



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنية

شعبة الأمراض القلبية

مقارنة Fondaparinux مع Enoxaparin عند مرضى احتشاء

العضلة القلبية الحاد مع ترحل وصلة ST للأعلى المعالجين دوائياً

Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in medically treated patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا "الماجستير" في

أمراض القلب والأوعية

رئاسة

أ. د. حسام الدين شبلي

إشراف

م. د. أمين الخطيب

إعداد

د. نعيم حسان الملقى

الفهرس

القسم النظري

أولاً : احتشاء العضلة القلبية

- مقدمة
- الوبائيات
- الأسباب
- التصلب العصيدي
 - الفيزيولوجيا المرضية
 - اختلالات التصلب العصيدي
- تصنيف احتشاء العضلة القلبية
- تقييم خطورة الاحتشاء
- علاج احتشاء العضلة القلبية
- المقاربة العلاجية وتوصيات الجمعية الأميركية
- توصيات خاصة بإجراء القثطرة الاسعافية
- الأدوية المستخدمة عند إجراء التداخل الاكليلي الأولي عبر الجلد
- الأدوية المستخدمة عند استخدام حالات الخثرة
- مضادات الاستطباب لاستخدام حالات الخثرة
- الأدوية الأخرى المستخدمة عند مرضى الاحتشاء
- اختلالات احتشاء العضلة القلبية

ثانياً : الأدوية المضادة للثثار

- مضادات الثثار المباشرة
- مضادات الثثار غير المباشرة
- الهيبارين
 - نقص الصفائح المحرض بالهيبارين
- الهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي
- الفوندابارينوكس

القسم العملي

- أهمية البحث وخلفيته العلمية
- هدف الدراسة
- طرق وتصميم الدراسة
- نتائج الدراسة
- المناقشة
- المقارنة مع الدراسات العالمية
- التوصيات

ملحق

المراجع

القسم النظري

أولاً: احتشاء العضلة القلبية

I. مقدمة :

احتشاء العضلة القلبية¹ هو بالتعريف التنخر غير العكوس الذي يحدث في العضلة القلبية نتيجة نقص التروية المطول نسبياً. وهذا ما ينتج عن اختلال التوازن بين توافر الأوكسيجين للعضلة القلبية وبين الحاجة له، وهذا بدوره ينتج - في الغالبية العظمى من الحالات - عن تمزق العصيدة وتشكل خثرة ضمن الوعاء الاكليلي، مما يؤدي إلى نقص في كمية الدم المغذي للعضلة القلبية. يعتبر احتشاء العضلة القلبية جزءاً من طيف سريري يدعى المتلازمة الاكليلية الحادة، والتي تشمل : خناق الصدر غير المستقر، احتشاء العضلة القلبية دون ترحل وصلة ST للأعلى (NSTEMI) و احتشاء العضلة القلبية مع ترحل وصلة ST للأعلى (STEMI). حيث أن ترحل وصلة ST للأعلى يشير إلى أذية مستمرة وشاملة للجدار، وفي حال عدم استعادة التروية بشكل آني فإن معظم هؤلاء المرضى سيتطور لديهم موجة Q على تخطيط القلب الكهربائي معبرة عن منطقة متموتة من العضلة القلبية. إن احتشاء العضلة القلبية قد يؤدي إلى سوء في وظيفة العضلة القلبية (الانقباضية و/أو الانبساطية)، وكذلك يعرض إلى خطر حدوث اللانظميات، وغيرهما من الاختلالات على المدى الطويل. يعتبر استخدام حالات الخثرة أوالتداخل على الشرايين الاكليلية من أهم العلاجات الفعالة للاحتشاء الحاد، حيث تسمح إعادة التروية المبكرة في الوقت المناسب بإنقاذ المنطقة المتأذية وتجنب الأذية غير العكوسة. أما في حال التأخر 6 ساعات أو أكثر بعد بدء الأعراض، فإن الفائدة المرجوة من فتح الشريان المصاب تعتبر متوسطة لكنها قد تفيد في تحسين وظيفة البطين وتحد من تغير شكله Remodeling، كما قد تفيد في إنقاص امتداد الاحتشاء، تشكل أم الدم البطينية، توسع البطين الأيسر، اللانظميات المتأخرة، ومعدل الوفيات^{2 3 4}.

II. الوبائيات :

يعتبر الداء القلبي الاكليلي Coronary artery disease المسبب الأول للمراضة والوفيات في الدول المتقدمة، حيث يشكل ما نسبته 17.3% من مجمل أسباب الوفيات فيها⁵. يقدر عدد المصابين باحتشاء العضلة القلبية الحاد بحوالي 865 ألف مواطن أمريكي في العام، حيث يشكل الاحتشاء مع ترحل وصلة ST للأعلى ثلث هذه الحالات (STEMI)⁶.

على الرغم من انخفاض نسبة الوفيات عند مرضى الداء القلبي الاكليلي خلال العقود الأربعة الأخيرة، إلا أنه لا يزال مسؤولاً عن حوالي ثلث حالات الوفيات عند الأفراد فوق عمر 35 سنة⁷.
وفق التقديرات، فإن حوالي نصف الذكور وثلث الإناث في الولايات المتحدة سيتطور لديهم بعض من تظاهرات الداء القلبي الاكليلي⁸.

III. الأسباب :

يعتبر التصلب العصيدي Atherosclerosis المسؤول الرئيس عن حالات المتلازمة الاكليلية الحادة، حيث تعزى حوالي 90% من حالات احتشاء العضلة القلبية الحاد إلى تشكل خثرة سادة للشريان الاكليلي المتصلب، كما يعتبر تمزق العصيدة الاكليلية هو المحرض الأهم لحدوث الخثار الاكليلي، وذلك متبوعاً بتفعيل الصفائح وتفعيل شلال التخثر وما يرافق ذلك من حدوث تشنج وعائي اكليلي.

أما عن الأسباب الأخرى المؤدية لحدوث احتشاء العضلة القلبية (غير الناجم عن التصلب العصيدي) :

- انسداد الشرايين الاكليلية بشكل ناجم عن التهاب الأوعية (كاوازاكي، تاكاياسو).
- الضخامات البطينية (ضخامة البطين الأيسر، التضيق تحت الأبهرى الضخامي، الأفات الصمامية).
- الصمات الشريانية الاكليلية (الصمات الكولسترولية، الهوائية).
- التشوهات الخلقية للشرايين الاكليلية.
- الرض الوعائي الاكليلي.
- التشنج الوعائي الاكليلي البدئي (خناق برينز ميتال).
- الأدوية (الكوكائين، الامفيتامين، الافدرين).
- أمهات الدم الاكليلية.
- العوامل المؤدية لزيادة حاجة العضلة القلبية للأوكسيجين بشكل كبير (الجهد الشديد، الحمى، فرط نشاط الدرق).
- العوامل المؤدية لنقص القدرة على نقل الأوكسيجين (فقر الدم، التسمم بأول أوكسيد الكربون).
- تسلخ الأبهر مع إصابة مناشئ الشرايين الاكليلية بشكل راجع.

لمحة تشريحية عن بنية الشرايين :

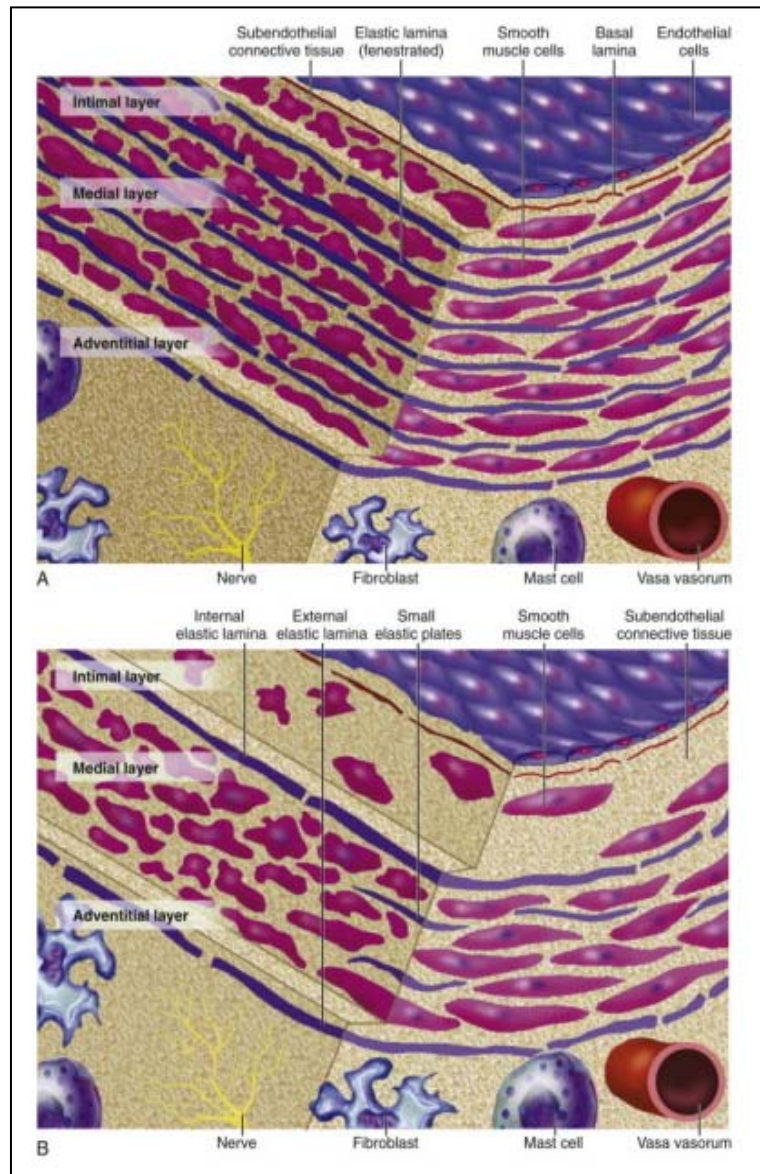
يتألف الشريان السوي من 3 مكونات : الطبقة الخارجية ، الطبقة المتوسطة، الطبقة البطانية.

: الطبقة الخارجية Adventitia

تتألف بشكل أساسي من ألياف الكولاجين مع بعض الخلايا المولدة للليف fibroblasts وبعض الخلايا العضلية الملساء.

: الطبقة المتوسطة Media

يحددها من الخارج الصفيحة المرنة الخارجية. تتألف من عدة طبقات من الخلايا العضلية الملساء مع عدة طبقات من الصفائح المرنة (وهذا ما يشاهد في الشرايين المرنة ، مثل الأبهر) ، أو من عدة طبقات من الخلايا العضلية الملساء تتخللها بعض الألياف المرنة المتفرقة (وهذا ما يشاهد في الشرايين العضلية ، مثل الشرايين الكليلة).

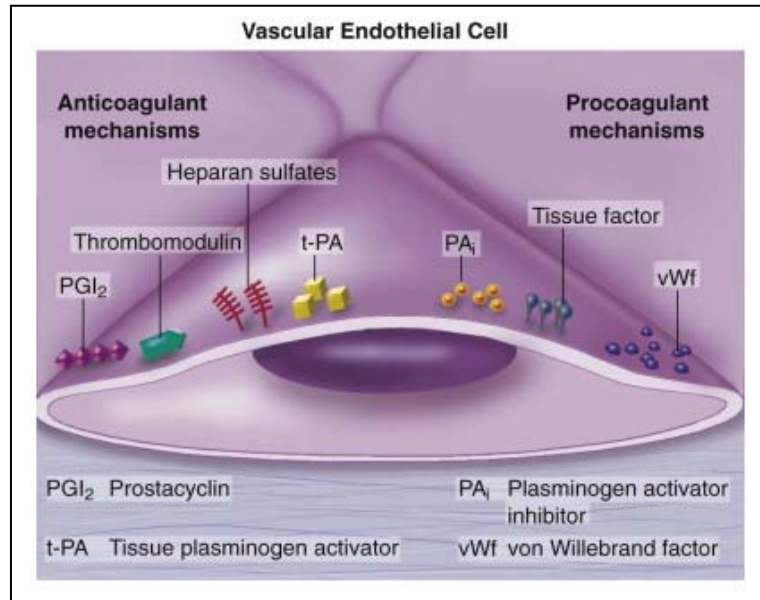


الطبقة البطانية Intima :

وهي تتكون من طبقة الخلايا البطانية التي تحد اللمعة من الداخل، بالإضافة إلى المسافة تحت البطانية والتي تحوي ألياف كولاجين ومرنين (elastin) الرفيعة مع القليل من الخلايا العضلية الملساء. يحد هذه الطبقة من الخارج الصفائح المرنة الداخلية والمكونة من عدة طبقات من ألياف المرنين.

تلعب الخلايا البطانية دوراً أساسياً في الحفاظ على الاستتباب الوعائي، حيث تملك عدداً من الآليات عالية التنظيم والتي تضمن استمرارية الحالة السائلة للدم. من هذه الآليات نذكر:

- جزيئات الهيباران سلفات بروتيوغليكان Heparan sulfate proteoglycan المتواجدة على سطح الخلايا البطانية، وأفضل مثال عليها هو الهيبارين والذي يعمل كعامل مساعد للأنثريثرومبين Antithrombin، حيث يعملان معاً لربط وتعطيل الثرومبين.
- الثرومبوموديولين Thrombomodulin والذي يعاكس الثرومبين عن طريق تفعيل البروتين C والبروتين S.
- إنتاج مواد تحول البلازمينوجين Plasminogen إلى بلازمين Plasmin والذي بدوره يقوم بحل الخثرة في حال تشكلها ضمن الوعاء الدموي. كمثال على هذه المواد نذكر مضاعف البلازمينوجين النسيجي Tissue plasminogen activator.



التصلب العصيدي :

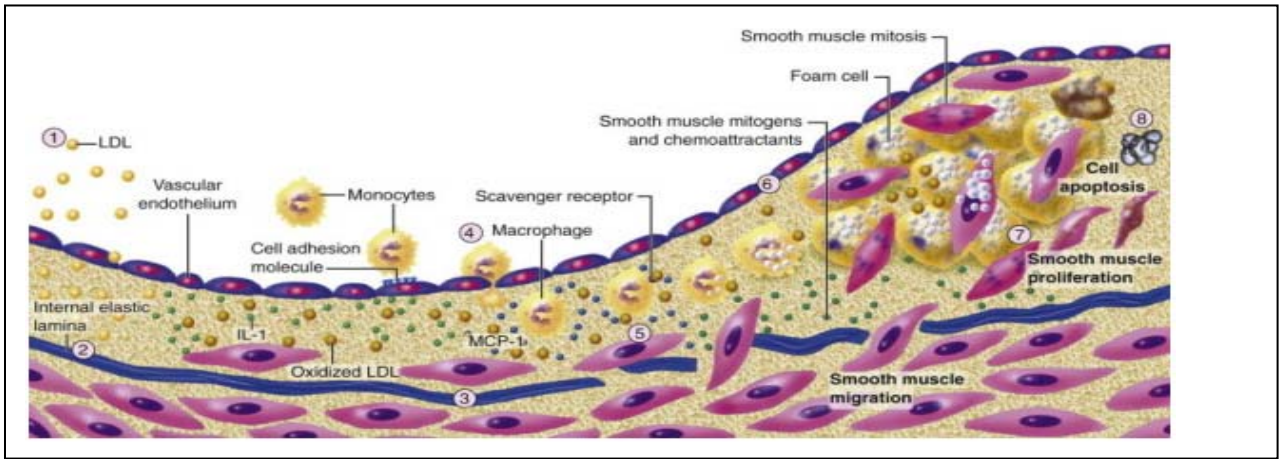
إن منشأ كلمة التصلب العصيدي Atherosclerosis لغوياً يعود للغة اليونانية ويعني التراكم الموضع للشحوم (athere وتعني عسيده) مترافقاً مع تسمك البطانة الشريانية (sclerosis وتعني تصلب). يصيب التصلب العصيدي الشرايين الكبيرة والمتوسطة بالحجم، ويتصف بالصفات التالية :

- سوء وظيفة الخلايا البطانية
- الحدشية الالتهابية
- تراكم الشحوم، الكولسترول، الكالسيوم و البقايا الخلوية ضمن الطبقة البطانية لجدار الشريان

إن تراكم هذه المواد العصيدية يؤدي إلى :

- تشكل الصفائح العصيدية
- انسداد لمعة الشريان (بشكل حاد أو مزمن)
- اضطرابات في جريان الدم
- نقص في تأمين وصول الأوكسيجين إلى الأعضاء الهدف

الفيزيولوجيا المرضية :



تبدأ حدشية التصلب العصيدي بتراكم جزيئات البروتينات الشحمية منخفضة الوزن الجزيئي LDL ضمن بطانة الشريان، حيث تخضع لعدة تعديلات كيميائية أهمها الأكسدة. هذه البروتينات الشحمية المؤكسدة تسبب بدورها إفراز سيتوكينات وعوامل التهابية موضعية أهمها الانترلوكين-1 والتي تسبب تفعيل جزيئات الالتصاق على سطح الخلايا البطانية مما يساعد على هجرة الكريات البيضاء إلى بطانة الشريان. تقوم البالعات وحيدة النوى ببلعمة جزيئات البروتينات الشحمية المؤكسدة لتتحول بدورها إلى

بالعات رغوية Foam cells. الخلايا الرغوية هذه تفرز أيضاً سيتوكينات وعوامل مؤكسدة وأنزيمات إضافية (كالبندور الحرة والميتالوبروتيناز metalloproteinase) بالإضافة للعوامل الجاذبة والمحرضة لانقسام الخلايا العضلية الملساء، والتي بدورها تهاجر إلى البطانة قادمة من الطبقة العضلية المتوسطة للشريان. هذه الخلايا العضلية الملساء تتكاثر وتفرز مواد خارج خلوية، مما يزيد من حجم العصيدة ومن التليف، وفي النهاية التكلس ضمنها^{9 10 11 12 13 14}.

اختلالات التصلب العصيدي :

- ✓ التضيق الشرياني المزمن ويتظاهر بخناق الصدر المستقر والعرج المتقطع الوعائي.
- ✓ تمزق العصيدة وحدوث خثار حاد ويتظاهر سريراً بالمتلازمات الاكليلية الحادة.

