



نقش التهاب در تنگی مجدد استنت بیش از ۱ سال بعد از تعییه استنت دارویی

حسن شمیرانی^۱، فاطمه نکویی^{۱*}، مسعود پورمقدس^۱

^۱ گروه قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

چکیده

زمینه: تنگی مجدد استنت (In-Stent Restenosis) بعد از مداخلات عروقی محدودیت اصلی موقتی دراز مدت آن است. با وجود پیشرفت‌های که در طول سال‌های اخیر بهمنظور کاهش تنگی مجدد انجام گرفته است، این مشکل همچنان به عنوان یک چالش بالینی باقی‌مانده است. هدف از این مطالعه بررسی نقش التهاب در ایجاد تنگی مجدد استنت پس از تعییه استنت دارویی موفق می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه شامل ۷۸ بیمار ۳۵ سال و بالاتر است که بیش از ۱ سال پس از تعییه استنت دارویی به دلیل علائم ایسکمی تحت آنژیوگرافی کرونر قرار گرفته‌اند. بیماران بر اساس نتایج آنژیوگرافی به دو دسته تقسیم شدند: گروه مبتلا به تنگی مجدد استنت (مورد) و گروه با استنت باز (کترل). در همه بیماران سطح لیپیدهای خون و پروتئین واکنش‌گر C با حساسیت بالا (hsCRP) هم‌زمان اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: افراد گروه مورد و شاهد از نظر سن، جنس، فشارخون بالا، سیگار کشیدن و پروفایل چربی به جز کلسترول با چگالی بالا (HDL) مشابه بودند. $HDL < 40$ میلی گرم بر لیتر در گروه مبتلا به تنگی استنت شایع‌تر بود ($66/7$ درصد در مقابل $30/8$ درصد، $P=0.002$). سطح hsCRP در گروه مورد $2/98 \pm 2/06$ میلی گرم بر لیتر و در گروه کترل $2/05 \pm 1/8$ میلی گرم بر لیتر بود. تفاوت معنی‌داری بین میانگین غلظت hsCRP بین دو گروه نبود ($P=0.14$) با این حال سطح میانگین hsCRP در مردان گروه مورد به طور قابل توجهی بالاتر از گروه کترل بود. $3/35$ میلی گرم بر لیتر در مقابل $2/21$ میلی گرم بر لیتر، ($P<0.05$)

نتیجه‌گیری: التهاب ممکن است در مردان (و نه در زنان) یک پیش‌گویی کننده تنگی مجدد استنت بیش از یک سال پس از تعییه استنت دارویی باشد. علاوه بر این، HDL-C اثر محافظتی در برابر تنگی مجدد استنت دارد.

وازگان کلیدی: تنگی مجدد کرونر، پروتئین واکنش‌گر C، استنت دارویی، التهاب

دریافت مقاله: ۸۸/۱۲/۳ - پذیرش مقاله: ۸۹/۲/۴

* اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی، بخش قلب و عروق

Email : f.nekooei@gmail.com

مقدمه

رنگی مجدد پس از درمان اندوسکولار ضایعات آترواسکلروتیک در عروق محیطی، مغزی و کرونری مهم ترین محدودیت این تکنیک تهاجمی است. اگر چه پیشرفت های زیادی در طول سال های اخیر به منظور بهبود میزان باز بودن (patency rate) پس از آنژیوپلاستی شده است، رنگی مجدد کرونر هنوز هم یک مشکل بزرگ بالینی است (۱ و ۲).

هدف از مطالعه حاضر تعیین نقش التهاب در رنگی مجدد استنت پس از تعییه استنت دارویی است.

مواد و روش کار

مطالعه حاضر یک مطالعه مورد - شاهدی است که پس از تأیید کمیته پژوهشی و اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام گرفت. جمعیت مورد مطالعه از میان بیماران بخش آنژیوگرافی بیمارستان های نور و شهید چمران اصفهان از مهرماه سال ۱۳۸۷ تا تیرماه ۱۳۸۸ انتخاب شدند. تعداد ۸۲ بیمار ۳۵ سال و بالاتر (۵۹ مرد و ۲۳ زن) که بیش از یک سال قبل از مراجعت برای آنها استنت دارویی تعییه شده بود و به دلیل علایم احتمالی رنگی استنت توسط متخصصین قلب برای آنژیوگرافی کرونر اعزام شده بودند، وارد مطالعه شدند. بیماران بر اساس نتایج آنژیوگرافی به دو گروه تقسیم شدند:

گروه مبتلا به رنگی مجدد استنت کرونری (مورد) و گروه با استنت باز کرونر (کترول).

