الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

شدة الحادث الوعائي الدماغي بوجود الرجفان الأذيني

Stroke severity in patient with atrial fibrillation

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في قسم الأمراض الباطنة

برئاسة الأستاذ الدكتور:

رائد أبو حرب

بإشراف الأستاذ الدكتور:

غسان حمزة

إعداد طالب الدراسات العليا:

إبراهيم مشلح

المحتويات

الدراسة النظرية :

- النشبات الدماغية
- الآلية الإمراضية للنشبة
- عوامل الخطر للنشبات

الصمات الدماغية :

- الفيزيولوجيا المرضية
- التظاهرات السريرية
- خطورة الصمات القلبية
- عوامل الخطر للصمات القلبية

الرجفان الأذيني :

- الفيزيولوجيا المرضية
- أنواع الرجفان الأذيني
- حوادث الانصمام بوجود الرجفان الأذيني

المخاطر السريرية للنشبات والصمات الجهازية بوجود الرجفان الأذيني :

- تقييم الخطورة اعتماداً على مشعر CHA2DS2-VASc
- العلاج المضاد للخثار اعتماداً على CHA2DS2-VASc
- قلب النظم وضبط الاستجابة
- اغلاق لسينة الأذينة اليسرى أو استئصالها

التقييم السريري لخطورة النزف.

مشعرات لتقييم شدة النشبات الإقفارية :

- National Institutes of Health (NIH) Stroke Scale .
- Barthel index.

خطر النكس وتكرر الصمات .

النشبات الدماغية

إن النشبات الاحتشائية من المشاكل الطبية الهامة وتعتبر السبب الأول للإعاقة والثالث للوفيات بعد أمراض القلب والسرطان في البلدان المتطورة , وتقدر نسبة الحدوث السنوية للنشبات الجديدة هي 2 لكل 1000 شخص [5].

يعاني 800000 شخصاً من النشبات سنوياً في الولايات المتحدة الأمريكية , وتبلغ كلفة الرعاية الصحية المتعلقة بالنشبات حوالي 72 بيليون دولار سنوياً [1] . ستبلغ كلفة الرعاية الطبية لمرضى النشبات أرقاماً مذهلة بين عام 2012 وعام 2030 , و تتراوح أعمار معظم هؤلاء المرضى بين ال 65-79 سنة [2] .

على الرغم من أن النشبة تصيب عادة المسنين إلا أن ثلث مرضى النشبات بعمر أصغر من 65 سنة [9] , إن خطر النشبة يزداد بتقدم العمر خاصة عند المرضى فوق 65 سنة حيث مايقارب 75% من النشبات تحدث في هذه الفئة العمرية .

ومن هنا تتضح أهمية دراسة النشبات والوقاية منها وبحث التدابير الكفيلة بالحد منها خاصة في البلدان النامية التي ليس لديها الكثير من الموارد الاقتصادية لتنفقها على القطاع الصحي ,إن الوقاية من النشبات بتدبير عوامل الخطورة كالرجفان الأذيني الذي يعد عامل خطر قوي للنشبات من منشأ صمي قلبي , خاصة ان معدل انتشار الرجفان الأذيني سيزداد إلى 12 مليون في عام 2050 [3-4].

الآلية الإمراضية للنشبة :

1- التصلب العصيدي وانسداد الأوعية سواء بالتصلب العصيدي أو غيره .
2- الصمات من منشأ قلبي أو من الأوعية خارج وداخل القحف
3- عدم كفاية الجريان الدموي الدماغي

النشبة :

عبارة عن أذية عصبية حادة تتظاهر باحتشاء أو نزف دماغي , 80% من النشبات تنجم عن احتشاء دماغي بنقص التروية و 20% بسبب نزف دماغي [5] .

الخلية العصبية خلية نبيلة غير قابلة للاصلاح حيث يتشكل في مكان الاحتشاء ندبة ليفية دبقية لذلك فإن العلاج الأمثل للنشبات هو الوقاية .

يهدف علاج النشبات إلى التقليل من الاختلاطات الطبية وإلى منع نكس النشبة وإلى انقاص الوذمة المتشكلة .

