

經導管瓣膜治療之最新進展

臺大附設醫院內科部 柯宗佑、林茂欣、高憲立主治醫師

瓣膜性心臟病是目前導致心臟衰竭的最常見原因之一。嚴重的退化性主動脈瓣和二尖瓣疾病若合併三尖瓣疾病，如果未能及時接受積極的介入性治療，常導致極差的臨床預後。近幾年來由於微創技術及心導管醫材的蓬勃發展，以心導管方式介入治療瓣膜性心臟病正逐漸興起。由於經導管主動脈瓣膜置換術 (Transcatheter aortic valve replacement, TAVR) 的創新發展，一開始成功地治療高齡的嚴重主動脈瓣狹窄 (Aortic stenosis, AS) 病患。更隨著新一代醫材改良和謹慎的病患選擇，大大地減少 TAVR 可能衍生的併發症，如瓣週漏、電氣傳導阻滯、缺血性中風和周邊血管併發症。TAVR 的適應症逐漸擴展至開心手術風險較低或具有複雜解剖結構的患者，例如兩瓣式 AS 或主動脈瓣閉鎖不全。TAVR 成功的臨床結果，引起人們進一步發展利用經導管技術治療二尖瓣逆流 (Mitral regurgitation, MR) 和三尖瓣逆流 (Tricuspid regurgitation, TR) 的極大興趣。目前此類治療已有實證的技術有兩類，一種是經皮稜對稜修補 (Percutaneous edge-to-edge repair)，一種是經皮二尖瓣環整形術 (Percutaneous annuloplasty)。尤有甚者，經導管二尖瓣置換術也正方興未艾的發展中。

經導管介入性治療的逐漸興起，使更多的患者能夠以微創的方式治療心臟瓣膜疾病，這些技術延長了許多以前被認為不適合開心手術患者的生命，並增進了患者的生活品質。持續的技術和醫材改進以及逐漸積累的臨床實證，將擴大經導管瓣膜治療的可能性和未來。

主動脈瓣膜狹窄之治療

主動脈瓣膜狹窄是一常見之退化性疾病，其發生率隨年齡提升而增加，根據統計在 70~80 歲之間的盛行率約為 2%，而在 80 歲以上的老人其盛行率高達 10%(1)。主動脈瓣膜狹窄之嚴重程度會隨著時間而越來越嚴重，當達到中度或是重度以上的主動脈瓣膜狹窄，病患會出現胸悶，胸痛，呼吸困難，甚至暈厥等相關症狀。當病患罹患重度主動脈瓣膜狹窄並出現嚴重症狀的時候，根據國外的大型研究約有 50%的病人在 1 到 2 年內過世(2)。

因此如何正確診斷主動脈瓣膜狹窄以及適時的治療是很重要的課題。目前為止仍未有有效的藥物治療可以減緩主動脈瓣膜狹窄之惡化(3)。有些研究提出可以使用 Statin 類藥物來減緩瓣膜狹窄之惡化，然而在統合分析裡面並沒有辦法證實 Statin 類藥物在治療主動脈瓣膜狹窄之療效 (4)。除了 Statin 類藥物之外，其他非 statin 類的降膽固醇藥物，以及針對 Renin-Angiotensin-Aldosterone System 抑制劑都有相關研究，但主動脈瓣膜狹窄

之治療仍以瓣膜置換為標準治療，包括傳統開心手術人工瓣膜置換或是 TAVR。嚴重的主動脈瓣膜狹窄若不接受積極的介入性治療，其預後極差。

開心手術人工主動脈瓣膜置換

(Surgical aortic valve replacement, SAVR)

