

# 穩定缺血性心臟病初始保守或介入性管理策略： 我們準備從 ISCHEMIA 試驗學習到甚麼

陳朝欽 雷孟桓

羅東博愛醫院 心臟內科

## 摘 要

缺血性心臟病是全世界的主要死亡和致殘原因。所有患有穩定缺血性心臟病 (SIHD) 的患者都應接受最佳藥物治療，藉以減少動脈粥狀硬化的進展並防止冠狀動脈血栓。除了藥物治療外，血管重建適用於症狀加劇或難以控制的患者。自 COURAGE 試驗發表以來，許多具有里程碑意義的隨機臨床試驗未能顯示經皮冠狀動脈介入治療有減少 SIHD 死亡和心肌梗塞方面的好處。儘管療效不確定，許多醫師卻繼續為 SIHD 患者進行此類介入治療。於此同時，「缺血減少範式」是管理 SIHD 的核心原則，雖然這種取向得到了臨床準則的認可，但幾乎沒有確鑿證據表明這種策略能改善結局。然而，這些試驗只包括那些隨機分派前已獲知冠狀動脈解剖的參與者，並且未招募足夠數量的重大缺血。此外，隨著藥物治療和血管重建技術的改進，顯然有必要對處於較高 (缺血和解剖負擔) 風險的 SIHD 患者進行新的試驗。ISCHEMIA 試驗旨在比較壓力負荷測試下中度或重度缺血的 SIHD 患者的初始介入性或保守治療 (單獨最佳藥物治療) 策略。試驗設計是在患者作心導管前進行隨機分派，並招募缺血負擔較高的患者以及使用當代血管重建和藥物治療，來克服先前試驗的局限性。經過 3.2 年的追蹤後，兩組主要結局沒有顯著差異，而介入策略組在生活品質、心絞痛緩解和較低自發性心肌梗塞發病率方面有較好的結果。雖然 ISCHEMIA 試驗的結果驗證了吾等一直提倡的更為保守管理策略 -- 人們需要認知此研究的內在局限性和其他發人深省的見地。這項試驗為心血管醫師提供了許多深入反思的迫切需要。

**關鍵詞：**穩定缺血性心臟病 (Stable ischemic heart disease)  
比較藥物和介入方法療效的國際性研究 (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches, ISCHEMIA)  
心肌血管重建 (Myocardial revascularization)  
經皮冠狀動脈介入治療 (Percutaneous coronary intervention)  
最佳藥物治療 (Optimal medical therapy)

## 前言

穩定缺血性心臟病 (stable ischemic heart disease, SIHD) 是指心絞痛發作的程度、頻率、性質及誘發因素在數週內無顯著變化的穩定狀態。SIHD 的管理包含改善結局 (outcome) 和症狀的雙重目標，這些目標可以結合改變生活方式、藥物和血管重建來實現。臨床證據支持積極控制危險因子，並使用最佳藥物治療和優化生活方式來抑制動脈粥狀硬化的進展，並減少重大心血管事件，是處理 SIHD 患者的基石。當心絞痛症狀無法控制時，施行心導管和「血管重建」revascularization 是合理的處置<sup>1,2</sup>。然而在臨床實務中許多醫師仍然將常規心導管和血管重建，作為治療 SIHD 的優先選擇，儘管至今未能證明聯合介入策略比初始最佳藥物治療，更能有效減少死亡和心肌梗塞 (myocardial infarction, MI)<sup>3</sup>，也引起部分醫師撻伐現今在 SIHD 病患，過於浮濫施行經皮下冠狀動脈介入治療 percutaneous coronary intervention (PCI) 的亂象。臨床醫師存在那麼大歧異，顯示以前試驗所呈現的證據，未能充分和適當地探討這個問題。其癥結在於這些試驗都是預先知曉冠狀動脈狹窄細節後才決定的，可能導致選擇性偏倚，而先排除可能從血管重建獲益的高風險族群<sup>4</sup>。另一方面，長久以來一些研究表明缺血可識別死亡和 MI 風險增加的患者，並且此類患者經由血管重建可改善預後，這種「缺血減少範式」ischemia reduction paradigm 的概念獲得認同，並成為 SIHD 管理的核心原則。雖然得到了臨床準則的認可，但幾乎沒有確鑿證據表明，這種策略可以改善結局或符合成本效益<sup>5,6</sup>。ISCHEMIA 是心臟病學中最重要的試驗之一，它所探討的便是上述治療 SIHD 患者最具爭議性的問題，針對存在中重度心肌缺血的 SIHD 患者，是否應該先啟動血管重建治療，還是在最佳藥物治療失效後才接受血管重建治療。

## 穩定缺血性心臟病的定義與診治

冠狀動脈疾病 (冠心病 coronary artery disease, CAD) 是全世界死亡和殘疾的主要原

因，其發病機制是動脈粥狀硬化斑塊造成冠狀動脈狹窄，心絞痛 (angina) 是其最常見的臨床表現。心絞痛是由於冠狀動脈所支配的心肌缺血 (myocardial ischemia)，使血流不足以滿足心肌代謝需求引起的。除了血管狹窄也包括血管痙攣 (spasm) 和小血管疾病 (microvascular disease) 等病理機轉，因此廣義地也可稱為缺血性心臟病 ischemic heart disease<sup>7</sup>。CAD 可以處於長期穩定狀態，也可以在任何時間變得不穩定，使斑塊破裂或侵蝕而引起急性血栓形成的急性冠心症 (acute coronary syndrome, ACS)。反之，「穩定缺血性心臟病」stable ischemic heart disease (SIHD) 是指心絞痛發作的程度、頻率、性質及誘發因素在數週內無顯著變化。然而這個概念具有誤導性，原因是長期心血管事件風險持續存在和部分病患潛在多種多樣的高度風險特徵，只是目前尚未發病。其次 CAD 通常是進展性的，即使沒有明顯的臨床症狀，病變也可能很嚴重。因此 CAD 病程是動態的，為了更好地管理，2019 年歐洲心臟學會準則摒棄了 SIHD 名稱，而提出「慢性冠心症」chronic coronary syndrome 的概念 (相對於急性冠心症)<sup>2</sup>，即排除 ACS 後的其他臨床表現。有鑑於當前的重要試驗都以 SIHD 為題要，本文仍維持 SIHD 命名。(本文對穩定型心絞痛、穩定型冠狀動脈疾病、穩定型缺血性心臟病、慢性冠心症、保守治療、準則指導性醫療 Guideline Directed Medical Therapy (GDMT)、最佳藥物治療等術語，不作嚴格區分。)

傳統診斷冠心病的步驟首先需要進行病史詢問，危險因子的評估，配合臨床症狀及心電圖檢查，視患病概率由醫師決定是否需要接受進一步的檢查。檢查可分為兩大類別，一類是「功能性檢查」，一般是利用非侵入性工具，以壓力 (藥物或運動) 負荷測試「心肌是否缺血」，包括運動心電圖 (exercise electrocardiogram)、核子醫學心肌灌注造影 (myocardial perfusion imaging)、壓力負荷心臟超音波 (stress echocardiography) 等檢查。另一類是「解剖性影像檢查」，常用的有心臟核磁共振掃描 cardiac magnetic resonance 和冠狀動脈電腦斷

層造影 cardiac computed tomographic angiography (CCTA)，直接從血管腔內和斑塊影像來診斷病人是否有冠心病及其嚴重程度<sup>7</sup>。在最新歐美的準則中，都把功能性缺血檢查列為重要的風險分級手段，並以此作為侵入性冠狀動脈攝影 invasive coronary angiography (ICA) 的「守門員」，減少不必要的心導管檢查<sup>1,2</sup>。