معیارهای خروج از مطالعه شامل موارد زیر بود: دیابت (عدم مصرف داروهای کاهنده قندخون) و قندخون ناشتا < ۱۲۶ میلی گرم بر دسی لیتر، شواهد عفونت حاضر یا اخیر در سه ماه گذشته، بیماری های

رنگی مجدد پس از درمان اندوسکولار ضایعات آترواسکلروتیک در عروق محیطی، مغزی و کرونری مهم ترین محدودیت این تکنیک تهاجمی است. اگر چه پیشرفت های زیادی در طول سال های اخیر به منظور بهبود میزان باز بودن (patency rate) پس از آنژیوپلاستی شده است، رنگی مجدد کرونر هنوز هم یک مشکل بزرگ بالینی است (۱ و ۲).

سه مرحله متمایز در پاتوژن رنگی مجدد کرونر نقش دارند. این موارد عبارتند از:

-۱- به حالت اول برگشت (recoil) سریع عروق بعد از آسیب ناشی از اتساع

-۲- ری مودلینگ منفی شریانی

-۳- هیپرپلازی جدید

دو فرآیند پاتولوژیک اولیه، علل مهم رنگی مجدد در آنژیوپلاستی با بالون است، اما با استفاده از استنت حذف شده است. مکانیسم سوم، تنها مکانیسم مهم در پاتوژن ISR رنگی مجدد استنت است (۳). علارغم این که استنت های دارویی میزان رنگی مجدد لومن را با مکانیسم های ضد مهاجرتی و ضد تکثیری کاهش داده اند، ولی نگرانی کنونی این است که احتمالاً این نوع استنت ها با ایجاد پاسخ مزمون التهابی که فرایند ترمیم عروق آسیب دیده را مختل می کند موجب ISR می شوند (۴).

رنگی مجدد را می توان شکلی از التیام هیپرتروفیک رخم در نظر گرفت که نتیجه تداخل ماکرو فاز های حاصل از مونو سیت، سلول T و اجزا سلولی دیواره شریانی است (۵). آسیب ناشی از بالون و تعییه استنت موجب ایجاد یک پاسخ التهابی در قطعه اتساع یافته رگ می شود که با بررسی سطح پارامترهای فاز حاد سرمه مثل پروتئین واکنش گر C

میلی گرم بر لیتر) و پرخطر (≤ 3 میلی گرم بر لیتر) تقسیم‌بندی شدند.

ارزیابی آزمایشگاهی

در همه بیماران، نمونه خون برای تجزیه و تحلیل بیوشیمیایی گرفته شد. میزان رسوب گلbul قرمز (ESR)، قندخون ناشتا (FBS)، پروفایل چربی با روش‌های استاندارد اندازه‌گیری شد. برای اندازه‌گیری hsCRP، نمونه سرم در دمای -80 درجه سانتی‌گراد قبل از ارزیابی نگهداری شد. همه آزمایشات در آزمایشگاه مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان انجام شد. غلظت HsCRP با استفاده از hsCRP پارس آزمون اندازه‌گیری شد. در این مطالعه سطح ≤ 3 میلی گرم بر لیتر (صدک ۹۰) غیرطبیعی قلمداد شد (۱۰).

تجزیه و تحلیل آماری

پس از جمع‌آوری اطلاعات، آزمون‌های آماری به کمک نرمافزار SPSS Inc, Chicago IL (SPSS) ویرایش ۱۶ تجزیه و تحلیل شد. با استفاده از نظرات متخصصین آمار، متغیرهای کمی توسط آزمون آماری t تست، و متغیرهای کیفی توسط آزمون کای-اسکور و در صورت لزوم آزمون دقیق فیشر مقایسه شد. سطح معنی‌داری نیز 0.05 در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از ۸۲ بیمار مورد مطالعه، ۴ نفر از مطالعه حذف شدند که ۱ مورد به دلیل کامل نبودن پروفایل چربی و ۳ بیمار به دلیل >8 میلی گرم بر لیتر بود. بنابراین، ۷۸ بیمار نهایتاً مورد ارزیابی قرار گرفتند. (۳۹) بیمار در گروه مورد و ۳۹ بیمار در گروه شاهد.

