

Darja Dobovšek^{1*}, Tita Butenko^{2*}, Igor Zupan³

Pojavnost glavnih srčno-žilnih dogodkov po vstavitvi navadnih opornic in opornic z zdravili

Incidence of Major Adverse Cardiac Events after Bare Metal and Drug Eluting Stent Implantation

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: glavni srčno-žilni dogodki, perkutana koronarna intervencija z vstavitvijo stenta, klopidoagrel

Najpogostejša oblika invazivnega zdravljenja za bolnike z zmanjšanim pretokom krvi skozi koronarne žile je perkutana koronarna intervencija z vstavitvijo žilne opornice. Po definiciji raziskave Taxus II med glavne srčno-žilne dogodke spadajo smrt zaradi srčnega vzroka, akutni miokardni infarkt in revaskularizacija tarčne žile; pod slednjo sodita perkutana koronarna intervencija z vstavitvijo žilne opornice in kirurška koronarna revaskularizacija na kateremkoli delu predhodno revaskularizirane žile. Primerjali smo uspešnost preprečevanja pojavljanja glavnih srčno-žilnih dogodkov po vstavitvi navadnih opornic (NO) in opornic z zdravili (OZ). Preučevali smo, ali prenehanje jemanja klopidoagrela po vstavitvi OZ sovpada z višjo pojavnostjo glavnih srčno-žilnih dogodkov. V retrospektivno analizo smo vključili 461 bolnikov, ki so imeli v obdobju od 29. 4. 2005 do 30. 11. 2005 vstavljeno NO ali OZ. Popise bolnikov smo pridobili na internističnih oddelkih Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, potrebne anamnestične podatke pa od bolnikov. Delež bolnikov z glavnimi srčno-žilnimi dogodki v obdobju šestih mesecev po vstavitvi NO ali OZ smo med seboj primerjali z dvosmernim Pearsonovim χ^2 (Hi-) kvadrat testom. Pojavnost glavnih srčno-žilnih dogodkov po vstavitvi OZ smo pred zdravljenjem in po prenehanju zdravljenja s klopidoagrelom določili s Kaplan-Meierjevo krivuljo. Pojavnost glavnih srčno-žilnih dogodkov v šestih mesecih po vstavitvi OZ je bila značilno ($p < 0,05$) nižja kot pri NO, saj so se glavni srčno-žilni dogodki v skupini z OZ pojavili v 2,7 %, medtem ko so se v skupini z NO v 17,6 %; najpogostejša oblika glavnih srčno-žilnih dogodkov pri skupini z NO je bila srčna smrt, pri skupini z OZ pa ponovna perkutana koronarna intervencija z vstavitvijo žilne opornice, vendar je bila kljub temu pojavnost slednjega glavnega srčno-žilnega dogodka nižja v skupini z OZ glede na skupino z NO. Pojavnost glavnih srčno-žilnih dogodkov se šest mesecev po prenehanju jemanja klopidoagrela oziroma osemnajst mesecev po vstavitvi OZ ni značilno povečala ($p = 0,20$).

¹ Darja Dobovšek, abs. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana.

² Tita Butenko, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana.

³ Prof. dr. Igor Zupan, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana.

* Avtorici si delita mesto prvega avtorja.

ABSTRACT**KEY WORDS:** major adverse cardiac events, percutaneous coronary intervention, clopidogrel

Percutaneous coronary intervention with stent implantation is the therapy of choice for the treatment of patients with decreased blood flow through the coronary arteries. According to the Taxus II-Trial definition, major adverse cardiac events include cardiac death, acute myocardial infarction and target vessel revascularization; the latter includes percutaneous coronary intervention with stent implantation or coronary artery bypass graft on the same, previously revascularized vessel. Our analysis compared two types of stents to find out which one is better in the prevention of major adverse cardiac events. Another objective was to ascertain whether the discontinuation of clopidogrel has any effects on the incidence of major adverse cardiac events after drug eluting stent implantation. This retrospective analysis included 461 consecutive patients who had bare metal stent or drug eluting stent implanted between the 29th of April 2005 and the 30th of November 2005. The necessary data on the patients and their medical histories were gathered at various internal medicine departments of the Ljubljana University Medical Center, while the remaining data were obtained from the patients themselves. The incidence of major adverse cardiac events was calculated for the period of the first six months after the implantation of bare metal stents or drug eluting stents and a comparison of the two groups was performed using the two-sided Pearson's chi-square test. The incidence of major adverse cardiac events after the implantation of drug eluting stents before and after the discontinuation of therapy with clopidogrel was determined using the Kaplan-Meier cumulative survival curve. During the first six months after the implantation of drug eluting stents, the incidence of major adverse cardiac events was significantly lower ($p < 0.05$) compared to bare metal stents because major adverse cardiac events were present in 2.7% of patients from the group with drug eluting stents and in 17.6% of patients from the group with bare metal stents. The most frequent subgroup of major adverse cardiac events present in the group with bare metal stents was cardiac death, and in the group with drug eluting stents it was repeated percutaneous coronary intervention with stent implantation. The incidence of major adverse cardiac events was not significantly higher six months after the discontinuation of therapy with clopidogrel or eighteen months after implantation of drug eluting stents, respectively ($p = 0.20$).

UVOD

Perkutana koronarna intervencija (PCI) je ena izmed oblik zdravljenja bolnikov z zmanjšanim pretokom krvi skozi koronarno ožilje. Več raziskav je pokazalo, da s PCI bistveno zmanjšamo smrtnost in pojavnost ponavljajočega se akutnega miokardnega infarkta (AMI) v primerjavi z intravenskim fibrinolitичnim zdravljenjem (IFT) pri bolnikih z AMI (1). Koronarne žilne opornice oziroma stenti so najpogosteje uporabljena metoda v okviru PCI, s pomočjo katere stabiliziramo obolelo koronarno arterijo (2).

