

نتایج بالینی آنژیوپلاستی عروق کرونری با استفاده از استنت‌های دارویی در بیماران دیابتی

چکیده

علی پدرزاده^۱، سید ابراهیم کسائیانی^{۲*}
فاطمه اصفهانیان^۱، حمیدرضا گودرزی
نژاد^۳، نوید پایداری^۳، مجتبی سالاری فر^۴
علی محمد حاجی زینعلی^۲، محمد
علیدوستی^۲، محمد علی برومند^۲

۱- گروه بیماریهای داخلی

۲- گروه بیماریهای قلب و عروق-

۳- پزشکی عمومی- محقق

۴- گروه پاتولوژی

مرکز قلب، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* نویسنده مسئول، تهران- خیابان کارگر شمالی- نبش
بزرگراه جلال آل احمد- مرکز قلب تهران

تلفن: ۰۳۶۱-۴۴۶۰۱۸۰

email: e_kassaian@yahoo.com

زمینه و هدف: در کارآزمایی‌های تصادفی متعدد قبلی، بی‌خطر بودن و کارآیی استنت‌های دارویی کرونر در بیماران دیابتی انتخابی نشان داده شده است. در این مطالعه نتایج بیماران دیابتی گزینش نشده در کشور ما به دنبال استنت‌گذاری با استنت‌های دارویی بررسی شد. **روش بررسی:** اطلاعات مربوط به ۱۴۷ بیمار دیابتی متوالی که در فاصله زمانی خرداد ۸۲ تا شهریور ۸۴ در مرکز قلب تهران تحت آنژیوپلاستی با حداقل یک استنت دارویی قرار گرفته بودند جمع‌آوری شد. پی‌گیری بیماران با ویزیت‌های زمان‌بندی شده در پایان ماه اول، چهارم و نهم بعد از استنت‌گذاری انجام شد. پیگیری ۹ ماهه در ۹۴/۵ درصد بیماران کامل شد. هدف اصلی، یافتن موارد وقوع رویدادهای نامطلوب عمده قلبی بود وقوع عوارض داخل بیمارستانی به عنوان هدف ثانوی در نظر گرفته شد. **یافته‌ها:** در فاصله زمانی فوق تعداد ۱۵۸ ضایعه کرونری در ۱۴۷ بیمار دیابتی با استفاده از استنت‌های دارویی درمان شدند (میانگین سنی $(\pm 8/92)$ ۵۶/۴ سال و ۵۷/۱ درصد مذکر). رویدادهای نامطلوب عمده قلبی در پایان ماه نهم پیگیری در ۳/۴ درصد بیماران به وقوع پیوست که در ۱/۴ درصد موارد به صورت انفارکتوس میوکارد و در ۱/۴ درصد، نیاز به رواسکولاریزاسیون رگ هدف (TVR) بود. فقط یک بیمار (۰/۷ درصد) به‌خاطر مرگ قلبی به دنبال انجام PCI فوت نمود. عوارض داخل بیمارستانی در شش بیمار (۴/۱ درصد) به وقوع پیوست که در پنج بیمار ناشی از انفارکتوس میوکارد بود. **نتیجه‌گیری:** آنژیوپلاستی با استنت‌های دارویی در بیماران دیابتی مؤثر و بی‌خطر می‌باشد. مطالعات بیشتر با حجم نمونه‌های بزرگتر و پی‌گیری طولانی در تأیید این موضوع مورد نیاز است.

کلمات کلیدی: دیابت، استنت‌های دارویی، آنژیوپلاستی عروق کرونر، رواسکولاریزاسیون رگ هدف

مقدمه

برقراری مجدد جریان خون عروق کرونری (Coronary revascularization) در بیماران دیابتی همواره از مسایل بحث‌برانگیز در درمان بیماریهای قلب و عروق بوده است چرا که دیابت از ریسک فاکتورهای مهم بروز عوارض نامطلوب بعد از رواسکولاریزاسیون عروق کرونری چه از طریق Percutaneous Coronary Intervention (PCI) و چه از طریق انجام عمل جراحی Coronary Artery Bypass Graft (CABG) می‌باشد.^{۱،۲} در بیماران دیابتی بروز تنگی مجدد (Restenosis) نه تنها علت عمده میزان بالاتر نیاز به انجام رواسکولاریزاسیون مجدد عروق کرونری می‌باشد بلکه شاخص اصلی تعیین‌کننده پیش‌آگهی بلند مدت بعد از PCI با بالون نیز محسوب می‌شود.^۳ پیدایش و عرضه استنت‌های قلبی با کنترل دو عامل مهم

مسئول بروز تنگی مجدد یعنی خاصیت بازگشت ارتجاعی (Elastic recoil) و بازسازی منفی (Negative remodeling) بهبود عمده‌ای در نتایج PCI ایجاد نمود. اما کماکان بروز تنگی مجدد به دنبال گذاشتن استنت که عمدتاً ناشی از هیپرپلازی لایه ایتیمیای جدار عروق است به عنوان مشکل اصلی باقی ماند. این مشکل به‌ویژه در بیماران دیابتی از شدت بیشتری برخوردار است.^۴ در یک متآنالیز انجام شده بر روی چندین مطالعه میزان متوسط بروز تنگی مجدد در بیماران دیابتی ۳۶/۷ درصد گزارش شده است.^۵ عواقب دراز مدت بالینی و آنژیوگرافیک بعد از PCI با استنت‌های فلزی برهنه Bare Metal Stents (BMS) در بیماران دیابتی نسبت به غیر دیابتی‌ها بدتر بوده است^{۶،۷} و این در حالی است که بالغ بر ۲۵ درصد کل موارد PCI در بیماران دیابتی صورت می‌گیرد.^۸ با معرفی استنت‌های

