

بررسی دقت، تیتراسیون شش نمونه در سه مقدار در برگیرنده حد بالا، وسط و پایین منحنی استاندارد در دو دامنه مختلف انجام شد. ضریب تغییرات (C.V) در مقادیر کمتر از ۵٪ نشان‌دهنده دقت روش تیتراسیون حجمی در تعیین مقدار اسیدآزلائیک در هر دو دامنه غلظتی است. جهت بررسی صحت که به صورت تعیین درصد خطا در اندازه‌گیری یک نمونه معلوم و با مقایسه جواب حاصله با مقدار واقعی انجام شده است، در تمامی موارد میزان خطا همواره بسیار کمتر از ۵٪ بوده و این نشانه وجود صحت در روش آنالیز است. در بررسی پایداری اسیدآزلائیک، تغییرات در حد ۲٪ مقدار اولیه نشانگر پایداری اسیدآزلائیک در شرایط آزمایش است و در ارزیابی میزان بازیابی نیز نتایج نشان داد که همه مقادیر در محدوده ۵٪ مقدار واقعی می‌باشند. مقدار LOD و LOQ نیز برای این روش به ترتیب ۰/۱۱۱ و ۰/۳۷۲ گزارش می‌شود. کلیه نتایج به دست آمده بیانگر آن است که تیتراسیون حجمی اسیدآزلائیک در DMF می‌تواند روشی مطمئن و دقیق جهت تعیین مقدار اسیدآزلائیک در فرمولاسیون‌های موضعی نظیر پایه‌های معمول مورد مصرف نظیر کرم‌ها باشد. گرچه این روش محدودیت خاص خود را نیز دارد. مهم‌ترین محدودیت این روش که با بررسی غلظت‌های بالای اسیدآزلائیک انجام شد، نشان‌دهنده عدم توانایی آن در تعیین مقدار اسیدآزلائیک در غلظت‌های بالاتر از ۷۰۰ mg/ml است.

محیط آبی نقطه پایانی مشخصی ندارند و یا فاقد واکنش با رابطه استوکیومتری مناسب هستند در محیط غیر آبی تیتراسیون می‌شوند (۳). لذا ابتدا انتخاب سیستم، شرایط تیتراسیون، حلال و شناساگر در محیط غیر آبی مورد توجه قرار گرفت و با توجه به منابع موجود در مورد تیتراسیون اسیدها در محیط‌های غیر آبی، محیط غیر آبی به این صورت طراحی شد: دی‌متیل‌فرمامید (DMF) به عنوان حلال، متوکسیدسدیم به عنوان تیتراسیون و تیمول‌بلو در متانول به عنوان شناساگر (۴).

مطالعه اولیه انجام یافته به منظور بررسی وجود رابطه خطی بین مقادیر اسیدآزلائیک و مقدار مصرف شده تیتراسیون نشان داد که به علت ضریب همبستگی بالا ($r=0/99989$)، روش فوق می‌تواند به عنوان یک روش آنالیز مناسب، ارزشمند باشد. از این رو به منظور تأیید متد و ارزش‌گذاری این روش برای تعیین مقدار اسیدآزلائیک، پارامترهای صحت، دقت، پایداری، خطی بودن، حد تشخیص، حد تعیین مقدار، میزان بازیابی و انتخابی بودن در مورد آن بر اساس موارد ذکر شده در منابع مختلف انجام شد.

انجام تیتراسیون، در دو دامنه از مقادیر مختلف اسیدآزلائیک نشان داد که با توجه به ضریب همبستگی بالا، رابطه مستقیم خطی در هر دو دامنه وجود دارد. علاوه بر آن میزان ضریب تغییرات در تمامی موارد بسیار کمتر از حد مجاز (۵٪) می‌باشد و این اولین گام در انتخاب یک روش آنالیز خواهد بود. به منظور

Summary

Non Aqueous Titration for the Determination of Azelaic Acid: Introduction and Method Validation

Khazaeli P, PhD.¹ and Keramati M, Pharm D.²

1. Assistant Professor of Pharmaceutics, Pharmacy School, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran. 2. Pharmacist