NAJPOGOSTEJŠI OBLIKI ISHEMIČNE BOLEZNI SRCA**Kronična stabilna angina pectoris**

Kronična stabilna angina pectoris (SAP) je ena izmed kliničnih slik zožitve koronarnega ožilja zaradi ateroskleroze, pri kateri pride do značilnih epizod pomanjkanja kisika za srčno mišico.

Akutni koronarni sindrom

Akutni koronarni sindrom (AKS, angl. *acute coronary syndrome*) je ena izmed treh pojavnih

oblik ishemične srčne bolezni (ISB). Nastane zaradi nestabilnega aterosklerotičnega plaka in posledične tromboze, ki lahko deloma ali popolnoma zapre svetlino koronarne arterije (3, 4). V okviru AKS poznamo več klinično razpoznavnih oblik, ki so odvisne od stopnje in trajanja pomanjkanja kisika za srčno mišico. Glede na spremembe v elektrokardiogramu ločimo AKS z dvigom spojnice ST (angl. ST – *segment elevation myocardial infarction* – STEMI) in AKS brez dviga spojnice ST, ki imata različen način zdravljenja in napoved izida. Slednjega glede na porast označevalcev mrtvine srčne mišice delimo na netransmurálni miokardni infarkt (angl. non ST – *segment elevation myocardial infarction* – NSTEMI) in nestabilno angino pectoris (NAP), ki ima negativne označevalce. AMI zajema STEMI in NSTEMI (5, 6).

METODE ZDRAVLJENJA ISB

Uveljavljene metode zdravljenja ISB so zdravljenje z zdravili, žilne opornice, balonska angioplastika (BA) ter kirurška koronarna revaskularizacija (angl. *coronary artery bypass graft* – CABG), medtem ko je le še pri redkih bolnikih s STEMI možna tudi tromboliza z infuzijo tkivnega aktivatorja plazminogena (t-PA).

PCI z vstavitvijo žilne opornice

PCI z uporabo balonskega katetra se uporablja od leta 1983 in je pri bolnikih z AKS in določenih ogroženih bolnikih s SAP učinkovitejša kot zdravljenje z zdravili. Od leta 1987 pa je vstavljanje žilnih opornic, ki sledi BA, povečalo uspešnost preprečitve ponovne zožitve obolele koronarne arterije, pa tudi zmanjšalo pojavnost razslojevanja stene, ki se pojavlja pri uporabi zgolj BA. Ob uvedbi vstavljanja žilnih opornic je visoka pojavnost tromboz uporabo le-teh omejevala, vendar so to težavo kasneje premostili z antitrombotičnim zdravljenjem, podpornim zdravljenjem (npr. blokator glikoproteinskih trombocitnih receptorjev IIb/IIIa – BGP IIb/IIIa-receptorjev), s samo tehniko vstavljanja žilnih opornic in s tipi žilnih opornic. Iz omenjenih razlogov se danes pri večini bolnikov, ki potrebujejo PCI, vstavi žilna opornica. Le-ta namreč nudi žili mehansko podporo in spre-

meni lokalno krvno okolje ter na ta način omogoča kratkoročen in dolgoročen uspeh vstavljanja žilne opornice ter podpornega zdravljenja (7).

Vrste koronarnih žilnih opornic

Danes sta v uporabi predvsem dve vrsti koronarnih žilnih opornic: navadne opornice (NO, angl. *bare metal stents*) in opornice z zdravili (OZ, angl. *drug eluting stents*).

Zaradi potrebe po zmanjšanju ponovnih zožitev po uporabi NO je prišlo do razvoja OZ, ki imajo aktivno prevleko, s pomočjo katere zavirajo ponovno zožitev v sami žilni opornici, kar je do danes potrdilo več raziskav (8–15). Omenjena prevleka žilne opornice je sestavljena iz nosilca, ki je navadno polimer, ter zdravila, ki preprečuje ponovno zožitev. Nosilec v OZ je odporen na mehanske poškodbe med samo vstavitvijo, primeren je za sterilizacijo ter omogoča časovno kot tudi količinsko nadzorovano sproščanje zdravila. Sproščeno zdravilo je citostatik, ki blokira razvoj celic v različnih fazah celičnega ciklusa in naj bi s tem preprečeval zaporedje dogodkov, ki vodijo v razmnoževanje intimalnih celic žilne stene po vstavitvi žilne opornice. Od učinkovine je odvisen različen uspeh posameznih vrst OZ (16). Pomembna lastnost OZ je, da dovaja zdravilo neposredno na prizadeto mesto v arteriji in tako omogoča izognitev visokim dozam sistemskega zdravljenja.

Najpogostejše uporabljene žilni opornici, ki sproščata zdravila, sta sirolimus (sproščujoča žilna opornica, angl. *sirolimus eluting stent* – SES) in paklitaksel (sproščujoča žilna opornica, angl. *paclitaxel eluting stent* – PES) (17).

Zapleti po vstavitvi koronarnih žilnih opornic

Najpogostejši zaplet po vstavitvi koronarnih žilnih opornic je ponovna zožitev, ki nastane postopoma zaradi razmnoževanja intime, le-to pa OZ zavira uspešneje kot NO, zato je pogostnost ponovnih zožitev pri OZ nižja (18).

Za razliko od ponovne zožitve je tromboza žilne opornice redkejši, vendar resnejši zaplet, saj v tretjini do polovici primerov vodi v smrt (19). Večletne raziskave so preučevale le pozen pojav tromboz, ki zajema obdobje od enega meseca do enega leta po vstavitvi

žilne opornice (2), in pokazale, da je pogostnost pojavljanja le-teh enaka po vstavitvi NO in OZ, in sicer 0,5–0,7 % (20). Zadnje raziskave pa so se osredotočile na zelo pozen pojav tromboz, ki zajema obdobje nad enim letom po vstavitvi žilne opornice. Le-te so dokazale, da je pogostnost pojavljanja tromboze žilne opornice višja po vstavitvi OZ v primerjavi z NO.

