

# Árangur kransæðavíkkunaraðgerða á Íslandi 1987-1998

Ragnar Danielsen<sup>1</sup> Ágrip

Kristján Eyjólfsson<sup>1</sup> **Markmið:** Tilgangur rannsóknarinnar var að meta

Axel F. Sigurðsson<sup>1</sup> 1998. Ennfremur að kanna hugsanlegar breytingar á

Einar H. Jónmundsson<sup>2</sup> ábendingum fyrir kransæðavíkkunum og á sjúkdómsbakgrunni þeirra sjúklinga sem komu til aðgerðar og hvort breytingar hefðu orðið á árangri, tíðni fylgikvilla og aðgerðartengdum dauðsföllum.

**Efniviður og aðferðir:** Frá því fyrsta kransæðavíkkunin var gerð hér á landi í maí 1987 hefur nákvæm skrá verið haldin yfir alla sjúklinga. Skráð voru aðalatriði úr sjúkrasögu, klínískt ástand sjúklings og aðalábending fyrir aðgerð, áætluþættir fyrir kransæðasjúkdómi, niðurstöður kransæðamyndatöku, tæknileg framkvæmd aðgerðarinnar, árangur, fylgikvillar og aðgerðartengd dauðsföll. Á árunum 1987-1998 voru alls gerðar 2440 kransæðavíkkunar. Rannsóknartímabilinu var skipt í þrjú tímaseið: I. 1987-1992 (471 aðgerð); fyrstu lærdómsárin, II. 1993-1995 (796 aðgerðir); aukinn fjöldi aðgerða og aðferðin fest í sessi, III.

1996-1998 (1173 aðgerðir); vaxandi notkun stoðneta og ný blóðflöguhamlandi lyf notuð.

**Niðurstöður:** Frá tímabili I til III minnkaði hlutfall valinna víkkunaraðgerða úr 82% í 52% ( $p<0,001$ ), hálfbráðum víkkunum fjölgaði úr 14% í 44% ( $p<0,001$ ), bráðum víkkunum úr 0,8% í 3% ( $p<0,05$ ), og víkkunum í beinu framhaldi af kransæðamyndatöku fjölgaði úr 0,4% í 28% ( $p<0,001$ ). Þessar breytingar endurspeglu aukningu á víkkunaraðgerðum hjá sjúklingum með bráða kransæðasjúkdóma og hlutfall sjúklinga með hvíkula hjartaöng jókst einnig úr 15% í 36% ( $p<0,001$ ). Ennfremur lækkaði hlutfall víkkunaraðgerða á einni kransæð úr 93% í 83%, en jókst á tveimur og þremur æðum úr 7% í 17% ( $p<0,001$ ). Sjúklingum 70 ára og eldri fjölgaði úr 7% í 27% ( $p<0,001$ ). Samtímis jókst tíðni velheppnaðra víkkunaraðgerða úr 83% í 93% ( $p<0,001$ ) og notkun stoðneta frá því að vera engin í 56%. Hlutfall sjúklinga sem komu til víkkunar vegna endurþrengsla lækkaði úr 15% í 12% ( $p=0,06$ ). Jafnframt lækkaði tíðni

## ENGLISH SUMMARY

Danielsen R, Eyjólfsson K, Sigurðsson AF, Jónmundsson EH

### Results of percutaneous coronary interventions in Iceland during 1987-1998

Læknablaðið 2000; 86: 241-9

**Purpose:** To evaluate potential changes in clinical indications and the composition of the patient population undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) in Iceland from 1987 to 1998. Furthermore, to assess changes in success rate and major complications for the procedure during the study interval in a small nation with one PCI centre.

**Material and methods:** The first PCI was performed in Iceland in May 1987. A registry has been kept from the start that includes clinical and procedural data, and records of complications and mortality. During the study interval a total of 2440 PCIs were performed. The annual procedure rate was low at first, with a steep rise during the last years. Based on procedural changes over the years the study interval was divided into three periods: I. 1987-1992 (471 procedures); the learning years, II. 1993-1995 (796 procedures); increasing number of PCIs and the method established, III. 1996-1998 (1173 procedures); increasing use of stents and new antiplatelet regime used.

**Results:** From period I to III, the rate of elective PCI declined from 82% to 52% ( $p<0,001$ ), subacute procedures increased from 14% to 44% ( $p<0,001$ ), acute PCI from 0.8% to 3% ( $p<0,05$ ), and ad hoc procedures from 0.4% to 28% ( $p<0,001$ ). This reflects an increase in PCI on

patients with acute coronary syndromes, as the ratio of patients with unstable angina increased from 15% to 36% ( $p<0,001$ ). Also, 1-vessel PCI decreased proportionally from 93% to 83%, while 2 and 3 vessel procedures increased from 7% to 17% ( $p<0,001$ ). The proportion of patients 70 years or older increased from 7% to 27% ( $p<0,001$ ). Still, the success rate for PCI increased from 83% to 93% ( $p<0,001$ ) and the use of stents rose sharply from 0% to 56%. The ratio of PCI due to restenosis declined somewhat between period II and III, from 15% to 12% ( $p=0,06$ ). Simultaneously, the rate of acute coronary bypass surgery after PCI decreased from 4.2% to 0.2% ( $p<0,001$ ) and significantly fewer patients had elevated creatinine kinase levels (4.0% vs 2.7%, respectively,  $p<0,05$ ). However, clinical acute myocardial infarction after PCI remained similar at 1.3% and 0.9%, and the in hospital mortality was 0.6% and 0.4%.

**Conclusions:** On a national basis the rate of PCI in Iceland is amongst the highest in Europe. Thus, in 1998, when the population in Iceland was 275,000, 453 PCIs were done (1647 procedures per million inhabitants). An increased number of subacute and acute PCIs is carried out, more complicated procedures are performed in patients with widespread disease, and the patient population is growing older. Still, the success rate is high and the frequency of complications and mortality relatively low.

**Key words:** coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, results, complications.

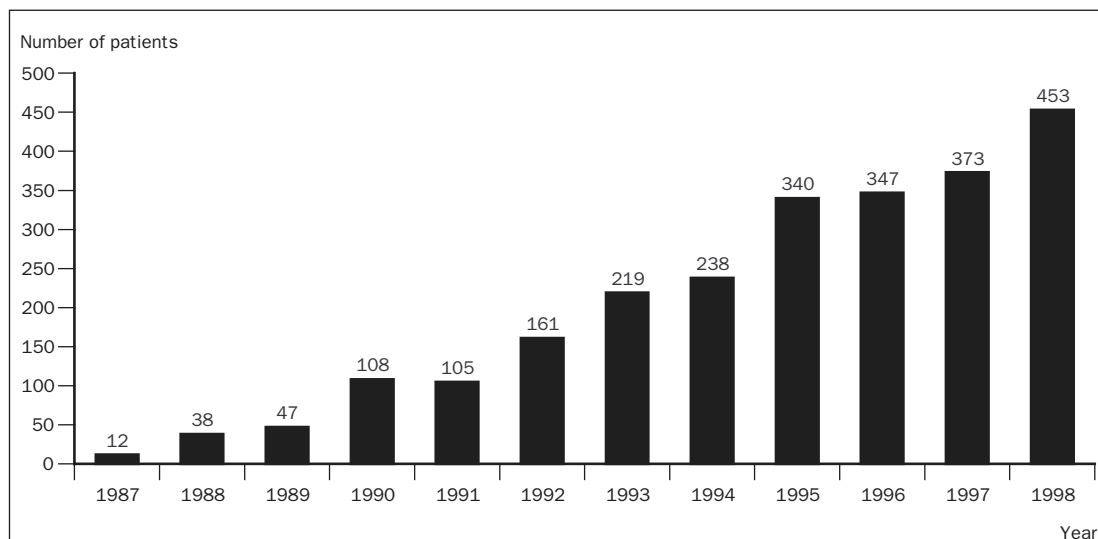
**Correspondence:** Ragnar Danielsen. E-mail: ragnarda@rsp.is