تمزق العصيدة :

تعتبر العصائد مؤهبة للتمزق في حال كانت عالية المحتوى للأنزيمات الحالة للبروتينات خارج الخلوية (البروتيناز Proteinase) والتي تفرز من قبل البالات والخلايا الناسجة ضمن العصيدة. يحدث التمزق عادة في محيط العصيدة في المنطقة الفاصلة بين العصيدة والمنطقة السليمة من جدار الشريان^{15 16 17}. يحدث التمزق ومن ثم الخثار الاكليلي بشكل أكبر في ساعات الصباح الباكر، خاصة في فصل الشتاء وفي فترة الكوارث الطبيعية. يعود ذلك إلى عدد من المتغيرات الفيزيولوجية المرافقة لهذه الحالات وحالات الشدة النفسية Stress، منها مستويات الادريالين في البلازما، مستويات الكورتيزول، فعالية مفعل البلازمينوجين النسيجي، الضغط الشرياني الانقباضي وسرعة القلب¹⁸. عند حدوث تمزق العصيدة، تصبح المواد المحرزة للثثار Thrombogenic (في لب العصيدة الغني بالشحوم) على تماس مع الدم ضمن لمعة الشريان، مما يسبب تفعيل الصفائح و تفعيل شلال التخثر وتوليد الثرومبين¹⁹. إن نقص إنتاج أوكسيد الأزوت والبروستاسيكلين من قبل الخلايا البطانية المريضة يحرض حدوث تقبض وعائي وتفعيل الصفائح. كما أن السيتوكينات الالتهابية تخفض من تعبير الثرومبوموديولين على سطح الخلايا البطانية مما يزيد من إنتاج الثرومبين، كما تحرض مثبط مفعل البلازمينوجين PAI-1 Plasminogen activator-inhibitor مما يثبط حل الخثرة^{20 21}.

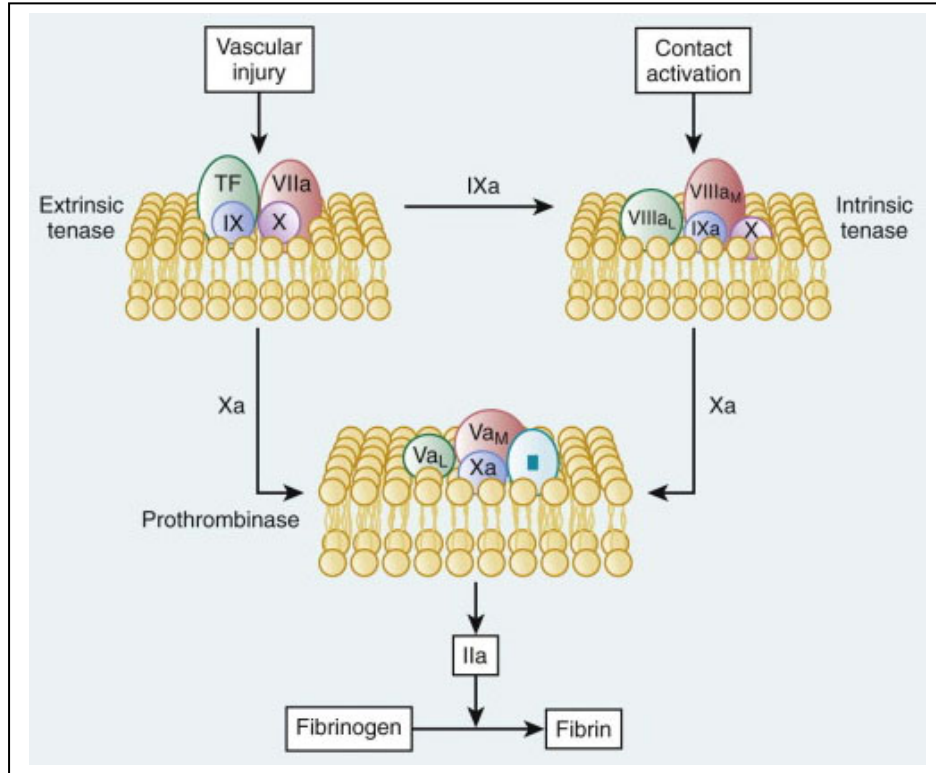
دور الصفائح في حدوث الخثار :

عند تعرض الصفائح للتماس مع المواد خارج خلوية نتيجة تمزق العصيدة، يحدث تفعيل للصفائح ومن ثم إفرازها لمواد تساعد على تجنيد recruit المزيد من الصفائح إلى موقع الأذية البطانية، وأيضاً تؤدي هذه المواد إلى تفعيل شلال التخثر وتكوين الثرومبين ومن ثم ألياف الفيبرين. وفي النهاية يحدث تكس Aggregation للصفائح المفعلة لتشكل علقة تسد مكان الأذية البطانية.

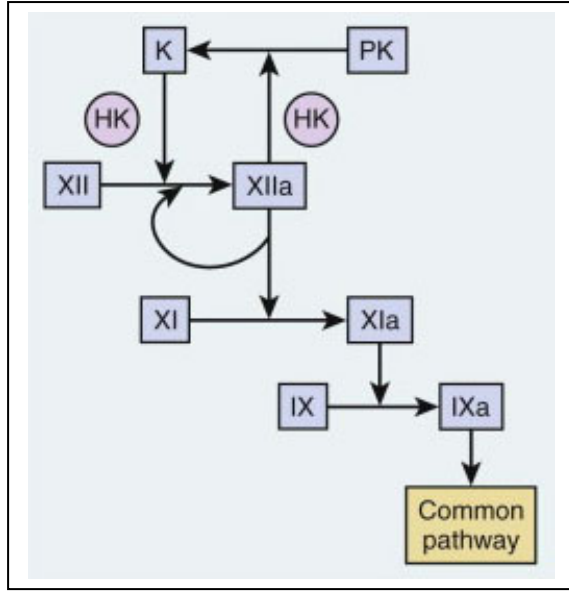
دور جملة التخرثر:

يحدث التخرثر نتيجة عمل معقدات أنزيمية تحتوي على عوامل تخرثر معتمدة على الفيتامين K، وتتوسط تفاعلات على سطح غشائي مكون من الفوسفوليبيد وبوجود شوارد الكالسيوم. تساهم في العملية ثلاثة معقدات أنزيمية: التيناز الخارجي extrinsic tenase، التيناز الداخلي intrinsic tenase و البروثرومبيناز prothrombinase. على الرغم من أن التيناز الخارجي هو من يبتدئ شلال التخرثر في معظم الحالات، إلا أن سبيل التماس يلعب دوراً هاماً في بعض الحالات^{22 23 24 25}.

يسبب حدوث الأذية الوعائية تعرض (Exposure) العامل النسيجي Tissue factor والذي يرتبط بالعامل السابع ليشكلاً معاً أنزيم التيناز الخارجي والذي بدوره يفعل العامل العاشر والعامل التاسع. يقوم العامل العاشر المضعل بالارتباط بالعامل الخامس المضعل لتشكيل أنزيم البروثرومبيناز والذي يحول البروثرومبين (العامل الثاني) إلى ثرومبين. أما العامل التاسع المضعل، فإنه يرتبط بالعامل الثامن المضعل لتشكيل أنزيم التيناز الداخلي والذي يقوم أيضاً بتفعيل العامل العاشر وبالتالي زيادة كميته^{26 27}.



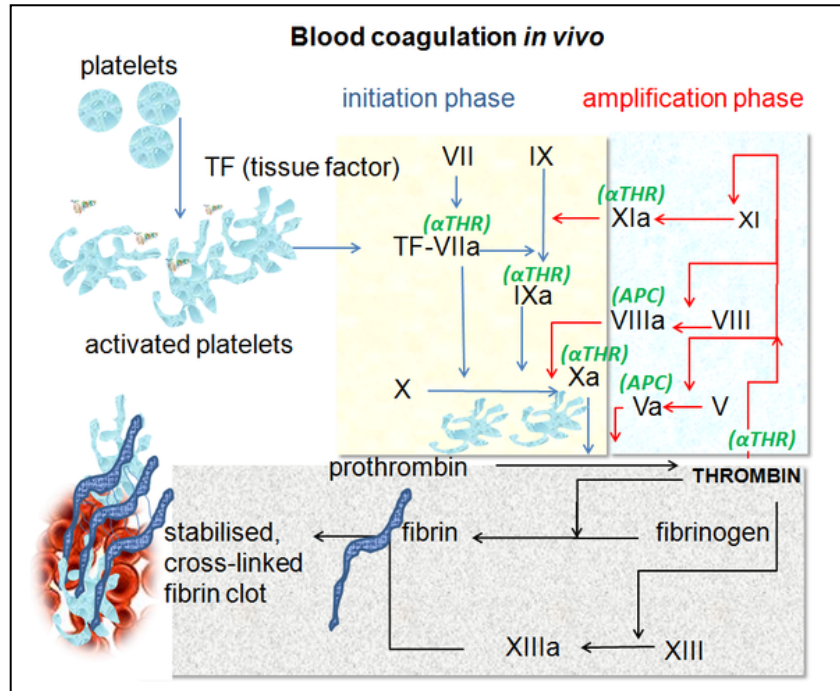
إن الاعتقاد السائد حالياً يقول بأن سبيل العامل النسيجي هو السبيل الوحيد لتفعيل شلال التخرثر ضمن الجسم (in vivo)، أما سبيل التماس، فهو ليس ذو أهمية نظراً لأن عوز عوامل التخرثر المقتصرة على هذا السبيل لا تسبب أية مشاكل نزفية. هذه العوامل هي: العامل الثاني عشر، العامل الحادي عشر، البريكالكريين Prekallikrein ومولد الكينين مرتفع الوزن الجزيئي HK (High molecular weight Kininogen). إلا أن أهمية سبيل التماس تبرز عند تماس الدم الجائل في الدوران مع الأسطح الأجنبية (كالقثاطر والشبكات الاكليلية والصمامات الصناعية).



يحدث تفعيل العامل الثاني عشر عند تماس الدم مع هذه الأسطح الصناعية، ثم يقوم العامل الثاني عشر المفعّل بتفعيل العامل الحادي عشر والذي بدوره يفعل العامل التاسع والذي يتابع في سبيل التخثر المشترك. كذلك يقوم العامل الثاني عشر المفعّل بزيادة مستوياته من خلال آلية تلقّيم راجع (Feedback) تحدث عن طريق تفعيل البريكاليكرين ويتواجد HK²⁸.

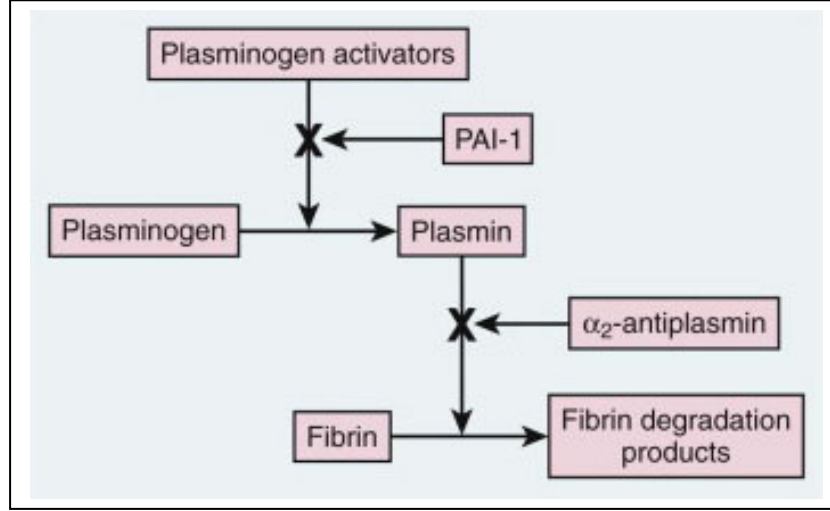
أبدت التجارب المجراة على الفئران أن سبيل التماس يساهم في تشكل الخثرة الشريانية، حيث أن جزيئات ال RNA المتحررة من الخلايا المتضررة نتيجة تمزق العصيدة تقوم بتفعيل العامل الثاني عشر. إلا أنه لم يتم التحقق من هذه الآلية عند الإنسان^{29 30}.

في النهاية، يؤدي تفعيل شلال التخثر إلى تشكيل الثرومبين Thrombin والذي بدوره يحول الفيبرينوجين Fibrinogen إلى ألياف الفيبرين Fibrin غير المنحلة.



الجملة الحالة للخطر:

يقوم أنزيم البلازمين بحل الخثرة ، حيث يمارس عمله من خلال تحطيم جزيئات الفيبرين غير المنحلة إلى جزيئات أصغر منحلة. تقوم مفعلات البلازمينوجين (Plasminogen activators) بتحويل البلازمينوجين غير الفعال إلى بلازمين فعال^{33 32 31}.



يحتوي الدم على نوعين مختلفين من مفعلات البلازمينوجين :

- مفعل البلازمينوجين النسيجي (Tissue type - Plasminogen activator) t-PA والذي يتوسط في عملية تحطيم الفيبرين ضمن الأوعية.
- مفعل البلازمينوجين من نمط اليوروكيناز (Urokinase type - Plasminogen) u-PA والذي يرتبط بمستقبل خاص على سطح الخلايا، وبالتالي فإن دوره الرئيس يكون خلال عملية حل البروتين ما حول الخلوي أثناء الهجرة الخلوية والتندب النسيجي³⁴.

إن فعالية ال t-PA تكون قليلة في الأحوال العادية، لكنها تزداد ألف ضعف عند تواجد الفيبرين، وتزداد أكثر من ذلك عند تواجد نواتج تحطم الفيبرين.

يحدث ضبط الجملة الحالة للخطر على مستويين :

- مثبط- مفعل البلازمينوجين Plasminogen activator-Inhibitor، وله نوعين : PAI-1 ويصطنع من قبل الخلايا البطانية ويشبط كل من t-PA و u-PA. PAI-2 ويقوم بتثبيط u-PA بشكل انتقائي.
- مركب ألفا 2 انتي بلازمين α₂-Antiplasmin: ويقوم بتثبيط عمل البلازمين المفعل بشكل مباشر.

IV. تصنيف احتشاء العضلة القلبية :

على الرغم من تماثل الأعراض السريرية والآلية الأمراض، إلا أنه يقسم احتشاء العضلة القلبية إلى قسمين رئيسيين وذلك لاختلاف المقاربة العلاجية لكل منهما :

احتشاء العضلة القلبية مع ترحل وصلة ST للأعلى (STEMI).

احتشاء العضلة القلبية دون ترحل وصلة ST للأعلى (NSTEMI).

احتشاء العضلة القلبية مع ترحل وصلة ST للأعلى :

متلازمة سريرية تتسم بحدوث الأعراض الوصفية لنقص التروية القلبية مترافقة بارتفاع مستمر لوصلة ST على تخطيط القلب الكهربائي، ومن ثم تحرير الواسمات الحيوية لتتخر الخلايا العضلية القلبية. اعتمد التعريف التالي لترحل وصلة ST للأعلى من أجل تشخيص احتشاء العضلة القلبية، وذلك في غياب ضخامة البطين الأيسر أو حصار الغصن الأيسر:

الترحل الجديد لوصلة ST عند نقطة J point في مسريين متتالين على الأقل بمقدار أكثر أو يساوي 2 ملم عند الرجال، أو أكثر أو يساوي 1.5 ملم عند النساء على المساري V2-V3، و/أو أكثر أو يساوي 1 ملم في أية مسار أخرى صدرية متتالية أو مساري الأطراف³⁵.

إضافة لذلك، فإن ترحل وصلة ST للأسفل على المساري الصدرية V1-V4 بمقدار أكثر أو يساوي 2 ملم قد يشير إلى احتشاء جدار خلفي حقيقي، وأيضاً فإن ترحل وصلة ST للأسفل على عدة مساري مرافقاً لترحل وصلة ST للأعلى على المسري aVR قد يشير إلى إصابة في الجذع الاكليلي الأيسر أو في القسم القريب من الشريان الأمامي النازل.

V. تقييم خطورة الاحتشاء :

تمت دراسة عدة معايير لتحديد الإنذار قريب وطويل الأمد عند مرضى STEMI وبالتالي تحديد مدى الفائدة من إعطاء العلاجات المكثفة للمرضى عاليي الخطورة.

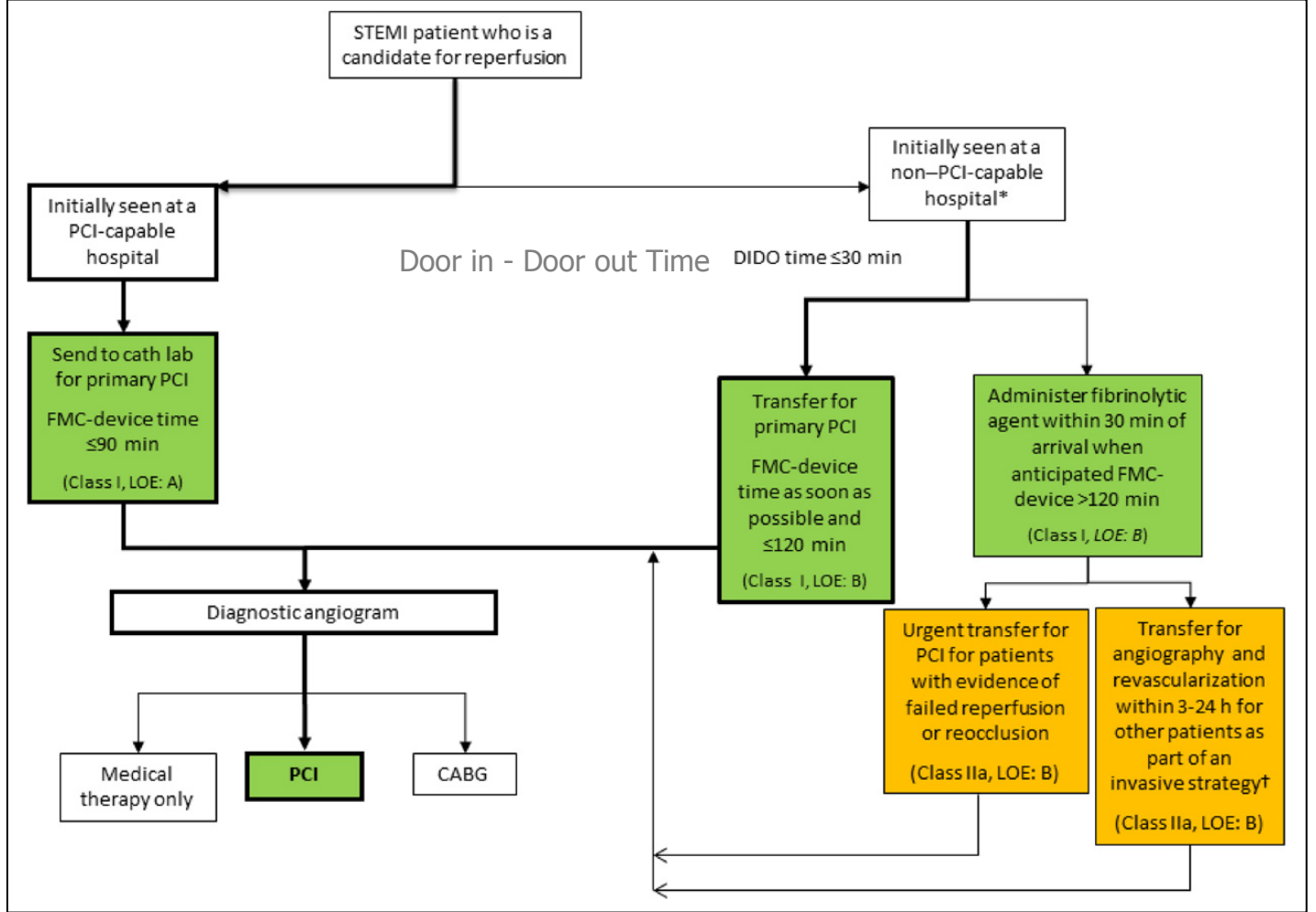
بعض هذه العوامل تفيد بشكل مستقل بالتنبؤ بالوفيات الباكرة^{36 37} :

- | | |
|--------------------|--|
| ■ الاحشاء الأمامي | ■ العمر |
| ■ وجود احتشاء سابق | ■ درجة قصور القلب عند القبول وفق مشعر Killip |
| ■ الداء السكري | ■ الزمن المستغرق حتى إعادة التروية |
| ■ التدخين | ■ توقف القلب |
| ■ وظيفة الكلية | ■ تسرع القلب |
| ■ الواسمات الحيوية | ■ هبوط الضغط الشرياني |

أما بعض المشعرات الأخرى (مشعر TIMI ومشعر GRACE) فإنها تفيد بالتنبؤ بالوفيات خلال فترة القبول ضمن المشفى أو بعد ستة أشهر على حدوث الاحتشاء. (ملحق صفحة 48 - 49).