在以往 SAVR 為治療主動脈瓣膜狹窄的唯一方法，當病人出現如心絞痛，暈厥，心臟衰竭等症狀後若不進行瓣膜置換手術，其死亡率逐年上升。然而有嚴重主動脈瓣膜狹窄的病患往往是高齡的老人，或有許多共病症如冠狀動脈心臟病，腦中風、腎臟衰竭等種種慢性病，因而進行傳統的 SAVR 死亡風險十分的高。根據統計在以往有約 30%以上的病患因為外科手術風險過高而沒有辦法接受外科瓣膜置換手術(5)。隨著醫學與科技的進步，針對這些傳統外科手術高風險的病患，開始有人提出以較不侵襲性的導管主動脈瓣膜置換術來做處理(6)。

經導管主動脈瓣膜置換術

(Transcatheter aortic valve replacement, TAVR)

在 2002 年，法國 Dr. Alain Cribier 成功完成了第一個經導管主動脈瓣膜置換術的案例，同時發表在 Circulation 期刊上面(7)。自 Dr. Alain Cribier 發表此劃時代的治療之後，有關經導管主動脈瓣膜置換術的研究就如雨後

春筍般一個接著一個的發表了出來。2010 年與 2011 年 Dr. Martin B. Leon 在新英格蘭雜誌上發表了兩個有關 TAVR 的重要研究(2,8)，一個研究試圖探討在嚴重主動脈瓣膜狹窄並且有高度手術風險的病患，TAVR 與 SAVR 相比的療效如何。該研究發現比較術後 1 年的存活率，TAVR 與 SAVR 兩者相當。另一個研究收錄的是手術風險極高在傳統認為不適合接受 SAVR 的病人(經外科醫師們評估認定在術後 30 天內有大於 50%以上的機率發生死亡或是重大不良事件的病人)，此研究比較 TAVR 與保守治療(包含進行主動脈氣球擴張術)的療效。結果發現接受保守治療的病患，其 1 年死亡率高達 50.7%，而 TAVR 組的 1 年死亡率則是 30.7%，TAVR 與傳統的保守治療相比顯著增加了病人的 1 年存活率。這兩個研究結果奠定了 TAVR 在治療主動脈瓣膜狹窄之地位。2014 年美國以及歐洲心臟學會發布的治療指引都將 TAVR 列為 SAVR 高風險病患之第一線建議治療。然而對於中度及低度手術風險之病患仍以 SAVR 為建議的第一線治療。隨著經導管瓣膜治療的醫材不斷演進以及手術技術的成熟，即使是在傳統的中度以及低度手術風險的病患，後續的研究也證實了 TAVR 的療效不遜於 SAVR (9)。

在 2016 年發表的研究裡面，收錄了中度手術風險的病人以比較 TAVR 與 SAVR 的療效，證實 TAVR 的療效與 SAVR 相當。而在 2019 年發表研究裡面收錄的則是低手術風險的病患，在此研究中更發現 TAVR 相比於

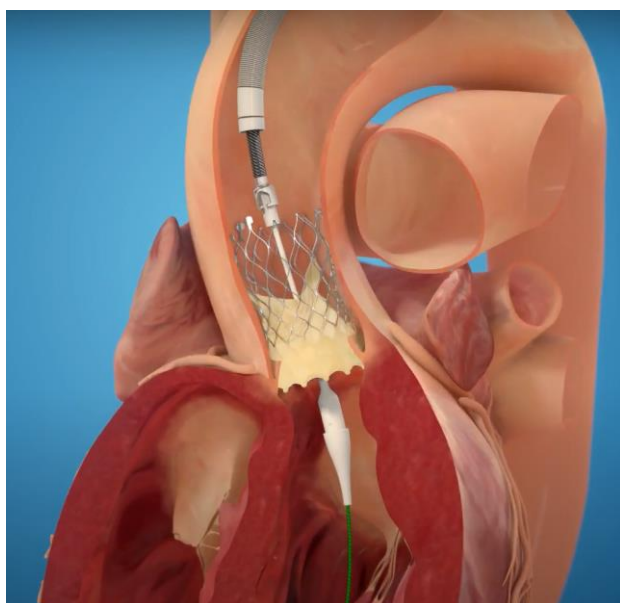
SAVR 有較少的 1 年內綜合不良事件比例(包含 1 年內死亡+腦中風+在住院)。