Frá hjartadeild og röntgendeild Landspítalans. Fyrirspurnir, bréfaskipti: Ragnar Danielsen, hjartadeild Landspítala Hringbraut, Reykjavík. Netfang: ragnarda@rsp.is

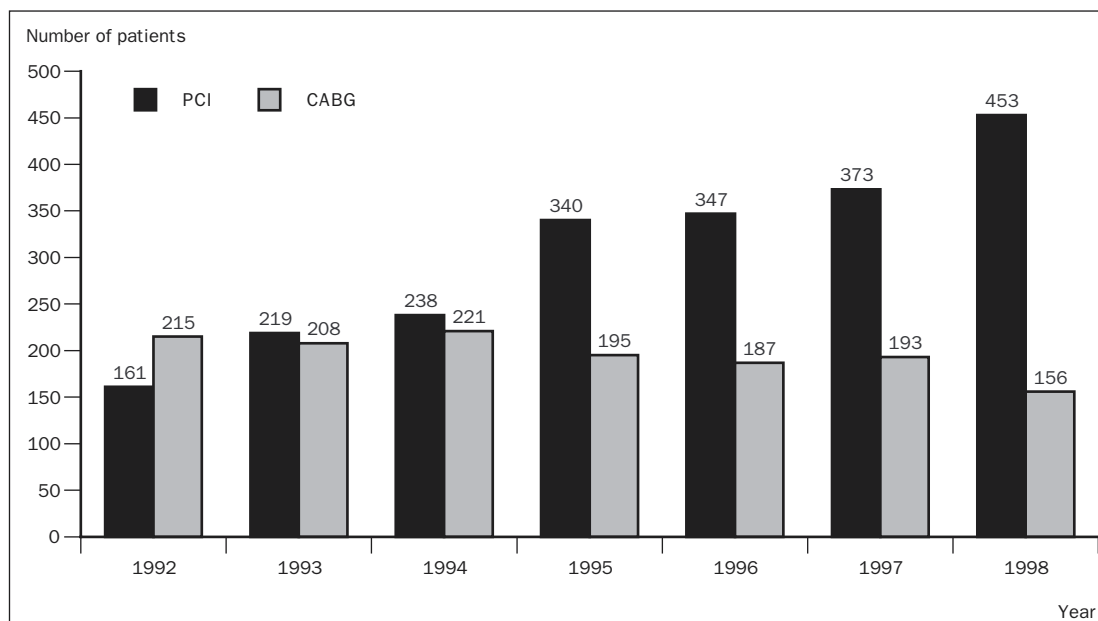
Frumniðurstöður þessarar rannsóknar voru kynntar á 17. Norræna hjartalæknaþinginu, 9.-11. júní 1999 í Reykjavík og ágrip birtist í Scandinavian Cardiovascular Journal 1999; 33/Suppl. 51: 22.

**Lykilord:** kransæðasjúkdómur, kransæðavíkkunar, árangur, fylgikvillar.

**Figure 1.** Number of percutaneous coronary interventions (PCI) in Iceland during 1987-1998.



**Figure 2.** Comparative number of percutaneous coronary interventions (PCI; ■) and coronary artery bypass graft surgery (CABG; □) in Iceland from 1992 to 1998.



bráðra hjáveituaðgerða vegna fylgikvilla við vökkun úr 4,2% í 0,2% ( $p < 0,001$ ), hækkun á hjartaensímum eftir vökkunir minnkaði úr 4,0% í 2,7% ( $p < 0,05$ ), en tíðni klínískt staðfests hjartaðreps eftir vökkunaraðgerð hélt svipuð, 1,3% og 0,9%, svo og dánartíðni á sjúkrahúsi, sem var 0,6% og 0,4%.

**Ályktanir:** Miðað við fólksfjölda er tíðni kransæðavökkunaraðgerða á Íslandi með því hæsta í Evrópu. Árið 1998, þegar fólksfjöldi var 275.000, voru gerðar 453 aðgerðir, sem samsvarar staðlað 1647 aðgerðum á milljón íbúa. Á undanförunum árum hefur fjöldi hálfbráðra og bráðra vökkunaraðgerða aukist, fleiri æðar eru oftast vökkðar í einu og hlutfall eldri sjúklinga fer vaxandi. Þrátt fyrir þetta er hlutfall velheppnaðra vökkunaraðgerða hátt og tíðni fylgikvilla og dauðsfalla eftir aðgerð lág.

#### Inngangur

Innanæðaviðgerðir á kransæðum, svokallaðar kransæðavökkunir, hafa þróast ört síðastliðna tvo áratugi.

Fyrsta aðgerðin í heiminum þar sem kransæð var vökkuð með þenjanlegum belg var gerð af þýska læknum Andreas Grüntzig í september 1977 í Zürich í Sviss (1). Aðferð þessi vakti mikla athygli, henni hafði áður verið beitt á útlægar æðar, til dæmis í ganglimun, en ekki í kransæðum (2). Þessi tækni þróaðist á næstu árum og breiddist hratt út bæði í Evrópu, Bandaríkjunum og víðar og olli byltingu í meðferð kransæðasjúkdóma. Í dag er þessi aðferð ennþá hornsteinn vökkunaraðgerða þó mikil tækniþróun hafi orðið á síðari árum. Ber þar hæst vaxandi notkun stoðneta við vökkunaraðgerðir (3,4), en aðrar aðferðir til innanæðaviðgerða á kransæðum hafa líka séð dagsins ljós (5-9). Fyrsta kransæðavökkunin hér á landi var gerð á æðarannsóknardeild Landspítalans í maí 1987 af læknum Kristjáni Eyjólfssyni og Einari H. Jónmundsyni. Fyrstu árin voru gerðar fremur fáar kransæðavökkunir en með aukinni reynslu hefur fjöldi þeirra farið vaxandi á undanförunum árum.

Meginmarkmið núverandi rannsóknar var að

meta árangur kransæðavíkkana hér á landi á árunum 1987-1998. Ennfremur að kanna hugsanlegar breytingar á ábendingum fyrir kransæðavíkkunum og á sjúkdómsbakgrunni þeirra sjúklinga sem komu til aðgerðar og hvort breytingar hefðu orðið á árangri, tíðni fylgikvilla og aðgerðatengdum dauðsföllum á tímabilinu.

### Efniviður og aðferðir

Frá því fyrsta kransæðavíkkunin var gerð 1987 hefur nákvæm skrá verið haldin yfir alla sjúklinga. Aðgerðirnar hafa allar verið gerðar á æðarannsóknardeild Landspítalans í náinni samvinnu milli röntgen- og hjartadeildar. Fyrir núverandi rannsóknaruppgjör voru eftirfarandi þættir kannaðir í sjúkraskrá: aðalatriði úr sjúkrasögu, klínískt ástand sjúklings og aðalábending fyrir aðgerð, upplýsingar um áhættuþætti, niðurstöður kransæðamyndatöku, tæknileg framkvæmd aðgerðarinnar, árangur, fylgikvillar og aðgerðartengd dauðsföll. Leitað var eftir samþykki tölvunefnar og siðanefndar Landspítalans til að framkvæma rannsóknina.

Á árunum 1987 til 1998 voru gerðar alls 2440 kransæðavíkkningar. Til að auðvelda samanburð er rannsóknartímabilinu í þessu uppgjöri skipt í þrjú tímaseið: *I. 1987-1992 (471 aðgerð)*: Þessi ár voru bernskuskeið kransæðavíkkana hér á landi þegar fáar víkkningar voru gerðar árlega og aðferðin var að festa sig í sessi. *II. 1993-1995 (796 aðgerðir)*: Á þessum árum fjölgaði árlegum aðgerðum og verulega reynsla var komin á árangur. *III. 1996-1998 (1173 aðgerðir)*: Stoðnet voru tekin í notkun í vaxandi mæli og fjöldi aðgerða jókst enn frekar. Á þessum árum voru líka einfaldari blóðflöguhamlandi lyf tekin í notkun eftir stoðnetssetningu, tíklópidín (Ticlid®) og asetýlsalisýlsýra (Magnýl®) notuð saman, í stað flóknari blóðþynnningar áður með asetýlsalisýlsýru, heparíni, warfaríni og Rheomacrodex®.