VI. علاج احتشاء العضلة القلبية :

المقاربة العلاجية والتوصيات المتبعة في العلاج عند مرضى STEMI وفق توصيات الجمعية الأميركية
لأمراض القلب ACCF/AHA 2013 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 :



❖ يجب إجراء إعادة للتروية لجميع المرضى المرشحين لذلك خلال أول 12 ساعة من بدء الأعراض.
(Class I - A)

❖ يوصى بإجراء قثطرة اكليلية اسعافية مع تداخل اكليلي أولي عبر الجلد Primary PCI عند جميع المرضى وذلك عند إمكانية إجرائه خلال الوقت الموصى به ومن قبل شخص خبير بذلك.
(Class I - A)

❖ يجب على فرق الاسعاف الطبي نقل المريض مباشرة إلى مشفى مجهز بإمكانيات إجراء القثطرة الإسعافية خلال زمن أقصاه 90 دقيقة (اعتباراً من لحظة أول تماس مع الطاقم الطبي إلى لحظة نفخ البالون ضمن الشريان الاكليلي) (Class I - B).

- ❖ في حال نقل المريض إلى مشفى غير مجهز بقطرة اسعافية يجب تحويله إلى مشفى آخر وذلك خلال زمن أقصاه 120 دقيقة (اعتباراً من لحظة أول تماس مع الطاقم الطبي إلى لحظة نفخ البالون ضمن الشريان الاكليلي) (Class I - B).
- ❖ في حال التوقع باستغراق عملية التحويل أكثر من 120 دقيقة، وفي حال غياب مضادات الاستطباب، يجب تطبيق حالات الخثرة للمريض. (Class I - B).
- ❖ في حال تطبيق حالات الخثرة، يجب أن يتم ذلك خلال 30 دقيقة من وصول المشفى. (Class I - B).
- ❖ يمكن إعادة التروية للمرضى الذين مضى على بدء الأعراض عندهم 12-24 ساعة وذلك بشرط وجود دلائل سريرية أو تخطيطية لوجود نقص تروية مستمر. ويفضل عند هؤلاء المرضى إجراء القثطرة الاسعافية مع التداخل الأولي عبر الجلد (Class IIa - B). وفي حال غياب مضادات الاستطباب، وعند عدم توافر القثطرة الاسعافية، يمكن تطبيق حالات الخثرة لهؤلاء المرضى عند وجود مساحة كبيرة مهددة من العضلة القلبية أو عند وجود عدم استقرار هيموديناميكي. (Class IIa - C).
- ❖ يجب عدم استخدام حالات الخثرة عند مرضى ترحل ST للأسفل، إلا في حالة الاحتشاء الخلفي الحقيقي أو ترافق مع ترحل ST للأعلى على المسرى aVR. (Class III - B).

توصيات خاصة بإجراء القثطرة الاسعافية 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 :

- ❖ يجب إجراء القثطرة الاسعافية مع تداخل اكليلي أولي عبر الجلد عند وجود مضاد استطباب لاستخدام حالات الخثرة ، وذلك بغض النظر عن التأخير الزمني. (Class I - B).
- ❖ يجب إجراء القثطرة الاسعافية عند مرضى STEMI مع صدمة قلبية أو قصور قلب حاد شديد، وذلك بغض النظر عن التأخير الزمني. (Class I - B).
- ❖ يجب عدم إجراء توسيع للأفات الاكليلية غير المسؤولة عن الاحتشاء الحالي في حال إجراء قثطرة اسعافية لمرضى STEMI في حال الاستقرار الهيموديناميكي. (Class III - B).
- ❖ من المفيد إجراء رشف للخثرة عند إجراء التداخل الاكليلي الأولي. (Class IIa - B).
- ❖ يجب وضع شبكة اكليلية (معدنية أو دوائية) عند إجراء التداخل الاكليلي الأولي. (Class I - A).
- ❖ يجب استخدام شبكة معدنية عند المرضى ذوي خطورة النزف العالية، عدم قدرة المريض على الالتزام بالعلاج الثنائي مضاد الصفائح لمدة سنة، أو التخطيط لجراحة ما خلال سنة بعد زرع الشبكة. (Class I - C).
- ❖ يجب عدم استخدام شبكة دوائية عند المرضى غير المؤهلين لاستخدام علاج مضاد للصفائح لمدة سنة، وذلك بسبب خطورة حدوث الخثار ضمن الشبكة في حال إيقاف أحد أو كلا الدوائين. (Class III - B).

Table 3. Adjunctive Antithrombotic Therapy to Support Reperfusion With Primary PCI

	COR	LOE
Antiplatelet therapy		
Aspirin		
• 162- to 325-mg load before procedure	I	B
• 81- to 325-mg daily maintenance dose (indefinite)*	I	A
• 81 mg daily is the preferred maintenance dose*	IIa	B
P2Y₁₂ inhibitors		
Loading doses		
• Clopidogrel: 600 mg as early as possible or at time of PCI	I	B
• Prasugrel: 60 mg as early as possible or at time of PCI	I	B
• Ticagrelor: 180 mg as early as possible or at time of PCI	I	B
Maintenance doses and duration of therapy		
DES placed: Continue therapy for 1 y with:		
• Clopidogrel: 75 mg daily	I	B
• Prasugrel: 10 mg daily	I	B
• Ticagrelor: 90 mg twice a day*	I	B
BMS† placed: Continue therapy for 1 y with:		
• Clopidogrel: 75 mg daily	I	B
• Prasugrel: 10 mg daily	I	B
• Ticagrelor: 90 mg twice a day*	I	B
DES placed:		
• Clopidogrel, prasugrel, or ticagrelor* continued beyond 1 y	IIb	C
• Patients with STEMI with prior stroke or TIA: prasugrel	III: Harm	B
IV GP IIb/IIIa receptor antagonists in conjunction with UFH or bivalirudin in selected patients		
• Abciximab: 0.25-mg/kg IV bolus, then 0.125 mcg/kg/min (maximum 10 mcg/min)	IIa	A
• Tirofiban: (high-bolus dose): 25-mcg/kg IV bolus, then 0.15 mcg/kg/min	IIa	B
• In patients with CrCl <30 mL/min, reduce infusion by 50%		
• Eptifibatide: (double bolus): 180-mcg/kg IV bolus, then 2 mcg/kg/min; a second 180-mcg/kg bolus is administered 10 min after the first bolus	IIa	B
• In patients with CrCl <50 mL/min, reduce infusion by 50%		
• Avoid in patients on hemodialysis		
• Pre-catheterization laboratory administration of IV GP IIb/IIIa receptor antagonist	IIb	B
• Intracoronary abciximab 0.25-mg/kg bolus	IIb	B
Anticoagulant therapy		
• UFH:	I	C
• With GP IIb/IIIa receptor antagonist planned: 50- to 70-U/kg IV bolus to achieve therapeutic ACT‡		
• With no GP IIb/IIIa receptor antagonist planned: 70- to 100-U/kg bolus to achieve therapeutic ACT§	I	C
• Bivalirudin: 0.75-mg/kg IV bolus, then 1.75-mg/kg/h infusion with or without prior treatment with UFH. An additional bolus of 0.3 mg/kg may be given if needed.	I	B
• Reduce infusion to 1 mg/kg/h with estimated CrCl <30 mL/min		
• Preferred over UFH with GP IIb/IIIa receptor antagonist in patients at high risk of bleeding	IIa	B
• Fondaparinux: not recommended as sole anticoagulant for primary PCI	III: Harm	B

*The recommended maintenance dose of aspirin to be used with ticagrelor is 81 mg daily.

†Balloon angioplasty without stent placement may be used in selected patients. It might be reasonable to provide P2Y₁₂ inhibitor therapy to patients with STEMI undergoing balloon angioplasty alone according to the recommendations listed for BMS. (LOE: C).

‡The recommended ACT with planned GP IIb/IIIa receptor antagonist treatment is 200 to 250 s.

§The recommended ACT with no planned GP IIb/IIIa receptor antagonist treatment is 250 to 300 s (HemoTec device) or 300 to 350 s (Hemochron device).

ACT indicates activated clotting time; BMS, bare-metal stent; CrCl, creatinine clearance; COR, Class of Recommendation; DES, drug-eluting stent; GP, glycoprotein; IV, intravenous; LOE, Level of Evidence; N/A, not available; PCI, percutaneous coronary intervention; STEMI, ST-elevation myocardial infarction; TIA, transient ischemic attack; and UFH, unfractionated heparin.

الأدوية المستخدمة عند استخدام حالات الفثرة :^{81 80 79 78 77 76 75 74 73}

Table 7. Adjunctive Antithrombotic Therapy to Support Reperfusion With Fibrinolytic Therapy

	COR	LOE
Antiplatelet therapy		
Aspirin		
• 162- to 325-mg loading dose	I	A
• 81- to 325-mg daily maintenance dose (indefinite)	I	A
• 81 mg daily is the preferred maintenance dose	Ila	B
P2Y₁₂ receptor inhibitors		
Clopidogrel:		
• Age ≤75 y: 300-mg loading dose	I	A
• Followed by 75 mg daily for at least 14 d and up to 1 y in absence of bleeding	I	A (14 d) C (up to 1 y)
• Age >75 y: no loading dose, give 75 mg	I	A
• Followed by 75 mg daily for at least 14 d and up to 1 y in absence of bleeding	I	A (14 d) C (up to 1 y)
Anticoagulant therapy		
• UFH:		
• Weight-based IV bolus and infusion adjusted to obtain aPTT of 1.5 to 2.0 times control for 48 h or until revascularization. IV bolus of 60 U/kg (maximum 4000 U) followed by an infusion of 12 U/kg/h (maximum 1000 U) initially, adjusted to maintain aPTT at 1.5 to 2.0 times control (approximately 50 to 70 s) for 48 h or until revascularization	I	C
• Enoxaparin:		
• If age <75 y: 30-mg IV bolus, followed in 15 min by 1 mg/kg subcutaneously every 12 h (maximum 100 mg for the first 2 doses)	I	A
• If age ≥75 y: no bolus, 0.75 mg/kg subcutaneously every 12 h (maximum 75 mg for the first 2 doses)	I	A
• Regardless of age, if CrCl <30 mL/min: 1 mg/kg subcutaneously every 24 h	I	A
• Duration: For the index hospitalization, up to 8 d or until revascularization	I	A
• Fondaparinux:		
• Initial dose 2.5 mg IV, then 2.5 mg subcutaneously daily starting the following day, for the index hospitalization up to 8 d or until revascularization	I	B
• Contraindicated if CrCl <30 mL/min	I	B

aPTT indicates activated partial thromboplastin time; COR, Class of Recommendation; CrCl, creatinine clearance; IV, intravenous; LOE, Level of Evidence; N/A, not available; and UFH, unfractionated heparin.

مضادات الاستطباب لاستخدام حالات الفثرة عند مرضى STEMI :⁸²

مضادات الاستطباب المطلقة :

- نزف سابق داخل القحف
- وجود آفة وعائية دماغية (مثال، تشوه شرياني وريدي) أو وجود ورم داخل القحف (بدئي أو نقائل)
- قصة حادث وعائي دماغي إقفاري خلال 3 أشهر السابقة (عدا السكتة الدماغية الحادة خلال 4.5 ساعات)
- وجود شك بتسلخ أبهر
- نزف فعال أو اضطراب نزفي (باستثناء الدورة الشهرية عند المرأة)
- قصة رض هام مغلق على الرأس أو على الوجه خلال 3 أشهر السابقة
- قصة جراحة ضمن القحف أو ضمن القناة الشوكية خلال الشهرين السابقين
- وجود ارتفاع شديد في التوتر الشرياني غير قابل للضبط (لا يستجيب للعلاج الاسعافي)
- عند استخدام الستربتوكيناز، استخدام سابق خلال 6 أشهر السابقة

مضادات الاستطباب النسبية :

- سوابق ارتفاع توتر شرياني شديد وغير مضبوط بشكل جيد
- ارتفاع توتو شرياني مهم عند القبول (الانقباضي أكثر من 180 ملمز أو الانبساطي أكثر من 110 ملمز)
- قصة حادث وعائي دماغي إقفاري منذ أكثر من 3 أشهر
- الخرف
- آفة مرضية داخل القحف (عدا المذكورة في مضادات الاستطباب المطلقة)
- إنعاش قلبي رئوي راض أو مطول (أكثر من 10 دقائق)
- قصة جراحة كبرى خلال الفترة أقل من 3 أسابيع
- قصة نزف داخلي حديث (خلال 2- 4 أسابيع)
- بزل وعائي غير قابل للضغط
- الحمل
- قرحة هضمية فعالة
- العلاج بمضادات التخثر الفموية

الأدوية الأخرى المستخدمة عند مرضى الاحتشاء 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 :

حاصرات مستقبلات بيتا :

- ❖ يجب أن يُبدأ بحاصرات بيتا الفموية خلال أول 24 ساعة عند مرضى STEMI بشرط عدم وجود أي مما يلي : علامات قصور قلب، دلائل لنقص نتاج القلب، خطورة مرتفعة لحدوث صدمة قلبية المنشأ، أو أي من مضادات الاستطباب الأخرى (تطاول PR أكثر من 0.24 ثانية، حصار قلبي درجة ثانية أو ثالثة، ربو فعال). (Class I - B).
- ❖ يجب الاستمرار بحاصرات بيتا خلال فترة الاستشفاء وبعد التخرج في حال عدم وجود مضاد استطباب لها. (Class I - B).
- ❖ يجب إجراء إعادة تقييم متكررة للمرضى الذين لم يعطوا حاصرات بيتا خلال أول 24 ساعة لوجود مضاد استطباب. (Class I - C).
- ❖ من الممكن إعطاء حاصر بيتا بشكل وريدي لمرضى STEMI الذين لديهم ارتفاع توتر شرياني أو أعراض خناقية مستمرة. (Class IIa - B).

ملاحظة : عوامل الخطورة لحدوث صدمة قلبية المنشأ : العمر فوق 70 سنة، الضغط الانقباضي أقل من 120 ملمز، تسرع قلب جيبى أكثر من 110 ضربة بالدقيقة أو بطء قلب أقل من 60 ضربة بالدقيقة، طول الزمن اعتباراً من لحظة بدء الأعراض.

مثبطات جملة الرينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون :

- ❖ يجب البدء بإعطاء مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين خلال أول 24 ساعة لجميع مرضى STEMI مع احتشاء أمامي، قصور قلب أو EF أقل من 40% (إلا في حال وجود مضادات استطباب). (Class I - A).
- ❖ يجب إعطاء حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين للمرضى الذين لا يتحملون مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين. (Class I - B).
- ❖ في حال عدم وجود مضاد استطباب، يجب إضافة مضادات الألدوستيرون إلى حاصر بيتا ومثبط الأنزيم القالب عند مرضى STEMI الذين لديهم EF أقل أو يساوي 40% مع أعراض قصور قلب أو داء سكري. (Class I - B).
- ❖ من المفيد إعطاء مثبطات الأنزيم القالب لجميع مرضى STEMI في حال غياب مضادات الاستطباب. (Class IIa - A).

خافضات الشحوم :

- ❖ يجب البدء والاستمرار بإعطاء الستاتينات بجرعات عالية (أتورفاستاتين 80 ملغ) عند جميع مرضى STEMI في حال غياب مضادات الاستطباب. (Class I - B).
- ❖ من المفيد طلب تحاليل شحوم الدم عند جميع المرضى، ويفضل أن يتم ذلك خلال 24 ساعة من القبول. (Class IIa - C).

مركبات النترات :

- تفيد في تحسين الأعراض دون أن تؤثر على أذية العضلة القلبية المحدثه بالاحتشاء (إلا في حال وجود تشنج اكليلي هام مرافق للحديثه الإمراضية). كما أنها تفيد عندما تعطى وريدياً لمرضى STEMI مع ارتفاع توتر شرياني أو قصور قلب.
- يجب تجنب استخدام هذه المركبات عند الشك بوجود احتشاء بطين أيمن مرافق، الضغط الشرياني الانقباضي أقل من 90 ملمز أو أقل بمقدار 30 ملمز عن الضغط القاعدي للمريض، أو في حال استخدام مثبطات الفوسفودايستراز Phosphodiesterase inhibitors خلال 24 - 48 ساعة السابقة.

حاصرات قنوات الكالسيوم :

- لم يبد استخدامها أية فائدة في الحد من حجم الاحتشاء أو معدل حدوث عودة الاحتشاء، إلا أنها قد تفيد لتحسين أعراض نقص التروية القلبية وتخفيض الضغط الشرياني وضبط الاستجابة البطينية عند مرضى الرجفان الأذيني، وذلك في حال عدم إمكانية استخدام حاصرات بيتا.
- يمنع استخدام النيفيديين سريع التحرير عند مرضى STEMI لأنه يسبب حدوث هبوط في الضغط الشرياني مع تسرع قلب انعكاسي.