روش PCI، به منظور پی‌گیری روند درمانی به کلیه بیماران توصیه می‌شود که در پایان ماه اول، پایان ماه چهارم و پایان ماه نهم (سه نوبت) به طور منظم به درمانگاه‌های پی‌گیری مراجعه نمایند. در صورتی که در فاصله زمانی پی‌گیری ۹ ماهه در خارج از سه نوبت مقرر شده بیمار به هر دلیلی (از جمله بروز یک رویداد حاد قلبی عروقی) به این مرکز مراجعه نموده بود نیز علت مراجعه و نتایج بررسی‌های انجام شده در این مرکز از بانک اطلاعاتی کامپیوتری استخراج و به دقت بررسی شد. در صورتی که در پایان ماه نهم، دفعات سه‌گانه پی‌گیری بیماری تکمیل نشده بود سعی شد مراحل پی‌گیری ابتدا به صورت تماس تلفنی و سپس با نامه‌نگاری کتبی به آدرس نامبرده تکمیل شود. از کلیه بیماران رضایت‌نامه کتبی در اولین مراجعه اخذ شده و مراحل انجام این مطالعه به تأیید کمیته پژوهشی واحد تحقیقات مرکز قلب تهران رسید. هدف اصلی این مطالعه به‌دست آوردن میزان بروز رویدادهای عمده ناخواسته قلبی در پایان ماه نهم به دنبال انجام PCI با DES در بیماران دیابتی بود. رویدادهای عمده ناخواسته قلبی (Major adverse cardiac events) که به اختصار با عنوان MACE از آن یاد می‌شود شامل: بروز مرگ قلبی + بروز انفارکتوس قلبی (Q-wave MI و Non-Q-wave MI) + نیاز به انجام رواسکولاریزاسیون مجدد بر روی رگ هدف [Target vessel revascularization (TVR)] می‌باشد. منظور از مرگ قلبی هر گونه وقوع مرگ ناشی از علل قلبی عروقی و همچنین وقوع هر گونه مرگی است که در آن علل قلبی عروقی را نمی‌توان رد کرد. Q-wave MI به صورت ایجاد امواج Q جدید و پاتولوژیک در دو (یا بیش از دو) لید مجاور ECG توأم با افزایش همزمان CK-MB به بالاتر از حد طبیعی تعریف شد. Non-Q-wave MI هم به صورت بالا رفتن سطح سرمی آنزیم CK-MB به میزان بیش از سه برابر مقادیر طبیعی در غیاب امواج Q پاتولوژیک جدید تعریف و در صورت بروز Non-Q-wave MI در فاصله زمانی پس از ترخیص بیمار از بیمارستان تا پایان ماه نهم پی‌گیری، این عارضه جزو موارد MACE تلقی و در غیر این صورت جزو عوارض داخل بیمارستانی محسوب شد. هدف فرعی این مطالعه تعیین میزان بروز عوارض داخل بیمارستانی به دنبال PCI بود که موارد مرگ قلبی داخل بیمارستانی + بروز Q-wave MI داخل بیمارستانی + Non-Q-wave MI داخل بیمارستانی + نیاز به رواسکولاریزاسیون مجدد داخل بیمارستانی به صورت اورژانسی (چه

دارویی Drug Eluting Stents (DES) و استفاده گسترده از آنها میزان بروز شواهد آنژیوگرافیک تنگی مجدد در فاصله زمانی پی‌گیری بیماران مشخصاً کاهش یافت^{۱۱-۹} و بهبود قابل توجه نتایج بالینی و بررسی‌های آنژیوگرافیک هم در آنالیز زیر گروه بیماران دیابتی در مطالعات بزرگتر^{۱۳، ۱۲} و هم در مطالعاتی که به طور خاص جهت بررسی بیماران دیابتی طرح‌ریزی شده بود،^{۱۴} ملاحظه گردید. با تأیید این نوع استنت‌ها توسط FDA در سال ۲۰۰۳ استفاده از این نوع استنت‌ها در درمان بیماری‌های عروق کرونری به‌ویژه در بیماران دیابتی رواج روزافزونی یافته است به طوری که در پایان سال ۲۰۰۴ در آمریکا بالغ بر ۸۰ درصد استنت‌های مورد استفاده از نوع دارویی (DES) بودند و در طی چهار سال اخیر میلیون‌ها استنت دارویی جهت درمان بیماران بکار رفته‌اند.^{۱۵} در کشور ما علی‌رغم فراگیر شدن استفاده از این نوع استنت‌ها تا جایی که مؤلفین اطلاع دارند مطالعه‌ای بر روی بیماران دیابتی تحت درمان PCI با DES انجام نشده است. هدف اصلی این مطالعه بررسی مقدماتی نتایج بالینی به‌کارگیری استنت‌های دارویی در بیماران دیابتی می‌باشد.