Alpha-hydroxylic acids are widely used in the treatment and control of skin disorders. Azelaic acid is a naturally occurring Alpha-hydroxy acid that can be formed endogenously from long-chain dicarboxylic acids, metabolism of oleic acid or omega oxidation of mono carboxylic acids. It shows bacteriostatic and bactericidal activities against aerobic and anaerobic micro-organisms present on acne-bearing skins. The beneficial effects of azelaic acid have been lead to different pharmaceutical formulations such as creams, gels, etc. HPLC and GC techniques are mostly used for the determination of Azelaic acid in plasma. These techniques are very accurate but, they are expensive and time consuming due to the lack of chromophore and consequently the necessity of pre-column sample preparation. For the determination of Azelaic acid in pharmaceutical dosage forms, a simple method with suitable accuracy and precision is needed. In this research, non aqueous titration was used for the determination of azelaic acid. For this purpose, azelaic

acid was titrated by sodium methoxide in the presence of thymol blue. The results of method validation by considering various parameters showed the accuracy of the suggested method in the determination of azelaic acid in pharmaceutical formulations.

Key words: Azelaic acid, Non aqueous titration, Method validation
Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2004; 11(3): 155-162

منابع

۱. اسکوگ، وست، هالر: مبانی شیمی تجزیه. ترجمه: توسلی، ویدا؛ خلیلی، هوشنگ و معصومی، علی. مرکز نشر دانشگاهی، تهران، ۱۳۷۶، صص ۲۸۱، ۲۹۵، ۲۹۷، ۲۹۹.
2. Aslan A, Erdogan Y and Demirbas A Potentiometric titration of some dicarboxylic acids in non aqueous media. *Pharmazie* 1997; 52: 309-310.
3. Becket A and Stenlake B. Practical pharmaceutical chemistry. 4th ed., London, The Athlone Press, 1998; part 1: P165.
4. Buick AR, Doig MV, Jeal SC, Land GS and McDowall RD. Method Validation in the bioanalytical laboratory. *J Pharm Biomed Anal* 1990; 8(8-12): 629-637.
5. Carr GP and Wahlich JC. A practical approach to method validation in pharmaceutical analysis. *J Pharm Biomed Anal* 1990; 8(8-12): 613-618.
6. Connors KA: A textbook of pharmaceutical Analysis. 3rd ed., New York, John Wiley & Sons Inc, 1982; PP46-64.
7. Edwardson PA, Bhaskar G and Fairbrother JE. Method Validation in pharmaceutical analysis. *J Pharm Biomed Anal* 1990; 8(8-12): 929-933.
8. Ferioli V, Rustichelli C, Vazzalini F and Gamberini G. Determination of azelaic acid in pharmaceuticals and Cosmetics by Rp-HPLC after pre-column derivatization. *Farmaco* 1994; 49(6): 421-425.
9. Fitton A and Goa KL. Azelaic acid. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and hyperpigmentary skin disorders. *Drugs* 1991; 41(5): 780-798.
10. Kleemann A, Engel J, Kutscher B and Reichert D: Pharmaceutical substances. 4th ed., Stuttgart, Thieme, 2001; P160.
11. Lang JR and Bolton S. A Comprehensive method validation strategy for bioanalytical applications in the pharmaceutical industry 1. Experimental Considerations. *J Pharm Biomed Anal* 1991; 9(5): 357-361.
12. Levai F, Liu CM, Tse MM and Lin ET. Pre-column fluorescence derivatization using leucine-coumarnylamide for HPLC determination of mono and dicarboxylic acids in plasma. *Acta Physiol Hung* 1995; 83(1): 39-46.
13. Mehta AC. The validation criteria for analytical methods used in pharmacy practice research. *J Clin Pharm Ther* 1989; 14 (6): 465-473.
14. O'Neil MJ. The Merck Index An Encyclopedia of chemicals, Drugs and biologicals. USA, 13th ed., Merck & Co., INC, 2001; P908.
15. Velasco J, Berdeaux O, Marquez-Ruiz G and Dobarganes MC. Sensitive and accurate quantitation of monoepoxy fatty acids in thermoxidized oils by Gas liquid chromatography. *J Chromatogr A* 2002; 982(1): 145-52.

