LVEF in BMC group 18mo: No difference between two groups
REPAIR-AMI[51,57]	199 pts with STEMI receiving primary PCI with BMS (101 pts treated with BMCs at mean 4.3 days after PCI)	IC infusion into IRA with Ficoll-separated 2.4 x 10^8 BMCs (including 3.6x10^6 CD34+/CD45+ & 2.5x10^6 CD34+/CD133+/CD45+ cells)	LVEF by LV angiography	4 mo: LVEF improved in BMC group 12mo: reduced combined end-point of death, recurrent MI, or revascularization in BMC group
ASTAMI[58]	100 pts with STEMI receiving primary PCI with stenting (47 pts treated with BMC at mean 6 days after PCI)	IC infusion into IRA with Ficoll-separated 7x10^7 BMC (including 7x10^5 CD34+ cells)	LVEF by SPECT, echocardiography, & MRI	6mo:no benefits
Jassens et al.[59]	67 pts with STEMI receiving primary PCI (33 pts treated with BMCs at 1 day after PCI)	IC infusion into IRA with Ficoll-separated 3x10^8 BMCs (including 2.8x10^6 CD34+ cells & 2x10^6 CD133+)	LVEF by MRI	4mo: no difference in LVEF; reduced infarct size and improved regional function in BMC group
MAGIC Cell-3-DES[55]	50 pts in AMI arm receiving DES stenting, mean administration day: 4 days	PBSCs collected at the day after G-CSF 10 μg/kg for 3 days; IC infusion at IRA with 1-2x10^9 mononuclear cells	LVEF by MRI	6mo:IC infusion of PBSCs improved LVEF

表三：使用顆粒球蛋白生長刺激因子於急性心肌梗塞病患之臨床試驗

Trial	Setting	Subcutaneous G-CSF use after PCI	Markers for peripheral stem cells	Primary end-point	Results
G-CSF-STEMI[60]	44 pt. with STEMI, receiving PPCI with BMS stenting	10 μg/kg for 5 days	CD34+/CD133+ Cd34+/CD31+ CD34+/c-kit+	Global and regional LV function at 7days and 3 months by MRI	No benefits
STEMMI[61]	78 pt. with STEMI of <12 h receiving primary PCI	10 μg/kg for 6 days	CD45-/CD34- CD45-/CD34-/CXCR4+ CD45-/CD34-/VEGFR2+	LV wall thickening from baseline to 6 months by MRI	No benefits
REVIVAL-2[62]	114 pt. with STEMI of <12 h receiving primary PCI	10 μg/kg for 5 days	CD34+	Infarct size by Tc^{99m} sestamibi from baseline to 4-6 months	No benefits; no improvement in LVEF by MRI

安全性至少在STEMMI[54]和MAGIC Cell-3-DES[55]試驗中證實並不會增加支架放置後再狹窄的機率。

所以，綜合目前的臨床試驗結果，可能要等幹細胞治療的作用機轉，起始治療的時間點，輔助藥物的合併使用，及有效治療的細胞種類等被



圖一：白三烯 A4 及白三烯 B4 之生物合成途徑

釐清後，才可能有突破性的結論，也不致於浪費許多人力及物力，更葬送了這樣有發展潛力的治療模式。

基因體醫學對於急性冠心症預防和個人化醫療的影響

預防急性冠心症的發生應該是所有治療的終極目標。也就是找出高危險群病患並加強控制危險因子的治療，以期降低急性冠心症的發生率。除了一些傳統已知的危險因子，例如：抽煙、高血壓、糖尿病、高血脂等，個人遺傳感受性 (genetic susceptibility) 也越來越受重視。根據目前的研究，急性冠心症並非由單一基因所造成，即屬於多基因的非孟氏遺傳方式。目前利用 genome-wide scanning 方式，已經分析冰島 296 個家族，找到兩個可能的基因。一個是位於 12q22，蛋白質產物爲 leukotriene A4 hydrolase (LTA4)[63]，另一個在 13q12-13，蛋白質產物爲 5-lipooxygenase activation protein (FLAP)[64]。這兩個酵素皆和發炎細胞激素--白三烯 (leukotriene) 的合成有關 (圖一)。利用這兩個基因當作標記，找出 191 位屬於心肌梗塞高危險的病患，給予 FLAP 拮抗劑治療，證實可以降低白三烯 B4 達 26%[65]。目前這項藥物將進行下一步臨床試驗證實是否能夠降低心肌梗塞的機率。 在可預見的將來，會有愈來越多基因相關的分子標記被發掘，也使得個人化醫療更趨於可行。