روش بررسی

در این مطالعه که از نوع prospective single center registry study می‌باشد همه ۱۴۷ بیمار متوالی دیابتی که در فاصله خرداد ۸۲ تا پایان شهریور ۸۴ به مرکز قلب تهران مراجعه و پس از بررسی‌های انجام شده توسط پزشکان متخصص قلب و عروق تحت درمان PCI با حداقل یک استنت DES قرار گرفته بودند جمعیت مورد مطالعه را تشکیل دادند. در فاصله زمانی فوق ۱۵۰ بیمار دیابتی در این مرکز تحت PCI با DES قرار گرفتند که تعداد سه بیمار دیابتی که با انفارکتوس حاد میوکاردی همراه با بالا رفتن قطعه ST در ECG مراجعه نموده و تحت درمان primary PCI قرار گرفته بودند از مطالعه حذف شدند. منبع استخراج اطلاعات مربوط به بیماران بانک اطلاعاتی کامپیوتری و پرونده‌های بیماران بود. کلیه اطلاعات مربوط به خصوصیات دموگرافیک بیماران، بررسی‌های آنژیوگرافیک، پروسیجر PCI انجام شده و جزئیات مربوط به آن و همچنین نتایج پی‌گیری‌های متعدد بیماران توسط پزشکان مسئول و در پرسشنامه‌های مخصوص ثبت و به پرونده‌های کامپیوتری منتقل می‌شوند. طبق پروتکل تدوین شده این مرکز برای پی‌گیری بیماران درمان شده به

پلاویکس بیمار سه تا ۱۲ ماه و آسپیرین برای مدت نامحدود ادامه یافت. بلافاصله بعد از انجام پروسیجر و در فواصل هشت و ۱۶ ساعت متعاقب آن یک ECG دوازده لیدی و همچنین سطح سرمی آنزیم CK-MB چک شد. همه بیماران در پایان ماه اول، ماه چهارم و ماه نهم متعاقب انجام PCI و در صورت بروز علائم حاد قلبی (مثل درد قفسه سینه و تنگی نفس ناگهانی یا پیشرونده) به صورت اورژانس در هر زمانی از طول دوره پی گیری ۹ ماهه به دقت مورد بررسی قرار گرفتند. چنانچه در مورد بیماری در پایان ماه نهم پس از گذاشتن استنت مراحل سه گانه پی گیری (پایان ماه اول، چهارم و نهم) تکمیل نشده بود ابتدا تماس تلفنی و در صورت عدم موفقیت نامه نگاری به آدرس بیمار صورت گرفت. در صورتی که پس از یک ماه از زمان نامه نگاری باز هم اطلاعی از بیمار به دست نیامد بیمار به عنوان یک مورد از دست داده شده جهت پی گیری (Follow-up missing case) در نظر گرفته شد. تحلیل اطلاعات و انجام آنالیز آماری با نرم افزار SPSS ویراست ۱۳ صورت پذیرفت. برای متغیرهای کمی نتایج به صورت (انحراف معیار \pm) میانگین و برای متغیرهای کیفی نتایج به صورت (درصد فراوانی) عدد فراوانی ارائه شد. برای مقایسه درصدها از Fisher's exact test و برای مقایسه میانگین ها از t-test استفاده شد. سطح معنی داری $\alpha = 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تعداد کل ضایعات کرونری در ۱۴۷ بیمار دیابتی درمان شده با استنت دارویی ۱۸۲ ضایعه بود که از این تعداد، ۱۵۸ ضایعه با استنت‌های دارویی درمان شدند. بقیه موارد شامل ۱۰ مورد آنژیوپلاستی با بالون و ۱۴ مورد استفاده از استنت‌های فلزی برهنه (BMS) بود. در واقع در ۲۴ بیمار علاوه بر ضایعه کرونری درمان شده با DES ضایعه دومی وجود داشت که جهت درمان آن بسته به شرایط موجود از سایر روشهای PCI استفاده شد که در پیگیری ۹ ماهه هیچکدام از ۲۴ بیمار فوق دچار عوارض داخل بیمارستانی و همچنین MACE نشدند. به علاوه در ۱۱ بیمار دو عدد استنت دارویی (جهت درمان دو ضایعه کرونری) به کار رفته بود. از ۱۴۷ بیمار فوق مراحل پی گیری ۹ ماهه در مورد همه بیماران به دقت انجام و در ۱۳۹ بیمار کامل شد. (Follow-up response rate = ۹۴/۵٪) در مورد هشت بیمار علی‌رغم طی کلیه مراحل پی گیری، امکان دسترسی به بیمار میسر نشد.

به وسیله PCI و چه به وسیله CABG اورژانسی) را در بر می گرفت. کلیه بررسی‌های آنژیوگرافیک و مداخلات آنژیوپلاستیک بر طبق پروتکل‌ها و استانداردهای رایج انجام شد. همه بیماران در ابتدا جهت تأیید تشخیص و تعیین ویژگی‌های ضایعه کرونری تحت آنژیوگرافی عروق کرونر قرار گرفتند. در اکثر بیماران انجام PCI با DES به تاریخ دیگری موکول شد (Elective PCI strategy) ولی در تعداد محدودی از بیماران با توجه به نوع ضایعه مشاهده شده و صلاحیت متخصص انجام دهنده پروسیجر، انجام PCI به طور همزمان با آنژیوگرافی صورت گرفت (Ad hoc PCI strategy). آنژیوگرافی مجدد در طی دوره پی گیری فقط در بیمارانی انجام شد که علائم و نشانه‌هایی دال بر ادامه بیماری ایسکمیک قلبی یا عود آن داشتند و یا اینکه در طی ۹ ماه پی گیری به طور ناگهانی دچار علائم حاد قلبی عروقی شده بودند. در این موارد نتایج آنژیو مجدد بیمار به دقت بررسی و با نتایج قلبی مقایسه شد. بروز تنگی مجدد (restenosis) به صورت تنگی بیش از ۵۰ درصد قطر داخلی مجرای رگ در نظر گرفته شد که در صورتی که دقیقاً در ناحیه استنت گذاری شده رخ داده بود به صورت In-stent restenosis و در صورتی که در قطعه‌ای از رگ که حاوی استنت و نواحی پروگزیمال و دیستال آن (به طول ۵ میلی‌متر) رخ داده بود به عنوان In-segment restenosis تعریف شد. وقوع ترومبوز در ناحیه استنت که در آنژیو مجدد تأیید شد در صورتی که در فاصله زمانی کمتر از ۲۴ ساعت از PCI رخ داده بود به صورت حاد (Acute stent thrombosis) در نظر گرفته شد. جهت سهولت مطالعه ضایعاتی که تیپ مرفولوژیک آنها در آنژیوگرافی با در نظر گرفتن تقسیم‌بندی انجمن قلب آمریکا تیپ A و B1 بود در مجموع به عنوان ضایعات ساده و ضایعات تیپ B2 و C به عنوان ضایعات کمپلکس محسوب شدند. دیلاتاسیون ابتدایی ضایعه با بالون و جاگذاری استنت در همه بیماران بر اساس روش‌های استاندارد PCI انجام شد. جهت انجام PCI با DES از دو نوع استنت تأیید شده و TAXUS (Boston scientific و CYPHER (Cordis, Johnson & Johnson corp, Natick, USA) استفاده شد. به منظور ایجاد اثرات ضد پلاکتی مناسب برای همه بیماران کلوییدوگرل (plavix) به میزان ۳۰۰ میلی‌گرم روز قبل از PCI و یا ۶۰۰ میلی‌گرم شش ساعت قبل از PCI و همچنین آسپیرین به میزان ۳۲۵-۱۰۰ میلی‌گرم تجویز شد. بسته به نوع استنت دارویی و استانداردهای PCI در زمان استفاده از استنت