بررسی ایمنی، کارآیی و نتایج بالینی استنت گذاری مستقیم

دکتر بهزاد سرور عظیمزاده^۱ و دکتر شهین نارویی^۲

خلاصه

روش‌های معمول استنت گذاری نیازمند دیلاتاسیون قبلی است که احتمال صدمه به جدار رگ و هزینه عمل را افزایش می‌دهد. در این مطالعه، ایمنی و کارآیی استنت گذاری مستقیم با استنت‌های AVE(S7) (ساخت کارخانه مدترونیک - آمریکا) در ۱۰۰ بیمار بررسی شده است. آنژیوگرافی کرونر قبل و بعد از استنت گذاری انجام و در صورت نیاز مجدداً تکرار شد. وضعیت بالینی بیماران تا ۹ ماه بعد از استنت گذاری مورد بررسی قرار گرفت. در ۱۰۰ بیمار (۷۶ مرد و ۲۴ زن) با میانگین سنی 51 ± 12 سال که از فروردین ۱۳۸۰ تا شهریور ۱۳۸۱ در بیمارستان شفا - دانشگاه علوم پزشکی کرمان - تحت آنژیوگرافی کرونر قرار گرفتند، ۱۰۲ استنت AVE(S7) برای ۱۰۲ تنگی گذاشته شد. ۸۴ بیمار (۸۴٪) آنژین پایدار و ۱۶ بیمار (۱۶٪) آنژین ناپایدار داشتند. در همه موارد استنت گذاری مستقیم با موفقیت انجام شد. موردی از صدمه دیدن یا از بین رفتن استنت دیده نشد. همه استنت‌ها در محل هدف کار گذاشته شد و در همه موارد استنت گذاری موفق و تنگی باقیمانده کمتر از ۳۰٪ بود. پس از ۹ ماه هیچ یک از بیماران فوت نکردند ولی ۸ بیمار (۸٪) پس از ۳ ماه و ۴ بیمار (۴٪) پس از ۶ ماه نیاز به عمل جراحی پیدا کردند. پس از ۶ ماه، در بررسی بالینی ۹۰ بیمار (۹۰٪) و پس از ۹ ماه، ۸۲ بیمار (۸۲٪) بدون علامت و آنژین صدری بودند و در ۸۰٪ بیماران در طی ۹ ماه بعد، هیچ گونه حادثه ایسکمیک قلبی گزارش نشد. این مطالعه نشان می‌دهد که استنت گذاری مستقیم با استنت‌های AVE(S7) از ایمنی و کارایی کافی برخوردار است و نتایج بالینی و آنژیوگرافیک ۹ ماه بعد قابل قبول و مناسب است.

۱- استادیار گروه قلب و عروق، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، ۲- استادیار گروه رادیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان

دریافت مقاله: ۱۳۸۲/۵/۱۸ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۳/۲/۲۹ پذیرش مقاله: ۱۳۸۳/۳/۲۰

واژه‌های کلیدی: انفارکتوس میوکارد، استنت، انسداد مجدد، استنت‌گذاری مستقیم، AVE(S7)

مقدمه

در بیمارانی که تنگی شدید کرونر با طول کمتر از ۱۵ میلی‌متر در یک یا دو رگ کرونر داشتند، استنت AVE(57) به قطر ۳ تا ۳/۵ میلی‌متر و طول حداکثر ۱۸ میلی‌متر کار گذاشته شد. بیماران زیر از مطالعه حذف شدند:

- انسداد کامل شریان هدف به علت عدم امکان رد شدن استنت
- تنگی Ostial یا Left main stem
- عروق bypass شده
- عدم امکان استفاده از داروهای ضد پلاکت خون یا ضد انعقاد
- عدم امکان پی‌گیری بیمار
- بیمارانی که به علت عوارض ایجاد شده نیازمند گذاشتن چند استنت بودند.

روش استنت‌گذاری و پروتکل‌های بعد از آن:

پس از آماده کردن و تمیز کردن محل، بی‌حسی موضعی با لیدوکائین ۲٪ انجام و شریان فمورال راست یا چپ گرفته شده و شیت شماره 7F در شریان گذاشته شد. از گایدینگ کاتتر استاندارد جادکنیز راست یا چپ و گایدوایر ۰/۱۴ استاندارد استفاده شد. استنت تحت هدایت فلوروسکوپی در دو ویوی مناسب کار گذاشته شد و با فشار ۱۲-۸ اتمسفر به مدت ۳۰ ثانیه باز شد. در همه موارد تنگی باقیمانده کمتر از ۳۰٪ بود.