根據美國心臟病學院 / 美國心臟協會 (ACC/AHA) 2012 年準則<sup>1</sup>，SIHD 治療的目標是減少過早死亡、防止其併發症 (MI 或心臟衰竭)，消除缺血症狀並保持或恢復患者的活動功能和生活品質。另外有一被人忽略的重點是盡量減少醫療費用，特別是減少可以避免的不良反應。針對上述原則，治療 SIHD 的可用治療方案大致分為「最佳藥物治療」Optimal medical therapy (OMT) 和「血管重建」。在目前的 OMT 時代，用於次級預防的藥物至少包括 aspirin, statin 類藥物以及  $\beta$  受體阻斷劑作為治療的基礎，而在左心室收縮功能下降或糖尿病患者中使用 ACE 抑制劑或血管張力素受體阻斷劑 ARB。這些藥物大致上被視為「疾病修正性」“disease-modifying” (即隨機對照試驗已顯示這些藥物可減少死亡或 MI)，而其他藥物，如鈣離子拮抗劑、長效硝酸鹽類以及 ranolazine 等抗心絞痛藥物，在多數情況下是用於症狀控制或減少心肌缺血<sup>7</sup>(表一)。血管重建是利用冠狀動脈繞道手術 coronary artery bypass grafting (CABG) 或者 PCI，讓冠狀動脈狹窄而缺血的心肌能重新得到

表一：穩定缺血性心臟病管理的雙重目標與方法

降低缺血性事件風險	治療症狀
目的—減少心血管事件再發和 / 或死亡率	目的—改善症狀 / 提高運動耐受性和機能
控制危險因子並達標	抗心絞痛治療
• Smoking (cessation)	• $\beta$ -blockers
• Hyperlipidemia (LDL <70mg/dL)	• nitrates
• Hypertension (BP <130/80mmHg)	• calcium antagonists
• Diabetes (HbA1c <7)	• ranolazine
• Diet/exercise/life style	血管重建
優化藥物治療	• PCI 或 CABG
• aspirin	
• clopidogrel (post ACS/stent)	
• ACEi/ARB	
• $\beta$ -blockers	
• statin	

足夠的血流供應。雖然 PCI 徹底改變了 ACS 的治療方式，但它們在 SIHD 中的療效卻不太明確，在當今醫學背景下始終圍繞著兩個重要議題需要探討：一是 PCI 能否降低 SIHD 病患的主要不良事件 (MI 和死亡率)？其二是偵測缺血可以指導血管重建嗎？

### 一、PCI 是否能降低 SIHD 病患的主要不良事件？

退伍軍人事務 ACME 研究是第一個在單支血管疾病，比較經皮下冠狀動脈血管成形術 (PTCA) 和內科治療的隨機對照試驗，後來的 RITA-2 研究是比較多支血管疾病，兩者結果都表明 PTCA 不能改善死亡或 MI，但可改善心絞痛和運動耐力。進入裸支架時代後 MASS-II 研究也得到類似結果<sup>8</sup>。當時受到 PCI 能夠改善 ACS 病患死亡或 MI 的鼓舞，促使指標性 COURAGE 試驗應運而生<sup>9</sup>。然而 COURAGE 試驗的結果震驚了介入心臟病學界，反對者認為試驗中的受試者是經篩選後的低風險族群，所用的不是現在先進的塗藥支架，其所費力的 OMT 標竿在現實臨床實踐很難達成。隨後的 BARI 2D 和 FAME-2 試驗也有一致的結果，PCI 在已接受 OMT 治療的患者中沒有改善死亡率和 MI 的效果，證明 SIHD 患者可以通過 OMT 得到有效治療<sup>8</sup>(表二)。此外，臨床醫師普遍認為 PCI 在心絞痛緩解和提高生活品質方面優於 OMT，這是在 SIHD 患者進行 PCI 的主要理由。然而 2017 年的 ORBITA 試驗 (PCI 史上第一次假手術 sham procedure) 的結果，對 PCI 在增加運動耐力和緩解心絞痛提出質疑<sup>10</sup>，提示打開狹窄血管和改善症狀的關係或許並非像人們所希望的那樣簡單。

### 二、缺血可以指導血管重建嗎？

由於 SIHD 患者心絞痛的嚴重程度與缺血但存活的心肌量有關，後者如通過壓力負荷測試證實，進而實施 PCI 可望消弭誘發的缺血並緩解心絞痛，根據患者是否有缺血表現來作 PCI 是合理的想法。以前的觀察性資料表明，缺血程度與隨後死亡或 MI 之間存在密切關係，而

表二：近 30 年來有關在 SIHD 病患比較 PCI 和單獨內科藥物的大型臨床隨機對照試驗 (參考修改自<sup>8)</sup>)

年代	試驗	介入方式	研究族群	結果
1992	退伍軍人事務 ACME	PTCA	單支血管疾病	第一個比較 PTCA 和內科治療的隨機對照試驗，PTCA 不能改善死亡或 MI，儘管它改善了心絞痛
1997	RITA-2	PTCA	≥ 2 支血管疾病 53% ≥ 第 2 級心絞痛	5 年後在 PTCA 組死亡或 MI 有增加趨勢，儘管它改善了心絞痛
2004	MASS-II	BMS vs CABG	多支血管疾病 90% LAD 近端病灶	3 種治療策略均不能改善死亡率 PCI 不能改善 MI CABG vs MT 藥物治療心絞痛改善
2007	COURAGE	BMS	壓力負荷測試陽性或 ≥ 70% 狹窄	PCI 不能預防死亡或 MI，儘管它改善了心絞痛
2009	BARI-2D 2 型糖尿病人	BMS	≥ 50% 狹窄 + 壓力負荷測試陽性 或 ≥ 70% 狹窄 + 典型心絞痛	PCI 不能預防死亡或 MI，儘管它改善了心絞痛
2012	FAME-2	DES+FFR	88% 有症狀 單支到多支血管疾病 FFR < 0.80	PCI 不能改善死亡或 MI，儘管它改善了心絞痛以及減少緊急血管重建
2018	ORBITA	DES	單支血管疾病 ≥ 70% 狹窄	PCI 不能改善心絞痛與運動耐力
2020	ISCHEMIA	DES+FFR or CABG	壓力負荷測試中重度缺血無左主 幹病變	PCI 不能減少死亡或 MI，儘管它改善了心絞痛與生活品質

CABG：冠狀動脈繞道手術；PCI：皮下冠狀動脈介入治療；PTCA：經皮下冠狀動脈血管成形術；BMS：裸支架；DES：塗藥支架；FFR：血流儲備分數。

血管重建的潛在獲益取決於缺血範圍和嚴重程度。Hachamovitch 對 13,969 名患者進行的調查顯示，核子醫學心肌灌注造影 ≥ 10% 缺血的患者，早期血管重建能改善晚期存活率<sup>11</sup>。多年來這項結果獲得多方文獻引證與認同，於是近 20 年來的研究導向便致力於利用各種工具辨識心肌缺血，來確定誰將受益於血管重建。目前歐美準則都支持在 SIHD 缺血指導血管重建治療的策略，雖然缺乏確鑿證據表明這種策略可以改善結果或符合成本效益。當前診治 SIHD 的模式便是基於這樣的假設，我們可以利用近期的指標性試驗來重新審視這些假設是否為真<sup>12</sup>。首先從 COURAGE 試驗核醫次研究並未證實這些發現，其一是 PCI 與單獨進行藥物治療相比，更大比例 (33 vs. 19%, P = 0.0004) 使缺血心肌減 5%，而追蹤缺血心肌減 5% 的病人事件發生率較低，但在調整基線變數後差異不再顯著，作者承認應視為由觀察驅動的假設 hypothesis generation，然而卻被學界普遍誤解有減少臨床事件的效益。另一個 COURAGE 次研

究便表明在 OMT 下缺血的程度與臨床事件 (死亡、MI) 無關，即便是中重度缺血。相似的結果也顯示在 BARI-2D 核醫次研究，與臨床事件的相關性出現在結疤心肌而非缺血心肌。最後是 STICH 次研究報告了 399 名患者壓力負荷缺血與隨後的心血管死亡率沒有關連。因此，四個重要試驗的核醫次研究均未能支援現有的教條——「缺血降低範式」。即使如此缺血指導血管重建的治療策略始終面臨不確定性，學界稱之為「社群均勢」community equipoise，雙方各持證據，僵持不下<sup>6</sup>。