جدول ۱- خصوصیات پایه و آنژیوگرافیک ضایعات کرونری (در ۱۴۷ بیمار)

متغیر	فراوانی
میانگین سنی (برحسب سال)	۵۶/۴ (±۸/۹۲)
جنس مذکر	۸۴ (۵۷/۱٪)
ابتلا به فشار خون بالا (HTN)*	۶۲ (۴۲/۲٪)
ابتلا به هایپرلیپیدمی (HLP)**	۹۱ (۶۱/۹٪)
سابقه خانوادگی ابتلا به بیماری قلبی زودرس	۳۹ (۲۶/۵٪)
مصرف فعلی سیگار	۲۱ (۱۴/۳٪)
میانگین BMI بیماران (kg/m ²)	۲۷/۵۴ (±۳/۷۶)
میانگین FBS در روز انجام PCI (mg/dl)	۱۵۱/۷۰ (±۵۴/۸۷)
استفاده از انسولین جهت درمان دیابت	۲۱ (۱۴/۳٪)
سابقه انفارکتوس میوکاردی (MI)	۴۷ (۳۲٪)
سابقه PCI قبلی	۱۲ (۸/۲٪)
سابقه CABG قبلی	۷ (۴/۸٪)
کسر تخلیه بطن چپ > ۴۰٪	۶ (۴٪)
کراتینین ≤ ۱/۴ mg/dl	۸ (۵/۴٪)
تعداد عروق کرونری با ضایعه قابل توجه	
۱ (SVD)	۶۹ (۴۷٪)
۲ (2VD)	۵۸ (۳۹/۵٪)
۳ (3VD)	۲۰ (۱۳/۵٪)
استراتژی انجام PCI در بیماران	
الکتیو	۱۳۵ (۹۱٪)
Ad hoc	۱۲ (۹٪)

* فشارخون بالا: $\geq 130\text{mmHg}$ فشار سیستولیک و یا $\geq 80\text{mmHg}$ فشار دیاستولیک و یا تحت درمان با داروهای ضد فشار و **هایپرلیپیدمی تری‌گلیسرید بالای 150mg/dl و یا $LDL \geq 100$ و یا $HDL \leq 40\text{mg/dl}$ و یا تحت درمان با داروهای پایین‌آورنده چربی خون می‌باشد.

خصوصیات دموگرافیک پایه و برخی از ویژگی‌های آنژیوگرافیک بیماران در جدول ۱ خلاصه شده است. ۶۱/۹ درصد بیماران به هایپرلیپیدمی (HLP) و ۴۲/۲ درصد آنها به فشار خون بالا (HTN) مبتلا بودند. در ۱۴/۳ درصد بیماران کنترل دیابت با استفاده از انسولین و در بقیه بیماران با استفاده از داروهای خوراکی پایین آورنده قند خون و یا رژیم غذایی صورت می‌گرفت. در ۴۷ درصد بیماران فقط یکی از عروق کرونر اصلی (SVD) و در ۳۹/۵ درصد دو تا از عروق کرونر اصلی (2VD) ضایعه قابل توجه داشتند. استراتژی انجام PCI در ۹۱ درصد بیماران الکتیو بود. خصوصیات آنژیوگرافیک ضایعات کرونری و ویژگی‌های مربوط به پروسیجر انجام شده بر روی ضایعات در جدول ۲ آورده شده است. ۹۴ درصد ضایعات درمان شده طولانی (با

جدول ۲- خصوصیات آنژیوگرافیک و پروسیجرال ضایعات کرونری (n=۱۵۸)

