

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه آزاد اسلامی
واحد پزشکی تهران

پایان نامه: جهت دریافت دکترای حرفه ای

موضوع

پیگیری ۶ ماهه بیماران کاندید استنت گذاری با استنت های **Titanium nitride oxide (Titan)** به صورت چند مرکزی از نظر بروز مرگ و میر قلبی عروقی و غیر قلبی و همچنین از نظر عوارض ماژور قلبی عروقی (MACE) از فروردین ۱۳۸۶ تا شهریور ۱۳۸۷

استاد راهنما
جناب آقای دکتر سامی

نگارش
سید علی مهدوی



ISLAMIC AZAD UNIVERSITY
SCHOOL OF MEDICINE

THESIS
FOR DOCTORATE OF MEDICINE

SUBJECT:

**Titanium nitride-oxide stents (Titan[®]); a 6 month multicenter
follow up for MACE, Thrombosis and Non-cardiac death**

Thesis Advisor

Dr . Sami

Written By
Seyed Ali Mahdavi

Year 2009

No 4330

تقدیم به

پدر و مادر بزرگوارم

مادر بزرگ مهربانم

و دایی های عزیزم

تقدیم به

دوستان عزیزم و تمام کسانی که همیشه مرا یاری کرده اند

**سپاس خدای رحمان که بر ما منت نهاد و توفیقمان فرمود تا
پژوهش خویش به اتمام برسانیم. بر خود لازم می دانم مراتب
قدر دانی و تشکر خود را از استاید ارجمند
جناب آقای دکتر سامی و جناب آقای دکتر مجدی
به خاطر همکاری و رهنوذهای ارزشمندشان در طی انجام این
مطالعه ابراز دارم**

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

۱	چکیده:
۲	فصل اول: اهمیت موضوع
۳	۱-۱) بیان مسئله:
۷	۱-۲) تعریف واژه‌ها:
۸	۱-۳) اهداف مطالعه:
۸	۱-۳-۱) هدف کلی:
۸	۱-۳-۲) اهداف ویژه / فرعی:
۸	۱-۳-۳) اهداف کاربردی:
۹	۱-۴) سوالات:
۱۰	۱-۵) متغیرها:
۱۲	فصل دوم: پیشینه تحقیق
۱۳	۲) پیشینه تحقیق:
۱۵	فصل سوم: روش تحقیق
۱۶	۳-۱) نوع مطالعه:
۱۶	۳-۲) جمعیت مورد مطالعه:
۱۶	۳-۳) حجم نمونه و چگونگی محاسبه آن:
۱۶	۳-۴) روش نمونه گیری:
۱۶	۳-۵) معیارهای ورود به مطالعه:

۱۶	۳-۶) معیارهای خروج از مطالعه:
۱۷	۳-۷) روش انجام مطالعه (پژوهش):
۱۷	۳-۸) نحوه جمع آوری داده‌ها
۱۷	۳-۹) ابزار گردآوری داده‌ها
۱۷	۳-۱۰) چگونگی تجزیه و تحلیل داده‌ها:
۱۸	۳-۱۱) ملاحظات اخلاقی:
۱۹	فصل چهارم نتایج
۲۰	۴-۱) نتایج :
۲۸	۴-۲) بحث و نتیجه گیری :
۲۹	منابع
۳۴	چکیده انگلیسی
۳۵	ضمائم

فهرست جداول و نمودارها

صفحه

عنوان

۲۰	جدول شماره ۱) ریسک فاکتورهای بیماریهای قلبی و عروقی به تفکیک جنس
۲۲	نمودار شماره ۱) شیوع عوامل کلینیکی منجر به آنژیوگرافی
۲۳	نمودار شماره ۲) توزیع آناتومیکیال ضایعات در عروق درگیر
۲۴	نمودار شماره ۳) توزیع محل ضایعه در عروق درگیر
۲۵	نمودار شماره ۴) توزیع تقسیم بندی ضایعات بر حسب ABC
۲۶	نمودار شماره ۵) توزیع درمان ضد پلاکتی بر حسب ماه
۲۷	نمودار شماره ۶) شیوع MACE
۲۷	جدول شماره ۲) مقایسه نتایج مطالعه با مطالعات مشابه

پیگیری ۶ ماهه بیماران کاندید استنت گذاری با استنت های Titanium nitride oxide (Titan) به صورت چند مرکزی از نظر بروز مرگ و میر قلبی عروقی و غیر قلبی و همچنین از نظر عوارض ماژور قلبی عروقی (MACE) از فروردین ۱۳۸۶ تا شهریور ۱۳۸۷