مزمن و تبدار، اختلالات ایمنی، بیماری‌های بافت هم‌بند، درمان استرتوئید در طول ۳۰ روز قبل، انفارکتوس حاد میوکارد، درمان کاهنده ایمنی hsCRP (>8 میلی گرم بر لیتر (Immunosuppressive)، بدخیمی و ممکن است به دلیل پاسخ فاز حاد باشد و باید ۲-۳ هفته بعد مجدداً تکرار شود) (۹). معاینه کامل بالینی توسط دستیار قلب و اندازه‌گیری سطح میزان لوب گلbul‌های قرمز برای رد عفونت حاد یا مزمن صورت گرفت.

تعاریف

ISR: کاهش بیش از ۵۰ درصد در دیامتر لومن رگ در محل تعییه استنت که توسط آنزیوگرافی تعیین شد. نتایج آنزیوگرافی توسط متخصص ایترونشنال کاردیولوژی تفسیر شد.

پرفشاری بالا زمانی اطلاق شد که بیمار تحت درمان با داروهای کاهنده فشارخون بود یا فشارخون سیستولی بیشتر یا مساوی ۱۴۰ میلی‌متر جیوه یا فشارخون دیاستولی بیشتر یا مساوی ۹۰ میلی‌متر جیوه ثبت گردید.

برای تعریف مقادیر غیرطبیعی لیپیدهای سرم از راهنمای (ATP III) Adult Treatment Panel III مورد استفاده قرار گرفت.

۱- کلسترول ≤ 200 میلی گرم بر دسی‌لیتر، (۲) تری‌گلیسرید ≤ 150 میلی گرم بر دسی‌لیتر، (۳) <40 میلی گرم بر دسی‌لیتر، (۴) ≤ 130 میلی گرم بر دسی‌لیتر.

طبق تعریف انجمن قلب آمریکا بیماران بر اساس سطح hsCRP به گروه‌های کم خطر (<1 میلی گرم بر لیتر)، خطر متوسط (<3 میلی گرم بر لیتر)، خطر پر (>3 میلی گرم بر لیتر).

بین hsCRP و تنگی مجدد استنت، سطح hsCRP در زنان و مردان به طور جداگانه بررسی شد. متوسط سطح hsCRP به طور معنی داری در مردان گروه مورد بیش از مردان گروه شاهد بود (به ترتیب $3/35$ میلی گرم بر لیتر در مقابل $2/21$ میلی گرم بر لیتر، $P<0.05$)، اما در زنان تفاوت معنی داری بین گروه مورد و شاهد دیده نشد. (به ترتیب $3/3$ میلی گرم بر لیتر در مقابل $3/1$ میلی گرم بر لیتر و $P=0.05$).

ضریب همبستگی پیرسون برای بررسی ارتباط بین hsCRP و پروفایل چربی در دو گروه محاسبه شد. اگرچه ارتباط بین سطح HDL-C و hsCRP به طور معنی داری در گروه مورد منفی بود (-0.295 و <0.05 ؛ سایر یافته های پروفایل چربی مثل کلسترول کل، تری گلیسرید و LDL-C یا hsCRP ارتباطی نداشتند. در گروه کنترل ارتباطی بین پروفایل چربی و سطح hsCRP دیده نشد.

بیماران گروه مورد و شاهد از نظر سن، جنس، پرفشاری خون، مصرف سیگار، پروفایل چربی به جز سطح HDL-C مشابه بودند. $40>\text{HDL-C}$ میلی گرم در گروه مورد شایع تر بود ($66/7$ درصد در مقابل $30/8$ درصد، $P=0.002$) (جدول ۱).

جدول ۱) خصوصیات بیماران

P.value	گروه شاهد تعداد/درصد	گروه مورد تعداد/درصد	متغیر
.06	(۷۶/۹)۳۰	(۷۱/۸)۲۸	مرد
.06	(۲۳/۱)۹	(۰/۲۸/۰)۱۱	زن
.04	۵۷/۶±۹/۱	۵۷/۳±۸/۲	سن
.03	(۰/۲۸/۰)۱۱	(۰/۳۸/۰)۱۵	فشار خون بالا
.08	(۰/۲۵/۰)۱۰	(۰/۲۸/۰)۱۱	مصرف سیگار
.014	۲/۵۰±۱/۰	۲/۹۸±۲/۰	hsCRP (mg/l) [‡]
.05	۱۸۹(۱۰۱-۲۶۶)	۱۷۸/۹(۱۰۳)	کلسترول تام* (mg/dl)
.04	۱۰۸/۹(۵۷-۱۵۸)	۱۰۳/۲(۵۳-۱۷۷)	LDL-C (mg/dl)*
.002	۴۴/۷(۲۹-۶۷)	۳۷/۴(۲۲-۵۶)	HDL-C (mg/dl)*
.05	۱۶۰/۷(۶۷-۳۴۵)	۱۶۳/۲(۴۶-۳۹۵)	تری گلیسرید (mg/dl)

[‡] میانگین + انحراف معیار

* میانگین دامنه

داروهای مصرفی بیماران در جدول ۲ خلاصه شده است.