متغیر	فراوانی
رگ هدف (target vessel) درمان شده با DES	
شریان کرونری راست (RCA)	۳۰ (۲۰/۴٪)
شریان کرونری نزولی قدامی چپ (LAD)	۱۰۵ (۶۶/۵٪)
شریان کرونری چرخشی چپ (LCX)	۲۶ (۱۶/۵٪)
شریان کرونری اصلی چپ (LM)	۰ (۰٪)
گرافتهای وریدی (SVG)	۲ (۱/۲٪)
تیپ ضایعه کرونری بر اساس تقسیم‌بندی AHA/ACC	
ساده (A+B1)	۳۸ (۲۴/۱٪)
کمپلکس (B2+C)	۱۲۰ (۷۵/۹٪)
میانگین طول ضایعات کرونری (برحسب میلی‌متر)	۲۳/۶۶ (±۷/۹۳)
خصوصیات مورفولوژیک حائز اهمیت ضایعات کرونری	
ضایعات طولانی (۲۰ - ۱۰ mm)	۶۱ (۳۸/۶٪)
ضایعات منتشر (بیش از ۲۰ mm)	۸۷ (۵۵٪)
واقع در دهانه رگ (Ostial)	۱۳ (۸٪)
پروگزیمال	۶۵ (۴۱٪)
واقع در محل انشعاب رگ (Bifurcation)	۸ (۵٪)
خارج مرکزی (Eccentric)	۳۰ (۱۹٪)
کلسیفیه	۴ (۲/۵٪)
ترومبوتیک	۴ (۲/۵٪)
انسداد کامل	۹ (۵/۶٪)
نوع استنت CYPHER	۱۲۷ (۸۰٪)
TAXUS	۳۱ (۲۰٪)
میانگین طول استنت‌های بکار رفته (برحسب میلی‌متر)	۲۶/۳۵ (±۵/۷۴)
میانگین قطر استنت‌های بکار رفته (برحسب میلی‌متر)	۲/۸۶ (±۰/۲۸)
میانگین فشار باد شدن استنت‌های بکار رفته (برحسب اتمسفر)	۱۴/۰۴ (±۲/۸۱)

طول ۲۰ - ۱۰ mm) یا منتشر (با طول بیش از ۲۰ mm) بودند. تیپ ضایعه کرونری بر اساس تقسیم‌بندی AHA/ACC در ۷۶ درصد موارد کمپلکس بود. PCI انجام شده با DES در ۶۶/۵ درصد موارد بر روی شریان کرونری نزولی قدامی چپ (LAD) انجام شد. ۸۰ درصد از کل استنت‌های دارویی به کار رفته از نوع CYPHER و ۲۰ درصد از نوع TAXUS بودند. نتایج بالینی پیگیری ۹ ماهه بیماران از جهت میزان بروز رویدادها و عوارض قلبی عروقی و نحوه بروز آنها در جدول ۳ آورده شده است. به طور خلاصه در پایان ماه نهم پی‌گیری ۱۴۷ بیمار فوق نتایج زیر به دست آمد: یکی از بیماران در فاصله زمانی حدود هشت ساعت پس از انجام PCI دچار ریتم VF و به دنبال آن ایست قلبی شد که علی‌رغم عملیات احیا فوت نمود. بیمار فوق تنها مورد

جدول ۳- میزان بروز عوارض داخل بیمارستانی (In-hospital complications) و نتایج بالینی پیگیری ۹ ماهه بیماران از جهت بروز MACE

متغیر	گروه MACE	گروه فاقد MACE	P	فرآوانی	رویداد قلبی عروقی
سن (سال) ^S	۵۸ (±۱۱/۰۵)	۵۶/۳۷ (±۸/۸۹)	NS	۶ (۰/۴۱)	عوارض داخل بیمارستانی
جنس مذکر	۲ (۴۰٪)	۷۸ (۵۴/۹٪)	NS	۱ (۰/۰۷)	مرگ قلبی داخل بیمارستانی
فشار خون بالا	۱ (۲۰٪)	۵۷ (۴۰/۱٪)	NS	۵ (۰/۳۴)	وقوع انفارکتوس میوکاردی داخل بیمارستانی
هیپرلیپیدمی	۴ (۸۰٪)	۸۲ (۵۷/۷٪)	NS	۱ (۰/۰۷)	Qwave MI
مصرف فعلی سیگار	۱ (۲۰٪)	۱۹ (۱۳/۴٪)	NS	۴ (۰/۲۷)	Non-Qwave MI
آنژین پایدار	۲ (۴۰٪)	۵۶ (۳۸٪)	NS	۱ (۰/۰۷)	رواسکولاریزاسیون اورژانسی*
آنژین ناپایدار	۴ (۸۰٪)	۵۱ (۳۵/۹٪)	NS (۰/۰۶۵)	۵ (۰/۳۴)	MACE پیگیری ۹ ماهه
LVEF <=۴۰	۰ (۰٪)	۵ (۳/۵٪)	NS	۱ (۰/۰۷٪)	مرگ قلبی
کراتینین <=۱/۴mg/dl	۱ (۲۰٪)	۷ (۴/۹٪)	NS	۲ (۱/۴٪)	انفارکتوس میوکاردی
مصرف انسولین	۳ (۶۰٪)	۱۸ (۱۲/۷٪)	۰/۰۲۱	۱ (۰/۰۷٪)	Qwave MI
ضایعه کرونری				۱ (۰/۰۷٪)	Non-Qwave MI
تیپ ساده	۰ (۰٪)	۳۵ (۲۴/۵۶٪)	NS	۲ (۱/۴٪)	رواسکولاریزاسیون رگ هدف
تیپ کمپلکس	۵ (۱۰۰٪)	۱۰۷ (۷۵/۴٪)		۱ (۰/۰۷٪)	PCI مجدد
رگ هدف				۱ (۰/۰۷٪)	CABG
LAD	۳ (۶۰٪)	۹۸ (۶۹٪)	NS	* منظور از رواسکولاریزاسیون اورژانسی انجام PCI مجدد یا CABG به صورت اورژانسی است. بیماری که متعاقب گذاشتن استنت دچار Qwave MI شده بود با انتقال به کت لب سریعاً تحت PCI مجدد موفقیت آمیز قرار گرفت.	
LCX	۱ (۲۰٪)	۲۲ (۱۵/۵٪)	NS		
RCA	۱ (۲۰٪)	۲۳ (۱۶/۲٪)	NS		
SVG	۰ (۰٪)	۲ (۱/۴٪)	NS		
ضایعه قابل توجه کرونر					
۱ (SVD)	۲ (۴۰٪)	۵۵ (۳۸/۷٪)	NS		
۲ (2VD)	۱ (۲۰٪)	۴۶ (۳۲/۴٪)	NS		
۳ (3VD)	۲ (۴۰٪)	۱۷ (۱۲٪)	NS		
RVD (میلی متر) ^{S**}	۲/۶۵ (±۰/۲۶)	۲/۸۵ (±۰/۳۰)	NS (۰/۰۹۳)		
طول ضایعه (میلی متر) ^S	۲۵/۶۰ (±۳/۷۸)	۲۳/۶۱ (±۸/۱۸)	NS		
طول استنت (میلی متر) ^S	۲۹/۲۰ (±۳/۸۳)	۲۶/۲۳ (±۵/۹۰)	NS		
استنت به کار رفته					
CYPHER	۳ (۶۰٪)	۱۱۸ (۸/۴٪)	NS		
TAXUS	۲ (۴۰٪)	۲۷ (۱۸/۶٪)			