هناك مجموعة من عوامل الخطر تشمل :

1. ارتفاع التوتر الشرياني
2. ارتفاع شحوم الدم
3. التدخين
4. السكري
5. الرجفان الأذيني

عادة تقسم النشبات الدماغية بنقص التروية إلى مجموعتين رئيسيتين : خثارية أو بسبب صمة , ومن الملاحظ أن الصمات تصيب الدوران الأمامي والمتوسط ومن النادر أن تصيب الدوران الخلفي في حين أن التصلب العصيدي يصيب الشريان القاعدي والشرايين الفقرية بتواتر اكبر بكثير من الشرايين السباتية[6] .

لايمكن التمييز بين النشبات الاحتشائية والنزفية اعتماداً على الأعراض السريرية حيث يفيد التصوير الطبقي المحوري والرنين المغناطيسي في ذلك .

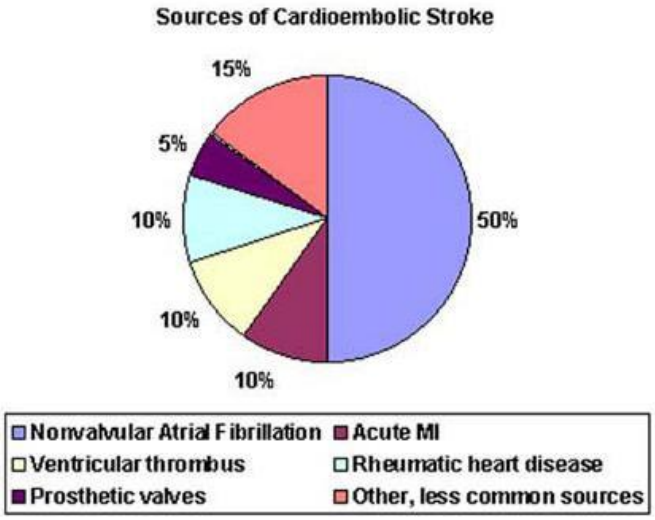
إن احتشاءات الأوعية الكبيرة قد تكون بسبب خثار داخل الأوعية أو ناجمة عن صمة قلبية , في حين أن الصمات القلبية المنشأ تعتبر مصدر مهم للنشبات المتكررة , حيث أنها تشكل 20% من النشبات الحادة وتسبب أعلى نسبة وفيات خلال شهر من النشبة [7] .

إن النشبات الصمية القلبية يمكن أن تكون معزولة أو متعددة إذ تنتشر النشبات الاقفارية في نصفي الكرة المخية .

إن احتشاءات الأوعية الصغيرة أو الفجوية ناجمة عن انسداد شرايين صغيرة كالشرايين الثاقبة العميقة بسبب آلية إمراضية تصيب هذه الأوعية .

الصمات الدماغية :

تعتبرالصمات الدماغية السبب الأكثر شيوعاً للنشبة بنقص التروية , ويعتبر القلب المصدر الاشيع للصمات . وهناك صمات تنشأ من شريان لتسد شريان آخر سببها آفات عصيدية خثارية في مستوى الشريان السباتي أو الفقري القاعدي , وفي بعض الحالات في مستوى الأبهر الصاعد .و يعد الانصمام القلبي مسؤولاً عن 20% من كل النشبات الإقفارية وإن تطور تقنيات تشخيصية جديدة (الإيكو عبر المري , مرنان العضلة القلبية) سمحت للسريريين بتحديد مصدر الصمات واكتشاف الأسباب الأخرى المحتملة للنشبات الصمية القلبية .



تعزى النشبة الناجمة عن داء قلبي مبدئياً إلى خثرة متشكلة على جدار الأذينة أو البطين الأيسر أو على صمامات القلب اليسرى , يمكن لهذه الخثرات أن تنفك وتؤدي إلى صمات الى الدوران الشرياني مسببة نشبة عابرة أو قد يدوم الانسداد الشرياني فترة أطول مسبباً نشبة كاملة , وتميل النشبات الصمية لأن تكون فجائية البدء ,مع حدوث العجز العصبي الأعظمي حالاً . تنحشر الصمات القادمة من القلب غالباً في ال MCA أو في الشريان المخي الخلفي PCA أو أحد فروعهما مؤدية إلى احتشاءات ضخمة تشمل المادة الرمادية العميقة والبيضاء على حد سواء وبعض أجزاء السطح القشري والمادة البيضاء المستبطنة له.