因此，2020 年最新發表的美國心臟學會的瓣膜治療指引，已經不再以傳統的手術風險作為劃分的標準，而改以病患的年齡來做為區別，建議年紀大於 80 歲以上的病患優先考慮 TAVR，而在 65-80 歲的病患則是 TAVR 以及 SAVR 都是建議的治療選擇 (10)。而 2021 年歐洲心臟學會發表的治療指引更是建議 75 歲以上的病患應優先評估是否能進行 TAVR(11)。然而不管是美國或歐洲的治療指引都強調了心臟內科與外科的共同合作，隨著治療技術以及醫材的進展，傳統專科的劃分界線已經慢慢模糊，全方位的考量才能給病人帶來更好的預後。

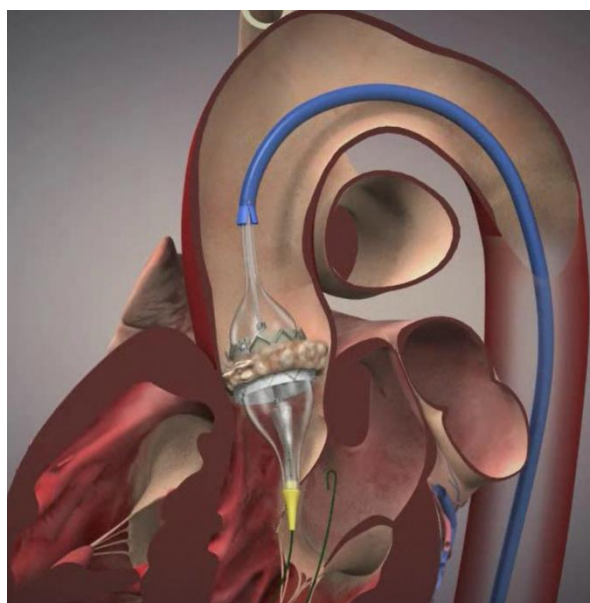
TAVR 於台灣之發展現況

TAVR 於 2010 年引進台灣，分別由台大醫院成功完成了台灣第一例自膨式經導管人工主動脈瓣膜(self-expandable transcatheter aortic valve) 置放 (12)(圖一)及台北榮總完成了第一例氣球擴張式經導管人工主動脈瓣膜(balloon-expandable transcatheter aortic valve)置放 (13)(圖二)。目前全台灣已經有超過 1600 位病人曾接受 TAVR 治療。而在台灣心臟醫學會以及台灣介入性心臟血管醫學會的努力之下，在 2021 年 2 月 TAVR 也正式納入健保有條件的給付項目，在以往病患要接受 TAVR 需自付至少 100 萬元以上的