استاد راهنما: جناب آقای دکتر سامی
کد شناسایی پایان نامه: ۱۳۶۱۰۱۰۱۸۵۲۰۹۱

نگارش: سید علی مهدوی
شماره پایان نامه: ۴۳۳۰

چکیده:

استنت های Titan با پوشش تیتانیوم نیتریک اکساید دارای سازگاری بافتی بسیار بالایی نسبت به پوشش های دیگر هستند و به علت آزاد سازی NO میزان ترومبوز داخل استنت در آنها پایین هستند. استنت Titan در بیماران که نیاز به قطع ضد پلاکت دوگانه به عمل مختلف دارند ارجحیت دارد. ما در این مطالعه میزان عوارض ماژور قلبی و عروقی (MACE) و میزان مرگ و میر قلبی و عروق و غیر قلبی و عروقی را به صورت آینده نگر و چند مرکزی در طول ۹ ماه مورد بررسی قرار داده ایم. اطلاعات بیماران توسط پرسش نامه جمع آوری شد و در زمان های ۱ ماه ۳ ماه و ۶ ماه توسط تلفن مورد پی گیری قرار گرفتند. در کل ۱۰۳ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند و پی گیری آنها کامل شد. از نظر مقایسه نتایج با مطالعات دیگر استنت های دارویی، با وجودی که استنت Titan خود یک استنت دارویی به حساب نمی آید ولی MACE آن نزدیک به استنت های دارویی بوده و اختلاف معناداری بین آنها دیده نمی شود. حجم مطالعه برای اظهار نظر در رابطه با مرگ یا عوارض که شیوع کمتری داشته مناسب نبود بنا بر این در رابطه با میزان مرگ و عوارض با شیوع کمتر اظهار نظری نمی توان کرد. MACE در مطالعه ما نسبت به مطالعات دیگر بالاتر بود که به علت شیوع بیماران High risk در نمونه ها بود در کل یافته های مطالعه ها و مطالعات مشابه کشورهای خارجی مناسب بودن استنت در بیماران که در معرض خطر ریسک تنگی مجدد یا قطع درمان ضد پلاکتی دوگانه هستند را نشان می دهد و خود بر این نیاز که استفاده از داروهایی که پروسه ترمیم را بهبود می بخشد نسبت به داروهای که آن را مهار می کنند ارجحیت دارند را صحت می گذارد.

فصل اول

اهمیت موضوع

۱-۱) بیان مسئله:

بیماریهای قلبی عروقی شایعترین بیماریهای جدی در کشورهای توسعه یافته محسوب می‌شوند. در سال ۲۰۰۲، ۶۲ میلیون آمریکایی دچار بیماریهای قلبی عروقی بوده اند (شامل پرفشار خونی). شیوع بیماریهای قلبی عروقی با افزایش سن به صورت پیش‌رونده ای افزایش می‌یابد. بیش از ۱/۴ میلیون بیمار هر ساله تحت کاتتریزاسیون قلبی قرار می‌گیرند که ۱/۲ میلیون از آنها نیاز به revascularization پیدا می‌کنند. (پیوند عروق کرونر [CABG] یا مداخله از طریق کاتتر [PTCA]) با وجودی که میزان مرگ و میر قلبی عروقی اصلاح شده به وسیله سن از حداکثر میزان آن در سال ۱۹۶۵ کاهش یافته است ولی مرگ و میر قلبی عروقی همچنان شایعترین علت مرگ می‌باشد، (حدود ۴۰٪ کل علل مرگ و میر). (۱)

قرن بیستم شاهد تغییرات خارق العاده ای در توسعه راهبردهای تشخیصی و درمانی در زمینه بیماریهای قلبی عروقی بود. اقدام شجاعانه Werner Forssmann در سال ۱۹۲۹، Charles Dotter در سال ۱۹۶۴ و بعدها Zeitler در جمع‌آوری و طبقه بندی اطلاعات از تکنیک‌های Dotter و نهایتاً در سال ۱۹۷۷ Andrea Gruntzig که برای اولین بار کرونری آنژیوگرافی را تحت نام PTCA- (Percutaneous transluminal coronary angiography) در يك انسان زنده انجام داد، پایه‌های يك روش جدید را تشکیل دادند. (۲) بعدها نقش اقدامات مداخله ای با استفاده از کاتتر تا حدی مهم و غالب شد که خود به عنوان يك fellowship تحت عنوان international cardiology شناخته شد. (۳)