إن الأسباب الأكثر أهمية للنشبة الصمية القلبية في معظم أنحاء العالم هي الرجفان الأذيني غير الرثوي المسمى غالباً غير الدسامي ولكن هناك أسباب أخرى كاحتشاء العضلة القلبية وخثرات البطين و الصمامات الصنعية والداء القلبي الرثوي واعتلال العضلة القلبية الإقفاري والأورام القلبية .

خطر النشبة	الأسباب
	اللانظميات
2–18%سنويا	AF
3.5%, 5–10% with AF	متلازمة العقدة الجيبية المريضة
	اعتلال العضلة القلبية
1–2% in 3 months (AMI+AF 2–6%)	احتشاء حاد بدون رجفان أذيني
2–4% سنويا	LVEF 35–45% without AF
1.6%سنويا	LVEF <35% without AF
2–18%سنويا	LVEF dysfunction with AF
15%خلال 3 اشهر	خثرة بطين أيسر
	الآفات الصمامية
Variable	تضيق أبهري
Variable	قصور أبهري
Variable	دسام أبهري حيوي
≥12%سنويا	دسام أبهري صنعي
5%سنويا	دسام تاجي رثوي
>5%سنويا	تاجي رثوي مع رجفان أذيني
1%	انسدال دسام تاجي
Variable	التهاب شغاف

قد يكون احتشاء العضلة القلبية الحديث مصدراً للصمات خاصة إذا كان عابراً للجدار وشاملاً للجدار البطيني الأمامي القمي , وقد أظهر التمييع الوقائي عقب الاحتشاء الحاد فائدته في إنقاص خطر النشبة , ولايعد الانسدال التاجي عادة مصدراً للصمات مالم يكن التدلي شديداً .

ولتأكيد أهمية الرجفان الأذيني غير الصمامي لوحظ في مرضى النشبات غير المفسرة بعد المراقبة بالهولتر حتى 7 أيام وفي تجربة أخرى ل 48 ساعة كشف نوب من الرجفان الأذيني الانتيابي (12.5%بالمقارنة مع 4-6%) [10-11] .

ولهذا السبب لابد من أن ندرس الرجفان الأذيني لما له من أهمية كبيرة كمصدر مطلق للصمات القلبية .

الرجفان الأذيني :

يعد الرجفان الأذيني أهم سبب للصمات القلبية المنشأ (45%) و يزداد معدل حدوثه مع التقدم بالعمر [33-35],حيث يعد من المشكلات الكبيرة التي تصيب المسنين غالباً حيث يصيب 10% منهم بعمر ال 80 سنة وغالباً مايترافق مع ارتفاع التوتر الشرياني والأمراض القلبية الوعائية وخطر تطور الرجفان الأذيني عند هؤلاء الناس يقارب 25% [14-15-16].

حوالي 2.3 إلى 3.2 مليون مصابين بالرجفان الأذيني في الولايات المتحدة الأمريكية وفقا للإحصائيات ويتوقع أن يكون عدد المصابين بالرجفان الأذيني بتاريخ 2050 يصل لحوالي 12 مليون شخص . [12]

تعريفه :

أحد اضطرابات النظم القلبية وينجم عن تشكل وانتقال عشوائي للشارة الناقلة في حجرتي الأذينين في القلب، مما يؤدي إلى انقباضات عشوائية وغير منتظمة لخلايا الأذينتين مؤدياً إلى خلل بالوظيفة الانقباضية للأذينتين، فيظهر ذلك على جدار الأذينتين اللتان «ترتجفان» بدلاً من أن تنقبضا معاً بشكل منتظم، ويكون انقباض البطينين غير منتظم،و تكون سرعة البطين في هذه الحالة معتمدة على سرعة النقل للعقدة الأذينية البطينية ، في بعض الحالات الخاصة قد تصل سرعة البطين إلى 180 / دقيقة ، كما أنه في بعض الحالات يكون نقل العقدة بطيئاً مما يؤدي إلى تباطؤ القلب، وكلتا الحالتين يجمعهما عدم انتظام في الانقباض لعضلة القلب، وبالتالي عدم انتظام النبض والخطر من هذه الحالة في تسارع القلب الشديد أو تباطؤه ، وفي تكون خثرات دموية في الأذينة اليسرى والتي قد تكون السبب في النشبة الحادة .