همه بیماران در شروع عمل ده هزار واحد هپارین دریافت کردند و هپارین به میزان هزار واحد در ساعت تا صبح روز بعد ادامه پیدا کرد. شیت شریانی ۶-۴ ساعت بعد از عمل، بیرون آورده شد و جهت بند آوردن خونریزی از فشار موضعی به مدت ۱۰ دقیقه استفاده شد و بانداژ فشاری به مدت ۱۲ ساعت روی محل گذاشته شد. هپارین بیمار از یک ساعت قبل تا نیم ساعت بعد از درآوردن شیت شریانی قطع شد.

همه بیماران تحت درمان با تیکلوپیدین به میزان ۲۵۰ میلی‌گرم دوبار در روز به مدت یک ماه قرار گرفتند. در ۸۰ بیمار تیکلوپیدین از یک هفته قبل به میزان ۲۵۰ میلی‌گرم روزانه شروع شد و ۲۰ بیمار دیگر ۵۰۰ میلی‌گرم تیکلوپیدین بلافاصله پس از استنت‌گذاری دریافت کردند.

پاشنه آشیل روش‌های آنژیوپلاستی تنگی‌های عروق کرونر قلب، تنگی مجدد است (۲،۱۵،۱۶). مؤثرترین روش درمانی فعلی برای تنگی‌های کرونر، استنت‌گذاری است که احتمال تنگی مجدد تا ۳۲٪ را نشان داده است (۱۰،۲۵). هر چند احتمال بروز تنگی مجدد در مطالعات مختلف بر اساس نوع استنت و اندازه رگ از ۷ تا ۳۲٪ متفاوت بوده است و میزان بروز تنگی مجدد با استنت‌های آزاد کننده دارو (Drug eluting stents) بسیار کمتر از این مقادیر است. عوامل بالینی (مثل دیابت) (۵،۱۱،۱۹)، روش‌های انجام کار (مثل فشار بالن در هنگام دیلاتاسیون و بروز dissection در رگ)، طرح استنت و اندازه و تعداد استنت‌ها در پاتوفیزیولوژی تنگی مجدد نقش دارند (۲،۱۳،۱۷،۱۸،۲۳). استنت‌گذاری از یک طرف قطر بیشتری از رگ به دست می‌دهد و از طرف دیگر به علت دیلاتاسیون‌های مکرر با فشار بالا، احتمال صدمه به جدار رگ و تنگ شدن دیورس را افزایش می‌دهد (۲۴).

استنت‌گذاری مستقیم بدون دیلاتاسیون‌های غیر ضروری بالن می‌تواند باعث کاهش صدمات جدار عروق ناشی از دیلاتاسیون‌های مکرر بالن شود و در ضمن هزینه کار را نیز کاهش دهد (۱۴) و بنابراین مقرون به صرفه بودن (Cost-effectiveness) استنت‌گذاری را افزایش می‌دهد (۶). از سویی خطرات احتمالی استنت‌گذاری مستقیم، از قبیل از دست دادن استنت، قرار گرفتن آن در محل نامناسب و باز نشدن آن وجود دارد. بنابراین مطالعات تکمیلی برای بررسی مقرون به صرفه بودن استنت‌گذاری مستقیم و بررسی میزان کارایی و ایمنی آن لازم است. در این مطالعه، ایمنی و کارایی و نتایج بالینی دیورس استنت‌گذاری مستقیم با استنت‌های AVE(S7) ساخت کارخانه مدترونیک - آمریکا بررسی شده است.

روش کار

در ۱۰۰ بیمار (۷۶ مرد و ۲۴ زن) با میانگین سنی ۵۱±۱۲ سال که از فروردین ۱۳۸۰ تا شهریور ۱۳۸۱ در بیمارستان شفا - دانشگاه علوم پزشکی کرمان - به علت آنژین پایدار یا ناپایدار تحت آنژیوگرافی کرونر قرار گرفتند، ۱۰۲ استنت AVE(S7) گذاشته شد.

همه مرگ و میرها بدون در نظر گرفتن علت آن مورد بررسی قرار گرفتند.

ایسکمی در حین تست ورزش بر اساس معیارهای Ellested تشخیص داده می‌شود. تنگی مجدد در آنژیوگرافی به صورت تنگی داخل استنت بیش از ۵۰٪ تعریف می‌شود (۴،۷).