در میان مشکلات آنژیوگرافی تنگی مجدد (restnosis) مهمترین و اساسی ترین آنها می‌باشد. این مسئله مهم در کمتر از ۱۰٪ تا بیش از ۵۰٪ موارد اتفاق می‌افتد (برحسب فاکتورهای کلینیکی،

مورفولوژیکی و مکانیکال و همچنین براساس تعاریف متفاوت). مکانیسم‌های متعددی برای تنگی مجدد مطرح شده اند از جمله:

Accelerated atherogenesis •

Elastic recoil •

Coronary spasm •

Fibrointimal hyperplasia •

که مورد آخر احتمالاً اساسی ترین علت است.(۲)

استنت‌های (BMS) Bare metal ریسک Preprocedural complication را نسبت به Plain balloon angiography کاهش دادند و همچنین ریسک تنگی مجدد را ولی با این وجود ریسک تنگی مجدد هنوز تا ۳۰٪ در بعضی از زیرگروه‌ها می‌رسد.(۴) تنگی مجدد تا به حال تمام راه حل‌های مکانیکی را مغلوب کرده است به جز در تعداد معدودی از استنت‌ها.

در هر صورت به نظر می‌رسد برای کاهش پاسخ تنگی مجدد به صورت موثر استفاده از فارماکوترابی موضعی در محل ضایعه و زمان مداخله شاید از طریق استنت بهترین راه حل باشد.(۲)

استنت‌های دارویی فعلی دارای داروهای سایتوتوکسیک یا سایتواستاتیک هستند. با وجودی که استفاده از این استنت‌ها در جلوگیری از تنگی مجدد مؤثر بوده است ولی استفاده از آنها در بیمارانی که در ریسک قطع درمان دو گانه ضد پلاکتی (Aspirin /clopidogrel) هستند، نیاز به عمل جراحی Elective دارند و یا اینکه سابقه ای از بیماری خون ریزی دهنده دارند نیاز به احتیاط و ارزیابی دقیق تر دارد. مطالعات اخیر با نشان دادن Late stent thrombosis، Hypersensitivity reaction , loss of vasomotion نقاط ضعف این تکنولوژی جدید را بیشتر مشخص کرده اند.

این مسئله خود نیاز به پیدا کردن داروهای جدید که به جای جلوگیری از پروسه ترمیم باعث بهبود آن شود را مشخص می‌سازد. (۷، ۶، ۵ و ۸)

در کنگره قلب جهان که در سال ۲۰۰۶ در بارسلون برگزار شد نگرانی‌هایی مبنی بر امنیت استنت‌های داروی در طولانی مدت توسط يك متآنالیز مطرح شد. این مطالعه شامل تعداد بالایی بود که آن را قادر می‌ساخت تا بتواند از لحاظ آماری در رابطه با حوادث با شیوع پائین مثل مرگ و میر ناشی از (Percutaneous coronary Intervention) PCI و Late stent thrombosis صحبت کند این مطالعه نشان داد که استنت‌های دارویی باعث افزایش mortality می‌شوند در مقایسه با استنت‌های Bare metal. این مطالعه شیوع بالاتر و معنی دار Death- non cardiac را در استنت‌های دارویی (به خصوص Sirolimus Eluting stent و Paclitaxel eluting stent نشان داد. (۹)

استنت‌های امروزی از Stainless steel یا آلیاژهای Cobalt /chromium ساخته می‌شوند که همه آنها شامل مقادیر قابل توجهی Chromium, Cobalt, Nickel و بعضی از آنها Molybdenum هستند. تا ۱۵٪ از جمعیت به نیکل، کرومیوم و Molybdenum حساسیت دارند و اکثراً التهابی که نسبت به این حساسیت برانگیخته می‌شود می‌تواند موجب تنگی مجدد شود. (۱۰) تلاش برای استفاده از پوشش‌های مختلف برای جلوگیری از تنگی مجدد ناشی از این مسئله تا به حال در سطح وسیعی ناموفق بوده است. (۴)