قد يكون الرجفان الأذيني عرضاً لمرض آخر، ومن الأسباب التي يمكن أن تؤدي للرجفان الأذيني: ارتفاع التوتر الشرياني ، والداء القلبي الإكليلي، وفرط الدرق، والإسراف في تناول المشروبات الكحولية، والتهاب عضلة القلب، وعقب عمليات القلب، وفي الغالب يكون الرجفان بشكل مؤقت، لذا عندما يتم تشخيص الرجفان الأذيني، من المفيد أخذ هذه الأسباب بعين الاعتبار، إذ إن علاجها قد يُنهي الرجفان الأذيني، أو قد يكون الرجفان الأذيني الدليل لاكتشافها.

أنواع الرجفان الأذيني :

- الرجفان الأذيني الانتيابي : ويستمر مدة ثلاث أيام أو أقل وإن 50% من هذه النوب لاتتجاوز 24 ساعة إلا أن البعض يعتبر ان مدته قد تصل ل 7 أيام كحد أقصى .
- الرجفان الأذيني المستمر : وهو الرجفان الأذيني الذي تتجاوز مدته ال 7 أيام ويتطلب قلب نظم دوائي أو كهربائي وتكون محولات قلب النظم فيه ناجحة ويستمر لأقل من شهر .
- الرجفان الأذيني الدائم : ويمتد لأكثر من سنة ويكون معند على محاولات استعادة النظم الجيبي .

يعد الرجفان الأذيني غير الرثوي السبب الأشيع للنشبات الصمية القلبية والسبب هو تشكل خثرة في الأذينة المرتجفة أو لسينة الأذينة اليسرى مع انصمام لاحق يؤهب لحدوث صمات جهازية ,90% من الصمات تكون دماغية وتؤدي لنشبة كبيرة في 50 % من الحالات .

أهم اختلاطات الرجفان الأذيني هي الصمات الشريانية وخاصة الصمات التي تؤدي إلى نشبات إقفارية في حين أن الصمات المحيطية تصل نسبتها لحوالي 7% من الصمات عموماً [16-18] .

ذكرت دراسة فرامنغهام أن نسبة مرضى الرجفان الأذيني مع نشبات حادة أو نشبات عابرة والتي تتراوح أعمارهم بين (50-89سنة) كانت 14.5% وكان 25% منهم بعمر فوق ال 75سنة وكان مرضى النشبات مع رجفان أذيني بعمر أكبر من مرضى النشبات بدون رجفان أذيني [2-3] . وقد لوحظ أن نسبة النشبات في دراسة استرالية وفقاً للفئات العمرية مشابها جداً لدراسة النشبات في كوبنهاغن [19] , ومن الملاحظ ازدياد خطر الإصابة بالسكتة الدماغية مع رجفان أذيني بشكل

ملحوظ مع التقدم بالعمر , ففي الفئة العمرية (50-59)سنة يبلغ الخطر 1.5٪، بين 60 و 69 سنة 2.8٪، بين 70 و 79 سنة 9.9٪ وبين 80 و 89 سنة 23.5٪ [22] .

حوالي ثلث النشبات التي تعزى للرجفان الاذيني تحدث خلال 6 أشهر الأولى من بداية الرجفان الأذيني بالإضافة لذلك فهناك احتمال عال لتكرر النكس خلال الفترة القصيرة التالية للنشبة الأولى وتصل إلى 20%خلال أسبوعين و 50% خلال 6 أشهر [5].

إن خطورة الانصمام في الرجفان الأذيني أعلى عندما يكون مرافقاً لآفات الصمام التاجي ,في حال وجود إصابة صمام تاجي بدون رجفان أذيني فإن نسبة النشبات هي حوالي 10% مقارنة مع 33% بوجود الرجفان الأذيني [5].

أظهرت دراسة فرامنغهام زيادة خطر النشبات أربع مرات في المرضى الين لديهم رجفان أذيني مع مرض قلبي بدئي.