### 理解 ISCHEMIA 試驗：Making sense of ISCHEMIA trial

ISCHEMIA 試驗無疑是近 10 年來最重要的研究之一，因為它所要探討的是臨床總體戰略“一個臨床心臟病學中最具爭議性的問題”：心臟病專家對有症狀的 SIHD 患者，是否應該在最佳藥物治療下讓他們先接受血管重建，還是先啟動最佳藥物治療，再追蹤症狀是否改善。

一、ISCHEMIA 試驗的合理性<sup>4</sup>

在沒有證據表明介入性策略優於保守策略的情況下，不少心臟科醫師依然施行常規 PCI 來治療 SIHD 患者，此與目前既有的證據存在相當大的差異，顯示以前的試驗未能充分和適當地探討了這個問題。歸根究底，以前所有試驗的參與者隨機分派前都先接受了心導管檢查，在瞭解了冠狀動脈解剖學後排除了高風險患者，因為一旦作了心導管，臨場 (ad hoc) 的 PCI 很可能隨之而來，這會事先影響到介入治療的決策，從而導致選擇性偏誤。此外 COURAGE 試驗允許收錄心絞痛和 ≥ 70% 狹窄的患者，無需任何壓力測試要求，近 60% 的患者在壓力測試中輕度缺血或沒有缺血。可以推測，假使 COURAGE 試驗能招募更嚴重缺血的參與者，可能導致不同的結果。所以許多學者仍對大區域缺血實施血管重建來提高存活率，抱持高度期待<sup>4</sup>。尤其在當前 OMT 時代，包括生活方式調適和積極、多面向的次級預防，是否在 SIHD 患者還可以確定一個高風險族群，使得常規血管重建可以改善死亡或 MI，ISCHEMIA 試驗結果有望填補這一研究缺口。

二、ISCHEMIA 試驗的目的和研究設計<sup>4</sup>：

目的：對壓力負荷測試確定至少是中度缺血的 SIHD 患者，血管重建加最佳藥物治療是否能減少心血管死亡或非致命性 MI。

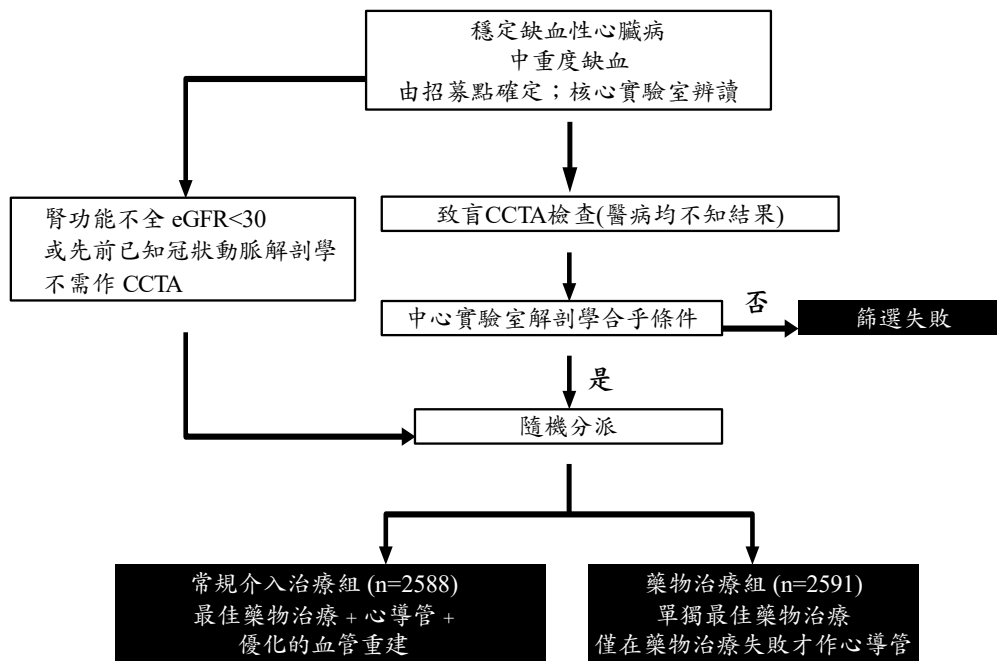
研究設計：研究來自 37 個國家的 320 個中心，共計收錄 5179 例患者，隨機分派為常規介入治療組 (n=2588 以下簡稱介入組) 和保守藥物治療組 (n=2591 以下簡稱保守組)。在介入組，受試者在 ICA 後施行 PCI 或 CABG；在保守組，受試者僅在藥物治療失敗才進行 ICA。平均追蹤時間為 3.2 年 (圖一)。

ISCHEMIA 研究設計的亮點：試著避免先前研究設計限制，ISCHEMIA 試驗設計超越以往研究的優勢在於：

(一) 患者在作心導管前隨機分派，沒有排除解剖學上高風險患者，可消除介入治療的選擇性偏誤。

(二) 招募至少中度缺血的高風險人群 (排除低風險病人)，從預後文獻和外部患者資料庫驗證，定義中度缺血對比的重大冠心事件發生率每年為 5%。

(三) CCTA 篩查是一個巧妙的步驟，因為不僅可以排除左主幹 (left main) 疾病 (N=434 占



圖一：ISCHEMIA 研究的設計流程<sup>4</sup>。

篩檢 8518 人的 5.1%)，還可以識別沒有阻塞的患者 (N=1218 占 14.3%)。由此確保 ISCHEMIA 試驗受試者至少中度心肌缺血，都有明顯狹窄病灶，但沒有左主幹疾病，而不清楚解剖細節<sup>4</sup>。

(四) 所有患者均接受符合現今醫療背景的 GDMT，積極控制膽固醇和血壓，也給他們一些相當強度的抗心絞痛治療，非常努力地提高患者的依從性，沒有配合的病人甚至排除在試驗外。在此之前的多數試驗我們不一定看到，在臨床實踐我們也不是那麼積極。

(五) 在介入組中，使用當代先進的塗藥支架，推薦血流儲備分數 (fractional flow reserve, FFR) 用於評估所有狹窄 <80% 的病變，除非該心肌區域已經存在非侵入性缺血的證據；並規定如何運用 FFR 作為「完全血管重建」complete revascularization 的守則，包括必要時的混合術式 hybrid procedures。在 CABG 要求現代化的手術方法，同時選擇高容量低死亡率的中心，並整合心臟團隊來實現功能性 (而非解剖) 完全血管重建。

(六) 另一個關鍵優勢是嚴格處理資料、使用獨立核心實驗室，並具備監督審判指導委員會的審判程序。

(七) 試驗由美國國家心、肺和血液研究所資助，研究人員沒有明顯的利益衝突。

(八) 招募足量的受試者，具有足夠的統計效力來回答主要的研究問題。

### 三、收錄和排除標準<sup>4</sup>

(一) 收錄標準：年齡大於 20 歲，非侵入性負荷試驗中度至重度缺血的患者：核子醫學心肌灌注造影  $\geq 10\%$  缺血；壓力負荷心臟超音波  $\geq 3/16$  個缺血節段；壓力心臟核磁共振掃描  $\geq 12\%$  缺血和 / 或  $\geq 3$  個缺血節段；運動負荷時踏板運動測試  $<7$  METs， $\geq 1.5$  mm ST 段低下  $\geq 2$  個導極，或單導極 ST 段低下  $\geq 2$  mm，同時必須伴有心絞痛。

(二) 排除標準：左主幹狹窄  $\geq 50\%$  (通過 CCTA 檢查)；左心室射血分數  $<35\%$ ；心力衰竭 III ~ IV 級；基線時不可耐受的心絞痛；過去 2