Í þessu uppgjöri er fullnægjandi víkkunarárangur skilgreindur sem minni en 50% þvermálsþrengsli eftir aðgerð. Víkkun telst heppnuð að hluta ef fullnægjandi árangur náðist á einum þrengslum, en 50% eða meiri þvermálsþrengsli eru til staðar eftir víkkun á öðrum stað í sömu eða annarri æð. Ófullnægjandi víkkun telst aðgerð þar sem eftir eru 50% eða meiri þvermálsþrengsli. Endurþrengsli eru skilgreind sem 50% eða meiri þvermálsþrengsli við endurmat á æð sem áður hefur verið fullnægjandi víkkuð. Eftir víkkunar-aðgerð er klínískt hjartadrep staðfest ef sjúklingur fær brjóstverki, hjartaensím eru marktækt hækkuð og nýjar ST-breytingar koma fram í hjartalínuriti.

Tölfræðilegur samanburður milli hópa var gerður með kíkvadratsprófi eða Fishers prófi, eftir því sem við átti. Marktækur munur var skilgreindur sem tvíhliða  $p < 0,05$ .

**Table I.** Baseline characteristics of patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) in Iceland during 1987-98.

	Total study	1987-92 Period I	1993-95 Period II	1996-98 Period III
Number of patients	2440	471	796	1173
Men (n (%))	1878 (77)	383 (81)	617 (78)	878 (75) *
Age 70 years or older (n (%))	509 (21)	33 (7)	159 (20)	317 (27) ***
History of smoking (n (%))				
Never	531 (22)	84 (18)	179 (22)	268 (23) +
Current	580 (24)	108 (23)	181 (23)	291 (25)
Previous	1327 (54)	278 (59)	435 (55)	614 (52)
Hypertension (n (%))	948 (39)	158 (34)	285 (36)	505 (43) ***
Hypercholesterolemia (n (%))	758 (31)	100 (21)	210 (26)	448 (38) ***
Diabetes (n (%))	172 (7)	27 (6)	53 (7)	92 (8)
Previous myocardial infarct (n (%))	1053 (43)	178 (38)	341 (43)	534 (46) *
Prior coronary bypass surgery (n (%))	295 (12)	39 (8)	98 (12)	158 (13) *
Repeated PCI (n (%))	637 (26)	81 (17)	237 (30)	319 (27) ***
– due to restenosis (n (%))	301 (12)	44 (9)	118 (15)	139 (12) +
Unstable angina pectoris (n (%))	737 (30)	72 (15)	241 (30)	424 (36) ***
Prior thrombolytic therapy (n (%))	330 (14)	50 (11)	121 (15)	159 (14) +
Coronary anatomy (n (%))				
1-vessel disease	995 (41)	210 (45)	343 (43)	442 (38)
2-vessel disease	939 (38)	193 (41)	308 (39)	438 (37)
3-vessel disease	497 (20)	60 (13)	145 (18)	292 (25) ***

Statistical comparison is for changes over the three periods, except for restenosis between period II and III. + $p < 0,10$ ; \*  $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$

### Niðurstöður

Fjöldi kransæðavíkkana jókst jafnt og þétt á rannsóknartímabilinu og árið 1998 voru alls framkvæmdar 453 slíkar aðgerðir (mynd 1). Kransæðavíðgerð er unnt að gera bæði með opinni kransæðaaðgerðir (hjávæituaðgerð), eða með kransæðavíkkun og varð veruleg breyting á aðgerðarvali á rannsóknartímabilinu. Árið 1993 var þannig ríflega helmingur allra kransæðavíðgerða gerður með víkkunartækni en árið 1998 var þetta hlutfall komið í 75% (mynd 2). Grunnupplýsingar um þá sjúklinga er komu til kransæðavíkkunar, bæði fyrir hópinn í heild, og á þeim þremur tímaseiðum sem samanburður rannsóknarinnar nær til eru sýndar í töflu I.

*Breytingar á klínískum þáttum frá tímaseiði I til III:* Hlutfall karla er komu til kransæðavíkkunar lækkaði úr 81% í 75% ( $p < 0,05$ ), en hlutfall sjúklinga 70 ára og eldri jókst úr 7% í 27% ( $p < 0,001$ ). Í heildina voru núverandi og fyrrverandi reyktóbaksnotendur 24% og 54%. Hlutfall sjúklinga með háþrýsting jókst úr 34% í 43% ( $p < 0,001$ ), tíðni hækkaðs kólesteróls jókst úr 21% í 38% ( $p < 0,001$ ), en hlutfall sykursjúkra hélst svipað og var í heildina 7% (tafla I). Hlutfall sjúklinga sem áður höfðu fengið hjartadrep jókst úr 38% í 46% ( $p < 0,05$ ), þeim sem áður höfðu farið í hjávæituaðgerð fjölgaði úr 8% í 13% ( $p < 0,05$ ), og sjúklingum sem áður höfðu farið í kransæðavíkkun fjölgaði úr 17% í 27% ( $p < 0,001$ ). Hins vegar varð hlutfallslega nokkur lækun milli tímabils II og III á sjúk-

**Table II.** Background profile of patients undergoing percutaneous coronary intervention.

	Elective (n (%))	Subacute (n (%))	Acute (n (%))	Serial (n (%))	Ad hoc (n (%))
Period I 1987-92 (n=471)	385 (82)	64 (14)	4 (0.8)	10 (2)	2 (0.4)
Period II 1993-95 (n=796)	475 (60)	262 (33)	17 (2)	33 (4)	72 (9)
Period III 1996-98 (n=1173)	612 (52) ***	518 (44) ***	35 (3) *	6 (0.5)	332 (28) ***
Total study 1987-98 (n=2440)	1472 (60)	844 (35)	56 (2.3)	49 (2)	406 (17)

Serial: planned percutaneous coronary intervention of more than one vessel on consecutive days.  
\*p<0.05; \*\*\*p<0.001

**Table III.** Number of vessels treated during percutaneous coronary intervention.

	1 vessel (n (%))	2 vessels (n (%))	3 vessels (n (%))
Period I 1987-92 (n=471)	440 (93)	30 (6)	1 (0.2)
Period II 1993-95 (n=796)	737 (93)	58 (7)	1 (0.1)
Period III 1996-98 (n=1173)	970 (83)	195 (17) ***	8 (0.7) ***
Total study 1987-98 (n=2440)	2147 (88)	283 (12)	10 (0.4)

\*\*\* p<0.001, for 2 and 3 vessels disease combined.