بررسی آماری

متغیرهای مداوم به شکل متوسط±انحراف معیار تعریف شدند. اختلافات بین اطلاعات پایه و اطلاعات به دست آمده از بررسی‌های بعدی به صورت Mean difference±SEM شرح داده شده و با Students t Test مقایسه شدند و مقادیر p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

خصوصیات پایه: خصوصیات و مشخصات پایه‌ای ۱۰۰ بیمار مورد مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱: خصوصیات پایه‌ای بیماران

متغیر	فراوانی	(درصد) تعداد
جنس		
مرد		۷۶ (٪۷۶)
زن		۲۴ (٪۲۴)
عوامل خطر		
سیگار		۵۶ (٪۵۶)
*هیپرلیپیدمی		۸۲ (٪۸۲)
**فشارخون بالا		۳۶ (٪۳۶)
دیابت		۴ (٪۴)
سابقه خانوادگی بیماری عروق کرونر		۲۵ (٪۲۵)
شریان هدف		
شریان کرونر راست		۳۲ (٪۳۲)
(LAD) شریان نزولی قدامی چپ		۳۸ (٪۳۸)
شریان circumflex چپ		۳۰ (٪۳۰)
نوع ضایعه (۸)		
A		۲۴ (٪۲۴)
B1		۲۵ (٪۲۵)
B2		۱۸ (٪۱۸)
C		۸ (٪۸)
Timi flow grade اولیه (۲۶)		
۱		۴ (٪۴)
۲		۴ (٪۴)
۳		۹۲ (٪۹۲)

* ۶/۵ mmol/l > کلسترول توتال سرم

** ۱۶۰ mmHg > فشار سیستولیک یا ۹۵ mmHg > فشار دیاستولیک

همه بیماران روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم آسپرین حداقل تا ۶ ماه بعد از عمل دریافت کردند و بیماران روز بعد از عمل مرخص شدند.

پی‌گیری بالینی و آنژیوگرافیک

همه بیماران در فاصله ۱ روز، ۱ ماه، ۳ ماه و ۶ ماه بعد از عمل، معاینه فیزیکی شدند و نوار قلب گرفته شد. همچنین ۱ ماه و شش ماه بعد، تست ورزش Maximal با تردمیل و با پروتکل بروس انجام شد که داروهای بیمار از ۴۸ ساعت قبل از تست ورزش قطع شد. وضعیت بالینی بیماران در ۹ ماه بعد از عمل نیز مورد بررسی مجدد قرار گرفت (۳).

شمارش گلبول‌های خون در روز دهم و یک ماه پس از عمل از نظر عوارض تیکلوپیدین انجام شد و هر واقعه و عارضه‌ای در فواصل پس از ترخیص تا ویزیت‌های بعدی ثبت شد.

آنژیوگرافی کرونر با دستگاه فیلپس biplane قبل و بعد از عمل انجام شد. در بیماران علامت‌دار یا بیمارانی که تغییرات نواری جدید یا تست ورزش غیر طبیعی داشتند، آنژیوگرافی کرونر مجدد با همان دستگاه انجام شد و فیلم آنژیوگرافی توسط متخصص قلب و عروق دیگری که از وضعیت بیمار اطلاع نداشت گزارش شد.

اهداف اولیه شامل موارد زیر بودند:

۱. میزان موفقیت استنت گذاری مستقیم در ضایعه هدف
 ۲. میزان موفقیت آنژیوگرافیک (انسداد باقیمانده کمتر از ۳۰٪ پس از استنت گذاری)
- اهداف بالینی مطالعه در پی‌گیری ۹ ماهه شامل موارد زیر بودند:

۱. مرگ و میر
۲. حوادث عروقی مغزی
۳. ترومبوز تحت حاد استنت
۴. انفارکتوس میوکارد
۵. نیاز به revascularization ارگان هدف و عمل جراحی bypass کرونر یا آنژیوپلاستی مجدد
۶. نیاز به بستری شدن در بیمارستان به علت آنژین ناپایدار
۷. حوادث عروقی نیازمند ترمیم جراحی
۸. عوارض ناشی از مصرف تیکلوپیدین