耗材費用，龐大的支出往往成為此項治療難以普及的一項門檻，然而於今年通過健保給付之後，相信會有更多的病患受惠於此項治療。



圖一、自膨式經導管人工主動脈瓣膜



圖二、氣球擴張式經導管人工主動脈瓣膜

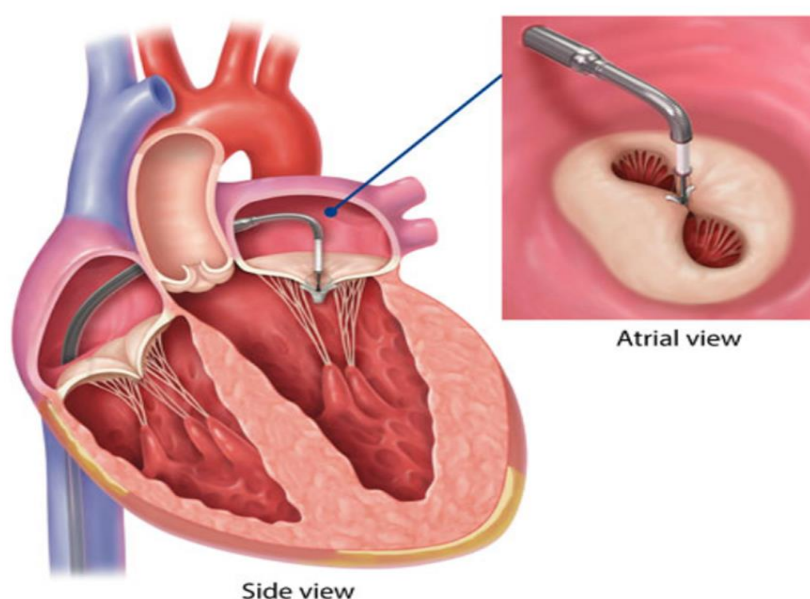
二尖瓣逆流和三尖瓣逆流之治療

(一)二尖瓣逆流之治療

二尖瓣逆流因其成因而分為兩類，一種是原發性的(Primary)，起因瓣膜本身的病變所造成，其中包括退化性或風濕性引起的瓣膜病變，或是感染及放射線照射引起的瓣膜損害；一種是次發性的(Secondary)，起因於心肌病變或其他原因造成左心房、左心室的擴大，導致二尖瓣環的擴張。目前二尖瓣逆流的治療，仍以藥物治療與外科治療為主，若病患使用最佳的藥物治療後仍未改善心衰竭症狀，且病況不適宜接受外科二尖瓣修補或置換手術者，才會考慮接受非外科的介入性治療。目前此類治療已有實證的

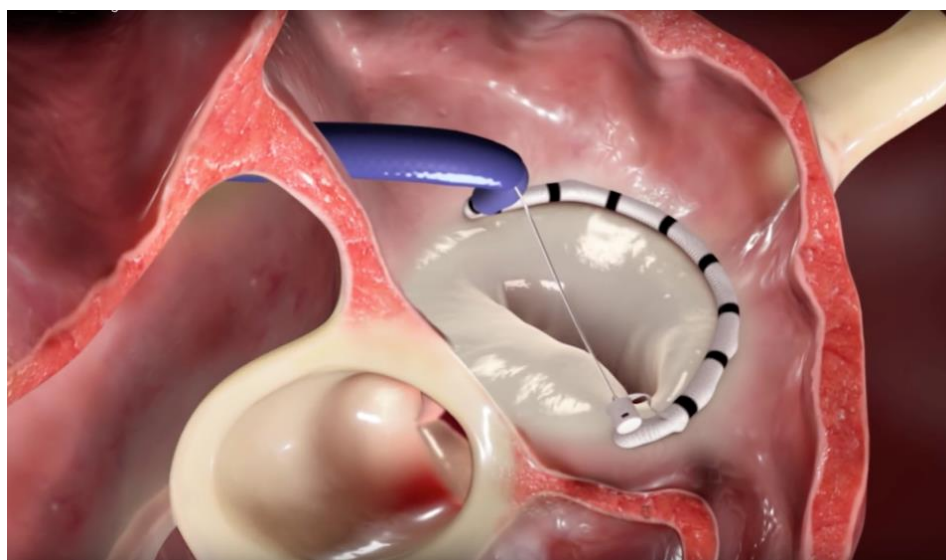
技術有兩類，一種是經皮稜對稜修補（Percutaneous edge-to-edge repair），一種是經皮二尖瓣環整形術(Percutaneous annuloplasty)。

經皮稜對稜修補的治療，治療概念來自於義大利的 Dr. Alfieri 所發明的二尖瓣修補術，所設計的醫材(MitraClip)(圖三)為兩片呈 V 字型金屬夾，輸送鞘從右心房穿過心房中膈至左心房，再經食道超音波的導引下穿過二尖瓣送入左心室，V 形開口夾住二尖瓣前、後葉，使二尖瓣形成兩個較小的出口，前後葉因而貼近，遂減輕逆流的程度。依目前的臨床實證，對於原發性二尖瓣脫垂引起的嚴重逆流的病患，經皮稜對稜修補的治療無法取代外科手術的角色，僅適用於無法接受外科手術的病患；對於次發性的嚴重二尖瓣逆流，目前已有一大型隨機分派的 COAPT 研究(14)，證實對於無法接受開刀的病患族群合併特定的特徵，其中包括左心室射出分率介於 20-50% 且左心室收縮末期內徑小於 70 mm，同時未合併嚴重肺動脈高壓及右心室收縮功能不全者，經皮稜對稜修補的治療明顯優於傳統的藥物治療。