**Table IV.** Success rate after percutaneous coronary intervention.

	Total success (n (%))	Partial success (n (%))	Incomplete result (n (%))
Period I 1987-92 (n=471)	390 (83)	27 (6)	54 (11)
Period II 1993-95 (n=796)	725 (91)	37 (5)	34 (4)
Period III 1996-98 (n=1173)	1092 (93) ***	28 (2) **	50 (4) ***
Total study 1987-98 (n=2440)	2207 (90)	92 (4)	138 (6)

\*\*p<0.01; \*\*\* p<0.001

**Table V.** Complications after percutaneous coronary intervention.

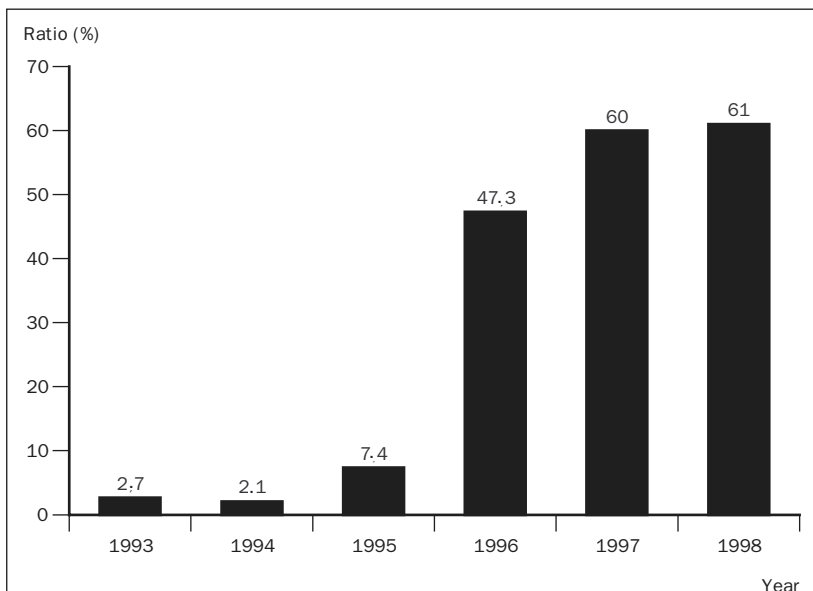
	Acute CABG (n (%))	CK > 3 fold (n (%))	Acute MI (n (%))	Mortality (n (%))
Period I 1987-92 (n=471)	20 (4.2)	19 (4.0)	6 (1.3)	3 (0.6)
Period II 1993-95 (n=796)	5 (0.6)	14 (1.8)	9 (1.1)	1 (0.1)
Period III 1996-98 (n=1173)	2 (0.2) ***	32 (2.7) *	22 (0.9)	5 (0.4)
Total study 1987-98 (n=2440)	27 (1.1)	65 (2.7)	37 (1.5)	9 (0.4)

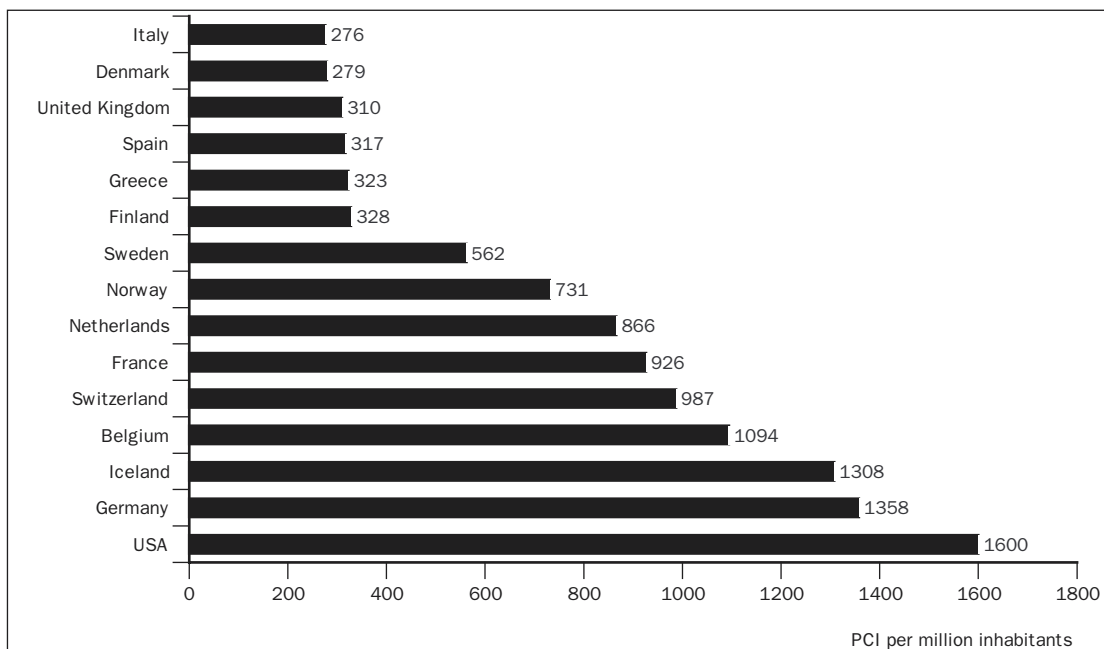
Acute myocardial infarction (MI) during percutaneous coronary intervention (PCI) or in hospital.  
Mortality during PCI, acute coronary artery bypass grafting (CABG) or in hospital.  
Creatinine kinase (CK) increase over 3 times the baseline value.  
\* p<0.05; \*\*\*p<0.001

lingum sem komu aftur til vökkunar vegna endurþrængsla, úr 15% í 12% (p=0,06). Aftur á móti jókst hlutfall sjúklinga með hvikula hjartaöng úr 15% í 36% (p<0,001). Á kransæðamynd fyrir vökkunaraðgerð greindust í heildina marktæk þrængsli í einni, tveimur eða þremur kransæðakvöslum hjá 41%, 38% og 20% sjúklinga, en hlutfall sjúklinga með þriggja-æða sjúkdóm jókst úr 13% í 25% (p<0,001) (tafla I). Tíðni valinna kransæðavíkkana lækkaði úr 82% í 52% (p<0,001), hálfbráðum vökkunum fjölgaði úr 14% í 44% (p<0,001), og bráðum kransæðavíkkunum fjölgaði úr 0,8% í 3% (p<0,05). Vinnulag milli tímasteiða I og III breyttist einnig á þann veg að hlutfall sjúklinga þar sem gerð var kransæðavíkkun í beinu framhaldi af kransæðamyndatöku jókst úr 0,4% í 28% (p<0,001) (tafla II). Ennfremur lækkaði hlutfall kransæðavíkkana á einni æð úr 93% í 83%, en aðgerðum á tveimur og þremur æðum fjölgaði úr 7% í 17% (p<0,001) (tafla III).

**Breytingar á vökkunarárangri milli tímasteiða I og III:** Hlutfall sjúklinga þar sem vökkunarárangur taldist fullnægjandi jókst úr 83% í 93% (p<0,001) og einnig lækkaði tíðni aðgerða þar sem vökkunarárangur náðist aðeins að hluta til úr 6% í 2% (p<0,01). Hlutfall ófullnægjandi vökkunarárangurs lækkaði að sama skapi úr 11% í 4% (p<0,001) (tafla IV). Notkun stöðneta jókst verulega milli þessara tímasteiða, frá því að vera engin upp í 56% að meðaltali á síðasta tímasteiðinu. Árið 1998 var notað stöðnet hjá 61% sjúklinga sem komu í kransæðavíkkun (mynd 3).

**Breytingar á fylgikvillum og dánartíðni milli tímasteiða I og III:** Hlutfall sjúklinga sem urðu að fara í bráða opna kransæðaaðgerð í kjölfar misheppnaðrar kransæðavíkkunar lækkaði úr 4,2% í 0,2% (p<0,001) (tafla V). Marktæk hækkun á kreatínkínasa eftir aðgerð vegna blóðþurrðar eða dreps í hjartavöðva, skilgreind sem þreföld hækkun á ensímgildi fyrir aðgerð, lækkaði hlutfallslega úr 4,0% í 2,7% (p<0,05), en tíðni klínískt staðfests hjartadreps hélst svipuð, 1,3% og 0,9%, milli tímasteiða. Dánartíðni inni á sjúkrahúsi eftir kransæðavíkkun hélst einnig óbreytt, 0,6% og 0,4%, og var í heildina 0,4% yfir öll árin (tafla V).

**Figure 3.** The increasing use of stents during percutaneous coronary interventions (PCI) in Iceland from 1993 to 1998.



**Figure 4.** The relative number of percutaneous coronary interventions (PCI) in Iceland and various countries during the year 1995 (based on reference 10).