أجريت دراستان لتحديد فترة الرجفان الأذيني التي تزيد من خطر النشبات الصمية حيث وجد في الدراسة الأولى 5.5 ساعة [23] , ودراسة أخرى وجدت 24 ساعة [24] , لذلك مرضى الرجفان الأذيني النوبي يجب أن يقيموا لخطر النشبة بشكل مشابه للمرضى الذين لديهم رجفان أذيني دائم أو مستمر [25] .

تظهر التجارب السريرية أن خطر الصمات متساو في المرضى الذين لديهم رجفان أذيني مستمر أو نوبي أو دائم [19-26] ,خاصة في حال وجود عوامل خطر سريرية للنشبة [22] , كما أن الصمات يمكن أن تحدث في الرجفان الأذيني الحاد الذي مضى عليه أقل من 72 ساعة [26] .

في دراسة على مرضى عمر الرجفان الأذيني لديهم أقل من 72 ساعة وجد أن 15% منهم لديهم خثرات في الأذينة اليسرى بالإيكو عبر المري [27] وإن 90% من مرضى الرجفان الأذيني النوبي لديهم نوب متكررة من الرجفان الأذيني [27], و 90% من هذه النوب لايمكن كشفها [29],بالإضافة لذلك 17% من هؤلاء المرضى يمكن أن يعانوا من رجفان أذيني غير عرضي لمدة أكثر من 48 ساعة عند مراقبتهم بالهولتر [28] , ويمكن للصمات أن تتشكل خلال هذه الفترات مؤدية إلى حوادث صمية خثارية .وإن تكرر الرجفان الأذيني شائع وغير عرضي في 90% من مرضى الرجفان الأذيني النوبي [23-28-29] .

وقد تبين أن مرضى النشبة مع رجفان أذيني لديهم نتائج عصبية أكثر سوءاً بالمقارنة مع مرضى النشبات دون رجفان أذيني AF [14-17] . كما أن مرضى النشبات مع رجفان أذيني أيضاً لديهم معدل أعلى من المضاعفات الطبية بعد النشبة [18-30]. وفي دراسة أجريت للمقارنة بين مرضى النشبات مع رجفان أذيني ومرضى النشيات بدون رجفان أذيني حيث شملت مرضى موجودين في 57 مركز طبي في استراليا وجد ان الانذار أسوأ عند مرضى النشبات مع رجفان أذيني حيث كانت معدلات الوفيات أعلى في المرضى الذين يعانون من رجفان أذيني بالمقارنة مع المرضى بدون رجفان أذيني 25 ٪ مقابل 14٪ ونسبة الأرجحية 2.14 مع (p = <0.0004).

لوحظ ارتفاع نسبة الاختلاطات الطبية في المرضى الذين يعانون من الرجفان الأذيني والتي يمكن تفسيرها جزئياً بسبب شدة النشبة كما أن هناك ارتباط بين العجز العصبي الكبير وحدوث

المضاعفات في مرضى النشبات [18]. إن العجز العصبي الكبير قد يكون مسؤولاً عن المضاعفات بسبب ضعف الوعي، والسلس البول، والاستنشاق الذي يؤدي لتطور الالتهاب الرئوي ، والتهابات المجاري البولية بسبب القسطرة البولية . بالإضافة إلى ذلك فإن مرضى الرجفان الأذيني لديهم معدل أعلى من الأمراض القلبية الوعائية والتي قد تجعل المرضى عرضة لوذمات الرئة , وقد تبين أن حدوث قصور القلب له نتائج سلبية بشكل خاص على وفيات السكتة الدماغية [30] ,ولوحظ أن حدوث وذمة الرئة كان أكثر تواتراً في مرضى الرجفان الأذيني .

في تجربة تشمل 2000 مريضا يعانون من نشبة [31] تم تصنيف مجموعة452 (22.6٪) لديهم نشبة مع رجفان أذيني وكانت النشبات من منشأ صمي قلبي عند هؤلاء المرضى تشكل 76.6٪ من الحالات، والنشبات من منشأ صمي خثاري تشكل 16.5 ٪ .