الأوكسيجين :

لا توجد بيانات أو دلائل تدعم استخدام الأوكسيجين بشكل روتيني عند جميع مرضى STEMI، وقد أظهر تحليل نتائج ثلاثة تجارب ازدياد خطورة الوفاة بمقدار 3 أضعاف عند المرضى المعالجين بالأوكسيجين، وقد يكون ذلك بسبب ازدياد المقاومة الوعائية الكليلة المحدث بالأوكسيجين. إلا أن استخدام الأوكسيجين يعتبر مناسباً في حال نقص الأكسجة (إشباع أقل من 90%) أو في حال وجود قصور قلب أو زلة تنفسية مرافقة. يجب الحذر عند مرضى الداء الرئوي الساد المزمن COPD مع حبس غاز CO₂.

المورفين والمسكنات الأخرى :

يعتبر المورفين هو الدواء المفضل لتسكين الألم عند مرضى STEMI خاصة في حال وجود وذمة رئية حادة، إضافة لدوره الهام كحال للقلق لدى هؤلاء المرضى. يجب عدم استخدام المورفين في حال وجود وسن أو هبوط ضغط أو بطء نبض أو في حال فرط الحساسية. أما مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ومثبطات أنزيم COX-2 فيجب عدم استخدامها في المرحلة الحادة ويجب إيقافها في حال كان المريض يتناولها قبل الاستشفاء. حيث تبين أنها تترافق مع ازدياد خطورة الوفيات وعودة الاحتشاء، التمزق القلبي، ارتفاع التوتر الشرياني، القصور الكلوي، أو قصور القلب.

VII. اختلاطات احتشاء العضلة القلبية :

- الصدمة قلبية المنشأ
- قصور القلب الشديد
- احتشاء البطين الأيمن
- الاختلاطات الميكانيكية :
- قصور التاجي الحاد أو المزمن، الفتحة بين البطينين، تمزق الجدار الحر للبطين، أم الدم البطينية
- الاختلاطات الكهربائية :
- اللانظميات البطينية
- التسرعات فوق البطينية والرجفان الأذيني
- بطء القلب والحصار الأذيني البطيني واضطرابات النقل ضمن البطينات
- التهاب التامور
- الأذية الكلوية الحادة
- فرط سكر الدم

■ الاختلاطات الخثارية الصمية :

- ❖ يجب إعطاء مضادات الفيتامين K عند مرضى STEMI في الحالات التالية : رجفان أذيني مع مشعر CHADS2 أكثر أو يساوي 2، صمام صناعي، خثار وريدي أو حالات فرط الخثار. (Class I - C). (مشعر CHADS2 : ملحق صفحة 50).
- ❖ يجب تقليل مدة إعطاء العلاج الثلاثي (مضاد فيتامين K، أسبرين، مثبط مستقبل P2Y12) ما أمكن وذلك للحد من خطورة النزوف. (Class I - C).
- ❖ من المفيد إعطاء مضادات الفيتامين K لمرضى STEMI مع خثرة بطين أيسر جدارية غير عرضية. (Class IIa - C).
- ❖ يمكن إعطاء المعالجة المضادة للخثار إلى مرضى STEMI مع لا حركية أو عسر حركية أمامي قمي. (Class IIb - C).
- ❖ يمكن اعتبار القيمة الهدف لل INR عند استعمال مضادات فيتامين K هي (2.0 إلى 2.5) وذلك عند مرضى STEMI المعالجين أيضاً بعلاج ثنائي ممضاد للصفيحات. (Class IIb - C).

■ الاختلاطات النزفية :

يترافق حدوث النزوف مع نسبة أعلى لحدوث عودة الاحتشاء، السكتة الدماغية، الوفيات، فترة أطول للبقاء في المشفى وبالنسبة لزيادة الكلفة المادية. إن معظم النزوف التي تحدث مرتبطة بالإجراءات الغازية التي تجرى لمرضى الاحتشاء، إلا أن أخطرها على المريض هي النزوف الدماغية والهضمية^{98 99}.
في غياب مظاهر نقص التروية المستمرة، يجب تجنب نقل الدم ما لم يكن الخضاب أقل من 8 ملغ/دل. ويبقى المستوى الأمثل للخضاب غير معلوم، إلا أن عدد الوحدات المنقولة يجب أن يكون بالحد الأدنى¹⁰⁰.

101

عوامل الخطر لحدوث النزوف عند مرضى المتلازمات الكلوية الحادة بشكل عام^{102 103 104} :

- العمر أكثر من 75 سنة، الإناث
- قصور القلب أو الصدمة
- الداء السكري
- قصة نزف هضمي
- احتشاء العضلة القلبية (مقارنة مع خناق الصدر غير المستقر)
- اضطراب هام في وظيفة الكلية (تصفية الكرياتين أقل من 30 مل/دقيقة)
- ارتفاع تعداد الكريات البيض
- فقر الدم
- استخدام حالات الخثرة
- استعمال مزمن لمضادات الخثار الفموية

النزف ضمن القحف ICH :

من أهم عوامل الخطورة لحدوثه : العمر، الإناث، نقص وزن الجسم (أقل من 70 كغ للإناث، أو أقل من 80 كغ للذكور)، حادث وعائي دماغي سابق، ارتفاع التوتر الشرياني عند القبول (أكثر من 160 ملمز للضغط الانقباضي).

عند حدوث ICH يجب إيقاف كل مضادات الصفائح ومضادات الخثار، ويجب إجراء استشارة جراحة عصبية اسعافية. يمكن استخدام البروتامين، البلازما الطازجة المجمدة، ركازة معقد البروثرومبين، العامل السابع الفعال أو الصفائح، وذلك وفق الحاجة. أما إعادة استخدام مضادات الصفائح و/أو مضادات الخثار فيجب أن يقيم لدى كل مريض على حدى وفي ضوء استشارة الجراحة العصبية^{105 106}.

نزوف المدخل الوعائي :

وهي أشيع أنواع النزوف التالية لاحتشاء العضلة القلبية، خاصة بعد إجراء القثطرة الاسعافية. تم تحديد بعض العوامل المترافقة بحدوث هذه النزوف عند استخدام المدخل الفخذي : الإناث، العمر، القصور الكلوي، فقر الدم، البالون ضمن الأبهر، استخدام مضادات GP IIb/IIIa والهيبارين منخفض الوزن الجزيئي خلال أول 48 ساعة من التداخل الوعائي¹⁰⁷.

إن استخدام المدخل الشرياني عبر الشريان الكعبري قد يخفف من نسبة حدوث هذه الاختلاطات النزفية ويجب أن يستخدم عند الإمكانية، ولكن نجاح التداخل الاكليلي يعتمد على خبرة الطبيب المجري للتدخل^{108 109}.

يجب الشك بحدوث نزف خلف البريتوان عند حدوث : هبوط ضغط غير مفسر خلال أو بعد التداخل، مدخل وعائي فخذي عالٍ أو هبوط غير مفسر بقيمة خضاب الدم. يجب عندها إجراء تصوير طبقي محوري للبطن والحوض لتحديد التشخيص. عادةً ما تكون التدابير المحافظة ناجحة لعلاج هذا النوع من النزوف إلا أنه يجب إجراء استشارة جراحية لهؤلاء المرضى.

ثانياً : الأدوية المضادة للخثار

تستخدم مضادات الخثار في سياق احتشاء العضلة القلبية الحاد من أجل الحفاظ على سلوكية الشريان الاكليلي بعد إعادة التروية (بغض النظر عن استخدام حالات الخثرة أم لا) كما تفيد في الوقاية من حدوث الخثار الوريدي العميق والصمة الرئوية وكذلك تشكل الخثرات البطينية والصمات الدماغية¹¹⁰.
تقسم مضادات الخثار إلى قسمين :

1. مضادات الخثار المباشرة :

وتمارس تأثيرها بالارتباط مباشرة مع عامل التخثر وتثبيطه. مثال عليها :

- Argatroban ، Lepirudin ، Bivalirudin وهي مثبطات مباشرة للثرومبين تعطى وريدياً. حالياً يعطى فقط ال Bivalirudin لمرضى الاحتشاء الذين يجرى لهم قثطرة اسعافية.
- Apixaban ، Rivaroxaban وهي مثبطات مباشرة للعامل العاشر تعطى فمويّاً.
- Dabigatran مثبط مباشر للثرومبين يعطى فمويّاً.

بالنسبة للأدوية الفموية، لا تزال حديثة نسبياً وقيد الدراسة، إلا أنها أثبتت فعالية وسلامة عالية .

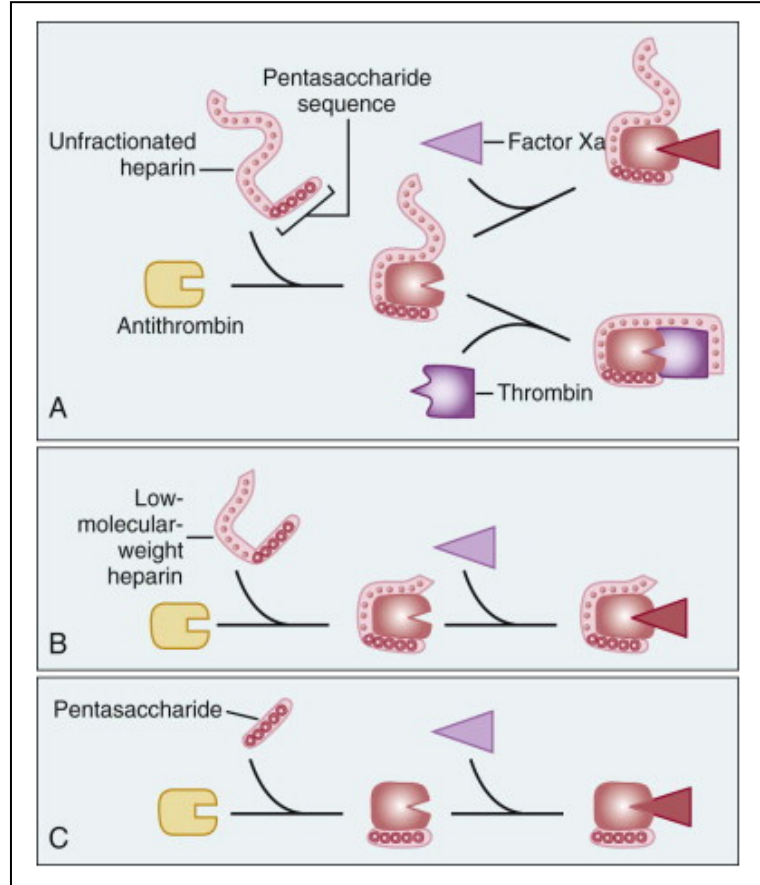
2. مضادات الخثار غير المباشرة :

وتمارس عملها من خلال الارتباط بمركب الانتي ثرومبين Antithrombin مما يزيد من فاعليته في تثبيط عوامل التخثر (خاصة العامل الثاني- الثرومبين- والعامل العاشر). تشمل هذه المركبات : الهيبارين ، مركبات الهيبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض LMWH، الفوندابارينوكس.

أ. الهيبارين :

يحدث ارتباط جزيئة الهيبارين مع الانتي ثرومبين عن طريق خماسي سكريد محدد، والذي يتواجد فقط في حوالي ثلث جزيئات الهيبارين، أما الجزيئات التي لا تملك هذه المتتالية الخماسية فإنها لا تملك فعالية مضادة للخثار بالمطلق. بعد هذا الارتباط تزداد فعالية الانتي ثرومبين حوالي مئة مرة في تثبيط العامل العاشر¹¹¹.

أما تثبيط الثرومبين، فإنه يتم عن طريق ارتباط جزيئة الهيبارين مع كل من الانتي ثرومبين والثرومبين في وقت واحد، مما يسبب ارتباطهما مع بعضهما عن طريق رابطة تكافؤية ثابتة. لكي تتمكن جزيئة الهيبارين من القيام بذلك يجب أن تكون بطول 18 سكاريد على الأقل أي بوزن جزيئي 5400 كيلو دالتون. بما أن وسطي الوزن الجزيئي للهيبارين هو 15000 كيلو دالتون فإن معظم الجزيئات التي ترتبط بالانتي ثرومبين قادرة على تثبيط الثرومبين، أي أن لدى الهيبارين نسبة 1:1 (فعالية مضادة للعامل العاشر : فعالية مضادة للعامل الثاني)^{112 113}.



يعطى الهيبارين بالطريق الخلالي، ونظراً لتوافره الحيوي القليل فإنه يجب إعطاؤه بجرعات عالية عندما يعطى بالطريق تحت الجلد. لذلك يفضل دوماً إعطاؤه وريدياً.

ضمن الدوران يرتبط الهيبارين بعدة بروتينات في البلازما، مما يحد من قدرته على الارتباط بالانتي ثرومبين وبالتالي يحد من فعاليته. لذلك فإن التأثير المضاد للبخثر يختلف من مريض لآخر، مما يحتم مراقبة فعالية الهيبارين عند المرضى، وهذا ما يتم باستخدام اختبار ال PTT وأحياناً أضرار العامل العاشر المفضل.

التأثيرات الجانبية للهيبارين:

النزف - نقص الصفائح - تخلخل العظام - ارتفاع خمائر الكبد.

النزف : وهو أشيع تأثير جانبي. يزداد احتمال حدوث النزوف عند مشاركة الهيبارين مع الأدوية الأخرى المؤثرة في الاستتباب الدموي (مضادات الصفائح و حالات الخثرة). يمكن استخدام سلفات البروتامين لمعاكسة تأثير الهيبارين، حيث يقوم بالارتباط معه لتشكيل معقد يطرح كلويًا. عادةً، كل 1 ملغ من البروتامين تعاكس 100 وحدة من الهيبارين¹¹⁴.

تخلخل العظام : استعمال جرعات علاجية من الهيبارين لفترة أكثر من شهر قد يسبب نقص في الكثافة العظمية. يحدث ذلك عند 30% من المرضى ويعود السبب إلى تأثير الهيبارين المباشر على الخلايا باثيات وكاسرات العظم.

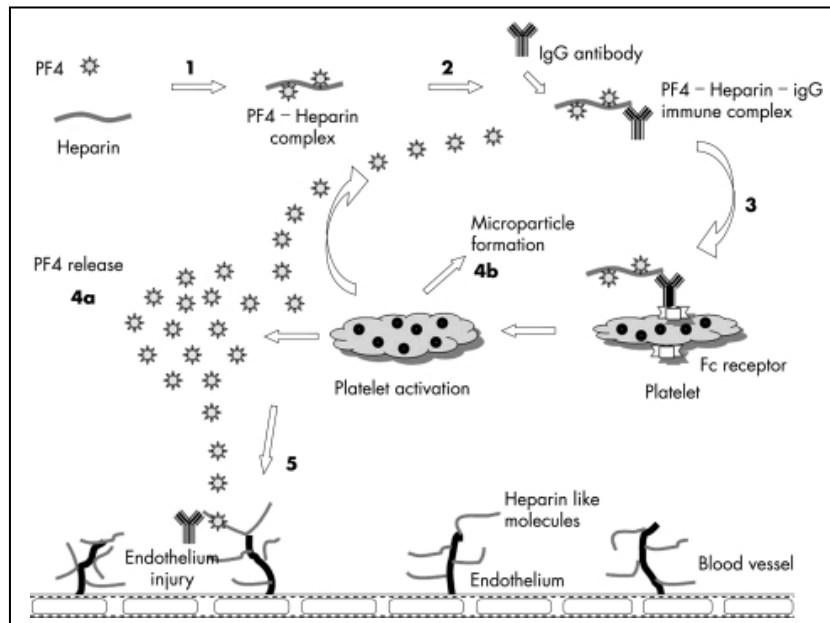
ارتفاع خمائر الكبد : مجهول الآلية وعادةً ما يكون ارتفاعاً متوسطاً دون ارتفاع في البيليروبين. هذا الارتفاع عكوس عند إيقاف الدواء.

نقص الصفيحات المحرض بالهيبارين HIT^{115 116 117 118 119 120 121} :

عندما يذكر نقص الصفيحات المحرض بالهيبارين فإنه يقصد به النمط الثاني المحرض مناعياً. تقدر نسبة حدوث نقص الصفيحات بحوالي 1- 5% من جميع المرضى المتعرضين للهيبارين. ومن هؤلاء يقدر أن 25- 50% سيتطور لديهم اختلاطات خثارية.

- **النمط الأول :** يحدث بآلية غير مناعية، نتيجة التأثير المباشر للهيبارين على تفعيل الصفيحات. يحدث خلال أول يومين على بدء العلاج بالهيبارين، يتميز بنقص معتدل في تعداد الصفيحات (نادراً ما يصبح أقل من 100 ألف/ملم المكعب) وعادةً ما يعود تعداد الصفيحات إلى الطبيعي خلال بضعة أيام من إيقاف الهيبارين. لا يترافق هذا النمط مع حدوث حوادث صمية خثارية. يسمى حالياً هذا النمط : نقص الصفيحات غير المناعي المترافق مع الهيبارين.

- **النمط الثاني :** وهو الشكل الهام والمهدد للحياة، يحدث بآلية مناعية¹²² : في البداية يرتبط الهيبارين مع العامل الصفيحي الرابع لتشكيل مستضدات غريبة عن الجسم، والذي يقوم بتوليد أضداد من نمط IgG ترتبط مع هذه المستضدات لتشكيل معقدات مناعية والتي ترتبط بمستقبلات القطعة Fc على الصفيحات. هذا الارتباط يقوم بتفعيل الصفيحات ومن ثم شلال التخثر و حدوث الخثرات. يضاف إلى ذلك أذية الخلايا البطانية المحدثة بهذه المعقدات المناعية.



عادة ما يكون تعداد الصفيحات بين 50 - 80 ألف/ملم مكعب، ويحدث عادةً بعد مضي 5 - 14 يوم على البدء بالهيبارين. أحياناً، عند وجود الأضداد مسبقاً نتيجة تعرض سابق حديث للهيبارين، فإن نقص الصفيحات يتطور خلال دقائق أو ساعات بعد البدء بالعلاج. أحياناً أخرى، يمكن أن يتأخر نقص الصفيحات حتى 3 أسابيع، أي إلى الوقت الذي يكون فيه العلاج قد أوقف.

بعد إيقاف الهيبارين، يبدأ تعداد الصفيحات بالارتفاع خلال 2 - 3 أيام، ويعود للطبيعي خلال 4 - 10 أيام. أما الأضداد فإنها تستغرق حوالي 2 - 3 أشهر لتزول من الدوران.

على الرغم من نقص الصفيحات، إلا أن الحوادث النزفية نادرة الحدوث. أما الخثرات فإن مكان حدوثها يتبع لحالة المريض : عادة ما يحدث الخثار الوريدي العميق والصمات الرئوية عند المرضى ما بعد العمل الجراحي. أما المرضى القلبيين، فتشاهد عندهم الخثرات الشريانية بشكل أشيع من الوريدية.