قیمت بالای استنت‌های دارویی عوارض و مشکلاتی که در فوق ذکر شد باعث می‌شود تا پزشکان و محققان در پی یافتن پوشش‌های جدید و داروهای جدید برای استنتها باشند. تیتانیوم سازگاری نسبی بهتری نسبت به طلا و Stainless steel و دیگر موادی که برای پوشاندن استنت استفاده می‌شوند دارد. مطالعات Invitro نشان دادند که تیتانیوم نیتريد اکساید باعث از بین رفتن آگرسن پلاکتی و چسبندگی فیبرینوژن نسبت به Staninless steel می‌شود. (۴ و ۱۱) همچنین پوشش

تیتانیوم نیتریداکساید مانع از آزاد شدن فلز به داخل خون به صورت کامل می‌شود. (۱۰) مطالعه Mosseri و همکاران در سال ۲۰۰۶ نتایج بسیار عالی بعد از تعبیه استنت‌های تیتانیوم نیتریداکساید را نشان داد. (۱۰) همچنین مطالعات دیگر نشان می‌دهد که استنت‌های تیتانیوم نیترید اکساید (Titan) باعث کاهش تنگی مجدد اندازه گیری شده توسط روش‌های اولتراسونوگرافیک و آنژیوگرافیک می‌شود و همچنین باعث کاهش Thrombosis می‌شود در مقایسه با استنت‌های Stainless steel. (۱۲، ۱۳)

استنت‌های Titan استنت‌های Stainless steel با پوشش تیتانیوم نیتریداکساید هستند. مطالعات مربوط به استنت‌های تیتانیوم نیتریداکساید محدود بوده و فقط در چند مرکز اروپایی انجام شده است. در این مطالعه نتایج تعبیه استنت‌های تیتانیوم نیترید اکساید (Titan) را در بیماران ایرانی به صورت Prospective و multicentral مورد بررسی قرار می‌دهیم.

۱-۲) تعریف واژه‌ها:

• PCI(PTCA) :

Percutaneous coronary angioplasty

• Plain Balloon angioplasty:

برقراری خون‌رسانی مجدد با استفاده از بالون برای عروق کرونر.

• Bare metal stent:

استنت‌های ساده Stainless steel

• Drug eluting stent (DES):

استنت‌هایی که دارای پوششی هستند که بعد از تعبیه دارو آزاد می‌کند.

• Titanium nitride- oxide:

یک پوشش استنت که باعث کاهش هایپرپلازی اینتیمال و ترومبوز می‌شود.

• Major adverse cardiac Event (MACE):

شامل مرگ قلبی، MI، TLR، TVR و ترومبوز می‌باشد.

• Sub acute thrombosis:

ترومبوز در عروق کرونر کمتر از ۶ ماه از مداخله قلبی.

• Non – cardiac Death:

مرگ بر اثر عوامل غیر قلبی شامل آمبولی ریوی، کنسر و سکته مغزی.

۱-۳) اهداف مطالعه:

۱-۳-۱) هدف کلی:

تعیین بروز مرگ و عوارض ماژور قلبی عروقی (MACE) طی ۶ ماه پس از استنت گذاری با استنت‌های Titanium nitride oxide (Titan)

۱-۳-۲) اهداف ویژه / فرعی:

۱) تعیین فراوانی مرگ و میر قلبی عروقی در استنت‌های Titan برحسب جنس، سن، سابقه

بیماری قلبی و رگ درگیر در ۱، ۳ و ۶ ماه بعد از استنت گذاری

۲) تعیین فراوانی عوارض ماژور قلبی عروقی در استنت‌های Titan برحسب جنس، سن، سابقه

بیماری قلبی و رگ درگیر در ۱، ۳ و ۶ ماه بعد از استنت گذاری

۳) تعیین فراوانی عوارض ماژور قلبی عروقی در استنت‌های Titan تحت Clinical subset های

مختلف که باعث PCI شده اند.

۴) تعیین نتایج عوارض ماژور قلبی عروقی در استنت‌های Titan و مقایسه با مطالعات قلبی دیگر

استنت‌ها

۵) تعیین نتایج عوارض ماژور قلبی عروقی در پیگیری کوتاه مدت (۶ ماه) بیماران با استنت

Titan

۱-۳-۳) اهداف کاربردی:

توصیه به استفاده از استنت‌های Titanium nitride oxide در صورت تأیید Safe بودن و

Effective بودن آنها به عنوان جایگزین مناسب برای استنت‌های دارویی

۴-۱) سوالات:

۱) آیا استنت‌های Titan در مقایسه با مطالعه شاهد باعث کاهش MACE ، Restenosis و

Thrombosis می‌شود؟

۲) آیا میزان عوارض non cardiac در مقایسه با مطالعه شاهد کمتر است؟

۳) میزان عوارض قلبی عروقی ماژور استنت‌های Titan چه قدر است؟

۴) میزان مرگ و میر قلبی عروقی ماژور استنت‌های Titan چه قدر است؟

۵) میزان مرگ و میر غیر قلبی عروقی ماژور استنت‌های Titan چه قدر است؟

۶) آیا تفاوت معناداری در subset‌های مختلف از نظر عوارض ماژور قلبی عروقی (MACE)

مرگ و میر قلبی عروقی و غیر قلبی عروقی وجود دارد؟

Variables	Role		Type				Definition	Measuring	
	Dependent	Non-Dependent	Quantitate		Qualitative			Method	Scale
			Continue	Discrete	Nominal	Ordinal			
1	Age	X	X				Brithdate	File	Year
2	Sex	X			X		Genotype	File	Male/Female
3	HLP	X			X		Abnormal lipid profile	File	Yes/No
4	HTN	X			X		High blood pressure	File	Yes/No
5	DM	X			X		High blood glucose	File	Yes/No
6	Smoking	X			X		Smoking	File	Smoker/Ex-smoker/Passive smoker/Non-smoker
7	Family history	X			X		History of cardiac disease in close relatives	File	Yes/No
8	Prior MI	X			X		Prior MI	File	Yes/No
9	Prior PCI	X			X		Prior PCI	File	Yes/No
10	Prior CABG	X			X		Prior CABG	File	Yes/No
11	Indication for PCI	X			X		Indication for PCI	File	Yes/No
	Vessel treated:								
12	LM	X			X		Left Main	File	Yes/No
13	LAD	X			X		Left Anterior Descending	File	Yes/No
14	Diagonal	X			X		Diagonal	File	Yes/No
15	CX.	X			X		Circumflex	File	Yes/No
16	Marginal	X			X		Marginal	File	Yes/No
17	RCA	X			X		Right Coronary Artery	File	Yes/No
18	PDA	X			X		Posterior Descending Artery	File	Yes/No
19	SVG	X			X		SVG	File	Yes/No
	Lesion location:								
20	Ostial	X		X			Ostial	File	Yes/No
21	Proximal	X		X			Proximal	File	Yes/No
22	Mid	X		X			Mid	File	Yes/No
23	Distal	X		X			Distal	File	Yes/No

24	Lesion type (ABC)		X		X			According to ABC classification	File	A/B1/B2/C
25	Lesion length		X	X				Lesion length	File	mm
26	Vessel diameter		X	X				Vessel diameter	File	mm
27	Stent length	X		X				Stent length	File	mm
28	Stent diameter	X		X				Stent diameter	File	mm
29	Prestenting balloon dilation	X				X		Prestenting balloon dilation	File	Yes/No
30	Deployment pressure	X		X				Deployment pressure	File	mmHg
31	Indication for stenting		X			X		Indication for stenting	Follo w-up	
32	Death (any other cause)		X			X		All indeterminate causes of death	Follo w-up	Yes/No
33	Cardiac Death	X				X		Death related to cardiac causes	Follo w-up	Yes/No
34	MI	X				X		Myocardial infarction	Follo w-up	Yes/No
35	TLR	X				X		Total Lesion Revascularization	Follo w-up	Yes/No
36	TVR	X				X		Totla Vessel Revascularization	Follo w-up	Yes/No
37	Thrombosis	X				X		In-Stent thrombosis in less than 6 month of implantation	Follo w-up	Yes/No
38	Cancer	X				X		Cancer	Follo w-up	Yes/No
39	CVA	X				X		Cerebrovascular accident	Follo w-up	Yes/No
40	Pulmonary Emboli		X	X				Pulmonary Emboli	Follo w-up	Yes/No
41	Diabetes duration		X	X				Diabetes duration	File	Year
42	Pack/year smoking		X	X				Pack/year smoking	File	Pack/year
43	Pre-PCI Cholesterol		X	X				Pre-PCI Cholesterol	File	
44	Pre-PCI Blood pressure		X	X				Pre-PCI Blood pressure	File	mmHg
45	Pre-PCI Blood sugar		X	X				Pre-PCI Blood sugar	File	Mmol/lit
46	Pretreated vessel		X			X		If the vessel was treated before	File	Yes/No