Vrednotenje zapletov po perkutani koronarni intervenciji z vstavitvijo žilne opornice

Tako ponovna zožitev kot tudi tromboza lahko vodita v glavne srčno-žilne dogodke (angl. *major adverse cardiac events* – MACE). Po definiciji raziskave Taxus II zajema MACE smrt zaradi srčnega vzroka, AMI in revaskularizacijo tarčne žile (target vessel revascularization – TVR); pod slednjo sodita PCI in CABG na kateremkoli delu predhodno revaskularizirane žile.

V naši raziskavi smo zaradi lažje primerjave z drugimi raziskavami povzeli naslednja časovna obdobja MACE. Zgodnji pojav MACE smo definirali kot obdobje do trideset dni po vstavitvi žilne opornice, pozni pojav MACE kot obdobje od trideset dni do šest mesecev, in zelo pozno obdobje, če se je MACE pojavil od šestega meseca do osemnajst mesecev po vstavitvi žilne opornice (21, 22).

NAMEN IN HIPOTEZE

Glede na pojavnost MACE smo želeli ugotoviti razliko med koronarnimi žilnimi opornicami tipa NO in OZ. V raziskavi BASKET – LATE, objavljeni decembra 2006, so ugotovili zvišano pojavnost poznih tromboz žilnih opornic po sedmih do osemnajstih mesecih po prenehanju jemanja klopidozela pri bolnikih z vstavljenjo OZ (21). Zato smo pri skupini bolnikov z vstavljenjo OZ želeli preveriti pojavnost poznih tromboz žilne opornice, in sicer vsaj šest mesecev po prenehanju zdravljenja s klopidozelo.

Naše delovne hipoteze so bile:

1. da je pojavnost MACE po vstavitvi OZ nižja v primerjavi s pojavnostjo po vstavitvi NO,
2. da se pojavnost MACE po prenehanju zdravljenja s klopidozelo po vstavitvi OZ poveča.

Za NO smo uporabili zgolj žilno opornico tipa Flexmaster F1, za OZ pa Cypher in Taxus.

METODE

V retrospektivno raziskavo smo vključili 602 bolnika iz arhiva katetrskega laboratorija Kliničnega oddelka za kardiologijo (KOK) ter Centra za intenzivno interno medicino (CIIM) Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Ljubljana. Izbrani bolniki so imeli v obdobju od 29. 4. 2005 do 30. 11. 2005 vstavljeno pri nas najpogosteje uporabljeno NO (Flexmaster F1 Coronary Stent, Abbott Vascular Instruments, Rangendingen, Nemčija) ali OZ (Cypher-Cordis, Johnson & Johnson, Miami Lakes, Florida in Taxus, Boston Scientific Corp., Natick, Massachusetts).

Bolniki

Raziskava je bila opravljena v skladu z določbami in načeli helsinško-tokijske deklaracije o biomedicinskih raziskavah. Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko je ugotovila, da je raziskava sprejemljiva z etičnega vidika (21p/09/07).

V začetku junija 2006 smo iz arhiva katetrskega laboratorija UKC Ljubljana na podlagi dejstva, da je moralo od posega miniti vsaj šest mesecev, začeli z izborom prvih bolnikov, ki so imeli SAP ali AKS in posledično vstavljeno NO ali OZ. Zato so bili prvi bolniki, vključeni v našo raziskavo, tisti, ki so imeli eno izmed zgoraj naštetih žilnih opornic vstavljeno 30. 11. 2005. V UKC Ljubljana je Flexmaster F1, izmed treh obravnavanih žilnih opornic naše raziskave, najpogosteje uporabljena NO. Z namenom, da bi bil vzorec bolnikov statistično reprezentativen, predvsem na račun manjšega števila vstavljenih OZ, in sicer Cypher in Taxus, smo v našo raziskavo zajeli obdobje šestih mesecev, torej do 29. 4. 2005. Bolniki z NSTEMI in vstavljeno NO ter vsi bolniki z vstavljeno OZ naj bi v skladu z uveljavljenimi smernicami jemali klopidozelo dvanaest mesecev po vstavitvi žilne opornice, medtem ko naj bi ga vsi ostali bolniki jemali en mesec po vstavitvi žilne opornice. Zaradi omenjene dolžine jemanja klopidozela smo bolnike z vstavljeno OZ spremljali osemnajst mesecev po vstavitvi opornice z namenom, da smo lahko določili

vpliv prenehanja jemanja klopidogeta na pojavnost MACE v prvih šestih mesecih po prenehanju zdravljenja.

Potrebne podatke o bolnikih (ime in priimek, spol, leto rojstva, naslov bivališča ter telefonsko številko) in njihovem poteku bolezni smo poleg arhiva katetrskega laboratorija UKC Ljubljana pridobili iz kartotek na KOK in CIIM. Nato smo večino bolnikov telefonsko kontaktirali in zbrali preostale potrebne podatke. Tiste, ki jih na omenjeni način ni bilo možno dobiti, smo povabili na izredni kontrolni pregled v Kardiološko ambulantno Polikliniko v Ljubljani, kjer so bili pregledi opravljeni izven rednega delovnega časa. Pri pregledu smo se osredotočili na pridobivanje istih podatkov, kot smo jih zbirali pri telefonskem kontaktiranju.