## Umræða

*Þróun kransæðaviðgerða:* Fjöldi kransæðavíkkana hefur aukist ört undanfarnin ár hér á landi og miðað við fjölsfjölda er tíðni þessara aðgerða með því hæsta sem þekktist (mynd 4) (10). Athyglisverð er sú þróun að árið 1993 var ríflega helmingur allra kransæðaviðgerða hérlendis gerður með víkkunartækni en árið 1998 var þetta hlutfall komið í 75% og er það í takt við svipaða þróun erlendis (10). Ítarlegur samanburður hefur verið gerður á árangri kransæðavíkkana og opnum kransæðaaðgerðum í stórum slembiröðuðum rannsóknum. RITA-I rannsóknin sýndi að árangur kransæðavíkkana í samanburði við opnar kransæðaaðgerðir er góður, dánartíðni eftir rúmlega sex ár var sambærilegur, bæði hjá sjúklingum með þrengsl í einni eða fleiri kransæðum. Hins vegar versnaði hjartaöng oftast hjá sjúklingunum í víkkunarhópnum og algengara var að þeir færu aftur í kransæðavíkkun eða opna kransæðaaðgerð (11). Í BARI rannsókninni reyndist hjartadauði eftir fimm ár algengari hjá sjúklingahópnum sem fór í kransæðavíkkun en hjá þeim sem fóru í hjáveituaðgerð. Þessi munur reyndist þó alfarið vera vegna aukinnar tíðni hjartadauða hjá sykursjúkum sem fóru í kransæðavíkkun, tíðni hjartadauða var sambærileg í hópnum hjá þeim sem ekki voru með sykursýki (12). Þessi rannsókn hefur verið notuð til að rökstyðja það að sykursjúkum henti ekki að fara í kransæðavíkkun, einkum ef þrengsl eru í mörgum kransæðum (13). Þess ber þó að gæta að hvorki RITA-I eða BARI rannsóknin notuðu stoðnet og þær endurspeglar því ekki það vinnulag sem ríkir í dag. Hjá sjúklingum með útbreiddan kransæðasjúkdóm kann versnandi hjartaöng og þörf á enduraðgerð ekki endilega að stafa af endurþrengslum á víkkunarstað heldur allt eins vegna versnunar á æðakölkun og þrengslum á

öðrum stöðum í kransæðunum (14). Notkun statínlyfja hjá sjúklingum sem hafa farið í kransæðaviðgerð gæti hins vegar dregið úr líkum á því, þó ekki hafi verið sýnt fram á að þau minnki beint endurþrengsl á víkkunarstað (15).

Nýleg rannsókn (ARTS), þar sem kransæðavíkkun með notkun stoðneta er borin saman við hjáveituaðgerð hjá sjúklingum með þrengsl í mörgum kransæðum, sýndi sambærilegan árangur hvað varðar lífshorfur og líkur á kransæðastíflu eða heilaáfalli. Víkkunarhópurinn þurfti samt nokkru oftast að fara aftur í kransæðavíkkun (12%), en nær helmingi sjaldnar en í eldri rannsóknum sem ekki notuðu stoðnet. Þrátt fyrir það var heildarkostnaður hjá víkkunarhópnum lægri eftir eitt ár en hjá þeim sem fóru í hjáveituaðgerð (16). Nýrri rannsóknir hafa líka sýnt betri árangur við kransæðavíkkun hjá sykursjúkum með notkun stoðneta, þó líkur á endurþrengslum og segastíflu í stoðneti séu hærri en hjá þeim sem ekki eru sykursjúkir (17,18). Ýmsar rannsóknir benda til þess að hjáveituaðgerð gefi betri langtímaárangur hjá sjúklingum með útbreiddan kransæðasjúkdóm og skertan vinstri slegil, og kann þetta sér í lagi að gilda fyrir sykursjúka (12,19).

*Val á sjúklingum til víkkunaraðgerðar:* Sjúkdómsbakgrunnur þeirra sjúklinga sem komu til kransæðavíkkunar breyttist verulega á rannsóknartímabilinu, áhættuþættir hafa aukist og sjúklingum fjölgaði sem hafa fyrri sögu um hjartadrep eða hafa farið í kransæðaviðgerð áður. Hlutfall sjúklinga með háþrýsting eða hækkað kólesteról jókst á rannsóknartímabilinu. Kann það fyrri að endurspeglar aukinn fjölda eldri sjúklinga en hið síðara hert skilmerki fyrir því hvað telst hækkað kólesteról. Tíðni sjúklinga með þrengsl í þremur krans-



æðagreinum hefur aukist, körlum hefur hlutfallslega fækkað, en sjúklingum 70 ára og eldri fjölgað. Áður var í yfir 90% tilfella aðeins gerð víkkun á einni æð en undanfarin ár hefur hlutfall sjúklunga þar sem víkkaðar eru tvær eða fleiri æðar í sömu aðgerð næstum því þrefaldast. Fyrstu árin sem víkkanir voru gerðar var yfirleitt gerð svokölluð valin kransæðavíkkun hjá yfir 80% sjúklunga en þetta hlutfall hefur lækkað um rúmlega helming á meðan hlutur hálfbráðra víkkunaraðgerða hefur aukist. Endurspeglar það vaxandi hóp sjúklunga með bráð kransæðaeinkenni sem ekki lagast á lyfjum og oft þurfa víkkunaraðgerð innan tiltölulega skamms tíma. Er sú meðferðarþróun í samræmi við breytt viðhorf á undanförunum árum og niðurstöður nýlegra rannsókna (20-22).

*Kransæðavíkkun við bráða kransæðastíflu:* Kransæðavíkkun sem fyrsta meðferð við kransæðastíflu í stað segaleysandi lyfja hefur gefið góða raun í sumum erlendum rannsóknum, aðrar ekki sýnt afgerandi ávinning, en nýleg rannsókn sýndi þó betri langtímaárangur en með segalausn (23-25). Þessi aðferð hefur verið reynd í völdum tilvikum á Landspítalanum en aðstaða til slíkrar meðferðar allan sólarhringinn er þó ekki fyrir hendi (26). Sjúklingar með bráða kransæðastíflu þurfa að fá meðferð sem skjótast og kransæðavíkkun þarf helst að gera innan tveggja tíma, annars eru litlar líkur á að víkkunaraðgerð bjargi hjartavöðva betur en segaleysandi meðferð (27). Hins vegar, sýna rannsóknir að þó kransæðavíkkun sé gerð allt að 24 tímum eftir ófullnægjandi segaleysandi meðferð þá bætir það starfsemi vinstri slegils en hefur ekki afgerandi áhrif á lífshorfur (28). Nokkun stoðneta og blóðflöguhamlandi lyfja eins og abciximab (ReoPro®) hefur verulega bætt árangur við bráðar víkkanir hjá sjúklingum með kransæðastíflu (29,30). Abciximab er einþátta mótefni gegn glýkóprótín IIb/IIIa viðtakanum á blóðflögum sem hefur hraða og kröftuga blóðflöguhamlandi verkun og hindrar þannig segamyndun. Bæði kransæðavíkkunir og segaleysandi meðferð við bráða kransæðastíflu eru í þróun. Alþjóðlegar rannsóknir eru nú í gangi þar sem gefin eru saman abciximab og nýrri segaleysandi lyf og samspil þessara lyfja við kransæðavíkkun, með eða án stoðnetsísetningar, kannað til að fá úr því skorið hvaða meðferð gefi bestan árangur (31,32). Í CADILLAC rannsókninni er gerður slembiraðaður samanburður á belgvíkkun eða ísetningu stoðnets, með eða án abciximabs, hjá sjúklingum með bráða kransæðastíflu. Fyrstu niðurstöður úr milliuppgjöri benda til þess að notkun stoðnets og abciximabs gefi besta blóðflæðið í enduroþnaðri kransæð og minni fylgikvilla, en langtímauppgjör er væntanlegt (33).