個月發生 ACS；一年內作過 PCI 或 CABG；晚期慢性腎臟疾病 (腎小球濾過率  $<30$  ml/min) 收錄在 ISCHEMIA-CKD 試驗。

(三) 主要複合終點：心血管死亡、非致命性 MI、心臟驟停後心肺復甦、不穩定性心絞痛或心臟衰竭住院。

(四) 重要次級終點：心血管死亡、非致命性 MI。

### 四、ISCHEMIA 參與者的基線特徵和風險概況<sup>13</sup>

(一) 研究共計納入 5179 例患者 (平均年齡 64 歲，女性占比 23%)，41% 的人有糖尿病，高血壓 73%，MI 病史 19%。

(二) 87% 的患者患有中度或重度缺血；75% 的患者以壓力影像作為合格測試標準。

(三) 79.0% 的患者患有多支血管疾病，86.8% 涉及左前降支 (LAD) 的狹窄，包括 47% 的 LAD 近端病變。

(四) 心絞痛發作頻率：在基線時未報告心絞痛症狀有 34%；每月發作占 44%；每天 / 每周發作占 22%；總計 90% 曾有心絞痛病史。

(五) 介入組 96% 的患者接受了 ICA，其中 21% 病人沒有血管重建，主要是因為血管狹窄不顯著。接受血管重建中 PCI 占 74%，其餘為 CABG，介入性手術總數達 5337 次。而 3.2 年間保守組患者中有 26% 作了 ICA，23% 病人交叉到血管重建治療，介入性手術總數計 1506 次。細查保守組在沒有發生主要終點之前，有 19% 作了 ICA，15% 病人接受血管重建 (未符合研究規程 protocol)。

(六) 兩組基線危險因子控制和藥物使用相似，治療前後 LDL 膽固醇分別為 83 和 65mg/dL ( $<70$ mg/dL 達標率 59%)，77% 收縮壓  $<140$  mmHg，97% 給予 aspirin 類藥物，90% 未吸菸。受試者中所有參數達標率為 41%。

### 五、ISCHEMIA 研究結果<sup>14</sup>

(一) 主要複合終點事件：介入組有 318 例 (13.3%)，保守組 352 例 (15.5%) (校正風險比 aHR = 0.93；95%CI：0.80-1.08；p=0.34)。4 年的主要終點事件顯示，保守組在前兩年的事

件發生率較低，而介入組後 2 年發生的事件較少，兩個期間的絕對差異大致相似，使得最終結果相同 (圖二)。

(二) 重要次要終點結果：心血管死亡或 MI，介入組有 11.7%，保守組為 13.9% (P=0.21)；全因死亡，介入組有 6.4%，而保守組為 6.5% (P=0.67)。

(三) ISCHEMIA 試驗心絞痛和生活品質評估報告<sup>15</sup>

ISCHEMIA 的研究者通過西雅圖心絞痛問卷 Seattle Angina Questionnaire (SAQ)，報告對心絞痛相關症狀和生活品質的評估。主要生活品質終點為 SAQ 總分 (summary score, SS)，次要終點包括 SAQ 的心絞痛頻率 (AF, Angina Frequency score) 和生活品質 (quality of life, QoL) 評分。最終，共 4617 例患者 (89%) 完成了基線 QoL 評估，基線 SAQ SS、AF 和 QoL 評分分別為 74±19 分、81±20 分和 62±26 分。研究顯示，主要結局 SAQ 總分在 3 個月時、1 年和 3 年時，介入組比保守組分別增加 4.1、4.2 及 2.9 分。此效益更傾向於每日 / 每週心絞痛或每月至少 1 次心絞痛的患者 (占整體 65%)，在第 3 個月和第 36 月與無心絞痛 SAQ 總分的改善分別為 8.5 對比 0.1 分；5.3 對比 1.2 分。介入組可明

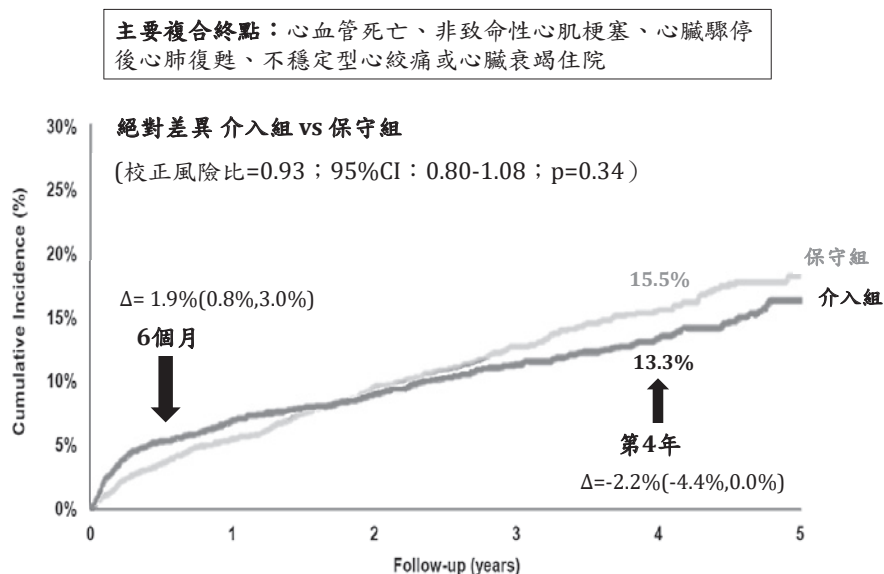
顯緩解心絞痛，有心絞痛患者在 1 年時，50% 的介入組患者無心絞痛，而保守組只有 20%，發作頻率明顯減少。

(四) 治療效應的異質性分析<sup>14</sup>：在預設的 5 個變項包括糖尿病、3 個月內有無新發或頻發心絞痛、基線缺血程度或缺血有無符合納入標準、CAD 嚴重度 (單支、雙支或多支) 或有無涉及 LAD 近端、基線是否已接受 GDMT，都未顯示不同的治療效應。

## 六、其他關鍵發現

(一) 保守和介入治療的早晚期 MI 風險趨勢剛好相反

圍術期 (peri-procedural) MI (介入組 / 保守組) 風險比為 2.98 (95%CI : 1.87~4.74)；自發性 MI 風險比為 0.67 (95%CI : 0.53~0.83)；介入組 6 個月時的圍術期 MI 增加，但 4 年時自發性 MI 減少。ISCHEMIA 試驗 MI 的主要和次要定義有些複雜，由於在研究啟動時，MI 標準不斷演變，因此同時使用這兩個定義對 MI 進行分類。主要定義在自發性 MI 是基於第三版通用定義 (Third Universal Definition of Myocardial Infarction 1、2、4b 和 4c 型 MI)。而在圍術期 MI 採用更高的生物標誌物閾值來確認，因為有



圖二：ISCHEMIA 試驗主要複合終點的 Kaplan-Meier 曲線<sup>14</sup>。

保守組在前兩年的事件發生率較低，而介入組後 2 年發生的事件較少，兩個期間的絕對差異大致相似，使得最終 4 年結果相同。

先前的研究佐證，這一更嚴格的定義比通用定義 4a 和 5 類型 MI 更具有預後意義，即自發性 MI 的傷害高於圍術期 MI，而最後的死亡率沒有增加<sup>16</sup>，因此作者決定不在文章中使用次要定義。研究者建議進一步對死亡率進行長期跟蹤，以充分理解介入組（較多圍術期 MI；較少自發性 MI）對預後的影響<sup>14</sup>。