إن تشخيص هذه المتلازمة هو تشخيصاً سريرياً، حيث اقترح مشعر لتقييم احتمالية التشخيص قبل القيام بطلب معايرة للأضداد المرضية. سمي هذا المشعر بال "4T's" وذلك للإشارة إلى المعايير الأربع التي يتكون منها¹²³ :

نقطة واحدة	نقطتان	0 نقطة	
بمقدار 30 - 50% أو تعداد 10 - 19 ألف /ملم مكعب	بمقدار أكثر من 50% إلى تعداد أكثر من 20 ألف /ملم مكعب	بمقدار أقل من 30% أو تعداد أقل من 10 آلاف /ملم مكعب	نقص الصفيحات Thrombocytopenia
أكثر من 10 أيام أو غير مؤكد أو أقل من يوم في حال التعرض السابق خلال 30 - 100 يوم السابق	5 - 10 أيام أو أقل من يوم في حال التعرض للهيبارين خلال 30 يوم السابق	أقل من يوم دون قصة تعرض حديث للهيبارين	الوقت Timing
خثار صامت أو مترقي أو متكرر آفات جلدية احمرارية	خثار مثبت، تنخر جلدي، أو ارتكاس جهازي بعد جرعة التحميل	لا يوجد	الخثار أو عواقب أخرى Thrombosis
محتملة	غير موجودة	مؤكد	أسباب أخرى oTher لنقص الصفيحات

يتم جمع النقاط وفق الجدول السابق، ويتم حساب احتمال التشخيص وفق ما يلي :

6 - 8 : احتمال عالي

4 - 5 : احتمال متوسط

0 - 3 : احتمال منخفض

في حال الاحتمال المنخفض، يتم الاستمرار بالعلاج بالهيبارين والبحث عن تشخيص آخر. في حال الاحتمال المتوسط أو المرتفع، يجب إيقاف الهيبارين، والبدء بإعطاء المميعات الأخرى مباشرة، ثم يتم طلب عيار أنزيمي ELISA للأضداد الموجهة إلى مركب الهيبارين- العامل الصفحي الرابع. في حال كان عيار الأضداد سلبياً أو إيجابياً بشكل خفيف مع احتمال تشخيصي متوسط : يعاد العلاج بالهيبارين ويبحث عن سبب آخر لنقص الصفائح. أما في حال كان عيار الأضداد إيجابياً بشكل متوسط أو شديد، أو كان إيجابياً بشكل خفيف مع احتمال تشخيصي مرتفع : يتم طلب الاختبارات الوظيفية للصفائح لتأكيد التشخيص.

المميعات الأخرى المستخدمة في حالات HIT هي مضادات الثرومبين المباشرة : Lepirudin ، Argatroban كما يمكن استخدام الفوندابارينوكس. أما نقل الصفائح، فهو ممنوع لأنه يفاقم من المشكلة ويزيد من إمكانية الخثرات. لكن يمكن دراسة إمكانية نقل الصفائح في حال النزوف الشديدة أو التداخلات الجراحية.

ii. الهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي LMWH :

وهي عبارة عن أجزاء أصغر من الهيبارين تم تحضيرها أنزيمياً وكيميائياً من جزيئة الهيبارين. نظراً لتفوقها على الهيبارين من عدة نواحٍ، فقد حلت محله في كثير من الاستطببات^{124 125 126}.

مقارنة بين الحرائك الدوائية لهذه الأدوية :

المصدر	الحيوي	LMWH	الفوندابارينوكس
الوزن الجزيئي	15000	5000	1728
الهدف	العامل الثاني والعاشر	العامل الثاني والعاشر	العامل العاشر
التوافر الحيوي	30%	90%	100%
العمر النصفي	ساعة واحدة	4 ساعات	17 ساعة
الإطراح الكلوي	لا يوجد	نعم	نعم
الترياق	كامل	جزئي	لا يوجد
HIT	أقل من 5%	أقل من 1%	لا تحدث

تمارس تأثيرها، كما الهيبارين، من خلال الارتباط بالانتي ثرومبين. لكن نظراً لأن وزن الجزيئات أقل (حوالي 17 سكاريد) فإن قدرتها على تثبيط الثرومبين أقل من الهيبارين. لذلك فإن نسبة (فعالية مضادة للعامل العاشر : فعالية مضادة للعامل الثاني) تراوح من 1:2 إلى 1:4 .

تعطى عادة بالطريق تحت الجلد نظراً لتوافرها الحيوي العالي، وبسبب ارتباطها القليل مع بروتينات البلازما فإنها تبدي تأثيراً علاجياً متوقعاً اعتماداً على الجرعة المعطاة، وعادةً لا توجد حاجة لمراقبة الاستجابة العلاجية لها.

لكن من الضروري مراقبة فعاليتها عند مرضى القصور الكلوي والمرضى البدينين وأيضاً خلال الحمل (خاصة الثلث الثالث) وفي الحالات عالية الخطورة (كمريض الصمامات الصناعية). تتم المراقبة باستخدام أصداد العامل العاشر المفضل¹²⁷ .

التأثيرات الجانبية :

خطورة النزوف الكبيرة قد تكون أقل منها عند استعمال الهيبارين غير المجزأ. أما تداخل العظام ونقص الصفائح فهو أقل مقارنةً مع الهيبارين¹²⁸ .

يفيد البروتامين في العكس الجزئي لتأثير LMWH وذلك لأنه يرتبط فقط بالسلاسل الطويلة، بالتالي يعاكس تأثيرها المثبط للعامل الثاني بشكل أكبر من تأثيرها المضاد للعامل العاشر¹²⁹ .

iii. الفوندا بارينو كس :

مشابه تركيباً لخماسي السكاريد الذي يرتبط بالانتي ثرومبين، بالتالي فإنه غير قادر على دعم الرابطة بين الثرومبين والانتي ثرومبين، مما يجعل فعاليتها مقتصرة على تثبيط العامل العاشر. أيضاً توافره الحيوي عالٍ جداً بالطريق تحت الجلد ويعطى بجرعة واحدة يومياً.

يجب الحذر عند استعماله لدى مرضى القصور الكلوي في حال تصفية الكرياتينين أقل من 50 مل/د، ويمنع استخدامه في حال تصفية الكرياتينين أقل من 30 مل/د.

كما يمنع استعماله وحيداً عند مرضى المتلازمة الكلوية الحادة الذين يجرى لهم تدخّل اكليلي عبر الجلد.

أهم تأثير جانبي هو النزف، ولا يوجد له ترياق في حال النزف الخطير. إلا أنه قد تبين أن العامل السابع يعاكس تأثيره المميع عند متطوعين دون أن تتم دراسته على مرضى النزوف المحرّضة بالفوندا بارينو كس

القسم العملي

I. أهمية البحث وخلفيته العلمية :

من أصل حوالي 55 مليون حالة وفاة تحدث سنوياً على مستوى العالم ، فإنه يعزى حوالي 30% منها لأسباب قلبية وعائية. و يعتبر احتشاء العضلة القلبية الحاد مسؤولاً عن حوالي 40- 50% من هذه الأسباب. مما يبدي جلياً أهمية التشخيص والعلاج الباكر للاحتشاء.

لقد أعطت التدخلات الاكليلية الأولية عبر الجلد Primary PCI فعالية أكثر من استخدام حالات الخثرة عند مرضى الاحتشاء مع ترحل وصلة ST للأعلى¹³¹ ، إلا أنه يتعذر إجراء القثطرة القلبية الاسعافية في كثير من الحالات وبشكل خاص في بلادنا، وذلك يعزى إلى أسباب مادية لدى المرضى مع غياب نظام التأمين الصحي الفعال. مما يعرض نسبة لا بأس بها من مرضى الاحتشاء لتطبيق حالات الخثرة ، أو عدم استخدام أية وسيلة لإعادة التروية في حال وجود مضاد استطباب لتطبيق حالات الخثرة.

يعتبر استخدام مضادات الخثار ركناً أساسياً في خطة العلاج لمرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد بغض النظر عن إعادة التروية ، إلا أنه لم تبد التجارب المجراة على الهيبارين غير المجزأ¹³² ، مثبتات الثرومبين المباشرة¹³³ أو الإنوكسابارين¹³⁴ فعالية في إنقاص نسبة الوفيات عند مرضى الاحتشاء الحاد، كما أن نسبة النزوف ازدادت بشكل ملحوظ عند مشاركتها مع استخدام الأسبرين وحالات الخثرة. كل ذلك أدى إلى ضرورة إيجاد مضاد خثار يحمل نسبة عالية من الأمان إلى جانب الفعالية والجدوى الاقتصادية عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد.

لقد تناولت سلسلة دراسات OASIS موضوع مضادات الخثار في علاج المتلازمات الاكليلية الحادة (Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes)، حيث بينت دراسة OASIS-5 تفوق الفوندابارينوكس على الإنوكسابارين من ناحية الفعالية وخفض نسبة الوفيات، عند مرضى المتلازمة الاكليلية الحادة دون ترحل وصلة ST للأعلى¹³⁵. أما دراسة OASIS-6 فقد أظهرت تفوق الفوندابارينوكس مقارنة مع الهيبارين عند مرضى الاحتشاء مع ترحل وصلة ST للأعلى وذلك في تخفيض نسبة الوفيات وعودة الاحتشاء، بالإضافة لخفض نسبة النزوف والحوادث الوعائية الدماغية¹³⁶ ، وحتى في حال عدم استخدام أية وسيلة لإعادة التروية¹³⁷.

وقد أصبح الفوندابارينوكس ضمن توصيات كل من الجمعية الأميركية¹³⁸ والجمعية الأوروبية لأمراض القلب¹³⁹ للاستخدام كمضاد خثار عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد مع ترحل وصلة ST للأعلى عند عدم وجود مضادات استطباب لاستخدامه.

II. هدف الدراسة :

مقارنة كل من مضادي التخثر الإنوكسابارين والفوندابارينوكس عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد مع تزحل وصلة ST للأعلى المعالجين دوائياً ، وذلك من حيث الفعالية والاختلاطات خلال 30 يوم من القبول في المشفى ، علماً أن الفوندابارينوكس أقل تكلفة مادية من الإنوكسابارين عند استخدامه بالجرعات العلاجية الموصى بها لاحتشاء العضلة القلبية الحاد.

III. طرق وتصميم الدراسة :

هي دراسة تداخلية عشوائية مستقبلية أحادية التعمية، تشمل المرضى المقبولين في وحدة العناية المشددة القلبية في مشفى المواساة الجامعي بتشخيص احتشاء عضلة قلبية حاد مع تزحل وصلة ST للأعلى، وذلك في الفترة الممتدة خلال عامي 2012 - 2013. يدخل في الدراسة مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد الذين يحققون معايير القبول، والذين تتم معالجتهم بشكل دوائي (أي لم يجر لهم تداخل اكليلي أولي عبر الجلد لوجود مضاد استطباب أو عدم القدرة المادية) ، وذلك بشرط عدم وجود أي من معايير الاستبعاد المذكورة لاحقاً.

تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين أساسيتين :

1. المرضى الذين طبقت لهم حالات الخثرة :

هؤلاء تم توزيعهم عشوائياً إلى مجموعتين، تعطى الأولى الفوندابارينوكس¹⁴⁰ بينما تعطى الثانية الإنوكسابارين . في حال عدم الاستجابة لتطبيق حالات الخثرة (عندها يخرج من الدراسة) يحوّل المريض إلى إجراء تداخل اكليلي انقاذي عبر الجلد Rescue PCI ، إلا في حال تعذر إجراء ذلك لأسباب مادية. مع ملاحظة أن الاستجابة لتطبيق حالات الخثرة تعرف بأنها تحسن الأعراض السريرية لدى المريض مع تراجع تزحل ST بمقدار 50% على الأقل من قيمتها البدئية وذلك بعد 90 دقيقة من البدء بالمعالجة¹⁴¹.

2. المرضى الذين لم يتم تطبيق حالات الخثرة لهم :

وذلك لوجود مضاد استطباب أو مرور أكثر من 12 - 24 ساعة على بدء أعراض الاحتشاء ، هؤلاء يتم توزيعهم أيضاً عشوائياً إلى مجموعتين تعطى الأولى الفوندابارينوكس بينما تعطى الثانية الإنوكسابارين .

تم إعطاء المرضى الدوائين الفوندابارينوكس والإينوكسابارين وفق ما يلي :

- الفوندابارينوكس : بجرعة 2.5 ملغ يومياً تحت الجلد .
- الإينوكسابارين : بجرعة 1 ملغ لكل كيلوغرام من وزن الجسم ، مرتين يومياً تحت الجلد بفواصل 12 ساعة.
- أعطيت الجرعة الأولى من كلا الدوائين خلال الساعتين الأوليتين للقبول.
- أعطي الدوائين خلال فترة القبول ضمن المشفى ولمدة 8 أيام كحد أقصى.

تمت مراقبة المرضى خلال وجودهم ضمن المشفى ولمدة شهر بعد القبول وذلك عن طريق الاتصال بالهاتف والسؤال عن تطور الحالة المرضية. خلال هذا الشهر وُضع المريض على الأدوية القلبية الأخرى وفق التوصيات المتبعة : الأسبرين، الكلوبيدوغريل، حاصرات مستقبلات بيتا (ترفع جرعتها خلال القبول في العناية للوصول إلى الهدف العلاجي) Titrated B blockers، مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين/حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين، الستاتينات. إلا في حال وجود مضادات استطباب. كما أعطي المرضى موعداً لإجراء قثطرة قلبية في المشفى عند التخرج من العناية المشددة.

معايير الاشتمال :

- احتشاء عضلة قلبية حاد لأول مرة مع توافر أحد التبدلات التخطيطية التالية :
- ترحل وصلة ST للأعلى على مسريين متتالين على الأقل، مع اعتماد القيم التالية كحد فاصل مرجعي Cut-off value :
- ✓ أكثر أو يساوي 2 ملم عند الرجال ، أو أكثر أو يساوي 1.5 ملم عند النساء وذلك على المسريين V2 – V3 .
- ✓ أكثر أو يساوي 1 ملم على المساري الأخرى.
- حصار غصن أيسر حديث .

معايير الاستبعاد :

- واحد على الأقل مما يلي :
- (1) عدم موافقة المريض على الدخول في الدراسة
- (2) احتشاء عضلة قلبية سابق
- (3) سوابق إجراء توسيع اكليلي عبر الجلد أو سوابق مجازات اكليلية
- (4) قصور قلب مشخص سابقاً
- (5) وجود آفة صمامية هامة
- (6) حادث وعائي دماغي سابق
- (7) أمراض منهكة أو مدة حياة متوقعة أقل من 6 أشهر

(8) مرضى عالي الخطورة وفق مشعر TIMI لتقييم خطورة احتشاء العضلة القلبية مع تزحل وصلة ST للأعلى، وذلك في حال الحصول على أربع نقاط فما فوق وفق الجدول التالي :

مشعر TIMI لتقييم خطورة احتشاء العضلة القلبية مع تزحل وصلة ST للأعلى TIMI Risk Score for STEMI	
العمر 65 - 74 سنة	نقطتان
العمر أكثر أو يساوي 75 سنة	3 نقاط
نقص تروية قلبية، داء سكري ، أو ارتفاع توتر شرياني	نقطة واحدة
الضغط الانقباضي أقل من 100 ملمم ز	3 نقاط
سرعة القلب أكثر من 100 ضربة / د	نقطتان
درجة قصور القلب وفق مشعر Killip من II إلى IV	نقطتان
الوزن أقل من 67 كغ	نقطة واحدة
احتشاء أمامي واسع أو حصار غصن أيسر	نقطة واحدة
الزمن المستغرق من بدء الألم الصدري < 4 ساعات	نقطة واحدة

مع ملاحظة أن تصنيف المرضى وفق مشعر Killip لقصور القلب في سياق احتشاء العضلة القلبية الحاد، يكون وفق الدرجات التالية :

الدرجة I : لا يوجد ما يشير إلى قصور قلب.

الدرجة II : دلائل تشير إلى قصور قلب خفيف إلى متوسط (صوت قلبي ثالث، خراخر فرط حمل حتى منتصف الساحتين، احتقان وداجي).

الدرجة III : وذمة رئة صريحة.

الدرجة IV : صدمة قلبية.

(9) إجراء توسيع اكليلي للمريض خلال 30 يوم بعد القبول

(10) إجراء جراحة قلبية للمريض خلال 30 يوم بعد القبول

(11) وجود نزف فعال هام سريرياً

(12) قصور كلوي (كرياتينين المصل أكثر أو يساوي 3 ملغ/دل أو تصفية الكرياتينين أقل من 30 مل/د)

(13) وجود شك سريري بحدوث متلازمة نقص الصفائح المحرض بالهيبارين، ويعرف ذلك باحتمالية متوسطة أو عالية للتشخيص وفق مشعر ال "4T's"

(14) وجود استطباب آخر للتمميع غير احتشاء العضلة القلبية، أو تناول الوارفارين

نقطة النهاية الأولية للدراسة :

تكون بحدوث واحد مما يلي خلال ثلاثين يوماً من القبول في المشفى :

1. الوفاة من سبب قلبي وعائي Cardiovascular death.
2. عودة احتشاء العضلة القلبية Reinfarction.
3. حدوث نزوف خطيرة Severe bleedings.

الوفاة من أسباب قلبية وعائية :

- الوفاة بسبب احتشاء العضلة القلبية أو اختلاطاته
- الوفاة بسبب عودة الاحتشاء
- الوفاة بسبب النزف
- الوفاة بسبب حادث وعائي دماغي (احتشائي أو نزفي)

عودة الاحتشاء :

يعرف كما يلي :

- خلال أول 24 ساعة : عودة الأعراض الخناقية مع واحد مما يلي :
 - تزحل جديد ومستمر لوصلة ST للأعلى بمقدار أكثر من 1 ملم على مسريين متجاورين على الأقل.
 - تزحل جديد ومستمر لوصلة ST للأسفل بمقدار أكثر من 1 ملم على مسريين متجاورين على الأقل، شريطة أن لا تكون ناتجة عن التبدلات التخطيطية المرافقة لتطور الاحتشاء الأول.
- بعد أول 24 ساعة وحتى 7 أيام : أعراض خناقية تستمر أكثر من 20 دقيقة مع واحد مما يلي:
 - ارتفاع قيمة أنزيم Creatine Kinase – CK (الخاص بالعضلة القلبية CK-MB ، أو الكلي Total CK في حال عدم توفر معايرة CK-MB) وذلك لقيمة أعلى من ضعفي الحد الأعلى الطبيعي.
 - عودة ارتفاع قيمة الأنزيم السابق بمقدار يزيد عن قيمته السابقة عند المرضى ذوي ارتفاع قيمة الأنزيم الناتج عن الاحتشاء الأول.
 - تزحل جديد لوصلة ST للأعلى أو عودة التزحل الأول بعد تراجع أو تزحل جديد للأسفل أو ظهور جديد لموجة Q الاحتشائية ، وذلك على مسريين متتاليين (شريطة أن لا تكون هذه التبدلات التخطيطية ناتجة عن تطور الاحتشاء الأول).
- بعد 7 أيام : احتشاء عضلة قلبية حاد جديد مع أو بدون تزحل وصلة ST للأعلى.