*Árangur og fylgikvillar:* Þrátt fyrir það að sjúklingar með erfiðari kransæðasjúkdóm komi til krans-

æðavíkkunar hefur viðunandi frumárangur við aðgerðina aukist úr 83% í 93% og eru þessar tölur svipaðar og erlendis (34). Einnig þurftu sjúklingar áður stundum að fara í bráða opna hjartaaðgerð ef kransæðavíkkun tókst ekki, eða bráð vandamál komu upp eins og þekjulos og stífla í æðinni, en nú er slíkt fátítt. Aðalskýringin á þessum framförum er líklega aukin reynsla, bætt tækni og vaxandi notkun stoðneta. Kransæðavíkkun er ekki hættulaus en dánartíðni í aðgerð eða inni á sjúkrahúsi eftir aðgerð hefur verið lág hérlendis, um 0,4% yfir öll árin, sem er með því lægsta sem þekkest (34).

*Notkun stoðneta og endurþrengsli:* Á fyrstu árum kransæðavíkkana var einkum ráðist í víkkanir á einfaldari þrengslum í einni æð og helst á afmörkuðu svæði. Með aukinni reynslu og tækniþróun er nú sífellt tekist á við flóknari tilfelli og gert við fleiri æðar í einu. Tækniframfarir hafa aukið öryggi í aðgerð og ein merkasta byltingin var þróun stoðneta til ísetningar í þrengslasvæðið við víkkun (3,4). Þessi tækni fór hægt af stað á árunum 1993 til 1994 og var þá helst notuð ef æðapæl losnaði og hindraði blóðflæði í æðinni. Eftir 1996 eru stoðnet notuð í auknum mæli hér á landi og nú eru þau sett í um 60% sjúklunga sem fara í kransæðavíkkun, sem er svipað hlutfall og í öðrum rannsóknum (10). Ekki er unnt að meta nákvæmlega endurþrengsli eftir víkkunaraðgerð í núverandi uppgjöri þar sem kransæðamynd var ekki endurtekin nema klínískt væri ástæða til þess. Sjúklingum sem komu aftur til víkkunar vegna endurþrengsla virðist þó hlutfallslega hafa fækkað nokkuð með aukinni notkun stoðneta. Samanburðarrannsóknir sýna að notkun stoðneta minnkar líkur á endurþrengslum í víkkunarsvæðinu, en alltaf er nokkur hætta á slíkum endurþrengslum og getur þá þurft að gera víkkun aftur. Áður fyrr voru líkur á endurþrengslum um 30-50% en með tilkomu stoðneta eru þau sjaldgæfari, eða tæplega 15% (35,36). Endurþrengslin koma meðal annars vegna örvefsmyndunar þegar æðapelið grær eftir víkkunaraðgerðina. Einna mest er hætta á endurþrengslum hjá sykursjúkum, í litlum æðum og ef þrengslin eru löng og dreifð. Einnig eru þau talin líklegri hjá körlum, ef hvikull kransæðasjúkdómur er fyrir hendi, spasmi í æðinni og hjá sjúklingum sem reykja (18,37). Endurþrengsli virðast líka algengari efst í framvegsgskvísl vinstri kransæðar, við kransæðaop, í bláæðagræðlingum og ef æðin var áður alveg lokuð (38,39). Reynt hefur verið að hafa áhrif á þróun endurþrengsla með ýmsum lyfjum án sérlegs árangurs (38). Blóðfitulækkandi lyfið próbubúkól var gefið í rannsókn sem sýndi nokkurn árangur en lyfið hefur samt ekki fest sig í sessi og áhrif E-vítamíns til að minnka endurþrengsli hafa ekki sannast (40). Statínlyf hafa í nokkrum minni rannsóknum verið talin minnka

líkur á endurþrengslum en stærri rannsóknir hafa ekki staðfest þetta (15). Unnið er að ítarlegri rannsókn á örvefsmýndun eftir kransæðavíkkun og hér á landi er verið að kanna áhrif lyfsins tranilast á endurþrengsli með þátttöku í fjölpjódarannsókn sem kallast PRESTO (41). Undanfarið hefur einnig farið fram þróun á staðbundinni geislameðferð inni í kransæðunum, sem minnkar örvefsmýndun í æðaveggnum og hægt er að beita samhliða víkkun. Vonir standa til að unnt verði að einfalda þessa aðferð og gera hana öruggari og minnka þannig líkur á endurþrengslum eftir víkkunaraðgerð (42).

*Önnur tækni við kransæðavíkkunir:* Af öðrum tækninýjungum við kransæðavíkkunir sem beitt hefur verið hér á landi má nefna æðaborun (rotablation). Þá er leggur með demantsbor á endanum færður eftir stýrivír í gegnum kransæðþrengsli og holrúm æðarinnar borað upp. Notkunarvið borunar er einkum á kalkaðar æðar, við löng og óregluleg þrengsli, í þrengslum við kransæðaop og á endurþrengsli í stoðneti (7). Í völdum tilfellum hefur verið reynt að skafa æðakölkunarskellur innan úr kransæðum (atherectomy) en þeirri aðferð hefur ekki verið beitt á Landspítalanum og notkun hennar erlendis minnkaði með tilkomu stoðneta (5,6). Reynt hefur verið að þróa sérstaka leysimeðferð til þess að opna erfið þrengsli eða jafnvel æðar sem hafa lokast. Svokallaður excimer-leysir hefur verið einna mest notaður, en í samanburðarrannsóknnum hefur þessi aðferð þó ekki gefið þann árangur sem vonast var eftir þó hún kunni að henta við vissar aðstæður (8). Segar eru algengir í kransæðum hjá sjúklingum með bráð kransæðaeinkenni og valda oft tæknilegum örðugleikum og auka líkur á fylgikvillum í víkkunaraðgerð. Sérstök tæki hafa verið hönnuð til að soga sega úr kransæðum (Angiojet®) og gefið góða raun í rannsóknnum (43). Smásegar geta losnað við kransæðavíkkun og borist lengra út í smáæðar kransæðarinnar, truflað blóðflæði og skemmt hjartavöðva. Eins konar segahlífur, til að setja inn í kransæðar, hafa verið hannaðar til að grípa smásegna við víkkunaraðgerð og minnka þannig líkur á blóðflæðistruflun og smádrepi, en þessi tækni er enn í þróun (44).

Innanæðaómun er athyglisverð nýjung sem tekin hefur verið í notkun á Landspítalanum, en þá er fíngerður ómleggur þræddur inn í kransæðina eftir stýrivír. Kransæðaómun sýnir ekki aðeins holrúm æðarinnar heldur einnig útlið æðaveggsins og lög hans sem ekki sjást við venjulega kransæðamynd, sem aðeins er röntgenskuggamynd af holrúmi æðarinnar. Innanæðaómun bætir mat á þrengslum og æðakölkunarskellum, leiðbeinir við val á þeirri tækni sem beita á til viðgerðar á æðinni, auðveldar mat á fylgikvillum við kransæðavíkkun og gefur nákvæmar upplýsingar um hvort stoðnet er nægj-anlega vel þanið (45,46).