V okviru omenjenega časovnega obdobja sta bila zbrana skupno 602 bolnika, od tega 505 z vstavljenim NO in 97 z vstavljenim OZ. Od 505 bolnikov z vstavljenim NO jih je bilo 118 izločenih iz naše raziskave zaradi izselitve, spremembe naslova ali zavrnitve sodelovanja, saj tako omenjenih bolnikov nikakor ni bilo mogoče kontaktirati oziroma pregledati. Od 97 bolnikov, ki so imeli vstavljen OZ, jih je bilo 23 izločenih iz raziskave, in sicer zaradi enakih vzrokov kot v skupini z NO. Končno število obravnavanih bolnikov je bilo 461, od tega 387 z vstavljenim NO in 74 z OZ. V obe skupini smo vključili tudi tiste, ki so bili v času raziskave že pokojni. Podatke o smrti smo dobili iz ustrezne dokumentacije ali s strani svojcev.

Analizirani podatki pri bolnikih

Podatki, pridobljeni iz kartotek, so bili: starost, spol, dejavniki tveganja za ISB, predhodni AMI, predhodna PCI z vstavitvijo žilne opornice in CABG na isti žili kot na v raziskavi obravnavani koronarni arteriji ter datum omenjenih posegov, prisotnost NAP pred vstavitvijo žilne opornice, indikacija za vstavitve žilne opornice, koronarna arterija, v katero je bila vstavljena žilna opornica, tip vstavljene žilne opornice ter uporaba BGP IIb/IIIa-receptorjev.

Med dejavnike tveganja smo uvrstili zvišan krvni tlak (višji od 140/90 mmHg), sladkorno bolezen (glukoza v venski plazmi ≥ 7 mmol/l na tešče ali $\geq 11,1$ mmol/l kadar-

koli), povišan skupni holesterol (po definiciji $\geq 5,2$ mmol/l v venski plazmi) ter kajenje, pri čemer smo preiskovance razvrstili na nekadilce, kadilce in bivše kadilce; med slednje smo uvrstili tiste, ki so prenehali kaditi pred vsaj šestimi meseci (6, 23).

Indikacije za vstavev žilne opornice so bile kronična SAP, NAP in AMI.

Skupine žil z opornicami smo glede na anatomske poti razdelili na desno koronarno arterijo (angl. *right coronary artery* – RCA), deblo leve koronarne arterije (angl. *left main coronary artery* – LCA), prednjo levo navzdolnjo koronarno arterijo (angl. *left anterior descending coronary artery* – LAD) in krožno vejo leve koronarne arterije (angl. *left circumflex artery* – LCX) (6).

Anamnestični podatki, pridobljeni iz telefonskih pogovorov ter ambulantnih pregledov, so bili ponovni AMI in TVR.

Pojavnost AMI in TVR smo po telefonskem pogovoru ali ambulantnem pregledu naknadno preverili v kartotekah bolnikov.

Podatek, ki je bil pridobljen tako iz kartotek kot iz heteroanamneze svojcev, je bil vzrok o smrti bolnikov.

Obdelava in statistična analiza podatkov

Pri statistični obdelavi rezultatov za osnovne značilnosti bolnikov ter vstavitve koronarnih žilnih opornic smo s Kolmogorov-Smirnovim testom ugotovili normalno razporeditev rezultatov. Vse zvezne spremenljivke smo izrazili z aritmetično sredino $\pm$ standardnim odklonom. Atributivne spremenljivke smo opisali z deleži. Za primerjave zveznih spremenljivk smo uporabili neodvisni dvosmerni Student t-test (oziroma Mann-Whitneyjev test za neparametrične spremenljivke), za nezvezne spremenljivke pa metodo dvosmernega Pearsonovega χ^2 (Hi-) kvadrat testa.

Za statistično primerjavo med NO in OZ v preprečevanju zgodnjega in poznega MACE smo uporabili dvosmerni Pearsonov χ^2 (Hi-) kvadrat test. Vrednost p, manjšo od 0,05 (5 % nivo tveganja), smo upoštevali kot statistično značilno.

Pojavnost MACE po prenehanju jemanja klopidogeta smo prikazali s Kaplan-Meierjevo krivuljo. Razliko smo ovrednotili s Pearsonovim χ^2 (Hi-) kvadrat testom.

REZULTATI

Značilnosti bolnikov in vstavitve koronarnih žilnih opornic

V raziskavi smo obravnavali 461 bolnikov, katerih osnovne značilnosti so razvidne iz tabele 1.

V celotni populaciji obravnavanih bolnikov je bilo 73,1 % moških s povprečno starostjo $67,2 \pm 11,8$ let. Najpogostejši dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni je bil povišan krvni tlak. Najpogostejša indikacija za vstavi-

tev žilne opornice je bil AMI, najpogostejša žila z vstavljenjo žilno opornico pa je bila LAD.

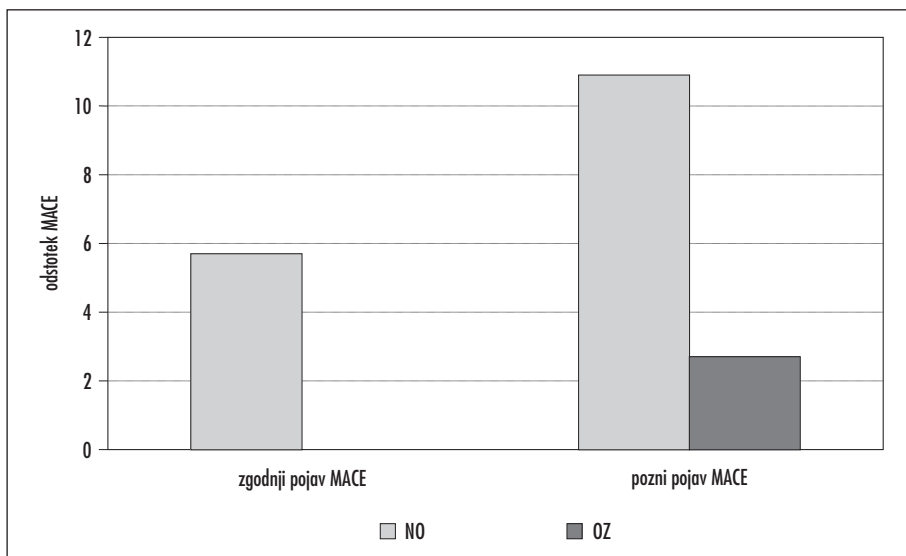
Uspešnost NO in OZ v preprečevanju zgodnjega in poznega pojavljanja MACE

Pri proučevanju zgodnjega pojava MACE smo ugotovili, da se le-ta po vstavitvi NO pojavlja v 5,7 %, medtem ko se po vstavitvi OZ ni pojavljal (0 %). Pozni pojav MACE je bil po vstavitvi NO prisoten v 10,9 %, pri OZ pa v 2,7 %.