## （二）按缺血及解剖學嚴重程度分析臨床結局<sup>17</sup>

在更嚴重的缺血患者中，血管重建可能特別有益的概念是 COURAGE 試驗後仍然存在的大問題，也是開啟 ISCHEMIA 試驗的主要理由。ISCHEMIA 參與者絕大多數在壓力負荷測試有中度 (44.8%) 至重度 (41.0%) 缺血；而且 79% 患有三支血管疾病，87% 侵及 LAD，比例高於 COURAGE、BARI 2D 和 FAME2 等試驗，在現實世界中，像這些收錄在 ISCHEMIA 的病人到了心導管室，往往隨後就施行血管重建。這將給心臟病學界一個機會來對比以前的研究，無論心臟專家是“缺血”假說還是“解剖學”假說的信徒，在 ISCHEMIA 都招募到足夠嚴重的參與者來證明彼此堅守的信念。在次分析中解剖學嚴重程度比缺血嚴重程度更能預估硬終點（死亡和 MI）發生率，而缺血嚴重程度只與 MI 發生率有些關連。然而在所有三個缺血程度類別（輕、中、重度）和四個基於修正的杜克預測指數 Modified Duke Prognostic Index 解剖嚴重度 (MDPI 6,5,4,3 類) 的分析，介入組對 4 年主要結局、MI 或全因死亡率的風險都沒有好處<sup>17</sup>。令人詫異的是在多支血管和 LAD 近端疾病的高風險族群，情況也是如此，即使在先進的血管重建技術下。

## 七、ISCHEMIA 試驗進行時發生的內在缺陷 (外界評論)

（一）在隨刊論述中 Antman 和 Braunwald 教授指出<sup>18</sup>，雖然研究團隊費盡心力，終究要承認試驗中由於招募進度緩慢，使得樣本量從 8000 例減少到 5179 例，加上總體事件率低於預期，3.2 年的追蹤期不夠長；以及受到血管重建門檻較低國家的實踐模式（排除嚴重患者）的潛

在影響，導致統計效力降低。

（二）保守組共有 23% 交叉接受了血管重建，擔心會稀釋（介入組）治療效果。細究其中 15% 的患者是在發生主要結局事件之前，以 4 年研究期間來看並不算多。研究者分析交叉介入實際上對主要終點 Kaplan-Meier 曲線沒有影響，雖然對抗心絞痛效益有些減損。

（三）ISCHEMIA 試驗因改變預先指定的主要研究終點以及修改缺血的定義而廣受批評。該研究初期的主要終點為心血管死亡與 MI，這顯然是非常有說服力的硬終點。但為了在更短的時間內累積到有足夠統計效力的終點事件數量，又加上心臟驟停復甦、因不穩定性心絞痛或心衰住院所組成的複合終點。主要終點的修改，可能削弱這一精心設計的研究價值。但研究者指出，所有個別終點都是一致性的中性結果，包括重要次級終點心血管死亡與 MI，因此複合主要終點的擴充不會影響研究結果。

（四）另一個擔憂是壓力核心實驗室表明受試者中有 14% 的缺血程度未符合試驗條件（低於中度缺血），可能降低 ISCHEMIA 試驗對缺血評估的統計效力，但由次族群分析顯示對試驗結果沒有影響<sup>14</sup>。後來修改缺血的定義，加入踏板運動測試是鼓勵不經常作心臟影像測試的國家參與。1,270 例踏板運動測試（占 25%）的收錄標準其實比 3,909 例（占 75%）影像壓力測試更為嚴格，例如必須有症狀且病灶狹窄要大於 70%。在此標準下 83.0% 和 8.0% 分別具有嚴重和中度缺血，而且這些病人的三支血管疾病和 LAD 近端疾病比接受影像壓力測試的受試者更多；然而他們也更年輕，並且既往的 MI、PCI、CABG 手術和周邊動脈疾病較少，導致這些受試者可能沒有更高的硬終點發生率<sup>13</sup>。

## 八、結論

3.2 年期間在有中重度缺血的 SIHD 患者發現，與初始保守治療策略比較，並無證據顯示加入介入治療可降低缺血性心血管事件或全因死亡風險。此試驗結果易受所使用的 MI 定義影響<sup>14</sup>。



## 後 ISCHEMIA 時代的餘波盪漾

### 一、生活品質的改善值得大書特書嗎？

初始介入治療策略無法降低心血管事件或死亡的主要終點，但在次要終點能持久有效地改善心絞痛 SAQ 總分<sup>15</sup>。研究者表明臨床事件固然對患者很重要，尤其是存活，但生活品質也很重要。所以「雖然不能讓你活得更久；但能讓你活得更好」，促使人們的注意力集中在生活品質上，成為宣揚的重點，進而強調應將此優勢列入共享決策 (shared decision making) 的重點，使治療與患者的目標和偏好保持一致。然而生活品質衡量標準畢竟不是主要終點，SAQ 總分數字 (增加 5 分) 上的統計效力在臨床上的意義有多大？ISCHEMIA 絕大多數參與者的心絞痛很輕微，生活品質獲益如何達成耐人尋味。

### 二、在 SIHD 病患 PCI 是否能有效與持久地緩解心絞痛？

ISCHEMIA 研究者承認試驗的設計不包括假手術是其局限性之一。由於參與者和臨床醫生知道治療分配，試驗的進行容易出現不為人知與無法衡量的偏倚，但他們希望經由仔細長期評估生活品質指標，以減少安慰劑效應的影響。ISCHEMIA 平均 3.2 年追蹤，讓研究者認為此效益具有持久性，不是安慰劑效應，而是介入治療的真正效果。何以要強調這點，因為 ISCHEMIA 試驗被視為對症狀未改善患者施行介入性治療的終極驗證。在 COURAGE 研究生活品質結局同樣有此好處，只是無法持久，到 6 個月時心絞痛緩解就沒有統計差異，同時還需藉助於多種抗心絞痛藥物<sup>9</sup>；加上 FAME-2 試驗到第 5 年心絞痛也不再具有統計意義的前車之鑑<sup>19</sup>，ISCHEMIA 試驗需要更長追蹤期來證明。事實上，以往多數研究表明，與藥物治療相比，PCI 更能且更快減輕心絞痛，然而，問題在於近期研究中，這種益處在 3 年後就減弱了，這一觀察可能與當代試驗中普遍使用更多 GDMT 有關<sup>20</sup>。更重要地，所有這些試驗的致命缺陷是，它們都是非盲 unblinded 試驗，主觀心絞痛症狀的改善來自真正的治療效果和安慰

劑效應。在 ORBITA 試驗更提出擇期性 PCI 的心絞痛緩解作用，在很大程度上是安慰劑效應的可能性<sup>9</sup>。當然 ISCHEMIA 試驗中嚴重心絞痛的患者進行介入治療後，生活品質改善較明顯，但仍有 50% 有心絞痛，而且抗心絞痛藥物中只有 nitrates 稍有減少<sup>15</sup>。PCI 後仍存在心絞痛的情形很常見，COURAGE 試驗後 3 年是 41%，5 年有 26%<sup>17</sup>。一項統合分析提示有 30% 患者在血管重建後 1-5 年間持續心絞痛<sup>20</sup>。究其原因，是血管重建不完全、其他病灶的進展或牽涉到微血管疾病，是讓人感興趣的議題。

### 三、自發性 MI 減少值得期待嗎？

不論自發性 MI 的大小和型式，最後的主要終點和死亡率兩組沒有差別。最初主要終點事件在介入組中發生更頻繁，6 個月時，介入組和保守組的事件累積發生率分別為 5.3% 和 3.4% (絕對差異 +1.9%；95% CI 0.8 ~ 3.0)。從 Kaplan-Meier 曲線觀察到隨時間推移到 2 年時發生交叉反轉，反而在保守組發生更頻繁。到了第 4 年心血管死亡和 MI (基於主要定義) 在介入組和保守組分別為 11.7% 和 13.9% (絕對差異 -2.2%；95% CI 0.77-1.06)，此歸因於自發性 MI 減少了 33%，提示在有利於介入性策略的實質性差異出現之前，ISCHEMIA 終止了<sup>18</sup>。加上以往自發性 MI 會造成更多死亡的認知，這使我們認為，如果對患者進行更長時間的追蹤，有可能達到有利於介入治療的統計顯著優勢。由於 ISCHEMIA 試驗已經結束了，在失去與病人接觸之前，延長追蹤期尤為重要，可以增強我們對不良事件曲線軌跡影響的理解，並確定在控制心絞痛方面介入策略好處的持久性<sup>18</sup>。