النزف الخطير :

يعرف كما يلي :

- نزف هام سريرياً يحتاج إلى إعطاء دواعم وريدية أو انخفاض خضاب الدم بمقدار أكثر من 5 غ/دل (مع اعتبار كل نقل لوحدة دم يرفع الخضاب بمقدار 1 غ/دل) أو نزف أدى إلى نقل أكثر من خمس وحدات دم
- النزف المؤدي للوفاة
- النزف داخل القحف العرضي
- السطام التاموري
- النزف خلف البريتوان
- النزف المستبطن للعين
- النزف الذي يستدعي تدخلاً جراحياً لعلاج

الدراسة الإحصائية :

تمت الدراسة الإحصائية من خلال استخدام برنامج SPSS وتم اعتبار جميع قيم P الأقل من 0.05 ذات أهمية إحصائية.

تم التعبير عن المتغيرات الاسمية على شكل نسب مئوية ومن ثم استخدام اختبار χ^2 (chi-square) .
تم التعبير عن المتغيرات الكمية بحساب كل من المتوسط الحسابي والانحراف المعياري ومن ثم استخدام اختبار t -test .

الاستبيان

الاسم : العمر : سنة رقم الهاتف :
تاريخ القبول : الجنس : ☐ ذكر ☐ أنثى

أعطي المريض مضاد الخثار ☐ Fondaparinux ☐ Enoxaparin ☐
الزمن المستغرق منذ بدء الألم الصدري وحتى إعطاء مضاد الخثار تحت الجلد : ساعة
تم تطبيق Streptokinase ☐ نعم ☐ لا
الاستجابة ل Streptokinase ☐ نعم ☐ لا (خروج من الدراسة)

عوامل الخطورة القلبية : التدخين ☐ مدخن ☐ غير مدخن
داء سكري ☐ يوجد ☐ لا يوجد
ارتفاع توتر شرياني ☐ يوجد ☐ لا يوجد
فرط كوليسترول الدم ☐ يوجد ☐ لا يوجد

الفحص السريري عند الوصول للعناية : الضغط الشرياني الانقباضي ملمز
عدد ضربات القلب ضربة/دقيقة
درجة قصور القلب وفق Killip
Killip

الموجودات التخطيطية عند القبول : نوع الاحتشاء وامتداده :

التقييم المخبري عند القبول : سكر الدم ملغ/دل
الكرياتينين ملغ/دل
خضاب الدم غ/دل

إيكو القلب خلال فترة القبول : Ejection Fraction %

الأدوية منذ القبول حتى 30 يوم : Aspirin ☐ Clopidogrel ☐ Titrated B-Blocker ☐
Statin ☐ ACEI/ARB ☐

خلال 30 يوم من تاريخ القبول في المشفى :

أجرى المريض توسيع اكليلي ☐ نعم (خروج من الدراسة) ☐ لا
أجرى المريض جراحة قلبية ☐ نعم (خروج من الدراسة) ☐ لا
وفاة بسبب قلبي وعائي ☐ نعم ☐ لا
حدوث عودة احتشاء ☐ نعم ☐ لا
حدوث نزف خطير ☐ نعم ☐ لا

الموافقة المستنيرة

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن خطة معالجة مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد، وندعوك للمشاركة في هذا البحث، ولك مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك، لكن قبل أن تتخذ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعناية المعلومات التالية:

- في حال موافقتك على الاشتراك في هذه الدراسة سيتم إعطاؤك أحد الدوائين (فوندابارينوكس ، إينوكسابارين).
- إن هذين الدوائين يتبعان لمجموعة دوائية واحدة هي الأدوية المضادة للثثار والتي تشكل جزءاً من الأدوية التي تعطى في المستشفى لمرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد، وإن إعطاء أحدهما يغني عن إعطاء الآخر.
- لكلا الدوائين فعالية مثبتة عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد ، كما أن استعمال أي منهما يدخل في توصيات كل من الجمعية الأوروبية والجمعية الأميركية للأمراض القلب دون أي تفضيل لأحدهما على الآخر حالياً.
- سيتم تحديد أي من الدوائين سيعطى لك بشكل عشوائي ودون أية اعتبارات سابقة، إلا أنه لن يمكنك معرفة أي منهما سيستخدم أو استخدم في علاجك.
- سيتم الاطلاع على معلومات من ملفك الطبي من قبل الأطباء والباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المستشفى.
- لن يتم نشر أية معلومات متعلقة بك ذات طابع شخصي.
- لن يترتب عليك أية تكاليف أو مكافآت مادية سواء وافقت أم لم توافق على المشاركة في الدراسة.
- أخيراً يجب أن تعلم أن عدم موافقتك على الاشتراك في الدراسة لن تؤثر على تدبير مرضك خلال إقامتك بالمستشفى، وسيتم اعتماد الخطة العلاجية المتبعة تقليدياً في المستشفى.

في حال موافقتك على الاشتراك يرجى التوقيع أدنى هذه الورقة:

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه، وكانت لدي الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة، لذلك أعلن موافقتي على الاشتراك في الدراسة.

اسم المشارك:

توقيع المشارك:

IV. نتائج الدراسة

تحليل العينة المدروسة :

شملت الدراسة 210 مريض، تم تطبيق حالات الخثرة (الستربتوكيناز) عند 150 مريض، بينما لم يتم تطبيقها عند 60 مريض (لم يتم استخدام أي علاج لإعادة التروية).

أولاً: المرضى الذين طبق لهم الستربتوكيناز:

أعطى الإينوكسابارين ل 80 مريض بينما أعطى الفوندابارينوكس ل 70 مريض.

توزع المرضى تبعاً للخصائص الديموغرافية والسريية في مجموعتي الدراسة :

القيمة P	مرضى الفوندابارينوكس (N = 70)	مرضى الإينوكسابارين (N = 80)	
0.23	6.5 ± 50.9	6.2 ± 51.4	العمر (سنة)
0.48	52 (74.2%)	58 (72.5%)	عدد الذكور
			عوامل الخطورة :
0.57	41 (58.5%)	48 (60%)	التدخين
0.23	24 (34.2%)	26 (32.5%)	الداء السكري
0.71	45 (64.2%)	52 (65%)	ارتفاع التوتر الشرياني
0.18	22 (31.4%)	25 (31.2%)	فرط كوليسترول الدم
			الموجودات السريية عند القبول :
0.11	4 ± 7.5 ساعة	3.5 ± 7 ساعة	الزمن بين بدء الألم الصدري وإعطاء الدواء
0.14	18.0 ± 134.3	18.6 ± 131.7	الضغط الشرياني الانقباضي (مللمز)
0.36	16.3 ± 71.5	15.9 ± 72.3	عدد ضربات القلب
0.43	36 (51.4%)	42 (52.5%)	احتشاء أمامي
0.35	33 (47.1%)	35 (43.7%)	احتشاء سفلي
0.19	1 (1.42%)	3 (3.7%)	حصار غصن أيسر حديث
0.41	14.9 ± 110.4	15.6 ± 108.7	سكر الدم
0.56	3.1 ± 14.8	2.6 ± 14.6	الخضاب
0.71	0.2 ± 1.0	0.2 ± 1.1	الكرياتينين

توزع المرضى تبعاً للأدوية خلال فترة المتابعة والتقييم خلال فترة القبول :

القيمة P	مرضى الفوندا بارنوكس (N = 70)	مرضى الإينوكسابارين (N = 80)	
0.41	5.3 ± 47.5	5.1 ± 46.9	EF خلال فترة القبول
1	(%100) 70	(%100) 80	Aspirin
0.86	(%94.2) 66	(%93.7) 75	Clopidogrel
0.74	(%85.7) 60	(%87.5) 70	Beta blocker
0.66	(%68.5) 48	(%68.7) 55	ACEI/ARB
0.39	(%74.2) 52	(%76.2) 61	Statin

نلاحظ من الجدول السابق :

- وجود توزع متقارب بين مجموعتي الدراسة من كافة النواحي الديموغرافية والسرييرية والعلاجية عند القبول وخلال فترة المتابعة (شهر واحد) دون وجود أية فارق إحصائي هام بينهما.

نتائج وتحليل نسب حدوث نقاط النهاية الأولية للدراسة بعد 30 يوم :

1. الوفاة من سبب قلبي وعائي :

حدثت عند 6 مرضى من مجموعة الفوندا بارنوكس (أي عند 8.5% من المرضى) مقابل حدوثها عند 7 مرضى من مجموعة الإينوكسابارين (أي عند 8.7% من المرضى).
الخطر النسبي HR = 0.97 ، مجال الثقة CI (0.90 إلى 1.04) قيمة P = 0.09

سبب الوفاة :

عند مرضى الفوندا بارنوكس كان كالاتي :

مريضين بسبب حدوث عودة احتشاء خلال القبول في المشفى وبعد 24 ساعة على حدوث الاحتشاء الأول.

3 مرضى بسبب حدوث لانظميات بطينية خلال القبول.

مريض واحد بسبب حدوث حادث وعائي دماغي نزيفي.

عند مرضى الإينوكسابارين كان كالاتي :

3 مرضى بسبب حدوث عودة احتشاء خلال القبول في المشفى وبعد 24 ساعة على حدوث الاحتشاء الأول.

مريضين بسبب حدوث لانظميات بطينية خلال القبول.

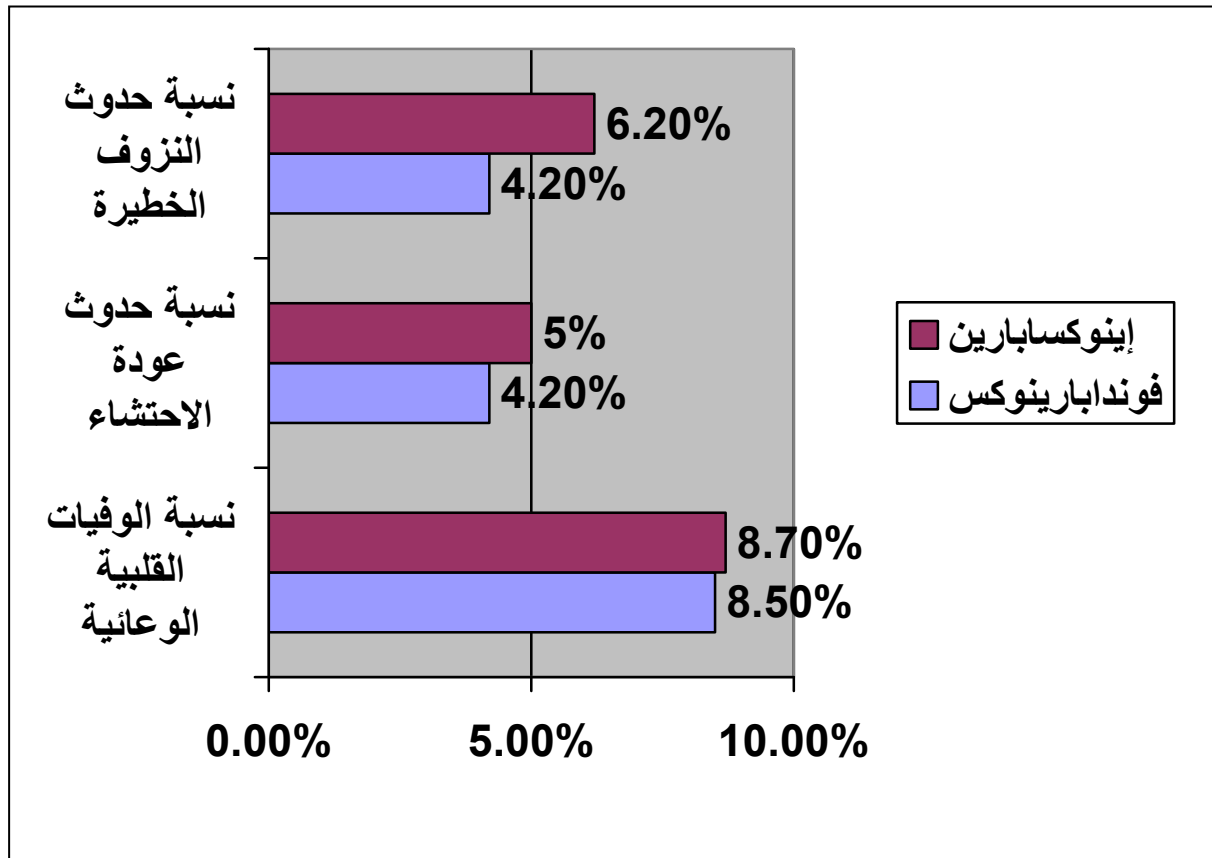
مريضين بسبب حدوث حادث وعائي دماغي نزيفي.

2. حدوث عودة احتشاء العضلة القلبية :

حدثت عند 3 مرضى من مجموعة الفوندا بارينو كس (أي عند 4.2% من المرضى) مقابل حدوثها عند 4 مرضى من مجموعة الإنوكسابارين (أي عند 5% من المرضى).
الخطر النسبي $HR = 0.84$ ، مجال الثقة CI (0.65 إلى 1.05) قيمة $P = 0.12$

3. حدوث نزف خطير :

حدثت عند 3 مرضى من مجموعة الفوندا بارينو كس (أي عند 4.2% من المرضى) مقابل حدوثها عند 5 مرضى من مجموعة الإنوكسابارين (أي عند 6.2% من المرضى).
الخطر النسبي $HR = 0.67$ ، مجال الثقة CI (0.55 إلى 0.79) قيمة $P = 0.005$



ثانياً : المرضى الذين لم يطبق لهم الستربتوكيناز:

أعطى الإينوكسابارين ل 30 مريض بينما أعطى الفوندابارينوكس ل 30 مريض.

توزع المرضى تبعاً للخصائص الديموغرافية والسريرية في مجموعتي الدراسة :

القيمة P	مرضى الفوندابارينوكس (N = 30)	مرضى الإينوكسابارين (N = 30)	
0.31	6.3 ± 51.1	5.8 ± 50.5	العمر (سنة)
0.24	22 (73.3%)	21 (70%)	عدد الذكور
			عوامل الخطورة :
0.57	18 (60%)	19 (63.3%)	التدخين
0.12	8 (26.6%)	10 (33.3%)	الداء السكري
0.08	20 (66.6%)	18 (60%)	ارتفاع التوتر الشرياني
0.33	7 (23.3%)	8 (26.6%)	فرط كوليسترول الدم
			الموجودات السريرية عند القبول :
0.20	3.4 ± 6.9 ساعة	3.5 ± 6.5 ساعة	الزمن بين بدء الألم الصدري وإعطاء الدواء
0.46	19.3 ± 131.3	20.1 ± 129.6	الضغط الشرياني الانقباضي (ملم ز)
0.24	16.8 ± 72.3	17.0 ± 71.3	عدد ضربات القلب
0.18	14 (56.6%)	15 (50%)	احتشاء أمامي
0.30	15 (47.1%)	13 (46.6%)	احتشاء سفلي
0.07	1 (3.3%)	2 (6.4%)	حصار غصن أيسر حديث
0.22	15.5 ± 109.6	16.0 ± 110.3	سكر الدم
0.16	3.3 ± 14.5	3.0 ± 15.1	الخصاب
0.38	0.2 ± 1.1	0.3 ± 1.2	الكرياتينين

توزع المرضى تبعاً للأدوية خلال فترة المتابعة والتقييم خلال فترة القبول :

القيمة P	مرضى الفوندا بارنوكس (N = 30)	مرضى الإنوكسابارين (N = 30)	
0.26	7.9 ± 41.4	7.3 ± 42.1	EF خلال فترة القبول
1	(%100) 30	(%100) 30	Aspirin
0.16	(%90) 27	(%93.3) 28	Clopidogrel
0.54	(%86.6) 26	(%86.6) 26	Beta blocker
0.66	(%83.3) 25	(%80) 24	ACEI/ARB
0.23	(%73.3) 22	(%76.6) 23	Statin

نلاحظ من الجدول السابق :

- وجود توزع متقارب بين مجموعتي الدراسة من كافة النواحي الديموغرافية والسريية والعلاجية عند القبول وخلال فترة المتابعة (شهر واحد) دون وجود أية فارق إحصائي هام بينهما.