Rezultati so prikazani na sliki 1.

Tabela 1. Osnovne značilnosti bolnikov in vstavitve koronarnih žilnih opornic; NO – navadna opornica, OZ – opornica z zdravili, p – raven tveganja, AMI – akutni miokardni infarkt, PCI – perkutana koronarna intervencija (angl. percutaneous coronary intervention), CABG – kirurška koronarna revaskularizacija (angl. coronary artery bypass graft), NAP – nestabilna angina pectoris, SAP – stabilna angina pectoris, RCA – desna koronarna arterija (angl. right coronary artery), LCA – deblo leve koronarne arterije (angl. left main coronary artery), LAD – prednja leva navzdoljna koronarna arterija (angl. left anterior descendent coronary artery), LCX – krožna veja leve koronarne arterije (angl. left circumflex coronary artery), BGP IIb/IIIa-receptorjev – blokator glikoproteinskih trombocitnih receptorjev.

	Skupaj (n = 461)	NO (n = 387)	OZ (n = 74)	P
starost, leta $\pm$ standardni odklon	67,2 $\pm$ 11,8	68,1 $\pm$ 11,4	62,3 $\pm$ 12,7	0,35
št. moških, n (%)	337 (73,1)	287 (71,8)	59 (79,7)	0,16
anamnestični podatki, n (%)				
trenutni kadilci	75 (16,3)	67 (17,3)	8 (10,8)	0,16
bivši kadilci	67 (14,5)	58 (15,0)	9 (12,2)	0,11
povišan krvni tlak	361 (78,3)	299 (77,3)	62 (83,3)	0,21
sladkorna bolezen	112 (24,3)	87 (22,5)	25 (33,8)	0,04
hiperholesterolemija	317 (68,8)	258 (66,7)	59 (79,7)	0,03
predhodni AMI	112 (24,3)	85 (22,0)	27 (36,5)	0,01
predhodna PCI	25 (5,4)	23 (5,9)	2 (2,7)	0,25
predhodni CABG	10 (2,2)	9 (2,3)	1 (1,4)	0,59
NAP	173 (37,5)	145 (37,5)	28 (37,8)	0,95
indikacija za vstavev žilne opornice, n (%)				
SAP	74 (16,1)	49 (12,7)	25 (33,8)	0,00
NAP	137 (29,7)	112 (28,9)	25 (33,8)	0,40
AMI	250 (54,2)	226 (58,4)	24 (32,4)	0,00
žila z opornico, n (%)				
večžilna bolezen	56 (12,2)	50 (13,1)	6 (8,2)	0,22
RCA	142 (30,8)	129 (33,3)	13 (17,6)	0,01
deblo LCA	2 (0,4)	2 (0,5)	0 (0,0)	0,53
LAD	186 (40,3)	136 (35,1)	50 (67,6)	0,00
LCX	75 (16,3)	70 (18,1)	5 (6,8)	0,02
uporaba BGP IIb/IIIa-receptorjev, n (%)	87 (18,9)	75 (19,4)	12 (16,2)	0,52



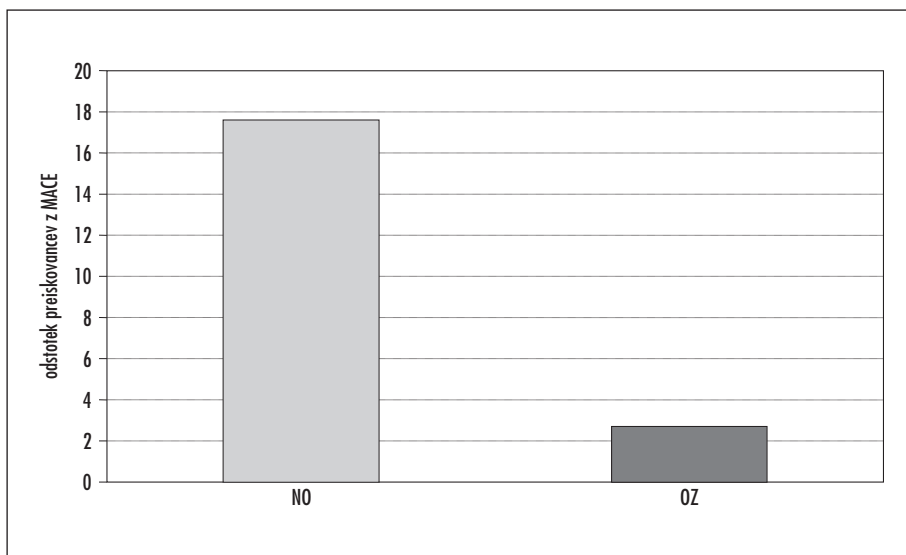
Slika 1. Pojavljanje zgodnjega in poznega MACE po vstavitvi NO in OZ; MACE – glavni srčno-žilni dogodki (angl. major adverse cardiac events), NO – navadna opornica, OZ – opornica z zdravili.