### 四、消除心肌缺血真的不重要了嗎？

ISCHEMIA 主要的結論是，即使在中重度缺血的情況下，最佳藥物治療是 SIHD 患者初始的安全治療策略。此結果似乎結束了 PCI 在中重度缺血患者揮之不去的不確定性，更直接否定當前缺血指導血管重建治療的範式。部分學者反駁指出，ISCHEMIA 還是很難避免有選擇偏差的可能性，在壓力測試中出現非常

嚴重缺血的患者，不太可能被考慮參與研究，ISCHEMIA 結果便不適用於他們。其次雖然試驗中接受 PCI 的患者在結局沒有差別，但目前沒有關於如何行使「完全血管重建」以及它如何辦到（即在何種程度上消除了缺血才算是）的資訊。有強大、儘管主要是觀察性的數據支持，完全血管重建的 PCI 和 CABG（特別是與不停跳 off-pump 手術比較）展現更好的結果；根據缺血消除的完全性，結局可能有所不同<sup>21</sup>。ISCHEMIA 研究者表示目前缺乏這方面資料，但以後將會發表。在這個問題得到回答之前，部分學者相信缺血仍需要經過仔細的個人化處置。

#### 五、FFR 是證明缺血指導 PCI 的支柱

近年來有關 FFR 的研究，再度鼓舞 PCI 時識別缺血嚴重程度可以受益的信念。FFR 是一種侵入性的功能性檢查方法，測量在冠狀動脈最大血流時，狹窄病變遠端的血流和假設無狹窄病變時的血流比值。與其他非侵入性檢查工具相比，FFR 判斷心肌缺血具有更高的準確性，因而成為冠狀動脈功能評估的金標準。根據以往的證據，FFR >0.8 表示心肌缺血不明顯，暫緩 PCI 維持藥物治療是安全的；而 FFR ≤0.75 時，心肌處於明顯缺血狀態，應進行 PCI 治療<sup>22</sup>。DEFER 研究證實介入臨界狹窄 FFR >0.8 的單一病灶，一年重大不良事件反而增加（4.1% vs 0.7% 沒介入），顯示只依據傳統 ICA 可能造成不當的血管重建。其次 FAME 研究給我們的重要觀念是，多支血管病變的 SIHD 患者使用 FFR 指導 PCI 時，支架置放在缺血病灶（FFR ≤0.80）才有幫助。後來的 FAME-2 研究納入 888 例存在心絞痛症狀的 SIHD 患者，而且 ICA 證實至少存在一處病灶狹窄程度大於 50%，將 FFR ≤0.8 的患者隨機分為介入治療組和藥物治療組。兩組相比，FFR 指導的 PCI 在減少主要終點（全因死亡、MI 和緊急血管重建的複合終點）方面有統計意義，但主要是由緊急血管重建驅動，在死亡率或 MI 方面沒有很大差異<sup>23</sup>。

#### 六、是 ISCHEMIA 試驗失敗還是缺血測試失敗？<sup>24</sup>

之前對 SIHD 患者進行的 PCI 和藥物治療比較試驗中，主要根據血管造影或傳統的壓力測試納入患者，而未進行 FFR 測定，兩者都可能造成不當的血管重建，因此都沒有正向結果。在 FAME-2 試驗 5 年結局觀察到 MI 發生率有降低的趨向（兩組分別為 8.1% 和 12.0%；風險比 0.66；95% CI 0.43 ~ 1.00），且 PCI 治療後的心絞痛緩解優於藥物治療，雖然 5 年時，這一差異不再顯著<sup>19</sup>。ISCHEMIA 與 FAME-2 試驗的結局存在許多相似點，不過 FAME-2 在所有病灶都施行 FFR；ISCHEMIA 不是對所有可疑病灶進行常規檢測，試驗中介入組如壓力影像測試陽性，且病灶狹窄 >50% 便直接作 PCI 不須作 FFR；如病灶狹窄 <50%、FFR ≤0.8 才作 PCI。在壓力踏板測試陽性病灶狹窄提高到 >80%；如病灶狹窄 <80%，FFR ≤0.8 才作 PCI。<sup>4</sup> 整體試驗僅有 20% PCI 是基於 FFR 檢測，因而錯失了一個機會來證明「針對病灶的缺血檢測」演算法 algorithm 來指導血管重建的好處。但這只是由觀察驅動的假設，需要從 ISCHEMIA 試驗中 FFR 事後分析，甚至開展新的隨機試驗（常規壓力測試 vs FFR）加以驗證<sup>24</sup>。

#### 七、SIHD 患者接受 PCI 何以無法減少 MI 和死亡率？

ISCHEMIA 試驗顯示不管缺血和解剖學狹窄多嚴重，血管重建的主要結局、MI 或全因死亡率的風險都沒有好處。當下臨床醫師或患者是否能接受並奉行這個結果，有待考驗。以前都是跟病人解釋為什麼要作 PCI，少有說辭叫病人為什麼不要作。如何說服患者看到血管狹窄狀態，能忍住不作心導管；對醫生而言不「進一步」治療是更難作的決定，如沒有花時間詳細解釋，將來可能發生不必要的糾紛。SIHD 患者接受 PCI 何以無法減少 MI 和死亡率？有幾點理由可以嘗試與病家溝通：

（一）SIHD 不是馬上會危及生命的疾病，短中期死亡率其實並不高，在符合 ISCHEMIA

標準的族群，94% 患者在 4 年後仍然存活，比較難從試驗中達成改善死亡率的效益。

(二) 現存硬化斑塊狹窄或缺血的嚴重度與未來成為發病病變的關連性不強，很大一部分的急性冠心事件是由 PCI 沒有解決的非罪犯病變所致 (其病灶狹窄多半 <50%)。

(三) 動脈粥狀硬化是一種全身性疾病，尤其廣泛地涉及所有冠狀動脈，PCI 不能阻止其他冠狀動脈病灶的進展或新病變的形成；與 CABG 不同，PCI 僅針對所處理的局部病灶提供保護，而不是針對整條血管。<sup>25</sup>

(四) PCI 存在固有風險與圍術期併發症，中長期能存在支架血栓或再狹窄的風險。

(五) “疾病修正性”的藥物治療和生活方式調適改變了冠心病的基礎病生理學和自然史，雖無直接證據似乎合理的是，當代試驗比以前更為有效且更普遍使用 OMT，可能削弱了 PCI 的效果。亦即 SIHD 患者在最佳藥物治療下，能夠控制危險因子時，要顯示血管重建的好處是有困難的。

## 在後 ISCHEMIA 時代管理 SIHD 患者的重新思索

### 一、ISCHEMIA 結果會影響臨床實踐並改變臨床準則嗎？

(一) ISCHEMIA 試驗是迄今在 SIHD 領域最大規模，也是一項具有里程碑意義的研究，它重新確立了在 SIHD 患者中積極 OMT 處置的重要性。對多數患者而言，初始藥物治療被認為是安全且療效不下於 PCI。無論選擇何種策略，在 PCI 之前都需先履行 OMT。必須

強調的是 ISCHEMIA 事先已排除少數左主幹狹窄  $\geq 50\%$ ；左心室射血分數  $<35\%$ ；心力衰竭 III ~ IV 級；基線時不可耐受的心絞痛；過去 2 個月發生 ACS 和一年內作過 PCI 或 CABG，這些被排除患者多數能從血管重建治療獲益。而 ISCHEMIA 參與者大部分是我們每天在診間看到的病人，所以這些發現將對臨床實踐，甚至準則產生立竿見影的影響。