جدول ۲)

P.value	گروه شاهد تعداد/درصد	گروه مورد تعداد/درصد	متغیر
.06	(۷۶/۹)۳۰	(۷۱/۸)۲۸	آسپرین و صدپلاکتها
.06	(۲۳/۱)۹	(۰/۲۸/۰)۱۱	بنابلوکرها
.04	۵۷/۶±۹/۱	۵۷/۳±۸/۲	استاتینها
.03	(۰/۲۸/۰)۱۱	(۰/۳۸/۰)۱۵	ACEI&ARB
.08	(۰/۲۵/۰)۱۰	(۰/۲۸/۰)۱۱	بلوکر کانال کلسیم

ACEI: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor
ARB: Angiotensin Receptor Blocker

CRP، یک پروتئین فاز حاد است که سیستم کمپلمان را فعال می کند و چسبندگی نوتروفیل را تسهیل می کند و دیده شده است که یک عامل خطر مستقل در بیماری آترواسکلرroz است (۱۴). علی رغم مطالعات گستردۀ انجام شده، هنوز هم ارتباط تنگی مجدد استنت و فاکتورهای التهابی مشخص نشده است و

میانگین سطح hsCRP در گروه مورد $2/۹۸±۲/۰۶$ میلی گرم بر لیتر و در گروه شاهد $۰/۵±۱/۸$ میلی گرم بر لیتر بود. تفاوت معنی داری در میانگین سطح hsCRP بین دو گروه وجود نداشت ($P=0.14$). برای ارزیابی ارتباط

در ایالت اوهایو آمریکا و بر روی ۱۳۳ بیمار که به صورت انتخابی تحت تعییه استنت قرار گرفته بودند، ارتباطی بین سطح IL_6، CRP، Serum (Amiloid A) و تنگی مجدد استنت مشاهده نشد (۱۷).

در مطالعه دیررا (Dibra) و همکاران، تنگی مجدد استنت با میزان مشابهی در هر دو گروه با سطح نرمال و بالای CRP مشاهده شد (به ترتیب ۲۴ درصد و ۲۵ درصد) (۱۸).

در مطالعه‌ای که توسط اربل (Erbel) در ارتباط آترواسکلرroz و hsCRP بین زنان و مردان انجام گرفت، سطح بالای hsCRP در زنان با خطر بالاتر بیماری کرونر همراه بوده است (۱۹). در مطالعه ما، علیرغم سطح بالاتر hsCRP در زنان، ارتباطی با خطر ایجاد ISR در آنان نبود. با این حال با توجه به تعداد اندک نمونه در مطالعه، نیاز برای مطالعات بیشتر در این زمینه احساس می‌شود.

در مطالعه حاضر ارتباط منفی معنی‌داری بین سطح hsCRP و سطح HDL-c دیده شد که مشابه نتایج مطالعات قبل است (۲۰). علاوه بر این، میانگین سطح HDL-c به طور معنی‌داری در گروه مبتلا به تنگی مجدد استنت پایین‌تر از گروه با استنت باز بود لذا به نظر می‌رسد سطح بالاتر HDL-c بعد از تعییه استنت اثر محافظتی در مقابل تنگی مجدد استنت داشته باشد. این یافته ممکن است به دلیل اثرات ضدالتهابی HDL-c باشد.

انجام مطالعاتی در این زمینه را می‌طلبند. در ادامه چند مورد از آنها ذکر خواهد شد.

در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۹ در استرالیا و روی ۴۰ بیماری که به صورت انتخابی تحت آنتیبیولاستی و تعییه استنت قرار گرفته بودند انجام شد، سطح بالای CRP، ۹۶ ساعت پس از تعییه استنت با خطر بالای تنگی مجدد همراه بوده است (۱۴).

زوراکوسکی (Zurakowski) و همکاران در مطالعه‌شان نشان دادند که سطح بالاتر مارکرهای التهابی سرم (IL_6 و CPR) به مدت شش ماه پس از تعییه استنت bare metal (BMS) با تنگی مجدد بعد از استنت‌گذاری همراه است (۱۵). برخلاف این مطالعه، مطالعه‌ما در جمعیت متفاوتی از بیماران که شامل افراد غیر دیابتی که استنت دارویی برای آنها حداقل یک سال قبل تعییه شده بود انجام شد. در مطالعه‌ما، نتایج مشابه (سطح بالاتر hsCRP در گروه مبتلا به تنگی مجدد استنت) فقط در مردان دیده شد که ممکن است به دلیل قابلیت استنت دارویی در کاهش اثر التهاب روی تنگی مجدد استنت در زنان باشد.