圖三、經皮稜對稜修補 (MitraClip)

另一種目前發展中的經皮二尖瓣治療是經皮二尖瓣環整形術。目前已有三種醫材問世，分別是 Cardioband™ mitral system(圖四)、Mitralign system 及 Carillon system。此三種醫材均是透過心導管的方式，將醫材植入二尖瓣環的左心房側或是植入冠狀靜脈竇（Coronary sinus）內，透過特殊設計將二尖瓣環縮小，以達到降低次發性二尖瓣逆流的效果。目前 Cardioband™ mitral system 已有六個月追蹤結果的報告，證明此醫材短期的有效性及可行性，但長期的效果仍有待更多的臨床實證。



圖四、經皮二尖瓣環整形術(Cardioband™ mitral system)

(二)三尖瓣逆流之治療

三尖瓣逆流最原因是右心室及三尖瓣環擴大引起，任何會引起右心室高血壓之心肺血管疾病，都會引起功能性三尖瓣閉鎖不全，常見者如二尖瓣及主動脈瓣疾病、右心室梗塞、先天性心臟病、原發性肺動脈高血壓等。嚴重三尖瓣逆流仍須借助外科方式治療，但由於外科治療的預後一般不佳，

近幾年來許多人開始嘗試利用心導管的技術治療，大多是沿用治療二尖瓣逆流的醫材及技術，包括經皮稜對稜修補及經皮三尖瓣環整形術，目前已有若干的臨床研究證實其可行性及短期的有效性，但仍需大型臨床研究來證實其長期的效果。

總結

隨著器材的不斷推陳出新以及導管技術的進步，相信在台灣會有越來越多的病患有機會受惠於經導管瓣膜治療技術，而隨著 TAVR 的治療普及，相信會喚醒更多人對於瓣膜性心臟病及相關先進治療的理解與認識。現代的醫學治療更加強調所謂的團隊合作，包含心臟內科、外科甚至是影像科以及復健科等種種科別的整合合作，才能帶給病患更好的未來。

參考文獻

1. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nature reviews Cardiology* 2011;8:162-72.
2. Leon MB, Smith CR, Mack M et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *The New England journal of medicine* 2010;363:1597-607.
3. Marquis-Gravel G, Redfors B, Leon MB, G  n  reux P. Medical Treatment of Aortic Stenosis. *Circulation* 2016;134:1766-1784.
4. Zhao Y, Nicoll R, He YH, Henein MY. The effect of statins on valve function and calcification in aortic stenosis: A meta-analysis. *Atherosclerosis* 2016;246:318-24.
5. Iung B, Cachier A, Baron G et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *European heart journal* 2005;26:2714-20.

6. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C et al. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;43:698-703.
7. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002;106:3006-8.
8. Smith CR, Leon MB, Mack MJ et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *The New England journal of medicine* 2011;364:2187-98.
9. Leon MB, Smith CR, Mack MJ et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *The New England journal of medicine* 2016;374:1609-20.
10. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2021;77:e25-e197.
11. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal* 2021.
12. Chou WH, Wang YC, Huang HH et al. Transcatheter aortic valve implantation: Anesthetic experience of retrograde transfemoral approach with CoreValve ReValving System. *Acta anaesthesiologica Taiwanica : official journal of the Taiwan Society of Anesthesiologists* 2014;52:2-5.
13. Yuan YT, Chen YH, Chen PL et al. One-year results of transcatheter aortic valve implantation as an alternative treatment for severe aortic stenosis in high-risk patients. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA* 2013;76:698-702.
14. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *The New England journal of medicine* 2018;379:2307-2318.