جدول ۳: مقایسه کلاس آنژین صدری قبل و بعد از استنت گذاری*

کلاس آنژین	زمان بررسی	قبل از استنت گذاری		
		تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
بدون آنژین	۱۹ (٪۱۹)	۹۶ (٪۹۶)	۷۸ (٪۷۸)	۸۲ (٪۸۲)
کلاس ۱-۲	۴۶ (٪۴۶)	۲ (٪۲)	۱۲ (٪۱۲)	۱۴ (٪۱۴)
کلاس ۳-۴	۱۹ (٪۱۹)	۲ (٪۲)	۱۰ (٪۱۰)	۴ (٪۴)
آنژین ناپایدار	۱۶ (٪۱۶)	-	-	-

* بر اساس گروه بندی انجمن قلب کانادا (۴)

حوادث حاد کرونری: در فاصله زمانی پس از ترخیص تا ۶ ماه بعد، حوادث حاد کرونری بروز نکرد. بین ۶ ماه تا ۹ ماه، یک بیمار دچار انفارکتوس حاد میوکارد شد که به علت انسداد در شریان کرونری دیگری بجز شریان هدف بود.

جدول ۴: پی گیری بالینی بیماران در مدت ۹ ماه

علائم بالینی	زمان پی گیری		
	۱ ماه بعد	۶ ماه بعد	۹ ماه بعد
انفارکتوس میوکارد Non-Q Wave	۱ (٪۱)	۰ (٪۰)	۰ (٪۰)
Q Wave	۰ (٪۰)	۰ (٪۰)	۰ (٪۰)
مرگ و میر	۰ (٪۰)	۰ (٪۰)	۰ (٪۰)
تست ورزش ۸۴ (٪۸۴)	۵±۲	۸±۲	-
زمان ورزش	۶ (٪۶)	۱۴ (٪۱۴)	-
آنژین در حداکثر ورزش	۶ (٪۶)	۱۲ (٪۱۲)	-
ایسکمی در حداکثر ورزش*	۴ (٪۴)	۱۰ (٪۱۰)	-
نامشخص	-	-	-
Target lesion revascularization ۱۰۲ (٪۱۰۰)	۰ (٪۰)	۰ (٪۰)	۰ (٪۰)
PTCA	۰ (٪۰)	۰ (٪۰)	۰ (٪۰)
CABG	۰ (٪۰)	۸ (٪۸)	۴ (٪۴)
زندگی بدون حوادث ایسکمیک	۹۸ (٪۹۸)	۸۸ (٪۸۸)	۸۰ (٪۸۰)

PTCA= Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty

CABG= Coronary Artery Bypass Graft

* ایسکمی بر اساس معیارهای Ellestadt (۷)

نتایج اولیه و عوارض دیررس:

در ۱۰۲ ضایعه ای که توسط ۱۰۲ استنت درمان شدند (۱ استنت در هر ضایعه و ۱/۰۲ استنت در هر بیمار) همه استنت ها با موفقیت در ضایعه هدف گذاشته شدند. در همه موارد استنت گذاری مستقیم با موفقیت انجام شد که جزئیات آن در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۲: اطلاعات مربوط به تعبیه استنت

متوسط ± انحراف معیار	درصد (تعداد)	فراوانی مشخصات
۳mm	۶۲ (٪۶۲)	قطر استنت
۳/۵mm	۴۰ (٪۴۰)	۳mm
۳/۲±۰/۲mm	۱۰۲	مجموع
۱۰±۲atm	۱۰۲	فشار Implantation

همه بیماران در انتهای عمل جریان خون کرونری طبیعی (TIMI3) در شریان هدف پیدا کردند و زمان متوسط فلوروسکوپی جهت استنت گذاری ۷±۴ دقیقه بود. حادثه عروقی و خونریزی واضحی پیدا نشد. هماتوم خفیف محل عمل در ۲۰ بیمار دیده شد که نیازی به اقدام جراحی نداشت. موردی از انفارکتوس میوکارد در حین عمل تا هنگام ترخیص بیمار گزارش نشد.