از طرف دیگر، در مطالعه دیگری در سال‌های اخیر، پروگنوز قلبی بد در بیماران با hsCRP بالاتر قبل از انجام مداخله، بیشتر به علت عوارض آتروتروموبوتیک نسبت به تنگی مجدد استنت بود. نتایج آنها نشان داد که التهاب ممکن است نشان‌دهنده ناپایداری کلی بیماری آترواسکلرroz باشد تا اینکه پیشگویی‌کننده عوارض مربوط به استنت باشد (۱۶). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۴

References:

- Schillinger M, Minar E. Restenosis after percutaneous Angioplasty: The Role of Vascular Inflammation. *Vasc Health Risk Manag* 2005; 1: 73–8.
- Cejna M, Thurnher SA, Illiasch H, et al. PTA vs. Palmaz stent placement in femoropopliteal

- artery obstructions: a multicenter prospective randomized study. *J Vasc Interven Radiol* 2001; 12: 23-31.
- 3.Htay T, Liu M W. Drug-Eluting Stent: A Review and Update. *Vasc Health Risk Manag* 2005; 1: 263-76.
- 4.Speidl WS. Coronary late lumen loss of drug eluting stents is associated with increased serum levels of the complement components C3a and C5a.. *Atherosclerosis* 2010; 208: 285-9.
- 5.Serrano CV, Ramires JA, Venturinelli M, et al . Coronary angioplasty results in leucocyte and platelet activation with adhesion molecule expression. Evidence of inflammatory responses in coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1276-83.
- 6.Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al . Fibrinogen and restenosis after endovascular treatment of the iliac arteries: a marker of inflammation or coagulation?. *Thromb Haemost* 2002; 87: 959-65.
- 7.Osman R, L'Allier PL, Elgharib N, et al. Critical Appraisal of C-Reactive Protein Throughout the Spectrum of Cardiovascular Disease. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2: 221-37.
- 8.Roberts WL, Sedrick R, Moulton L, et al. Evaluation of four automated high-sensitivity C-reactive protein. *Clin Chem* 2000; 46: 461-8.
- 9.Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. *Circulation* 2004; 109:1955.
- 10.Robbert JW. C-reactive protein and coronary events following percutaneous coronary angioplasty. *Am J Med* 2003; 115: 85-90.
- 11.Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Balloon angioplasty and stent implantation induce a vascular inflammatory reaction. *J Endovasc Ther* 2002; 9: 59-66.
- 12.Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell* 2001; 104: 503-16.
- 13.Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Vascular inflammation and percutaneous transluminal of the femoropopliteal artery: association with restenosis. *Radiology* 2002; 225: 21-6.
- 14.Gottsauner-Wolf M, Zasmeta G, Hornykewycz S, et al. Plasma levels of C-reactive protein after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2000; 21: 1152-8.
- 15.Zurakowski A, Wojakowski W, Dzielski T, et al. Plasma levels of C-reactive protein and interleukin-10 predict late coronary in-stent restenosis 6 months after elective stenting. *Kardiol Pol* 2009; 67: 623-30.
- 16.Delhaye C, Sudre A, Lemesle G, et al. Preprocedural high-sensitivity C-reactive protein predicts death or myocardial infarction but not target vessel revascularization or stent thrombosis after percutaneous coronary intervention. *Cardio Revasc Med* 2009; 10: 144-50.
- 17.Gomma AH, Hirschfield GM, Gallimore JR, et al. Preprocedural inflammatory markers do not predict restenosis after successful coronary stenting. *Am Heart J* 2004; 147: 1071-7.
- 18.Dibra A, Mehilli J, Braun S, et al. Association between C-reactive protein levels and subsequent cardiac events among patients with stable angina treated with coronary artery stenting. *Am J Med* 2003; 114: 715-22.
- 19.Erbel R, Möhlenkamp S, Lehmann N, et al. Sex related cardiovascular risk stratification based on quantification of atherosclerosis and inflammation. *Atherosclerosis* 2008; 197: 662-72.
- 20.Yeon Ryu S, Sun Lee Y, Park J, et al. Relations of Plasma High-Sensitivity C-Reactive Protein to Various Cardiovascular Risk Factors. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 379-83.