* مقادیر P بیش از ۰/۰۵ به صورت NS نشان داده شده است. ** منظور از RVD قطر مرجع رگ (Reference Vessel Diameter) یعنی قطر قسمتی از رگ سالم است که بلافاصله پس از تنگی واقع می شود. S: مقادیر به صورت میانگین (±SD) نمایش داده شده است.

در قسمت پروگزیمال رگ هدف با CABG درمان شد. یکی از بیماران به دلیل بروز Multifocal In-stent restenosis با repeat PCI درمان شد. یکی از بیماران حدود یک ماه پس از PCI دچار Non-Qwave MI شد. در مجموع پنج بیمار از ۱۴۷ بیمار دیابتی درمان شده با DES (۳/۴ درصد) در پایان ماه نهم پی گیری دچار MACE شدند. این گروه

مرگ داخل بیمارستانی بود که در جدول ۳ به عنوان یک مورد از عوارض داخل بیمارستانی و نیز یک مورد MACE در نظر گرفته شده است. یکی از بیماران در فاصله زمانی حدود ۱۲ ساعت پس از انجام PCI دچار Qwave MI در محدوده رگ تحت PCI شد که پس از انتقال به کت لب و آنژیوگرافی مجدد تشخیص ترومبوز حاد استنت تائید و بیمار با انجام موفقیت آمیز PCI مجدد درمان شد. این بیمار نیز در جدول ۳ هم به عنوان یک مورد عوارض داخل بیمارستانی و هم به عنوان یک مورد MACE در نظر گرفته شده است. در چهار بیمار به دنبال انجام PCI در فاصله کمتر از ۲۴ ساعت Non-Qwave MI رخ داد که این بیماران به عنوان موارد دچار عوارض داخل بیمارستانی محسوب شدند. در مجموع شش بیمار از ۱۴۷ بیمار دیابتی درمان شده با DES (۰/۴۱٪) دچار عوارض داخل بیمارستانی شدند. به دنبال ترخیص از بیمارستان و در پایان ماه نهم پی گیری از ۱۳۹ بیماری که مراحل پیگیری در مورد آنها کامل شده بود سه بیمار دچار MACE شدند که دو مورد به صورت TVR (نیاز به رواسکولاریزاسیون رگ هدف) و یک مورد هم ناشی از وقوع Non-Qwave MI In-segment restenosis بود. یکی از بیماران به دلیل بروز

در مطالعه TAXUS IV، ۱۰/۸ درصد به دست آمده است.^{۱۲-۱۴} یک توجیه برای این یافته عبارت است از اینکه ارقام بالاتر TVR در مطالعات RCT که به دلیل لزوم انجام پی‌گیری آنژیوگرافیک همه بیماران در این مطالعات می‌باشد باعث افزایش انجام رواسکولاریزاسیون به دنبال یافتن ضایعات دارای تنگی متوسط در آنژیوگرافی می‌شود تفاوت در میزان بروز عوامل خطر ساز کرونری در جمعیت بیماران دیابتی این مطالعه با مطالعات RCT نیز ممکن است در بروز نتیجه فوق موثر باشد. نکته قابل توجه این است که در بررسی مطالعات registry که بر روی بیماران دیابتی تمرکز می‌کنند میزان TVR در فاصله زمانی یکسال پس از گذاشتن استنت در بیماران درمان شده با استنت CYPHER در محدوده ۸/۸٪-۲/۱٪ و در بیماران درمان شده با TAXUS در محدوده ۷/۵٪-۳/۴٪ گزارش شده است که در واقع می‌توان گفت رقم TVR به دست آمده در این مطالعه از لحاظ قدر مطلق عددی از ارقام محدوده‌های فوق نیز کمتر است. با در نظر گرفتن رقم MACE به دست آمده در مطالعه ما (۳/۴٪) و بروز موارد اندک TVR (دو مورد از ۱۴۷ بیمار) احتمال کمتر بودن میزان بروز MACE در بیماران دیابتی درمان شده با DES در کشور ما وجود دارد که البته لازم است این مطلب با طراحی مطالعات بزرگ با حجم نمونه‌های کافی به تأیید برسد. در مقایسه ویژگی‌های گروه بیماران دچار MACE و گروه بیماران فاقد MACE هر چند اختلاف زیاد بین تعداد نمونه‌های دو گروه و در نتیجه تفاوت قابل ملاحظه بین واریانس‌های متغیرهای دو گروه از اعتبار نتایج آزمون‌های آماری به کار رفته جهت مقایسه می‌کاهد اما به نظر می‌رسد بیماران مبتلا به MACE، قطر مرجع رگ (RVD) کمتری داشته (p=۰/۰۹۳) و سابقه ابتلای اخیر آنها به آنژین ناپایدار (unstable angina) بیشتر بوده است (p=۰/۰۶۵) اگر چه این تفاوتها از لحاظ آماری معنی‌دار نیستند. به‌علاوه شیوع بیشتر لزوم استفاده از انسولین جهت کنترل دیابت در بیماران گروه MACE (p=۰/۰۲۱) مطرح کننده این دیدگاه است که مراحل پیشرفته دیابت که بالطبع با لزوم استفاده از انسولین جهت کنترل قند خون همراه است ممکن است احتمال وقوع رویدادهای نامطلوب قلبی عروقی را به دنبال PCI با استنت‌های دارویی افزایش دهد که این خود تأکیدی بر لزوم پیشگیری از دیابت، جلوگیری از پیشرفت آن در مراحل اولیه با روش‌های مختلف درمانی و کنترل هر چه سریع‌تر و مؤثرتر عوارض قلبی عروقی دیابت است. بدیهی است