Primerjava pojavnosti MACE po vstavitvi NO in OZ

V obdobju od vstavitve žilne opornice do šest mesecev po vstavitvi se je, od skupno 461 bolnikov, MACE pojavil pri 70 bolnikih (15,2 %).

V skupini z vstavljenjo NO se je pojavil MACE pri 68 (17,6 %) bolnikih, v skupini z OZ pa pri 2 (2,7 %) bolnikih. Razlika je v našem primeru statistično pomembna ($p < 0,05$).

Rezultati so prikazani na sliki 2.



Slika 2. Primerjava pojavnosti MACE po vstavitvi NO in OZ za obdobje prvih šest mesecev; MACE – glavni srčno-žilni dogodki (angl. major adverse cardiac events), NO – navadna opornica, OZ – opornica z zdravili.

Primerjava posameznih oblik MACE v obdobju šestih mesecev po vstavitvi NO in OZ

Srčna smrt je bila v obdobju šestih mesecev po vstavitvi NO najpogostejša oblika MACE, medtem ko je bila PCI najpogostejša oblika MACE pri skupini OZ.

Srčna smrt je bila pogostejša po vstavitvi NO (7,8 %) v primerjavi z OZ (1,4 %), kar je statistično pomembno ($p < 0,05$).

AMI in CABG sta se po vstavitvi NO pojavila v 2,3 %, medtem ko sta se pri OZ v 1,4 %. Torej sta se AMI in CABG pojavljala pogostejše po vstavitvi NO. Razlika ni statistično pomembna ($p = 0,60$).

Tudi PCI je bila po vstavitvi NO (5,9 %) pogostejša v primerjavi s pojavnostjo PCI po vstavitvi OZ (2,7 %); razlika ni statistično pomembna ($p = 0,26$).

TVR se je pri NO pojavila v 8,5 %, pri OZ pa v 4,1 %, kar statistično ni pomembno ($p = 0,19$).

Rezultati so prikazani na sliki 3.

Primerjava pojavnosti MACE pred prenehanjem jemanja klopidogetela in po prenehanju jemanja po vstavitvi OZ

Po vstavitvi OZ je bila pojavnost MACE po šestih mesecih 2,7 %, medtem ko je bila po osemnajstih mesecih (šest mesecev po prenehanju jemanja klopidogetela) 4,1 %.

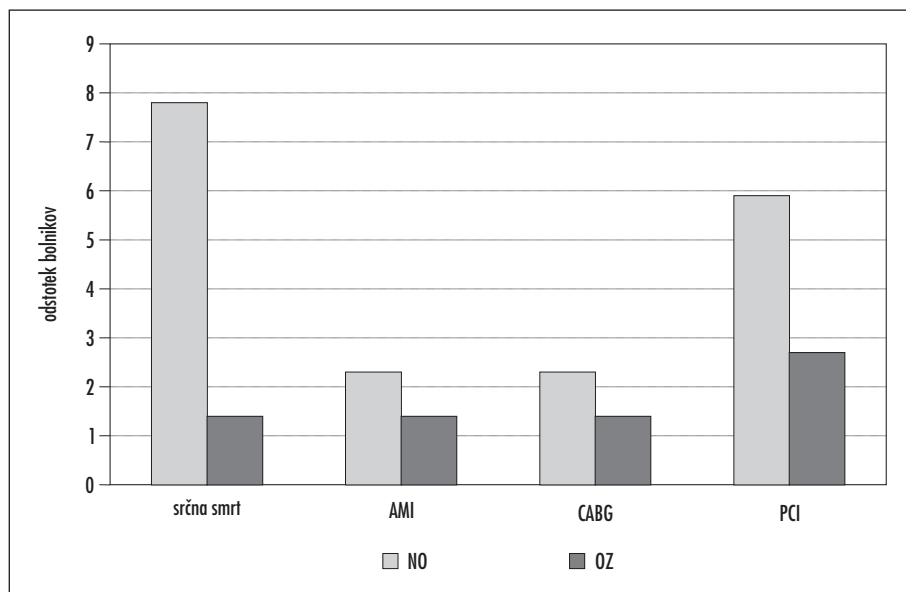
Rezultate smo statistično ovrednotili s Kaplan-Meierjevo krivuljo. Vrednost p , manjša od 0,05 (5 % nivo tveganja), smo upoštevali kot statistično značilno. Razlika torej ni bila statistično značilna ($p = 0,20$).

Rezultati so prikazani na sliki 4.

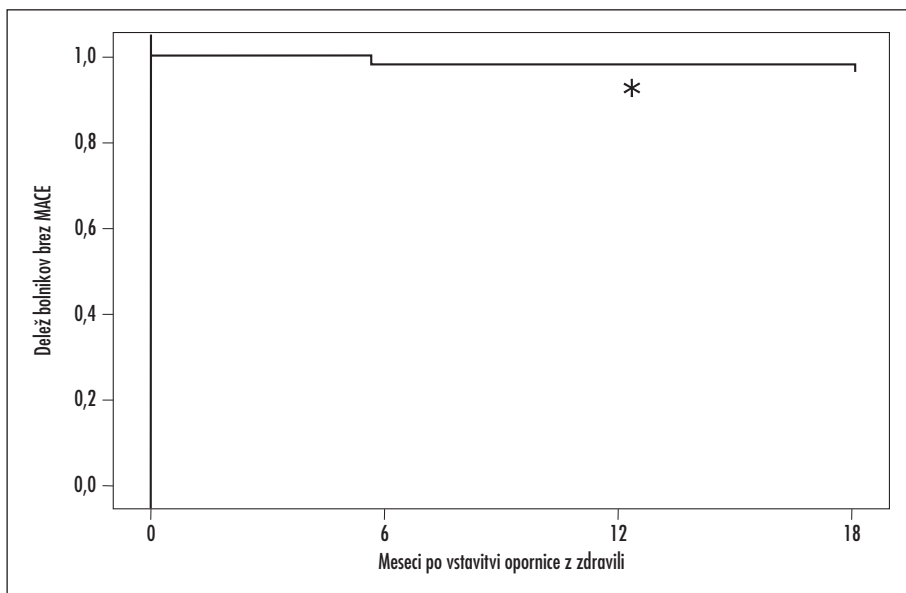
RAZPRAVLJANJE

Primerjava pojavnosti MACE po vstavitvi NO in OZ

Spremljali smo pojavnost MACE po vstavitvi NO in OZ v obdobju od vstavitve žilne opornice do šest mesecev po vstavitvi. Za NO smo