*Lyfjameðferð við kransæðavíkkunir:* Samhliða þróun í kransæðavíkkunum hefur einnig orðið breyting á lyfjameðferð. Áður var beitt mun öflugri blóðþynningarmeðferð, einkum við stoðnets-ísetningar. Var það gert til þess að minnka líkur á að segamyndun yrði í stoðneti og stíflaði þannig æðina. Kröftug blóðþynningarmeðferð gat leitt til fylgikvilla, einkum alvarlegrar blæðingar frá stungustað á náraslagæð, og leiddi á árum áður venjulega til sjúkráhusdvalar í fimm til sex daga eftir víkkunaraðgerð. Með notkun nýrra blóðflöguhamlandi lyfja sem minnka verulega líkur á segamyndun í stoðnet er hægt að minnka og einfalda blóðþynningarmeðferð og stytta legutíma sjúklinga svo nú fara flestir þeirra heim daginn eftir kransæðavíkkun (47). Grunnlyf sem allir sjúklingar eftir víkkunaraðgerð nota er asetýlsalisýlsýra (Magnýl®) um óákveðinn tíma, en þeir sem fá stoðnet nota að auki önnur kröftugri blóðflöguhamlandi lyf í um þrjár vikur eftir aðgerð. Áður var tiklópídín (Ticlid®) notað, en lyfið gaf alloft aukaverkanir, einkum húðútbrot, en einnig er möguleiki á alvarlegri hvítornafæð og fækkun blóðflagna við lengri notkun lyfsins. Því hefur nýrra afbrigði af þessum lyfjaflokki, klópíðógrel (Plavix®), nýlega verið tekið í notkun en góð verkun þess hefur verið staðfest í samanburðarrannsóknnum og aukaverkanir eru mun fátíðari (48). Ef upp koma bráð vandamál við kransæðavíkkun, til dæmis hætta á segamyndun í æð eða stoðneti, er í aðgerð hægt að gefa beint í æð blóðflöguhamlandi lyfið abciximab sem virkar tiltölulega skjótt. Notkun þessa lyfs hefur í nýlegum rannsóknnum (EPIC, EPILOG, EPISTENT) verulega aukið öryggi þeirra sjúklinga sem koma í kransæðavíkkun með bráð kransæðaeinkenni eða hjartadrep, og einnig við valdar víkkunaraðgerðir (49-51). Þetta hefur verið ítarlegra staðfest í ADMIRAL rannsókninni frá Frakklandi þar sem 300 sjúklingum með bráða kransæðastíflu var slembiraðað í hópa sem fengu abciximab eða lyfleysu, gefið í neyðarbíl, á bráðamóttöku eða þræðingarstofu (52). Síðan var gerð kransæðavíkkun með eða án ísetningar stoðnets. Þeir sem fengu abciximab reyndust vera með betra blóðflæði í stífluðu kransæðinni sólarhring síðar og herra útstreymisbrot á vinstri slegli. Besti árangurinn fékkst hjá þeim sem bæði fengu stoðnet og abciximab. Þrjátíu dögum eftir aðgerð voru einnig minni líkur á dauða, endurstíflu og nýrri kransæðaviðgerð, bæði hjá þeim sem fóru í venjulega víkkun eða fengu stoðnet. Abciximab getur hugsanlega líka bætt meðferðarárangur í samspili við segaleysandi meðferð hjá sjúklingum með bráða kransæðastíflu og er unnið að stórrí fjölpjódlegri rannsókn á því sviði (GUSTO IV) (53).

### Lokaorð

Þróun kransæðavíkkunaradgerða hefur verið bylt-ingarkennd undanfarna tvo áratugi. Tíðni þessara adgerða hérlendis er há miðað við fólksfjölda, árangur hefur verið góður og jafnan kappkostað að taka nýjungar í tækni og lyfjameðferð í notkun þegar þær hafa sannað sig í erlendum rannsóknum. Kransæðavíkkunar eru sérhæfðar hátækniadgerðir sem eiga eftir að þróast enn frekar á næstu öld. Aukin tækni, reynsla og framfarir í meðferð hafa orðið til þess að sá sjúklingahópur sem gagn hefur af kransæðavíkkun fer ört vaxandi. Mikilvægt er að búið sé vel að þessari meðferð hér á landi og vinnubrögð samhæfð.

### Heimildir

- Grüntzig AR. Transluminal dilatation of coronary artery stenosis [letter to editor]. *Lancet* 1978; 1: 263.
- Myler RK, Stertzer SH. Coronary and peripheral angioplasty: historical perspective. In: Topol EJ, ed. *Textbook of interventional cardiology*. London: WB Saunders Company; 1990: 187-98.
- Altmann DB, Racz M, Battleman DS, Bergman G, Spokojny A, Hannan EL, et al. Reduction in angioplasty complications after the introduction of coronary stents: results from a consecutive series of 2242 patients. *Am Heart J* 1996; 132: 503-7.
- Eeckhout E, Wijns W, Meier B, Goy JJ. Indications for intracoronary stent placement: the European view. *Eur Heart J* 1999; 20: 1014-9.
- Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA, Withlow PL, Hofling B, Simonton CA, et al. A comparison of direct atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. The CAVEAT Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 221-7.
- Baim DS, Cutlip DE, Sharma SK, Ho KK, Fortuna R, Schreiber TL, et al. Final results of the Balloon vs Optimal Atherectomy Trial (BOAT) [see comments]. *Circulation* 1998; 97: 322-31.
- Kini A, Marmur JD, Duvvuri S, Dangas G, Choudhary S, Sharma S. Rotational atherectomy: improved procedural outcome with evolution of technique and equipment. Single-center results of first 1,000 patients. *Cathet Cardiovasc Intervent* 1999; 46: 305-11.
- Stone GW, de Marchena E, Dageforde D, Foschi A, Muhlestein JB, McIvor M, et al. Prospective, randomized, multicenter comparison of laser facilitated balloon angioplasty versus stand-alone balloon angioplasty in patients with obstructive coronary artery disease. The Laser Angioplasty Versus Angioplasty (LAVA) Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1714-21.
- Saffian RD, Freed M. Overview of interventional devices. In: Freed M, Grines C, Safian RD, eds. *The new Manual of Interventional Cardiology*. Birmingham, Michigan: Physicians' Press; 1996: 195-215.
- Windecker S, Maier-Rudolph W, Bonzel T, Heyndrickx G, Lablanche JM, Morice MC, et al. *Interventional Cardiology in Europe* 1995. *Eur Heart J* 1999; 20: 484-95.
- Henderson RA, Pocock SJ, Sharp J, Nanchahal K, Sculpher MJ, Buxton MJ. Long-term results of RITA-I trial: clinical and cost comparison of coronary angioplasty on coronary bypass surgery grafting. *Randomised Intervention for Treatment of Angina*. *Lancet* 1998; 352: 1419-25.
- The BARI Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 217-25.
- 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.
- Kurbaan AS, Bowker TJ, Isley CD, Rickards AF. Impact of postangioplasty restenosis on comparison of outcome between angioplasty and bypass grafting: CABRI investigators. *Am J Cardiol* 1998; 82: 272-6.
- DeFeyer PJ. Lipids and coronary restenosis: an elusive link [editorial]. *Eur Heart J* 1999; 20: 1371-4.
- Van den Brand MJB, Nreeman A, Rensing B, Boersma E, van den Heuvel P, Penn I, et al. Comparison of the extent of revascularization and event free survival in the angioplasty arms of two randomized trials of coronary angioplasty versus surgery for multivessel coronary artery disease [abstract]. *Eur Heart J* 1999; 20/Suppl.: 153.
- Van Belle E, Bauters C, Hubert E, Bodrt JC, Abolmaalik K, Meurice T, et al. Restenosis rates in diabetic patients: a comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels [see comments]. *Circulation* 1997; 96: 1454-60.
- Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Bucher TA, et al. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997; 95: 1366-9.
- Gum PA, O'Keefe JH, Jr., Borkon AM, Spertus JA, Bateman TM, McGraw JP, et al. Bypass surgery versus coronary angioplasty for revascularization of treated diabetic patients. *Circulation* 1997; 96/Suppl. 9: II-7-10.
- The TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: Results of the TIMI IIIB trial. *Circulation* 1994; 89: 1545-56.
- Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators [see comments]. *N Engl J Med* 1998; 338: 1785-92.
- FRISC II Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999; 354: 708-15.
- Michels KB, Yusuf S. Does PTCA in acute myocardial infarction affect mortality and reinfarction rates? A quantitative overview (meta-analysis) of the randomized clinical trials. *Circulation* 1995; 91: 476-85.
- A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators [published erratum appears in *N Engl J Med* 1997; 337: 287] [see comments]. *N Engl J Med* 336: 1621-8.
- Zijlstra F, Hoorntje JCA, de Boer M-J, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341: 1413-9.
- Guðnason P, Þorgeirsson G, Eyjólfsson K, Jónmundsson EH. Tatarlaug kransæðavíkkun. Nýjung í meðferð bráðrar kransæðastíflu á Íslandi. *Læknablaðið* 1996; 82: 269-75.
- van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Clinical presentation and outcome of patients with early, intermediate and late reperfusion therapy by primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1998; 19: 118-23.
- Garot J, Scherrer-Crosbie M, Monin JL, Du Pouy P, Bourachot ML, Teiger E, et al. Effect of delayed percutaneous transluminal coronary angioplasty of occluded coronary arteries after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 915-21.
- Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, Costantini C, Morice MC, St. Goar FG, et al. Clinical and angiographic follow-up after primary stenting in acute myocardial infarction: the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) stent pilot trial. *Circulation* 1999; 99: 1548-54.
- Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, Katz S, George BS, Jones AA, et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 1998; 98: 734-41.
- Zeymer U, Neuhaus K-L. Clinical trials in acute myocardial infarction. *Curr Opin Cardiol* 1999; 14: 392-402.
- Popma JJ, Piana RN, Pripic R. Clinical trials in interventional cardiology. *Curr Opin Cardiol* 1999; 14: 412-8.
- Stone GW. CADILLAC trial. Plenary Session XII. Late-breaking clinical trials. Presented at the American Heart Association 72nd Scientific Sessions, November 7-10, 1999, <http://www.medscape.com>
- Maier W, Enderlin MF, Bonzel T, Danchin N, Heyndrickx G, Mühlberger V, et al. Audit and quality control in angioplasty in Europe: procedural results of the AQUA Study 1997. *Eur Heart J* 1999; 20: 1261-70.
- Erbel R, Haude M, Hopp HW, Franzen D, Rupprecht HJ, Henlein B, et al. Coronary-artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. Restenosis Stent Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 1998; 339: 1672-8.