治療指引之落實

雖然美國心臟協院及美國心臟學會針對急性冠心症的治療指引隨著不斷發表的研究證據持續的更新，但現實臨床上對於病患的照護是否有落差，是個近來備受重視的議題。而 CRUSDAE 研究，就是針對美國境內超過 400 家醫院，從 2001 年起，分析超過 165,000 位非 ST 上升型急性冠心症病患，實際接受醫療照護的狀況。整體而言，對於治療指引的遵從比例平均爲 74% 。以所需開立的藥物而言，低於平均的爲：急性期治療所需的 glycoprotein IIb/IIIa inhibitors ；和出院用藥中的 angiotensin converting enzyme inhibitors 和 clopidogrel[66]。

雖然目前無我國的實際層面執行治療的有關資料，所謂『他山之石，可以攻錯』，除了追求新知之餘，也應戮力於實症醫學的實踐，來提高我國醫療照護品質。

到目前由於急性冠心症的治療的進步，已經大大降低急性期的死亡率。在追求更完善的治療策略同時，也應該考慮如何確實地在臨床上執行所建議的治療處置。此外，在 1970 年第二版 ˇThe Heart˝ 中，Paul Dudley White 提到預防的重要性： ˇthe most advance of all . . . is the emphasis on the prevention of the very diseases which we have prided ourselves to be so clever to diagnose and to treat.˝ 所以，有效預防急性冠心症的發生，應該才是治療的終極目標。

參考文獻

1. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Lancet 1994; 343: 311-22.
2. Smith SC, Jr., Feldman TE, Hirshfeld JW, Jr., et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention-Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). J Am Coll Cardiol 2006; 47: 216-35.
3. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary inter-

vention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. Eur Heart J 2006; 27: 779-88.
4. McNamara RL, Herrin J, Bradley EH, et al. Hospital improvement in time to reperfusion in patients with acute myocardial infarction, 1999 to 2002. J Am Coll Cardiol. 2006; 47: 45-51.
5. De Luca G, Ernst N, Zijlstra F, et al. Preprocedural TIMI flow and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1363-7.
6. Thiele H, Scholz M, Engelmann L, et al. ST-segment recovery and prognosis in patients with ST-elevation myocardial infarction reperfused by prehospital combination fibrinolysis, prehospital initiated facilitated percutaneous coronary intervention, or primary percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2006; 98: 1132-9.
7. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. Lancet 2006; 367: 569-78.
8. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. Lancet 2006; 367: 579-88.
9. Le May MR, Wells GA, Labinaz M, et al. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study). J Am Coll Cardiol 2005; 46: 417-24.
10. Henriques JP, Zijlstra F, Ottervanger JP, et al. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction. Eur Heart J 2002; 23: 1112-7.
11. Ali A, Cox D, Dib N, et al. Rheolytic thrombectomy with percutaneous coronary intervention for infarct size reduction in acute myocardial infarction: 30-day results from a multicenter randomized study. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 244-52.
12. Kaltoft A, Bottcher M, Nielsen SS, et al. Routine thrombectomy in percutaneous coronary intervention for acute ST-segment-elevation myocardial infarction: a randomized, controlled trial. Circulation 2006; 114: 40-7.
13. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, et al. Adjunctive mechanical devices to prevent distal embolization in patients undergoing mechanical revascularization for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. Am Heart J 2007; 153: 343-53.
14. Kunadian B, Dunning J, Vijayalakshmi K, et al. Meta-analysis of randomized trials comparing anti-embolic devices with standard PCI for improving myocardial reperfusion in patients with acute myocardial infarction. Catheter Cardiovasc Interv 2007; 69: 488-96.
15. Burzotta F, Trani C, Romagnoli E, et al. Manual thrombus-aspiration improves myocardial reperfusion: the randomized evaluation of the effect of mechanical reduction of distal embolization by thrombus-aspiration in primary and rescue angioplasty (REMEDIA) trial. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 371-6.
16. Lefevre T, Garcia E, Reimers B, et al. X-sizer for thrombectomy in acute myocardial infarction improves ST-segment resolution: results of the X-sizer in AMI for negligible embolization and optimal ST resolution (X AMINE ST) trial. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 246-52.
17. Stone GW, Webb J, Cox DA, et al. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 293: 1063-72.
18. Gick M, Jander N, Bestehorn HP, et al. Randomized evaluation of the effects of filter-based distal protection on myocardial perfusion and infarct size after primary percutaneous catheter intervention in myocardial infarction with and without ST-segment elevation. Circulation 2005; 112: 1462-9.
19. Silva-Orrego P, Colombo P, Bigi R, et al. Thrombus aspiration before primary angioplasty improves myocardial reperfusion in acute myocardial infarction: the DEAR-MI (Dethrombosis to Enhance Acute Reperfusion in Myocardial Infarction) study. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1552-9.
20. Laarman GJ, Suttorp MJ, Dirksen MT, et al. Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. N Engl J Med 2006; 355: 1105-13.
21. Spaulding C, Henry P, Teiger E, et al. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2006; 355: 1093-104.
22. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1366-74.
23. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. N Engl J Med 2005; 353: 1095-104.
24. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, et al. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1319-25.
25. Hoenig MR, Doust JA, Aroney CN, et al. Early invasive versus conservative strategies for unstable angina & non-ST-elevation myocardial infarction in the stent era. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3: CD004815.
26. Shantsila E, Watson T, Lip GY. Aspirin resistance: what, why and when? Thromb Res 2007; 119: 551-4.
27. Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 27-33.
28. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. High post-treatment platelet reactivity identified low-responders to dual antiplatelet therapy at increased risk of recurrent cardiovascular events after stent-