Slika 3. Primerjava posameznih oblik MACE po vstavitvi NO in OZ; MACE – glavni srčno-žilni dogodki (angl. major adverse cardiac events), NO – navadna opornica, OZ – opornica z zdravlili, AMI – akutni miokardni infarkt, CABG – kirurška koronarna revaskularizacija (angl. coronary artery bypass graft), PCI – perkutana koronarna intervencija (angl. percutaneous coronary intervention).



Slika 4. Delež bolnikov brez MACE po vstavitvi opornice z zdravili pred prenehanjem in po prenehanju zdravljenja s klopidogetrelom; MACE – glavni srčno-žilni dogodki (angl. major adverse cardiac events), * – čas prenehanja jemanja klopidogetrela.

uporabili zgolj žilno opornico tipa Flexmaster F1, za OZ pa Cypher in Taxus.

Dosedanje raziskave so pokazale, da naj bi bila pojavnost MACE v prvih šestih mesecih po vstavitvi žilne opornice nižja po vstavitvi OZ v primerjavi z NO (24–26). Predvidevali smo, da je v obdobju prvih šestih mesecev po vstavitvi žilna opornica tipa OZ pri preprečevanju MACE uspešnejša od žilne opornice tipa NO.

Na podlagi dobljenih rezultatov smo ugotovili, da je pojavnost MACE v šestih mesecih po vstavitvi OZ bistveno nižja kot pri NO. MACE se je pojavil v 2,7 % v skupini z OZ, medtem ko je bila pojavnost MACE v skupini z NO 17,6 %, kar je statistično pomembno ($p < 0,05$).

Rezultati naše raziskave kažejo, da je bila srčna smrt najpogostejša pojavna oblika MACE v skupini NO, medtem ko je bila PCI najpogostejša oblika MACE pri skupini z vstavljenjo OZ. Srčna smrt je bila za 6,4 % pogostejša pri skupini z NO, medtem ko je bila PCI za 3,2 % pogostejša prav tako v skupini z NO, kar je v prvem primeru statistič-

no pomembno ($p < 0,05$), v drugem pa ne ($p = 0,26$).

AMI in CABG sta se po vstavitvi NO pojavila v 2,3 %, medtem ko sta se pri OZ v 1,4 %. Torej sta se AMI in CABG pogostejše pojavljala po vstavitvi NO. Razlika v obeh primerih ni statistično pomembna ($p = 0,60$).

Izsledki naše raziskave so potrdili hipotezo, da je pojavnost MACE po vstavitvi OZ nižja v primerjavi s pojavnostjo pri NO, predvsem zaradi nižje pojavnosti srčne smrti.

Na naše rezultate verjetno vpliva dejstvo, da skupini NO in OZ nista statistično primerljivi v vseh parametrih, kar je bila tudi omejitev naše raziskave.

Primerjava pojavnosti MACE pred prenehanjem jemanja klopidogetrela in po prenehanju jemanja po vstavitvi OZ

V BASKET – LATE raziskavi, ki je bila decembra 2006 objavljena v *Journal of the American College of Cardiology*, so prvič ugotovili povišano pojavnost zelo poznih tromboz žilne opornice po vstavitvi OZ. Pozna srčna smrt

in AMI sta bila po prenehanju zdravljenja s klopidogetrelom pri skupini z vstavljenjo OZ višja v primerjavi z bolniki z vstavljenjo NO. Glavni vzrok omenjene razlike naj bi bila povišana pojavnost tromboz, ki imajo višje tveganje za srčno smrt in AMI v primerjavi s ponovno zožitvijo. Najpogostejše naj bi se pojavljale med pol meseca in dvanajstimi meseci po prenehanju jemanja klopidogetrela. Najvišja pojavnost tromboz se je pojavljala pri bolnikih, ki so imeli AMI oziroma so potrebovali ob PCI BGP IIb/IIIa-receptorjev, ter pri tistih, ki so imeli zaprtro stransko vejo ali vstavljenjo žilno opornico v obvodni žili. Čeprav je OZ zelo učinkovita pri preprečevanju TVR, pa lahko zgoraj omenjeni zapleti pripeljejo do zmanjšane uporabe OZ.

OZ naj bi upočasnila endotelizacijo in s tem omejevala zdravljenje notranje plasti žile po vstavitvi žilne opornice. Pri tem delno sodelujejo tudi preobčutljivostne in vnetne reakcije ter tako podaljšajo časovno okno, v katerem je žilna opornica nagnjena k trombozi, kar so tudi angiopskopsko potrdili. Raziskave pred BASKET – LATE raziskavo so ugotovile nižjo pojavnost tromboz kot sama BASKET – LATE raziskava. Slednja je namreč upoštevala več rizičnih karakteristik (kompleksnejše lezije, večina bolnikov je bila po AKS in ukinitve klopidogetrela po šestih mesecih), ki so se izkazale za dober napovedni dejavnik za dogodke, ki so povezani z zelo pozno trombozo (2, 19, 21, 27, 28).

V naši raziskavi je bila pojavnost MACE šest mesecev po prenehanju jemanja klopidogetrela 4,1 %, kar je za 1,4 % višja kot pojavnost MACE po šestih mesecih po vstavitvi OZ.