پی گیری بالینی

همه بیماران به مدت ۹ ماه پی گیری شدند که نتایج پی گیری به شرح زیر است:

آنژین صدری: پس از یک ماه ۹۶ بیمار (٪۹۶)، پس از ۶ ماه ۷۸ بیمار (٪۷۸) و پس از ۹ ماه ۸۲ بیمار (٪۸۲) بدون علائم آنژینی بودند (جدول ۳). در ۸۴ بیمار (٪۸۴) یک و ۶ ماه پس از عمل، تست ورزش با پروتکل بروس انجام شد. متوسط تحمل فعالیت از ۵±۲ دقیقه به ۸±۲ دقیقه افزایش پیدا کرد و تظاهرات ایسکمیک در ۶ بیمار (٪۶) دیده شد که در ۴ بیمار (٪۴) درد سینه وجود نداشت و این بیماران تحت آنژیوگرافی کرونری مجدد قرار گرفتند (جدول ۴).

بر خلاف دو مطالعه اول (۹،۲۲) در مطالعه Oemrawsingh (۲۱) و مطالعه حاضر گایدوایر extrasupport یا کاترهای extrabackup استفاده نشده است. همچنین نتایج مطالعه قابل مقایسه با نتایج سایر مطالعاتی است که استنت گذاری همراه با دیلاتاسیون قبلی انجام شده است و میزان تنگی مجدد مشابه با آن مطالعات است. متوسط زمان فلوروسکوپی در حین عمل در مطالعه حاضر مشابه با مطالعه Figullo و Oemrawsingh بود (۹،۲۱). در این مطالعه، استفاده از دیلاتاسیون با فشار زیاد، ریسک ترومبوز تحت حاد را افزایش نداد که استفاده ترکیبی از داروهای ضد پلاکت، میزان Peristent dissection کمتر در جریان استنت گذاری مستقیم، بهتر قرار گرفتن استنت در محل و یا ترومبوژنیستی کمتر استنت AVE ممکن است در این مورد نقش داشته باشد. میزان انسداد مجدد استنت در این مطالعه مشابه مطالعات قبلی (۱،۲،۱۰،۲۵) و کمتر از مطالعات بر روی میکرواستنت II بوده است (۲۰).

این مطالعه همچنین نشان می‌دهد که در ضایعات متفاوتی می‌توان استنت گذاری مستقیم انجام داد و همان‌طور که مطالعات مشابه نشان داده است این روش کار، زمان فلوروسکوپی و تعداد بالن‌های استفاده شده در هر عمل را کاهش می‌دهد و از نظر اقتصادی مقرون به صرفه می‌باشد. دیلاتاسیون‌های مکرر توسط بالن برای آماده کردن رگ جهت استنت گذاری باعث افزایش صدمه به جدار رگ و تشدید روندهای تنگی مجدد می‌شود. کاهش دادن صدمات جدار رگ، واکنش‌های اینتیمای در نتیجه میزان تنگی مجدد رگ را کاهش می‌دهد. برای بررسی اهمیت صدمات به جدار شریان و ارتباط تنگی مجدد با سایز به دست آمده از لومن رگ پس از استنت گذاری، مطالعات تکمیلی نیاز است.

در مجموع این مطالعه نشان دهنده ایمنی و کارآئی استنت گذاری مستقیم و نتایج بالینی و آنژیوگرافیک قابل قبول آن در مدت ۹ ماه پس از انجام آن است.

۳۰ بیمار به علت درد سینه و یا تست ورزش غیرطبیعی تحت آنژیوگرافی کرونر مجدد قرار گرفتند که ۶ بیمار به علت تست ورزش غیرطبیعی، یک بیمار به علت حوادث کرونری حاد و ۲۳ بیمار به علت درد سینه مجدد تحت آنژیوگرافی کرونر قرار گرفتند و در ۸ بیمار (۸٪) به علت انسداد شریان هدف پس از ۶ ماه عمل جراحی bypass انجام شد. در ۴ بیمار (۴٪) نیز پس از ۹ ماه عمل جراحی bypass انجام شد. در بقیه بیماران تنگی قابل توجهی در استنت دیده نشد. هیچ مورد مرگ و میری در مدت ۹ ماه پی‌گیری گزارش نشد.

بحث

این مطالعه نشان می‌دهد که گذاشتن مستقیم استنت در بیماران انتخاب شده، ایمن و موفق است و نتایج بالینی عالی در بردارد. در بیماران مورد مطالعه ۸۲٪ بدون دردهای آنژیینی و ۸۰٪ بدون حوادث کرونری در مدت ۹ ماه بعد از عمل بودند و میزان تنگی مجدد در حدود ۱۲٪ و در حد قابل قبول است.