(二) ISCHEMIA 試驗包含 85% 中重度 ( $>10\%$  LV 面積) 缺血的 SIHD 患者，結果直接否定當前缺血指導血管重建治療的範式。特別是，那些沒有或輕微心絞痛的病人，從介入手術中缺乏益處，應該沒有什麼爭議。反之左主幹除外的複雜解剖學狹窄病變，以往準則列為提高存活率的適應症 (其實 PCI 在此群體的建議等級僅是 IIb)<sup>26</sup> (表三)，施行 CABG 可改善這類適應症病人存活的證據均出自 30 多年前的研究<sup>27</sup>，在當今的醫療背景下重啟新的臨床試驗，並非不容挑戰 (無法撼動)。

(三) ISCHEMIA 試驗中與手術相關的中風和死亡率“極低”，但在介入組患者一年的發病率仍比保守組高 2% (分別為 5.3% 對 3.4%)。這要歸因於一個事實，即血管重建存在固有的風險，包括死亡，MI 和中風。所以此結果不應擴展到低容量的醫療院所，或是那些沒有致力 OMT 的患者。這也鼓勵一般從業醫師在選擇保守策略時，只要讓患者恪守 OMT，便能實現與 ISCHEMIA 相同的結果。

(四) 臨床實務除了要界定面對的病人是否符合 ISCHEMIA 試驗的納入標準，還須審視 SIHD 患者是否具有顯著共病 (comorbidities)。

表三：2018 年歐洲心臟病學會 (ESC) 和歐洲心胸外科學會 (EACTS) 聯合發布的心肌血管重建準則<sup>27</sup>

穩定性心絞痛或無症狀心肌缺血患者中血運重建適應證	建議分類	證據水平	基於 ISCHEMIA 試驗修正必要性
針對預後			
CABG IA			
PCI IIB			
左主幹病灶 $>50\%$	I	A	不須
左前降支近端病灶 $>50\%$	I	A	需要
伴有左心室功能降低 (LVEF $\leq 35\%$ ) 的二支或三支病灶 $>50\%$	I	A	存疑
功能檢查存在大面積心肌缺血 ( $>10\%$ 左心室面積) 或 FFR 異常	I	B	需要
針對症狀			
所有伴心絞痛，存在任何血流動力學意義上的狹窄，且最佳藥物治療無效	I	A	不須

這些患者年齡較大、體弱 (frailty)，冠狀動脈病灶複雜，合併症負擔沉重 (包括心腎衰竭)，推斷他們是無法參與試驗的族群，CABG 和 PCI 的手術風險和出血率更高，恐「未蒙其利先受其害」，反而需要認真考慮保守策略。

## 二、醫師如何根據 ISCHEMIA 試驗結果進行臨床實踐

(一) 按照 ISCHEMIA 的規程，同時都接受 CCTA 和運動壓力測試，以確保受試者至少中度心肌缺血，都有明顯狹窄病灶，但沒有左主幹疾病，首先需要確認患者是否屬於 ISCHEMIA 族群。但在真實世界的實踐如果沒有同時作功能性與解剖學檢查時，孰先孰後，如何排除左主幹疾病以及決定作 CCTA 或 ICA 的時間點，考驗每位心臟科醫師的智慧。作為 SIHD 診斷與風險分級的功能性檢查未必會式微，然而作為 ISCHEMIA 試驗規程之一的 CCTA 肯定會崛起。在試驗中 CCTA 是致盲性的，目的是排除左主幹病灶，真實世界醫病雙方都會知曉 CCTA 檢查冠狀動脈解剖細節，如何避免「非侵入性型式的目視狹窄反射」“noninvasive” form of the “oculostenotic” reflex，也考驗每位醫師對信念的堅持。否則在施行 PCI 的同時，針對病灶作 FFR 缺血檢測是確認適當性的底線。

(二) 功能性壓力測試作為 SIHD 診斷與風險分級的角色不可偏廢，因為病人畢竟要接受終身的 OMT 治療，依照 ISCHEMIA 結果賦予的精要，可以作以下的建議：

- 如果顯示沒有或輕度缺血，你可以相當自信地用藥物治療病人。
- 如果中度至重度缺血，根據 ISCHEMIA 試驗中的規程，考慮進行額外的影像檢查，無論是 CTA 還是 ICA，以防 5% 左主幹病變的風險。
- 如果它證明左主幹疾病，考慮血管重建。否則，最佳藥物治療或血管重建都是適當的，這取決於與患者「共享決策」的對談結果。
- 如果患者經過合宜的 OMT 後不能緩解症狀，進行血管重建是合理的，因為至少目前認為

血管重建後，症狀和生活品質有顯著和持久的改善。

(三) 對於典型心絞痛雖有明確的定義，但臨床上有時難以判定，有時會把新發心絞痛當作 SIHD 處理；有時為了作 PCI 把不典型症狀都視為不穩定心絞痛。進一步介入策略取向時門檻的取捨主要依據症狀，但心絞痛惡化從功能分類 Fc I 變 Fc II 或 Fc II 變 Fc III，有時界線模糊，不只是醫師的「自由心證」，還有心絞痛與血管狹窄或缺血程度往往不太一致的問題。當前準則為 PCI 緩解心絞痛 (任何 >50% 狹窄) 大開方便之門 (I 類建議) 之際<sup>27</sup>，這些是我們應該反思的課題。醫師的要務是在治療過程中時時緊盯患者症狀 (心絞痛負擔)、生活品質、是否出現易發病的危險因素以及目前 OMT 治療是否足夠。

## 三、“Conservation” 保守策略需要有明智且無私的對談 “conversation”

(一) 醫病共享決策推行許久，已被視為臨床治療決策的理想模式。醫師需要提供病家以實證為基礎的醫療資訊，公正和實事求是地對病家充分披露所有治療方案的風險和好處。然而，此類討論可能受醫師或病家經驗、判斷和預先存在的治療偏見所影響，在 SIHD 的管理上更是具有挑戰性的任務<sup>28</sup>。將 ISCHEMIA 令人信服的發現納入共同決策後，必然會影響醫師的講法，和病家的對談內容也會有所不同。

(二) 支持作 PCI 的醫師總是有一套理由，例如，是患者堅持要作的，有些害怕醫糾，認為沒有人會抱怨過於積極治療的醫生，如發生錯失總比消極不作為所發生的錯失輕微。即使低風險的病人也可能有少數發生 MI 或死亡，病家通常難以面對沒作 PCI 而猝死的打擊，甚至擔心法官會怎麼裁量？介入醫師固然出於自己的信念，告訴患者 PCI 能改善心絞痛和長期可能減少 MI，在決定作介入治療前的要務是，如何跟病人解釋這種損益權衡 trade-off。患者可能願意選擇單獨 OMT 治療，因為他們知道自己的生命 (至少兩年左右) 可能不會受到威脅，但也知道心絞痛仍然會與他們同在，以換取沒有作心導管；或者

表四：ISCHEMIA 試驗的「羅生門」效應，讓正反兩方各取所需去捍衛自己立場

ISCHEMIA 解讀	偏向保守治療	偏向介入治療
症狀	OMT 便可控制心絞痛，2/3 的保守組患者可以避免介入治療	血管重建能持久且顯著緩解心絞痛並改善生活品質
MI 和死亡率	介入治療作用只在緩解心絞痛 MI 和死亡率沒有差別	自發性 MI 減少 未來可望降低死亡率
針對心肌缺血的詮釋	中重度缺血患者沒有從血管重建獲益 FFR 相關的臨床試驗仍缺乏降低 MI 和死亡率的效益	嚴重缺血需要個人化處置 如能實現完全性血管重建，FFR 生理性缺血檢測指導 PCI 可望改善硬終點
針對解剖學嚴重狹窄的詮釋	只要不是左主幹病灶，初始 OMT 治療同樣安全，即使有多條嚴重狹窄病灶	仍應執行準則中嚴重狹窄病灶作為提高存活的建議
與病人對談如何權衡損益	選擇單獨 OMT 治療，因為病人知道自己的生命 (至少兩年左右) 可能不會受到威脅，但也知道心絞痛仍然會與他們同在，以換取沒有作心導管	血管重建雖然多 2% 的早期風險，但可換取心絞痛的減少或緩解，兩年後自發性 MI 減少的效益