36. Antoniucci D, Valenti R, Santoro GM, Bolognese L, Trapani M, Cerisano G, et al. Restenosis after coronary stenting in current clinical practice. *Am Heart J* 1998; 135: 510-8.
37. Schwartz RS. Pathophysiology of restenosis: interaction of thrombosis, hyperplasia, and/or remodeling. *Am J Cardiol* 1998; 81(7A): 14E-17E.
38. Califf RM, Ohman EM, Frid DJ, Fortin DF, Mark DB, Hlatky MA, et al. Restenosis: The Clinical Issues. In: Topol EJ, ed. *Textbook of Interventional Cardiology*. London: WB Saunders Company; 1999: 363-94.
39. Sirnes PA, Molstad P, Myreng Y, Golf S. Predictors for restenosis after angioplasty of chronic coronary occlusions. *Int J Cardiol* 1998; 67: 111-8.
40. Tardif JC, Cote G, Lespérance J, Bonrassa M, Cambert J, Doucet S, et al. Probucol and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. Multivitamins and Probucol Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 1997; 337: 365-72.
41. Kosuga K, Tamai H, Ueda K, Hsu YS, Ono S, Tanaka S, et al. Effectiveness of tranilast on restenosis after directional coronary atherectomy. *Am Heart J* 1997; 134: 7712-8.
42. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Russo RJ, Cloutier DA, Schatz RA, et al. Two-year follow-up after catheter-based radiotherapy to inhibit coronary restenosis [see comments]. *Circulation* 1999; 99: 243-7.
43. Hamburger JN, Serruys PW. Treatment of thrombus containing lesions in native coronary arteries and saphenous vein bypass grafts using the AngioJet Rapid Thrombectomy System. *Herz* 1997; 22: 318-21.
44. Grube E, Gerckens U, Müller R, Rowold S. The SAFE study: Multicenter evaluation of a protection catheter system for distal embolization in coronary venous bypass grafts (SVGs). *Am J Cardiol* 1999; 84(Suppl. 6A): 19P.
45. Yock PG, Fitzgerald PJ. Intravascular ultrasound: state of the art and future directions. *Am J Cardiol* 1998; 81(7A): 27E-32E.
46. Colombo A, Kobayashi Y. Intravascular ultrasound-guided PTCA [editorial comment]. *Eur Heart J* 1998; 19: 196-8.
47. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KKL, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary stenting (STARS-trial). *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-71.
48. Moussa I, Oetgen M, Roubin G, Colombo A, Wang X, Iyer S, et al. Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. *Circulation* 1999; 99: 2364-6.
49. The EPIC Investigators. Use of monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-61.
50. Lincoff AM, Tchong JE, Califf RM, Kereiakes DJ, Kelly TA, Timmis GC, et al. Sustained suppression of ischemic complications of coronary intervention by platelet GP IIb/IIIa blockade with abciximab: one-year outcome in the EPILOG trial. Evaluation in PTCA to Improve Long-term Outcome with abciximab GP IIb/IIIa blockade. *Circulation* 1999; 99: 1951-8.
51. EPISTENT Investigators. Randomized placebo controlled and balloon angioplasty controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998; 352: 87-92.
52. Montalescot G. ADMIRAL study: Abciximab with PTCA and Stent in acute myocardial infarction. Late-breaking clinical trials in interventional cardiology. Presented at the American Collage of Cardiology 48th Scientific Session, March 7-10, 1999. <http://www.medscape.com>
53. Califf RM. Glycoprotein IIb/IIIa blockade and thrombolysis: early lessons from SPEED and GUSTO IV trials. *Am Heart J* 1999; 138: S12-5.

## Nýr doktor í lækisfræði

PANN 17. SEPTEMBER SÍÐASTLIÐINN lauk **Dóra Lúðvíksdóttir** doktorsprófi í lækisfræði frá Uppsalaháskóla. Doktorsritgerðin ber titilinn *Airway Responsiveness and Exhaled Nitric Oxide. Studies in asthma and Sjögren's syndrome*. Ritgerðin fjallar um loftvegabólgu og berkjuauðreitni hjá sjúklingum með astma og einstaklingum með heilkenni Sjögrens. Rannsókuð voru tengsl berkjuauðreitni og köfnunar-efnisoxíðs (NO) í útöndunarlofti við loftvegaeinkenni og bólguþætti í blóði. Ágrip af ritgerðinni fer hér á eftir.

In this thesis, four different types of provocation agents: methacholine, adenosine 5'-monophosphate (AMP), cold air and dry powder mannitol were used to study different aspects of the airway responsiveness profile in asthma and Sjögren's syndrome. Exhaled nitric oxide (NO) and markers of eosinophil activation, serum eosinophil peroxidase (S-EPO) and serum eosinophil cationic protein (S-ECP) were measured.

The main findings of this research are that atopic patients with asthma were significantly more hyperresponsive to AMP than nonatopic asthmatic subjects and patients with Sjögren's syndrome. In atopic subjects with asthma, the airway responsiveness to AMP was correlated with markers of eosinophil activation S-EPO and S-ECP. Furthermore, hyperresponsiveness to cold

air was more common in atopic asthmatics compared with patients with Sjögren's syndrome.

Exhaled NO was almost twice as high in patients with Sjögren's syndrome and atopic asthmatics compared with healthy controls. In atopic asthmatics exhaled NO was significantly correlated with airway responsiveness to methacholine and was due to an increased NO flux from the airways but not the alveoli. After inhalation of dry powder mannitol the levels of exhaled NO decreased in asthmatics, but increased in healthy individuals.

In conclusion, atopic and nonatopic subjects with asthma and patients with Sjögren's syndrome have different airway responsiveness profiles for AMP and cold air. Exhaled NO is elevated in patients with Sjögren's syndrome and in atopic asthmatic subjects while nonatopic asthmatics have normal levels. Using a new bronchial provocation test with dry powder mannitol we showed that healthy subjects can release NO after mannitol provocation, whereas asthmatics can not. More than one type of bronchial provocation may be required to detect different aspects of the airway hyperresponsiveness profile.

Dóra starfar sem sérfræðingur við lungnalækningaskor lyflækningasviðs Landspítala Vífilstöðum.



Dr. Dóra Lúðvíksdóttir.