پنج نفری در جدول ۴ تحت عنوان بیماران مبتلا به MACE نامیده شده‌اند. در این جدول سعی شده تا ویژگی‌های گروه بیماران مبتلا به MACE با گروه بیماران فاقد MACE مقایسه شود. از یافته‌های قابل ذکر بررسی خصوصیات بیماران گروه MACE می‌توان به ابتلای چهار بیمار (۸۰ درصد) به هایپرلیپیدمی، استفاده سه بیمار (۶۰ درصد) از انسولین جهت درمان دیابت، سابقه ابتلا به آنژین ناپایدار در چهار بیمار (۸۰ درصد) و کمپلکس بودن تیپ ضایعه (۱۰۰ درصد موارد) اشاره کرد. در سه بیمار (۶۰ درصد) PCI با DES بر روی شریان کرونری نزولی قدامی چپ (LAD) صورت گرفته بود و درگیری هر سه رگ اصلی کرونری در دو بیمار (۴۰ درصد) وجود داشت. همانطور که در جدول ۴ ملاحظه می‌شود در گروه بیماران مبتلا به MACE استفاده از انسولین جهت درمان دیابت نسبت به بیماران گروه فاقد MACE فراوانی بیشتری داشته است. (p=۰/۰۲۱) در مورد سایر متغیرها اختلاف معنی‌داری بین دو گروه ملاحظه نشد.

بحث

دیابت به عنوان یکی از عوامل خطر ساز اصلی در بروز تنگی مجدد متعاقب استفاده از استنت‌های فلزی برهنه (BMS) شناخته شده است.^{۱۶} بکارگیری استنت‌های دارویی (DES) میزان شیوع تنگی مجدد را به نحو چشمگیری کاهش می‌دهد.^{۱۷،۱۸} این وجود در اکثر مطالعات موجود در منابع جمعیت مورد بررسی را بیمارانی با عوامل خطر ساز کم که برای PCI الکتیو ارجاع شده‌اند، تشکیل می‌دهند. بنابراین نتایج حاصل از این مطالعات را نمی‌توان به جمعیت بیمارانی که به طور معمول تحت درمان قرار گرفته و در بسیاری از موارد دارای عوامل خطر ساز متعدد بوده یا به صورت غیر الکتیو درمان می‌شوند تعمیم داد. در این مطالعه سعی شد تا نتایج بالینی استفاده از استنت‌های دارویی در یک جمعیت غیر انتخابی از بیماران دیابتی با توجه به کلیه رویدادهای نامطلوب قلبی که ممکن است به دنبال استفاده از این وسایل رخ دهند، مطالعه شود. میزان بروز رویدادهای عمده نامطلوب قلبی (MACE) به دست آمده از این مطالعه با مطالعات اصلی مشابه مقایسه شده است. همانطور که ملاحظه می‌شود رقم MACE به دست آمده در مطالعه ما از ارقام به دست آمده در مطالعات از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی (RCT) کوچکتر است، مثلاً در مطالعه SIRIUS این رقم ۹/۲ درصد، در مطالعه DIABETES، ۱۱/۳ درصد و

رسیده است اما بروز ناگهانی پدیده ترومبوز استنت و عواقب وخیم آن به ویژه بعد از ماههای هشتم و نهم متعاقب استفاده از استنت‌های دارویی نگرانیهایی را در مورد ایمن بودن استفاده از این نوع استنت‌ها ایجاد کرده است.^{۱۹،۲۰} اگر چه خطر بروز پدیده فوق در مقایسه با منافع استفاده از DES زیاد نیست اما بررسی‌های دقیق‌تر جهت شناسایی گروههایی از بیماران که در معرض خطر بالایی جهت ابتلا به این رویداد هستند و همچنین مطالعات مفصل راجع به نحوه جلوگیری از وقوع آن را طلب می‌کند. به منظور اطمینان از بی‌خطر بودن این استنت‌ها لازم است مطالعات وسیع‌تر انجام گیرد.