他們應該知道，血管重建可能增加 2% 的早期風險，以換取心絞痛的減少或緩解。

## 結語

ISCHEMIA 試驗發表前後，從陸續釋出的數據資料，在學界討論平台的爭論就從來沒有停止過。以結果論，基本上它是不折不扣的中性結果 (對介入治療而言是負向結果)，但卻隱約形成正反雙方有利於各自解讀的「羅生門」效應<sup>29</sup>。較為保守的醫師認為初始可以安全進行藥物治療；介入醫師則認為介入治療明顯改善生活質量，減輕症狀 (表四)，這種混合分析的結果導致了分裂性的盤算。有些人認為，他們只是深入到既有成見的臨床醫師，換句話說，無論你贊成初始介入性策略，還是保守方法，這些結果中都有些說法值得堅持各自的臨床作為，使得這個原是負向結果的試驗竟在附加分析下，讓正反兩方各取所需去捍衛自己立場，從而提供醫師更大的自由裁量權。

隨機對照試驗是這一代偉大的醫學創舉，過去 COURAGE、BARI-2D 以及許多在 SIHD 領域著名的研究雖在學術上得到重視，然而現實世界並未將其落實到臨床實踐當中<sup>30</sup>。醫師表面上視實證醫學的研究結果為圭臬，但在臨床實踐中卻是有選擇性地「遊走」於實證醫學與既有常規療法間的灰色地帶，即選擇那些看似支持現存治療理念的片段推論為己所用，而

摒棄那些不受青睞、看似與現存治療理念相違背或利益相衝突的研究結果，因此「落實證據比獲得證據更加重要」。誠如 18 世紀蘇格蘭哲學家大衛·休謨所言“A wise man proportions his belief to the evidence”一個智者會調和他的信念與證據一致；如果認同 ISCHEMIA 試驗的結果，一個明智的心臟科醫師不只調和他的信念與證據，還要與他的作為相一致。

## 致謝

本文承蒙台大醫院吳造中教授指正，謹在此表達感謝之意。

## 參考文獻

1. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: Executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2012;126:3097-137.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41: 407-77.
3. Bangalore S, Purnani S, Kumar S et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy for prevention of spontaneous myocardial infarction in subjects with stable ischemic heart disease. *Circulation* 2013; 127: 769-81.

4. Maron DJ, Hochman JS, O'Brien SM et al. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: rationale and design. *Am Heart J* 2018;201:124-35.
5. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2014; 174:232-40.
6. Stone GW, Hochman JS, Williams DO, Boden WE, Ferguson TB, Harrington RA, Maron DJ. Medical therapy with versus without revascularization in stable patients with moderate and severe ischemia: the case for community equipoise. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:81-99.
7. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
8. Katritsis DG, Mark DB, Gersh BJ. Revascularization in stable coronary disease: evidence and uncertainties. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:408-19.
9. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:1503-16.
10. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391:31-40.
11. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003; 107: 2900-7.
12. Gibbons RJ, Miller TD. Should extensive myocardial ischemia prompt revascularization to improve outcomes in chronic coronary artery disease? *Eur Heart J* 2015;36:2281-7.
13. Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S et al. Baseline Characteristics and Risk Profiles of Participants in the ISCHEMIA Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2019; 4: 273-86.
14. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2020;382:1395-407.
15. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, et al. Health-status outcomes with invasive or conservative care in coronary disease. *N Engl J Med* 2020; 382:1408-19.
16. Prasad A, Gersh BJ, Bertrand ME et al. Prognostic significance of periprocedural versus spontaneously occurring myocardial infarction after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 477-86.
17. Maron DJ, Reynolds HR. Relationships of ischemia severity and coronary artery disease extent with clinical outcomes in the ISCHEMIA trial. Presented at: ACC 2020. March 29
18. Antman EM, Braunwald E. Managing Stable Ischemic Heart Disease. *N Engl J Med* 2020; 382:1468-70.
19. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ et al. FAME 2 Investigators. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N Engl J Med* 2018;379:250-259.
20. Wijeyesundera HC, Nallamothu BK, Krumholz HM, Tu JV, Ko DT. Meta-analysis: effects of percutaneous coronary intervention versus medical therapy on angina relief. *Ann Intern Med* 2010;152:370-9.
21. Zimarino M, Ricci F, Romanello M, Di Nicola M, Corazzini A, De Caterina R. Complete myocardial revascularization confers a larger clinical benefit when performed with state-of-the-art techniques in high-risk patients with multivessel coronary artery disease: A meta-analysis of randomized and observational studies. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016; 87:3-12.
22. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med* 1996;334:1703-8.
23. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2014;371:1208-17.
24. Dahal S, Budoff MJ. Failed ISCHEMIA Trial or Failed Ischemia Testing? *J Invasive Cardiol* 2020; 32:83-85.
25. Sawhney J, Kahali D, Desai B et al. The role of optimal medical therapy in patients with stable coronary artery disease. *J Clin Prev Cardiol* 2018;7:60-71.
26. F-J Neumann, M Sousa-Uva, A Ahlsson et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2018;40:87-165.
27. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-70.
28. Rothberg M. PCI for stable angina: a missed opportunity for shared decision-making. *Cleve Clin J Med* 2018; 85:105-21.
29. Nallamothu BK. The ISCHEMIA Trial Meets the Rashomon Effect: Lessons for Clinical Practice. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2020;13:e006527.
30. Boden WE. Mounting evidence for the lack of PCI benefit in stable ischemic heart disease: what more will it take to turn the tide of treatment? *Arch Intern Med* 2012;172:319-21.

# Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Ischemic Heart Disease — What do We Plan to Learn from the ISCHEMIA Trial?

Chao-Chin Chen, and Meng-Huan Lei

*Division of Cardiology, Department of Medicine,  
Poh-Ai Hospital, Lo-Tung, I-Lan, Taiwan*

Ischemic heart disease is the leading cause of death and disability worldwide. All patients with stable ischemic heart disease (SIHD) should be managed with optimal medical therapy (OMT), which reduces progression of atherosclerosis and prevents coronary thrombosis. Despite medical treatment, revascularization is also indicated in SIHD patients with progressive or refractory symptoms. Ever since publication of COURAGE trial, several landmark randomized clinical trials have failed to show benefit of percutaneous coronary intervention (PCI) in reducing death and myocardial infarction (MI) in SIHD. PCI continues to be performed frequently for patients with SIHD, despite uncertain efficacy. Meanwhile, “ischemia reduction paradigm” is a central tenet in the management of SIHD. Although this approach is endorsed by clinical guidelines, there is little definitive proof that this strategy improves outcomes. However, those trials only included participants in whom coronary anatomy were known prior to randomization and did not include sufficient numbers of significant ischemia. In addition, with improvement in both medical therapy and revascularization technique, there is a clear need for a new trial for SIHD patients uniformly at higher (ischemic and anatomic burden) risk. The ISCHEMIA Trial is aimed to compare an initial invasive or conservative treatment (OMT alone) strategy for managing SIHD patients with moderate or severe ischemia on stress testing. This trial has been designed to overcome prior trial’s limitations by including randomization before the patient undergoes catheterization, enrollment of patients with higher ischemic burden, and use of contemporary revascularization and medical therapy. After an average of 3.2 years of follow-up, there was no significant difference in primary outcomes, whereas the invasive group had better results related to quality of life, angina relief and a lower incidence of spontaneous MI. While the ISCHEMIA results validate a more conservative management strategy -- which we and many others have long advocated -- one needs to be cognizant of the inherent limitations and other aspects that are thought-provoking of the study. This trial provides much need for deep reflection among cardiovascular practitioners. (J Intern Med Taiwan 2021; 32: 215-229)