از خطرات استنت گذاری بدون دیلاتاسیون قبلی، جابجا شدن استنت و از دست رفتن آن و قرار گرفتن در موقعیت اشتباه است. استنت‌هایی که پروفایل کمتر و Flexibility و trackability بیشتری دارند، مناسب‌تر هستند. نتایج مطلوب این مطالعه می‌تواند ناشی از خصوصیات مناسب استنت‌های بکار رفته باشد (۱۲).

Figulla و همکارانش استنت‌های بدون بالن (bare stents) متفاوتی را روی بالن‌های مختلف کار گذاشته و به شکل مستقیم بکار برده‌اند که ۸۰٪ موفق بوده و در نتیجه زمان فلوروسکوپی کاهش یافته است (۹). در یک مطالعه دیگر با استنت‌های Multi-link میزان موفقیت مشابه با مطالعه حاضر بوده است (۲۲). در مطالعه Oemrawsingh و همکارانش که از استنت‌های Jostent Flex (JF) استفاده شده است نیز نتایج مشابهی بدست آمده است (۲۱).

Summary**Safety, Efficacy and Clinical Outcome of Direct Stent Implantation**Sarvar-Azimzadeh B., MD.¹ and Narooi Sh., MD.²

1. Assistant Professor of Cardiovascular diseases, Physiology Research Center, 2. Assistant Professor of Radiology, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran

Conventional methods of stenting require predilatation, which potentially increase vessel wall injury and cost of the procedure. In this study, the safety and efficacy of direct AVE-S7 (Medtronic-USA) stent placement were evaluated in 100 patients. Quantitative coronary angiography was performed at the baseline and post-stent. Clinical follow-up was done up to 9 months. In 100 patients (76 male/24 female; mean age 51 ± 12 years), with stable angina ($n=84$; 84%) and unstable angina ($n=16$; 16%), 102 AVE-S7 stents (diameter 3.2 ± 0.2 mm) were implanted for 102 stenoses. Direct stenting was successful in all stenoses. No stent was lost or damaged and all stents were implanted at the target site. Angiographic success ($<30\%$ residual stenosis) was achieved in all lesions. In the 9-month follow up, none of the patients died. Target lesion revascularization became necessary in 8(8%) patients after 3 months and in 4 (4%) other patients after 6 months. After 6 months, 78 patients (78%) and after 9 months 82 patients (82%) were free of anginal symptoms and after 9 months 80% of the patients were free of the ischemic events. This study demonstrates the safety and efficacy of direct placement of the AVE-S7 stent as well as its favorable clinical and angiographic results up to the 9 months after the procedure.

Key Words: Myocardial infarction, Stent, Restenosis, Direct stenting, AVE (S7)

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2004; 11(3):163-169

References

1. Antonucci D, Valenti R, Santoro GM, *et al.* Restenosis after coronary stenting in current clinical practice. *Am Heart J* 1998;135(3):510-518.
2. Bauters C, Hubert E, Prat A, *et al.* Predictors of restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(6): 1291-1298.
3. Bonjer FH. Standardization of exercise tests. *Ned Tijdschr Geneesk* 1968;112(5): 231-233.
4. Campeau L. Grading of angina pectoris (Letter). *Circulation* 1976; 54(3): 522-523.
5. Carozza JP Jr., Kuntz RE, Fishman RF and Baim DS. Restenosis after arterial injury caused by coronary stenting in patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1993; 118(5): 344-349.
6. Cohen DJ, Krumholz HM, Sukin CA, *et al.* In-hospital and one-year economic outcomes after coronary stenting or balloon angioplasty. Results from a randomized clinical trial. Stent Restenosis Study Investigators. *Circulation* 1995; 92(9): 2480-2487.
7. Ellestad MH and Wan MK. Predictive implications of stress testing. Follow-up of 2700 subjects after maximum treadmill stress testing. *Circulation* 1975; 51(2): 363-369.
8. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, *et al.* Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. *Circulation* 1990; 82(4): 1193-1202.
9. Figulla HR, Mudra H, Reifart N and Werner GS. Direct coronary stenting without predilatation: A new therapeutic approach with a special balloon catheter design. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998; 43(3): 245-252.
10. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, *et al.* A randomized comparison of coronary-stent