Izsledki naše raziskave kažejo, da se pojavnost MACE šest mesecev po prenehanju jemanja klopidogetrela oziroma osemnajst mesecev po vstavitvi OZ poveča, vendar razlika ni statistično značilna ($p = 0,20$).

Z rezultati smo ovrgli našo hipotezo, saj smo predvidevali, da se bo pojavnost MACE po prenehanju jemanja klopidogetrela statistično značilno povišala, v našem primeru pa zvišanje ni bilo statistično pomembno.

Glavna omejitev pri preučevanju zelo poznih tromboz po prenehanju jemanja klopidogetrela je bilo prekratko časovno obdobje spremljanja bolnikov. Raziskave so namreč pokazale, da se pojavnost zelo poznih tromboz in njenih zapletov najbolj izrazi po sedmem do osemnajstem mesecu po prenehanju jemanja klopidogetrela (21). Verodostojnost rezultatov je omejena tudi zaradi voljnosti bolnikov glede jemanja klopidogetrela. Predvidevali smo, da so bolniki redno jemali klopidogetrel dvanajst mesecev po vstavitvi OZ, česar pa se v praksi ne da preveriti.

ZAKLJUČKI

1. Vstavev OZ je učinkovita v preprečevanju tako zgodnjega kot tudi poznega MACE. Pojavnost MACE šest mesecev po vstavitvi OZ je bila značilno nižja od pojavnosti MACE po vstavitvi NO.
2. Prenehanje jemanja klopidogetrela ni bistveno vplivalo na povečano pojavnost zelo poznega MACE po vstavitvi OZ v našem opazovanem obdobju. Pojavnost zelo poznega MACE namreč ni bila statistično značilna pred potekom šestih mesecev po prenehanju jemanja klopidogetrela in po njem.

ZAHVALA

Avtorici se zahvaljujeta mentorju prof. dr. Igorju Zupanu, dr. med., za možnost opravljanja raziskovalnega dela ter za strokovno pomoč pri pisanju članka.

LITERATURA

1. Harrington RA, Califf RM. Late ischemic events after clopidogrel cessation following drug – eluting stent. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 2592–5.
2. Jaffe R, Strauss BH. Late and very late thrombosis of drug – eluting stents. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 1192–7.
3. Erbel R, Heusch G. Coronary microembolization. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 22–4.
4. Bentzon JF, Falk E. Coronary plaques calling for action – why, where and how many? Eur Heart J Supplements 2001; 3: 13–19.

5. Alpert JS, Thygesen K. The joint European society of cardiology/American college of cardiology committee. Myocardial infarction redefined – a consensus document of the joint European society of cardiology/American college of cardiology committee for redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1502–13.
6. Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. *Interna medicina*. 3. izdaja. Ljubljana: Littera Picta; 2005.
7. Topol EJ. *Acute coronary syndromes*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 2001..
8. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE. A randomized comparison of a sirolimus – eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773–80.
9. Moses JW, Leon MB, Popma JJ. Sirolimus – eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315–23.
10. Stone GW, Ellis SG, Cox DA. A polymer – based, paclitaxel – eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 221–31.
11. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M. The Canadian study of the sirolimus – eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1110–5.
12. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH. Sirolimus – eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double – blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1093–9.
13. Stone GW, Ellis SG, Cannon L. Comparison of a polymer – based paclitaxel – eluting stent with a bare-metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 1215–23.
14. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G. Clinical efficacy of polymer – based paclitaxel – eluting stents in the treatment of the complex long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial. *Circulation* 2005; 112: 3306–13.
15. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ. Randomised, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine – encapsulated stent for treatment for native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the Endeavor II trial. *Circulation* 2006; 114: 798–806.
16. Serruys PW, Kutryk MJB, Ong ATL. Coronary – artery stents. *N Engl J Med* 2006; 354: 483–95.
17. Kim YH, Park SW, Lee SW, et al. Sirolimus – eluting stent versus paclitaxel – eluting stent for patients with long coronary artery disease. *Circulation* 2006; 114: 2148–53.
18. Kandzari DE, Leon MB, Popma JJ, et al. Comparison of zotarolimus – eluting and sirolimus – eluting stents in patients with native coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2240–7.
19. Kaul S, Shah PK, Diamond GA. As time goes by. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 128–37.
20. Tunk R, Kaul S, Diamond GA, et al. Narrative review: drug – eluting stents for the management of restenosis: a critical appraisal of the evidence. *Ann Intern Med* 2006; 144: 913–9.
21. Pfisterer M, Brunner-LaRocca HP, Buser PT, et al. BASKET – LATE Investigators. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug – eluting stents: an observational study of drug – eluting versus bare – metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2584–91.
22. Schampaert E, Moses JW, Schofer J, et al. Sirolimus – eluting stents at two years: a pooled analysis of SIRIUS, E-SIRIUS, and C-SIRIUS with emphasis on late revascularizations and stent thromboses. *Am J Cardiol* 2006; 98: 36–41.
23. Chen MS, John JM, Chew DP, et al. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J* 2006; 151: 1260–4.
24. Jensen LO, Maeng M, Kaltoft A, et al. Stent thrombosis, myocardial infarction and death after drug – eluting and bare – metal stent coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 463–70.
25. Carrié D, Lhermusier T, Hmem M, et al. Clinical and angiographic outcome of paclitaxel – eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery bifurcation narrowing. *Eurointerv* 2006; 1: 396–402.
26. Moreno R, Fernandez C, Sanchez – Recalde A, et al. Clinical impact of in – stent late loss after drug – eluting coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2007; 28: 1583–91.
27. Pasceri V, Patti G, Speciale G, et al. Meta – analysis of clinical trials on use of drug – eluting stents for treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2007; 153: 749–54.
28. Kastrati A, Schömig A. Drug – eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 146–8.

Prispelo 20. 5. 2008