ing for acute coronary syndrome. J Thromb Haemost 2006; 4: 542-9.
29. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med 2005; 352: 1179-89.
30. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 931-8.
31. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Benefit of a 600-mg loading dose of clopidogrel on platelet reactivity and clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing coronary stenting. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1339-45.
32. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. JAMA 2005; 294: 1224-32.
33. Verheugt FW, Montalescot G, Sabatine MS, et al. Prehospital fibrinolysis with dual antiplatelet therapy in ST-elevation acute myocardial infarction: a substudy of the randomized double blind CLARITY-TIMI 28 trial. J Thromb Thrombolysis 2007; 23: 173-9.
34. Smith SC, Jr., Feldman TE, Hirshfeld JW, Jr., et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). Circulation 2006; 113: 156-75.
35. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). Circulation 2000; 102: 1193-209.
36. Bolognese L, Falsini G, Liistro F, et al. Randomized comparison of upstream tirofiban versus downstream high bolus dose tirofiban or abciximab on tissue-level perfusion and troponin release in high-risk acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary interventions: the EVEREST trial. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 522-8.
37. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, et al. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY Timing trial. JAMA 2007; 297: 591-602.
38. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. JAMA 2006; 295: 1531-8.
39. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. N Engl J Med 2001; 344: 1895-903.
40. Three-year duration of benefit from abciximab in patients receiving stents for acute myocardial infarction in the randomized double-blind ADMIRAL study. Eur Heart J 2005; 26: 2520-3.
41. Gibson CM, Kirtane AJ, Murphy SA, et al. Early initiation of eptifibatide in the emergency department before primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: results of the Time to Integrilin Therapy in Acute Myocardial Infarction (TITAN)-TIMI 34 trial. Am Heart J 2006; 152: 668-75.
42. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). J Am Coll Cardiol 2004; 44: E1-E211.
43. Sabatine MS, Morrow DA, Montalescot G, et al. Angiographic and clinical outcomes in patients receiving low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics in the CLARITY-TIMI 28 Trial. Circulation 2005; 112: 3846-54.
44. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2006; 355: 2203-16.
45. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2006; 354: 1464-76.
46. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. JAMA 2006; 295: 1519-30.
47. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. JAMA 2003; 289: 853-63.
48. Rouleau J. Improved outcome after acute coronary syndromes with an intensive versus standard lipid-lowering regimen: results from the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) trial. Am J Med 2005; 118 (Suppl 12A): 28-35.
49. Hulten E, Jackson JL, Douglas K, et al. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2006; 166: 1814-21.
50. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. Nature 2001; 410: 701-5.

51. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, et al. Improved clinical outcome after intracoronary administration of bone-marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction: final 1-year results of the REPAIR-AMI trial. Eur Heart J 2006; 27: 2775-83.
52. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial. Circulation 2006; 113: 1287-94.
53. Ince H, Petzsch M, Kleine HD, et al. Prevention of left ventricular remodeling with granulocyte colony-stimulating factor after acute myocardial infarction: final 1-year results of the Front-Integrated Revascularization and Stem Cell Liberation in Evolving Acute Myocardial Infarction by Granulocyte Colony-Stimulating Factor (FIRSTLINE-AMI) Trial. Circulation 2005; 112: I73-80.
54. Jorgensen E, Ripa RS, Helqvist S, et al. In-stent neo-intimal hyperplasia after stem cell mobilization by granulocyte-colony stimulating factor Preliminary intracoronary ultrasound results from a double-blind randomized placebo-controlled study of patients treated with percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (STEMMI Trial). Int J Cardiol 2006; 111: 174-7.
55. Kang HJ, Lee HY, Na SH, et al. Differential effect of intracoronary infusion of mobilized peripheral blood stem cells by granulocyte colony-stimulating factor on left ventricular function and remodeling in patients with acute myocardial infarction versus old myocardial infarction: the MAGIC Cell-3-DES randomized, controlled trial. Circulation 2006; 114: I145-51.
56. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. Lancet 2004; 364: 141-8.
57. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2006; 355: 1210-21.
58. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2006; 355: 1199-209.
59. Janssens S, Dubois C, Bogaert J, et al. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2006; 367: 113-21.
60. Engelmann MG, Theiss HD, Hennig-Theiss C, et al. Autologous bone marrow stem cell mobilization induced by granulocyte colony-stimulating factor after subacute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing late revascularization: final results from the G-CSF-STEMI (Granulocyte Colony-Stimulating Factor ST-Segment Elevation Myocardial Infarction) trial. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1712-21.
61. Ripa RS, Jorgensen E, Wang Y, et al. Stem cell mobilization induced by subcutaneous granulocyte-colony stimulating factor to improve cardiac regeneration after acute ST-elevation myocardial infarction: result of the double-blind, randomized, placebo-controlled stem cells in myocardial infarction (STEMMI) trial. Circulation 2006; 113: 1983-92.
62. Zohlnhofer D, Ott I, Mehilli J, et al. Stem cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor in patients with acute myocardial infarction: a randomized controlled trial. JAMA 2006; 295: 1003-10.
63. Helgadottir A, Manolescu A, Helgason A, et al. A variant of the gene encoding leukotriene A4 hydrolase confers ethnicity-specific risk of myocardial infarction. Nat Genet 2006; 38: 68-74.
64. Helgadottir A, Manolescu A, Thorleifsson G, et al. The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke. Nat Genet 2004; 36: 233-9.
65. Hakonarson H, Thorvaldsson S, Helgadottir A, et al. Effects of a 5-lipoxygenase-activating protein inhibitor on biomarkers associated with risk of myocardial infarction: a randomized trial. JAMA 2005; 293: 2245-56.
66. Tricoci P, Peterson ED, Roe MT. Patterns of guideline adherence and care delivery for patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction (from the CRUSADE Quality Improvement Initiative). Am J Cardiol 2006; 98: 30Q-35Q.

Advances in the Therapy of Acute Coronary Syndrome

Hung-Ju Lin, and Ming-Fong Chen

Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

Acute coronary syndrome consists of two categories: ST-elevation myocardial infarction (STEMI) and non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTE ACS). Recent results of clinical trials relating to STEMI were focused at how to shorten myocardial ischemic time, and how to reduce the distal embolization resulting from primary percutaneous intervention (PCI). As to the former, ASSENT-4 PCI trial did not find facilitated PCI improved the clinical outcomes. As to the later, clinical trials about routine use of thrombectomy or distal protection devices did not have consistent results, and even some of them revealed the association with the routine use of the devices and the outcome of increased infarct area. Besides, whether early invasive strategy is better than selective invasive strategy in patients with NSTE ACS was not confirmed in the 1-year follow-up of ICTUS trial. The long-term result might be essential to the final conclusion. Up to date, clinical evidence on the stem cell-based therapy in STEMI treatment did not show the consistent and robust improvement of left ventricular ejection fraction or other clinical outcomes, no matter with infusion route of bone marrow cells or with subcutaneous injection of granulocyte-colony stimulating factor. More knowledge of mechanism of stem cell-based therapy may be needed to make a significant progress. In addition to exhaustive efforts to put the advances in therapy for acute coronary syndrome into clinical practice, utilizing the advances in genomic medicine might be a critical step to achieve the ultimate treatment goal-modifying environmental and genetic risks to avoid irreversible myocardial damage.
(J Intern Med Taiwan 2008; 19: 91- 102)