نتائج وتحليل نسب حدوث نقاط النهاية الأولية للدراسة بعد 30 يوم :

1. الوفاة من سبب قلبي وعائي :

حدثت عند 3 مرضى من مجموعة الفوندا بارنوكس (أي عند 10% من المرضى) مقابل حدوثها عند 4 مرضى من مجموعة الإنوكسابارين (أي عند 13.3% من المرضى).
الخطر النسبي HR = 0.75 ، مجال الثقة CI (0.58 إلى 1.02) قيمة P = 0.40
سبب الوفاة :

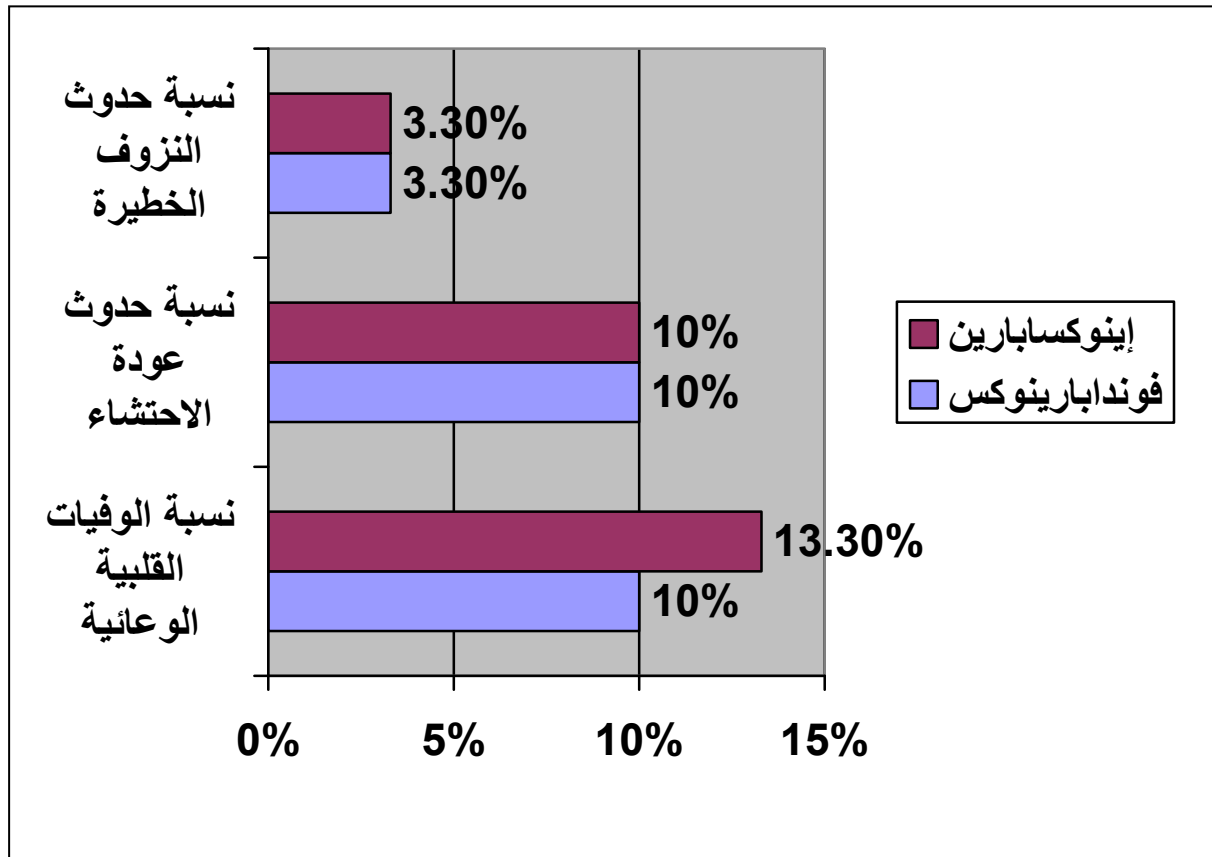
عند مرضى الفوندا بارنوكس : كان بسبب حدوث عودة احتشاء خلال القبول في المشفى وبعد 24 ساعة على حدوث الاحتشاء الأول عند جميع المرضى الثلاثة.
أما عند مرضى الإنوكسابارين فكان عود الاحتشاء هو السبب عند 3 مرضى، وكان السبب عند المريض الرابع هو رجفان بطيني كاختلاط للاحتشاء الأول.

2. حدوث عودة احتشاء العضلة القلبية :

حدثت عند 3 مرضى من مجموعة الفوندا بارنوكس (أي عند 10% من المرضى) مقابل حدوثها أيضاً عند 3 مرضى من مجموعة الإنوكسابارين (أي عند 10% من المرضى).
الخطر النسبي HR = 1 ، مجال الثقة CI (0.85 إلى 1.15)

3. حدوث نزف خطير :

حدثت عند مريض واحد من مجموعة الفوندا بارينو كس (أي عند 3.3% من المرضى) مقابل حدوثها أيضاً عند مريض واحد من مجموعة الإنوكسابارين (أي عند 3.3% من المرضى).
الخطر النسبي HR = 1 ، مجال الثقة CI (0.82 إلى 1.18)



V. المناقشة

أجريت هذه الدراسة السريرية العشوائية أحادية التعمية للمقارنة بين تأثير الإينوكسابارين والفوندابارينوكس عندما يستعملان كجزء من الخطة العلاجية لمرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد مع ترحل وصلة ST للأعلى والذين لم يجر لهم تدخل اكليلي أولي عبر الجلد. شملت الدراسة 210 مريض : تم تطبيق الستربتوكيناز عند 150 مريض منهم، بينما لم يتم تطبيقه عند 60 مريض الباقين.

تم توزيع المرضى عشوائياً إلى مجموعة أعطيت الفوندابارينوكس، ومجموعة أخرى أعطيت الإينوكسابارين. وقد كانت الخصائص الديموغرافية والسريرية والعلاجية الأخرى متشابهة بين مجموعتي الدراسة دون فروق إحصائية هامة. مما ساعد بإبراز الفوارق - إن وجدت- بين الدوائين.

✓ لقد بينت نتائج هذه الدراسة أنه في حال تطبيق الستربتوكيناز، فإنه لا يوجد فرق هام إحصائياً بين استخدام الفوندابارينوكس أو الإينوكسابارين من حيث الوفيات القلبية الوعائية أو من حيث حدوث عودة الاحتشاء. لكنه ظهر جلياً أن الفوندابارينوكس قد خفض بشكل هام إحصائياً من حدوث النزوف الخطيرة مقارنة مع الإينوكسابارين:

الخطر النسبي HR = 0.67 ، مجال الثقة CI (0.55 إلى 0.79) قيمة P = 0.005

✓ لم تبد هذه الدراسة أية فروق هامة إحصائياً بين الدوائين في حال عدم تطبيق حالات الخثرة لمرضى الاحتشاء الحاد. قد يكون ذلك بسبب عدد المرضى القليل نسبياً في هذه المجموعة بالإضافة إلى نسبة الحدوث القليلة لنقاط النهاية الأولية للدراسة.

VI. المقارنة مع الدراسات العالمية

لم تُجر دراسة للمقارنة المباشرة بين مركبي الفوندابارينوكس والإينوكسابارين عند مرضى الاحتشاء مع ترحل وصلة ST للأعلى. إلا أن دراستي OASIS-5 و OASIS-6 تناولتا موضوع مضادات الخثار عند مرضى اللمتلازمات الاكليلية الحادة:

أولاً: دراسة OASIS-5¹⁴² وهي بعنوان :

Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary Syndromes
The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators

أجريت هذه الدراسة في 576 مركز في 41 دولة على حوالي 20 ألف مريض من مرضى المتلازمة الاكليلية الحادة دون ترحل وصلة ST للأعلى.

نقطة النهاية الأولية كانت بعد 9 أيام بحدوث الوفاة، احتشاء العضلة القلبية أو نقص التروية القلبية المعند (الفعالية)، بالإضافة لحدوث النزوف الخطيرة (السلامة).
نقطة النهاية الثانوية كانت بحدوث هذه الاختلاطات بعد 30 يوم.

ثانياً: دراسة OASIS-6¹⁴³ وهي بعنوان :

Effects of Fondaparinux on Mortality and Reinfarction in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction, The OASIS-6 Randomized Trial

أجريت هذه الدراسة في 447 مركز في 41 دولة على حوالي 12 ألف مريض احتشاء عضلة قلبية مع ترحل وصلة ST للأعلى.

في هذه الدراسة تم جمع جميع المرضى سواء تم إجراء تداخل اكليلي أولي عبر الجلد أم لا. وتمت مقارنة الفونداپارينوكس مع العلاج التقليدي المتبع وفق حالة المرضى (الهيبارين أو مع الدواء الغفل).
نقطة النهاية الأولية كانت بعد 30 يوم بحدوث الوفاة أو احتشاء عضلة قلبية (الفعالية)، بالإضافة لحدوث النزوف الخطيرة بعد 9 أيام (السلامة).
نقطة النهاية الثانوية كانت بحدوث الاختلاطات (الفعالية) بعد 9 أيام وبعد 3 أشهر.

تختلف هذه الدراسات عن بعضها من حيث تشخيص المرضى والمقاربة العلاجية، لذلك من غير الممكن إجراء المقارنة الدقيقة بين نسب الحدوث والخطر النسبي فيما بين الدراسات.

فيما يلي عرض لنتائج الدراسة الحالية بالإضافة لبعض نتائج هاتين الدراستين.

الجدول 1 :

- يقتصر هذا الجدول على نتائج المجموعة التي طبق لها الستربتوكيناز في الدراسة الحالية.
- في دراسة OASIS-5 : نسبة المرضى الذين أجري لهم تداخل اكليلي كانت واحدة في مجموعتي الدراسة (39.5% من مرضى كلتي المجموعتين).
- النتائج الواردة في الجدول والتابعة لدراسة OASIS-6 : تقتصر على تحليل نتائج تحت- المجموعة التي لم يُجر لها تداخل اكليلي أولي عبر الجلد كعلاج للاحتشاء الحاد.

OASIS-6 JAMA 2006	OASIS-5 NEJM 2006	الدراسة الحالية دمشق 2014	
			الوفاة بعد 30 يوم
7.8%	2.9%	8.5%	معدل الحدوث عند مرضى الفوندا بارينو كس
(-)	3.5%	8.7%	معدل الحدوث عند مرضى الإينو كسابارين
8.9%	(-)	(-)	معدل الحدوث عند مرضى الهيبارين أو الغفل
(0.98 -0.77) 0.87	(0.97 -0.71) 0.83	(1.04 -0.90) 0.97	الخطر النسبي مع مجال الثقة
0.03	0.02	0.09	القيمة P
			عودة الاحتشاء بعد 30 يوم
2.5%	3.9%	4.2%	معدل الحدوث عند مرضى الفوندا بارينو كس
	4.1%	5%	معدل الحدوث عند مرضى الإينو كسابارين
3%	(-)	(-)	معدل الحدوث عند مرضى الهيبارين أو الغفل
(1.01 -0.65) 0.81	(1.19 -0.82) 0.94	(1.05 -0.65) 0.84	الخطر النسبي مع مجال الثقة
0.06	(-)	0.12	القيمة P
			حدوث نزف خطير
بعد 9 أيام	بعد 30 يوم	بعد 30 يوم	
1.8%	3.1%	4.2%	معدل الحدوث عند مرضى الفوندا بارينو كس
(-)	5%	6.2%	معدل الحدوث عند مرضى الإينو كسابارين
2.1%	(-)	(-)	معدل الحدوث عند مرضى الهيبارين أو الغفل
(1.06 -0.64) 0.83	(0.72 -0.54) 0.62	(0.79 -0.55) 0.67	الخطر النسبي مع مجال الثقة
0.14	أقل من 0.001	0.005	القيمة P

من الجدول السابق :

دراسة OASIS-5 : عند مرضى المتلازمات الاكليلية الحادة دون تزحل وصلة ST للأعلى، وبعد 30 يوم، تفوق الفوندا بارينو كس على الإينو كسابارين من حيث نسبة الوفيات ومن حيث نسبة النزوف الخطيرة. دون خفض هام إحصائياً في نسبة حدوث عودة الاحتشاء.

دراسة OASIS-6: عند مرضى الاحتشاء الحاد مع تزحل وصلة ST للأعلى وعند عدم إجراء التداخل الاكليلي الأولي عبر الجلد، نجح الفوندا بارينو كس بعد 30 يوم في خفض نسبة الوفيات بشكل هام إحصائياً، دون خفض هام إحصائياً في نسبة حدوث عودة الاحتشاء أو نسبة النزوف الخطيرة بعد 9 أيام.

الدراسة الحالية : عند مرضى الاحتشاء الحاد مع تزحل وصلة ST للأعلى المعالجين بالستربتوكيناز، وبعد 30 يوم، تفوق الفوندا بارينو كس على الإينو كسابارين في خفض نسبة النزوف الخطيرة بشكل هام إحصائياً. دون تأثير هام إحصائياً على نسبة الوفيات ونسبة حدوث عودة الاحتشاء.

الجدول 2 :

- يقتصر هذا الجدول على نتائج المجموعة التي لم يطبق لها الستربتوكيناز في الدراسة الحالية.
- النتائج الواردة في الجدول والتابعة لدراسة OASIS-6 : تقتصر على تحليل نتائج تحت- المجموعة التي لم يُجرَ لها إعادة تروية.

OASIS-6 JAMA 2006	الدراسة الحالية دمشق 2014	
		الوفاة بعد 30 يوم
10.5%	10%	معدل الحدوث عند مرضى الفوندا بارينو كس
(-)	13.3%	معدل الحدوث عند مرضى الإينو كسابارين
12.5%	(-)	معدل الحدوث عند مرضى الهيبارين أو الغفل
0.83 (1.04 -0.67)	0.75 (1.02 -0.58)	الخطر النسبي مع مجال الثقة
(-)	0.40	القيمة P
		عودة الاحتشاء بعد 30 يوم
2.5%	10%	معدل الحدوث عند مرضى الفوندا بارينو كس
	10%	معدل الحدوث عند مرضى الإينو كسابارين
3.7%	(-)	معدل الحدوث عند مرضى الهيبارين أو الغفل
0.66 (1.02 -0.43)	1 (1.15 -0.85)	الخطر النسبي مع مجال الثقة
(-)	(-)	القيمة P
		حدوث نزف خطير
بعد 30 يوم	بعد 30 يوم	
1.3%	3.3%	معدل الحدوث عند مرضى الفوندا بارينو كس
(-)	3.3%	معدل الحدوث عند مرضى الإينو كسابارين
1.5%	(-)	معدل الحدوث عند مرضى الهيبارين أو الغفل
0.82 (1.55 -0.44)	1 (1.18 -0.82)	الخطر النسبي مع مجال الثقة
(-)	(-)	القيمة P

من الجدول السابق :

دراسة OASIS-6 : عند مرضى الاحتشاء الحاد مع تزحل وصلة ST للأعلى الذين لم يُجرَ لهم إعادة التروية، وبعد 30 يوم، لم يبدِ استعمال الفوندا بارينو كس أي تفوق على العلاج التقليدي المتبع في خفض نسبة الوفيات أو عودة الاحتشاء أو النزوف الخطيرة.

الدراسة الحالية : عند مرضى الاحتشاء الحاد مع تزحل وصلة ST للأعلى الذين لم يُجرَ لهم إعادة التروية، وبعد 30 يوم، لم يبدِ استعمال الفوندا بارينو كس أي تفوق على الإينو كسابارين في خفض نسبة الوفيات أو عودة الاحتشاء أو النزوف الخطيرة.

VII. التوصيات

- ✓ في ضوء نتائج هذه الدراسة والدراسات العالمية والتوصيات العلاجية، يفضل إعطاء الفوندابارينوكس (في حال عدم وجود مضادات استطباب) عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد مع ترحل وصلة ST للأعلى عند تطبيق الستريبتوكيناز، وذلك لأنه يقلل من نسبة حدوث النزوف الخطيرة بالرغم من عدم تأثير ذلك على معدل الوفيات (في الدراسة الحالية)، لكنه خفض من معدل الوفيات في دراسة OASIS-6.
- ✓ قد يكون من المنطقي وجوب استخدام الفوندابارينوكس في حال الخطورة العالية لحدوث النزوف الخطيرة (خاصة النزوف الدماغية). من الممكن إجراء دراسة عند هؤلاء المرضى لمقارنة مضادات الخثار المختلفة وأثرها على حدوث النزوف الخطيرة ونسبة الوفيات الناتجة عنها.
- ✓ إجراء دراسات مستقبلية على عدد أكبر من المرضى لتحديد العلاج الأمثل المضاد للثثار عند مرضى الاحتشاء، خاصة في حال عدم استخدام تداحلات أو علاجات لإعادة التروية.
- ✓ يبقى العلاج الأمثل لاحتشاء العضلة القلبية الحاد هو إجراء القثطرة الاسعافية مع التداخل الاكليلي الأولي عبر الجلد. لذلك من الضروري العمل على توفير هذه الخدمة في مشفى المواساة الجامعي وذلك نظراً لما لذلك الأمر من تأثير هام على قطاع كبير من فئات المجتمع.
- ✓ العمل على تطوير نظام الرعاية الصحية بما يؤدي إلى توفير التأمين الصحي لأكبر عدد ممكن من فئات المجتمع، مما يؤدي إلى تجنب الحالات التي لا يعطى فيها العلاج الأمثل للمريض لأسباب مادية.

مشعر TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction)

مشعر TIMI لتقييم خطورة احتشاء العضلة القلبية مع ترحل وصلة ST للأعلى TIMI Risk Score for STEMI	
العمر 65- 74 سنة	نقطتان
العمر أكثر أو يساوي 75 سنة	3 نقاط
نقص تروية قلبية، داء سكري، أو ارتفاع توتر شرياني	نقطة واحدة
الضغط الانقباضي أقل من 100 ملمز	3 نقاط
سرعة القلب أكثر من 100 ضربة / د	نقطتان
درجة قصور القلب وفق مشعر Killip من II إلى IV	نقطتان
الوزن أقل من 67 كغ	نقطة واحدة
احتشاء أمامي واسع أو حصار غصن أيسر	نقطة واحدة
الزمن المستغرق من بدء الألم الصدري < 4 ساعات	نقطة واحدة

قيمة مشعر TIMI وعلاقتها مع احتمال الوفاة بعد 30 يوم TIMI Risk Score for STEMI predicting 30 day mortality	
0	0.8%
1	1.6%
2	2.2%
3	4.4%
4	7.3%
5	12.4%
6	16.1%
7	23.4%
8	26.8%
>8	38.9%

مشعر (Global Registry of Acute Coronary Events) GRACE

العمر (سنوات)		عدد ضربات القلب (ضربة في الدقيقة)	
40 >	0 نقطة	70 >	0 نقطة
40-49	18 نقطة	70-89	7 نقاط
50-59	36 نقطة	90-109	13 نقطة
60-69	55 نقطة	110-149	23 نقطة
70-79	73 نقطة	150-199	36 نقطة
80 ≤	91 نقطة	200 <	46 نقطة
الضغط الشرياني الانقباضي (ملم ز)		الكريانتينين (ملغ/دل)	
80 >	63 نقطة	0-0.39	نقطتان
80-99	58 نقطة	0.4-0.79	5 نقاط
100-119	47 نقطة	0.8-1.19	8 نقاط
120-139	37 نقطة	1.2-1.59	11 نقطة
140-159	26 نقطة	1.6-1.99	14 نقطة
160-199	11 نقطة	2-3.99	23 نقطة
200 <	0 نقطة	4 <	31 نقطة
تصنيف Killip		عوامل أخرى	
درجة I	0 درجة	توقف قلب عند القبول	43 نقطة
درجة II	21 درجة	ارتفاع الخمائر القلبية	15 نقطة
درجة III	43 درجة	تزحل وصلة ST	30 نقطة
درجة IV	64 درجة		

مشعر CHADS2

النقاط	عامل الخطر
1	قصور قلب CHF
1	ارتفاع توتر شرياني Hypertension
1	العمر أكثر من 75 سنة Age
1	الداء السكري DM
2	سكتة دماغية أو نشبة عابرة أو صمة Stroke, TIA or Thromboembolism
6 نقاط	القيمة العظمى

مشعر CHA2DS2-VASc

النقاط	عامل الخطر
1	قصور قلب CHF
1	ارتفاع توتر شرياني Hypertension
2	العمر أكثر من 75 سنة Age
1	الداء السكري DM
2	سكتة دماغية أو نشبة عابرة أو صمة Stroke, TIA or Thromboembolism
1	داء وعائي Vascular disease (احتشاء قلبي سابق، داء وعائي محيطي، أو صفائح عصيدية أبهرية)
1	العمر 65-74 سنة Age
1	الجنس الأنثوي Sex category
9 نقاط	القيمة العظمى

- ¹ White HD, Chew DP: Acute myocardial infarction. *Lancet* 2008; 372:570.
- ² Ryan TJ. Percutaneous coronary intervention in st-elevation myocardial infarction. *Curr Cardiol Rep*. Jul 2001;3(4):273-9.
- ³ Siddiqui MA, Tandon N, Mosley L, Sheridan FM, Hanley HG. Interventional therapy for acute myocardial infarction. *J La State Med Soc*. Jun 2001;153(6):292-9.
- ⁴ Sleight P. Medical interventions in acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;16 Suppl 5:S113-9.
- ⁵ Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747–1757. [PMID: 16731270]
- ⁶ Heart Disease and Stroke Statistics—2006 Update. Dallas, TX: American Heart Association, 2006.
- ⁷ Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121:948.
- ⁸ Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999; 353:89.
- ⁹ Kruth HS: Sequestration of aggregated low-density lipoproteins by macrophages. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13:483.
- ¹⁰ Muller WA: Mechanisms of transendothelial migration of leukocytes. *Circ Res* 2009; 105:223.
- ¹¹ Galkina E, Ley K: Vascular adhesion molecules in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27:2292.
- ¹² Woollard KJ, Geissmann F: Monocytes in atherosclerosis: Subsets and functions. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7:77.
- ¹³ Libby P: Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420:868.
- ¹⁴ Atherothrombosis in acute coronary syndromes: mechanisms, markers, and mediators of vulnerability. *Mt Sinai J Med* 2006; 73:431.