که انجام مطالعات گسترده‌تر می‌تواند به شناسایی بهتر عوامل مؤثر احتمالی در بروز MACE در بیماران دیابتی مبتلا به ضایعات انسدادی عروق کرونری که تحت درمان PCI با استنت‌های دارویی قرار گرفته‌اند، کمک نماید. همچنین لازم است تا مطالعات دقیقی جهت مقایسه استنت‌های دارویی در کشور ما با استنت‌های فلزی برهنه (BMS) و همچنین انجام PCI با DES به عنوان یک روش درمانی در مقایسه با سایر روشهای درمانی موجود به‌ویژه CABG انجام شود. به‌علاوه هر چند کاهش میزان بروز تنگی مجدد در ضایعات کرونری درمان شده با DES در مقایسه با موارد درمان شده با BMS به اثبات

References

1. Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, Chaitman BR, Faxon DP, Foster ED, et al. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). CASS Participating Investigators and Staff. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1141-54.
2. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, Cohen-Bernstein CL, Grosswald R, Liberman HA, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995; 91: 979-89.
3. Seabra-Gomes R. Percutaneous coronary interventions with drug eluting stents for diabetic patients. *Heart* 2006; 92: 410-9.
4. Van Belle E, Bauters C, Hubert E, Bodart JC, Abolmaali K, Meurice T, et al. Restenosis rates in diabetic patients: a comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation* 1997; 96: 1454-60.
5. Gilbert J, Raboud J, Zinman B. Meta-analysis of the effect of diabetes on restenosis rates among patients receiving coronary angioplasty stenting. *Diabetes Care* 2004; 27: 990-4.
6. Mathew V, Gersh BJ, Williams BA, Laskey WK, Willerson JT, Tilbury RT, et al. Outcomes in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention in the current era: a report from the Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation* 2004; 109: 476-80.
7. Elezi S, Kastrati A, Hadamitzky M, Dirschinger J, Neumann FJ, Schömig A. Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement. *Circulation* 1998; 98: 1875-80.
8. Van Belle E, Ketelers R, Bauters C, Périé M, Abolmaali K, Richard F, et al. Patency of percutaneous transluminal coronary angioplasty sites at 6-month angiographic follow-up: A key determinant of survival in diabetics after coronary balloon angioplasty. *Circulation* 2001; 103: 1218-24.
9. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 221-31.
10. Holmes DR Jr, Leon MB, Moses JW, Popma JJ, Cutlip D, Fitzgerald PJ, et al. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation* 2004; 109: 634-40.
11. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001; 104: 2007.
12. Moussa I, Leon MB, Baim DS, O'Neill WW, Popma JJ, Buchbinder M, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (SIrolImUS-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation* 2004; 109: 2273-8.
13. Hermiller JB, Raizner A, Cannon L, Gurbel PA, Kutcher MA, Wong SC, et al. Outcomes with the polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS stent in patients with diabetes mellitus: the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1172-9.
14. Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gomez-Hospital JA, Alfonso F, Hernandez-Antolin R, et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation* 2005; 112: 2175-83.
15. Maisel WH. Unanswered questions--drug-eluting stents and the risk of late thrombosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 981-4.
16. Schofer J, Schlüter M, Rau T, Hammer F, Haag N, Mathey DG. Influence of treatment modality on angiographic outcome after coronary stenting in diabetic patients: a controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1554-9.
17. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-80.
18. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315-23.
19. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 1030-9.
20. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 998-1008.

Clinical outcomes of percutaneous coronary intervention with drug eluting stents in diabetic patients

Pedarzadeh A.¹
Kassaian S.E.^{2*}
Esfahanian F.¹
Goudarzinejad H.R.³
Payedari N.³
Salarifar M.²
Hajizeinali A.M.²
Alidoosti M.²
Boroumand M.A.⁴

1-Department of Internal
Medicine
2- Department of Cardiology
3- GP. Researcher
4- Department of Pathology

Tehran Heart Center

*Corresponding author: Tehran
Heart Center, Jalal Al Ahmad &
North Karegar Cross
Tel: +98-361 -4460180
email: e_kassaian@yahoo.com

Abstract

Background: Several randomized controlled trials have demonstrated the safety and efficacy of drug eluting stents (DES) in selected groups of patients with less complicated diabetes. We conducted this study to determine how an unselected group of diabetic patients in Iran fare following DES implantation.

Methods: Data were collected on 147 consecutive diabetic patients who underwent percutaneous coronary intervention (PCI) with the implantation of at least one DES at the Tehran Heart Center from June 2003 to September 2005. Clinical follow-up was performed by timely scheduled visits at one, four and nine months following DES implantation. Nine months of follow-up was completed for 94.5% of the patients. The primary endpoint was the occurrence of major adverse cardiac events (MACE), which include cardiac death, myocardial infarction and target vessel revascularization (TVR). In-hospital complications were the secondary endpoint.

Results: A total of 158 coronary artery lesions were treated with DES in 147 diabetic patients (mean age = 56.4±8.92 years, 57.1% were men). During the nine-month follow-up, MACE occurred in 3.4% of patients, with a myocardial infarction rate of 1.4% and TVR rate of 1.4%. Considering one patient who underwent TVR due to acute stent thrombosis following angioplasty (during hospitalization) the total number of TVR reached 3 (2%). Only one patient (0.7%) died of cardiac death, which occurred after the procedure and before discharge. In-hospital complications occurred in six patients (4.1%); five patients suffered from myocardial infarction.

Conclusions: PCI with DES seems to be safe and effective in diabetic patients. However, more studies with larger study populations and longer follow-up are required to confirm this issue.

Keywords: Diabetes, drug eluting stent, percutaneous coronary intervention, major adverse cardiac event, target vessel revascularization