-
- ¹⁵ Katritsis DG, Pantos J, Efsthopoulos E: Hemodynamic factors and atheromatic plaque rupture in the coronary arteries: From vulnerable plaque to vulnerable coronary segment. *Coron Artery Dis* 2007; 18:229.
- ¹⁶ Wu AHB: Early detection of acute coronary syndromes and risk stratification by multimarker analysis. *Biomarkers Med* 2007; 1:45.
- ¹⁷ Barlis P, Serruys PW, Devries A, Regar E: Optical coherence tomography assessment of vulnerable plaque rupture: Predilection for the plaque 'shoulder'. *Eur Heart J* 2008; 29:2023.
- ¹⁸ Manfredini R, Boari B, Salmi R, et al: Circadian rhythms and reperfusion in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2005; 294:2846.
- ¹⁹ Libby P: The molecular mechanisms of the thrombotic complications of atherosclerosis. *J Intern Med* 2008; 263:517.
- ²⁰ Tang EH, Vanhoutte PM: Prostanoids and reactive oxygen species: Team players in endothelium-dependent contractions. *Pharmacol Ther* 2009; 122:140.
- ²¹ Zhang C: The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction. *Basic Res Cardiol* 2008; 103:398.
- ²² Butenas S, Orfeo T, Mann KG: Tissue factor in coagulation: Which? Where? When?. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29:1989.
- ²³ Blann A, Shantsila E, Shantsila A: Microparticles and arterial disease. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35:488.
- ²⁴ Morrissey J, Mackman N: Tissue factor and factor VIIa: Understanding the molecular mechanism. *Thromb Res* 2008; 122(Suppl 1):S1.
- ²⁵ Friedman M, Van den Bovenkamp GJ. The pathogenesis of a coronary thrombus. *Am J Pathol* 1966; 48:19.
- ²⁶ Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 2008; 359:938.
- ²⁷ Falk E. Coronary thrombosis: pathogenesis and clinical manifestations. *Am J Cardiol* 1991; 68:28B.
- ²⁸ Vogler EA, Siedecki CA: Contact activation of blood-plasma coagulation. *Biomaterials* 2009; 30:1857.
- ²⁹ Moller F, Renn T: Novel roles for factor XII-driven plasma contact activation system. *Curr Opin Hematol* 2008; 15:516.
- ³⁰ Butenas S, Undas A, Gissel MT, et al: Factor XIa and tissue factor activity in patients with coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2008; 99:142.

-
- ³¹ Rijken DC, Lijnen HR: New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system. *J Thromb Haemost* 2009; 7:4.
- ³² Marx PF, Verkleij CJ, Seron MV, Meijers JC: Recent developments in thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor research. *Mini Rev Med Chem* 2009; 9:1165.
- ³³ Kiernan TJ, Gersh BJ: Thrombolysis in acute myocardial infarction: Current status. *Med Clin North Am.* 2007; 91:617.
- ³⁴ McMahon B, Kwaan HC: The plasminogen activator system and cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2008; 36:184.
- ³⁵ Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2012;126:2020–35.
- ³⁶ Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2008;29:2909–45.
- ³⁷ Mehta RH, Califf RM, Garg J, et al. The impact of anthropomorphic indices on clinical outcomes in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007;28:415–24.
- ³⁸ Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet.* 1994;343:311–22. Erratum in: *Lancet.* 1994;343:742.
- ³⁹ Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet.* 2003;361:13–20.
- ⁴⁰ Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, et al. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation.* 2003;108:1809–14.
- ⁴¹ Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;349:733–42.
- ⁴² Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation.* 2006;114:2019–25.
- ⁴³ Boersma E, Maas AC, Deckers JW, et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet.* 1996;348:771–5. 2007;100:1227–32. 92. Milavetz JJ, Giebel DW, Christian TF, et al. Time to therapy and salvage in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:1246–51.

-
- ⁴⁴ Newby LK, Rutsch WR, Califf RM, et al; GUSTO-1 Investigators. Time from symptom onset to treatment and outcomes after thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:1646–55.
- ⁴⁵ Schömig A, Mehilli J, Antoniucci D, et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;293:2865–72.
- ⁴⁶ Gierlotka M, Gasior M, Wilczek K, et al. Reperfusion by primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction within 12 to 24 hours of the onset of symptoms (from a prospective national observational study [PL-ACS]). *Am J Cardiol.* 2011;107:501–8.
- ⁴⁷ Barrabés JA, Figueras J, Moure C, et al. Prognostic value of lead aVR in patients with a first non-ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Circulation.* 2003;108:814–9.
- ⁴⁸ Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, 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.
- ⁴⁹ The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1997;336:1621–8. Erratum in: *N Engl J Med.* 1997;337:287.
- ⁵⁰ Grzybowski M, Clements EA, Parsons L, et al. Mortality benefit of immediate revascularization of acute ST-segment elevation myocardial infarction in patients with contraindications to thrombolytic therapy: a propensity analysis. *JAMA.* 2003;290:1891–8.
- ⁵¹ Zahn R, Schuster S, Schiele R, et al; Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) Study Group. Comparison of primary angioplasty with conservative therapy in patients with acute myocardial infarction and contraindications for thrombolytic therapy. *Catheter Cardiovasc Interv.* 1999;46:127–33.
- ⁵² Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al; for the SHOCK Investigators. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 1999;341:625–34.
- ⁵³ Wu AH, Parsons L, Every NR, et al. Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2). *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1389–94.
- ⁵⁴ Hannan EL, Samadashvili Z, Walford G, et al. Culprit vessel percutaneous coronary intervention versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel disease. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2010;3:22–31.

-
- ⁵⁵ Toma M, Buller CE, Westerhout CM, et al. Non-culprit coronary artery percutaneous coronary intervention during acute ST-segment elevation myocardial infarction: insights from the APEX-AMI trial. *Eur Heart J*. 2010;31:1701–7.
- ⁵⁶ Vlaar PJ, Mahmoud KD, Holmes DR Jr, et al. Culprit vessel only versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for multivessel disease in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: a pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:692–703.
- ⁵⁷ Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2008;358: 557–67.
- ⁵⁸ Bavry AA, Kumbhani DJ, Bhatt DL. Role of adjunctive thrombectomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction: a comprehensive meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2008; 29:2989–3001.
- ⁵⁹ Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, et al. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;116:253– 62.
- ⁶⁰ Kałuza GL, Joseph J, Lee JR, et al. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35: 1288–94.
- ⁶¹ Nasser M, Kapeliovich M, Markiewicz W. Late thrombosis of sirolimuseluting stents following noncardiac surgery. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005;65:516–9.
- ⁶² Jolly SS, Pogue J, Haladyn K, et al. Effects of aspirin dose on ischaemic events and bleeding after percutaneous coronary intervention: insights from the PCI-CURE study. *Eur Heart J*. 2009;30:900–7.
- ⁶³ Mehta SR, Bassand J-P, Chrolavicius S, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010;363:930–42. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010;363:1585.
- ⁶⁴ Patti G, Ba'rczi G, Orlic D, et al. Outcome comparison of 600- and 300-mg loading doses of clopidogrel in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ARMYDA-6 MI (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Myocardial Infarction) randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1592–9.
- ⁶⁵ Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:723–31.
- ⁶⁶ Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, et al; for the ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;98:734–41.

-
- ⁶⁷ Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;346:957– 66.
- ⁶⁸ Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001;344:1895–903.
- ⁶⁹ Valgimigli M, Campo G, Percoco G, et al. Comparison of angioplasty with infusion of tirofiban or abciximab and with implantation of sirolimus-eluting or uncoated stents for acute myocardial infarction: the MULTISTRATEGY randomized trial. *JAMA*. 2008;299:1788 – 99.
- ⁷⁰ Akerblom A, James SK, Koutouzis M, et al. Eptifibatide is noninferior to abciximab in primary percutaneous coronary intervention: results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:470 –5.
- ⁷¹ Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2011;124:544 –54.
- ⁷² Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006;295: 1519–30.
- ⁷³ ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988;2:349–60.
- ⁷⁴ Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1607–21.
- ⁷⁵ Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;354:1477– 88.
- ⁷⁶ Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet*. 2001;358:605–13.
- ⁷⁷ de Bono DP, Simoons ML, Tijssen J, et al. Effect of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size, and bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a randomised double blind European Cooperative Study Group trial. *Br Heart J*. 1992;67:122– 8.
- ⁷⁸ Thompson PL, Aylward PE, Federman J, et al; for the National Heart Foundation of Australia Coronary Thrombolysis Group. A randomized comparison of intravenous heparin with oral aspirin and dipyridamole 24 hours after recombinant tissue-type plasminogen activator for acute myocardial infarction. *Circulation*. 1991;83:1534–42.

-
- ⁷⁹ Peters RJG, Joyner C, Bassand J-P, et al. The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a subgroup analysis of the OASIS-6 trial. *Eur Heart J*. 2008;29:324–31.
- ⁸⁰ White H. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet*. 2001;358:1855–63.
- ⁸¹ Prager NA, Torr-Brown SR, Sobel BE, Abendschein DR. Maintenance of patency after thrombolysis in stenotic coronary arteries requires combined inhibition of thrombin and platelets. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:296.
- ⁸² Van de Werf FJ, Topol EJ, Sobel BE: The impact of fibrinolytic therapy for ST-segment-elevation acute myocardial infarction. *J Thromb Haemost* 2009; 7:14.
- ⁸³ Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999; 318:1730–7.
- ⁸⁴ Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1622–32.
- ⁸⁵ Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al; the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med*. 1992;327: 669–77.
- ⁸⁶ Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893–906. Erratum in: *N Engl J Med*. 2004;350:203.
- ⁸⁷ Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309–21. Erratum in: *N Engl J Med*. 2003;348:2271.
- ⁸⁸ Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet*. 1994;343:1115–22.
- ⁸⁹ ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1995;345: 669–85.
- ⁹⁰ Adamopoulos C, Ahmed A, Fay R, et al. Timing of eplerenone initiation and outcomes in patients with heart failure after acute myocardial infarction complicated by left ventricular systolic dysfunction: insights from the EPHEsus trial. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:1099–105.

-
- ⁹¹ Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:438–45.
- ⁹² Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376: 1670–81.
- ⁹³ Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *BMJ*. 1989; 299:1187–92.
- ⁹⁴ Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine: dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation*. 1995;92: 1326–31.
- ⁹⁵ McNulty PH, King N, Scott S, et al. Effects of supplemental oxygen administration on coronary blood flow in patients undergoing cardiac catheterization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288:H1057–62.
- ⁹⁶ Gibson CM, Pride YB, Aylward PE, et al. Association of non-steroidal anti-inflammatory drugs with outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with fibrinolytic therapy: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2009;27:11–7.
- ⁹⁷ Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2006;113:2906 –13.
- ⁹⁸ Rao SV, O’Grady K, Pieper KS, et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96:1200–6.
- ⁹⁹ Spencer FA, Moscucci M, Granger CB, et al. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? *Circulation*. 2007;116:2793– 801.
- ¹⁰⁰ Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA*. 2004;292:1555– 62.
- ¹⁰¹ Aronson D, Dann EJ, Bonstein L, et al. Impact of red blood cell transfusion on clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2008;102:115–9.
- ¹⁰² Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55:2556–66.
- ¹⁰³ Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:257S–98S.

-
- ¹⁰⁴ Mathews R, Peterson ED, Chen AY, et al. In-hospital major bleeding during ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction care: derivation and validation of a model from the ACTION Registry-GWTG. *Am J Cardiol*. 2011;107:1136–43.
- ¹⁰⁵ Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2008;358:2127–37.
- ¹⁰⁶ Claassen DO, Kazemi N, Zubkov AY, et al. Restarting anticoagulation therapy after warfarin-associated intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol*. 2008;65:1313–8.
- ¹⁰⁷ Nikolsky E, Mehran R, Dangas G, et al. Development and validation of a prognostic risk score for major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention via the femoral approach. *Eur Heart J*. 2007;28:1936–45.
- ¹⁰⁸ Rao SV, Ou F-S, Wang TY, et al. Trends in the prevalence and outcomes of radial and femoral approaches to percutaneous coronary intervention: a report from the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2008;1:379–86.
- ¹⁰⁹ Agostoni P, Biondi-Zoccai GGL, de Benedictis ML, et al. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures: systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:349–56.
- ¹¹⁰ 72. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, et al: Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133:141S.
- ¹¹¹ Danielsson A, Raub E, Lindahl U, Björk I. Role of ternary complexes, in which heparin binds both antithrombin and proteinase, in the acceleration of the reactions between antithrombin and thrombin or factor Xa. *J Biol Chem* 1986; 261:15467.
- ¹¹² Chuang YJ, Swanson R. et al. (2001). "Heparin enhances the specificity of antithrombin for thrombin and factor Xa independent of the reactive center loop sequence. Evidence for an exosite determinant of factor Xa specificity in heparin-activated antithrombin". *J. Biol. Chem*. 276 (18): 14961–14971.
- ¹¹³ Bjork I, Lindahl U. (1982). "Mechanism of the anticoagulant action of heparin". *Mol. Cell. Biochem*.
- ¹¹⁴ Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN: Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133:257S.
- ¹¹⁵ Matsuo T, Tomaru T, Kario K, et al. Incidence of heparin-PF4 complex antibody formation and heparin-induced thrombocytopenia in acute coronary syndrome. *Thromb Res*. 2005;115:475–81.
- ¹¹⁶ Ohman EM, Granger CB, Rice L, et al. Identification, diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis: a registry of prolonged heparin use and

thrombocytopenia among hospitalized patients with and without cardiovascular disease: the Complication After Thrombocytopenia Caused by Heparin (CATCH) Registry Steering Committee. *J Thromb Thrombolysis*. 2005;19:11–9.

¹¹⁷ Crespo EM, Oliveira GBF, Honeycutt EF, et al. Evaluation and management of thrombocytopenia and suspected heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized patients: the Complications After Thrombocytopenia Caused by Heparin (CATCH) Registry. *Am Heart J*. 2009;157:651–7.

¹¹⁸ 76. Shantsila E, Lip GY, Chong BH: Heparin-induced thrombocytopenia. A contemporary clinical approach to diagnosis and management. *Chest* 2009; 135:1651.

¹¹⁹ 77. Greinacher A: Heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2009; 7(Suppl 1):9.

¹²⁰ 78. Warkentin TE, Linkins LA: Immunoassays are not created equal. *J Thromb Haemost* 2009; 7:1256.

¹²¹ 79. Hirsh J, Heddle N, Kelton JG: Treatment of heparin-induced thrombocytopenia: A critical review. *Arch Intern Med* 2004; 164:361.

¹²² 7. Reilly R F. The pathophysiology of immune-mediated heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Dial* 2003. 1654–60.60.

¹²³ [Guideline] Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. Sep 2004;126(3 suppl):311S-337S.

¹²⁴ Carter NJ, McCormack PL, Plosker GL: Enoxaparin: A review of its use in ST-segment elevation myocardial infarction. *Drugs* 2008; 68:691.

¹²⁵ Singh S, Bahekar A, Molnar J, et al: Adjunctive low molecular weight heparin during fibrinolytic therapy in acute ST-segment elevation myocardial infarction: A meta-analysis of randomized control trials. *Clin Cardiol* 2009; 32:358.

¹²⁶ Scirica BM, Morrow DA, Sadowski Z, et al: A strategy of using enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy reduces death and recurrent myocardial infarction in patients who achieve early ST-segment resolution after fibrinolytic therapy: The ExTRACT-TIMI 25 ECG study. *Eur Heart J* 2007; 28:2070.

¹²⁷ Warkentin TE, Linkins LA: Immunoassays are not created equal. *J Thromb Haemost* 2009; 7:1256.

¹²⁸ 81. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW: Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004; 140:175.

-
- ¹²⁹ Nicolaides AN. et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (ICS). Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol.* 2006;25:101-61.
- ¹³⁰ Califf RM. Fondaparinux in ST-segment elevation myocardial infarction: the drug, the strategy, the environment, or all of the above? *JAMA* 2006; 295:1579.
- ¹³¹ Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet.* 2003;361:13-20.
- ¹³² Collins R, Peto R, Baigent C, Sleight P. Aspirin, heparin and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1997;336:847-860.
- ¹³³ Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data. *Lancet.* 2002;359:294-302.
- ¹³⁴ Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet.* 2001;358:605-613.
- ¹³⁵ Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary Syndromes : The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes OASIS-5 .*N Engl J Med* 2006;354:1464-76.
- ¹³⁶ Effects of Fondaparinux on Mortality and Reinfarction in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction - The OASIS-6 Randomized Trial. *JAMA*, April 5, 2006—Vol 295, No. 13.
- ¹³⁷ Effects of fondaparinux in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction not receiving reperfusion treatment. *European Heart Journal* (2008) 29, 315–323.
- ¹³⁸ Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:2205.
- ¹³⁹ Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation (Management of) ESC Clinical Practice Guidelines. *European Heart Journal* (2008) 29, 2909–2945.
- ¹⁴⁰ Peters RJ, Joyner C, Bassand JP, et al. The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a subgroup analysis of the OASIS-6 trial. *Eur Heart J* 2008; 29:324.
- ¹⁴¹ Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of

Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004; 110:e82.

¹⁴² OASIS-5 *N Engl J Med* 2006;354:1464-76.

¹⁴³ The OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006; 295:1519.