عندما تمت مقارنة مرضى النشبات الصمية القلبية عند مرضى مع وبدون رجفان أذيني لوحظ أن الاحتشاءات في مستوى المحفظة الداخلية كانت أكثر تواتراً عند مرضى النشبات الصمية القلبية بدون رجفان أذيني , وكانت النشبات عند مرضى الرجفان الأذيني غالبا على حساب ال MCA أو الشريان المخي الخلفي PCA أو أحد فروعهما مؤدية إلى احتشاءات ضخمة تشمل المادة الرمادية العميقة والبيضاء على حد سواء وبعض أجزاء السطح القشري والمادة البيضاء المستبطنة له, وكان معدل الوفيات داخل المشفى 31.6٪ عند مرضى الرجفان الأذيني و 14.8٪ في أولئك الذين لا يعانون من الرجفان الأذيني [31] .

وقد لوحظ الرجفان الأذيني أيضاً في بعض النشبات الناجمة عن التصلب العصيدي ولم يكن المسبب هنا الصمات القلبية ولكن وجود الرجفان الأذيني في مثل هذه النشبات قد يكون من الدلائل التي تشير إلى التصلب العصيدي [32]. في هذا الصدد، ليست جميع النشبات عند مرضى الرجفان الأذيني ذات منشأ صمي قلبي [25]. في دراسة تم تشخيص الرجفان الأذيني في 16.5٪ من المرضى الذين لديهم انسداد خثاري أو تضيق شرياني أكثر من 70٪ والذي من المفترض أن يكون مسؤولاً عن النشبات عند هؤلاء المرضى [31], في هذه الحالات كانت الموجودات (السريرية و بصدى القلب) المتعلقة بالصمات القلبية كقصور القلب الاحتقاني أو زيادة حجم الأذينة اليسرى أو خلل البطين الأيسر غائبة [33-34] .

في دراسة ل (Bogousslavsky et al)[25] أظهرت أن 76٪ من المرضى الذين يعانون من نشبات في منطقة الأوعية الدموية السباتية مع رجفان أذيني، كانت الآلية الفيزيولوجية المرضية المفترضة للنشبات عندهم هي الصمات القلبية حيث لم يلاحظ عندهم مرض وعائي مهم ، في 11٪ من الحالات كانت الآلية المفترضة هي تصلب الشرايين بسبب تضيق الشرايين الشديد ، وفي ال 13٪ من الحالات المتبقية يمكن تفسير النشبات عندهم بانسداد الشرايين الثاقبة الصغيرة المرتبطة مع ارتفاع التوتر الشرياني .

وفقاً لذلك من المهم إجراء تشخيص مبكر و دقيق لنوع النشبة في مرضى النشبات والرجفان الأذيني ، على الرغم من أن التشخيص التفريقي بين النشبات الصمية القلبية والنشبات الصمية الخثارية عند مرضى الرجفان الأذيني قد يكون من الصعب في بداية العجزالعصبي , في بعض التصنيفات للأنواع الفرعية للنشبات الدماغية لا يتم التمييز بين هؤلاء المرضى في المجموعة الفرعية عند وجود اثنين من المسببات المحتملة [35].

إن النشبات عند مرضى الرجفان الأذيني مرتبطة مع أعلى معدل وفيات في المستشفى خلال المرحلة الحادة من النشبة [41-55] . في تجربة وبالاتفاق مع السلسلة السريرية من كابلان وآخرون [34] كان معدل الوفيات داخل المشفى من النشبات الصمية القلبية 27.3٪ مقارنة مع 0.8٪ للاحتشاءات الفجوية و 21.7٪ للنشبات من منشأ سباتي مع قيمة (P <0.01) وترتبط النشبات الصمية القلبية أيضا مع عجز وظيفي كبير عند الخروج من المشفى، والتي قد تكون بسبب كبر حجم الآفات الناتجة عن هذه النشبات بالتصوير بالطبقي المحوري [22-36] .

وفي دراسة حديثة أجريت على 231مريض يعانون من نشبات صمية قلبية المنشأ كان معدل الوفيات في المشفى 27.3٪، وكانت أسباب الوفاة على النحو التالي:

- غير العصبية في 54٪ (ن = 34)، بما في ذلك الالتهاب الرئوي في 9، أمراض القلب في 7، الصمات الرئوية في 7، الإنتان في 5، الموت المفاجئ في 4، وغيرها من الأسباب في 2.
- العصبية في 39.5٪ (ن = 25)، بما في ذلك فتق الدماغ في 17، وتكرار النشبة في 6، والنزيف الدماغي في 2؛ واسباب غير معروفة في 6.5٪ (ن =4) .

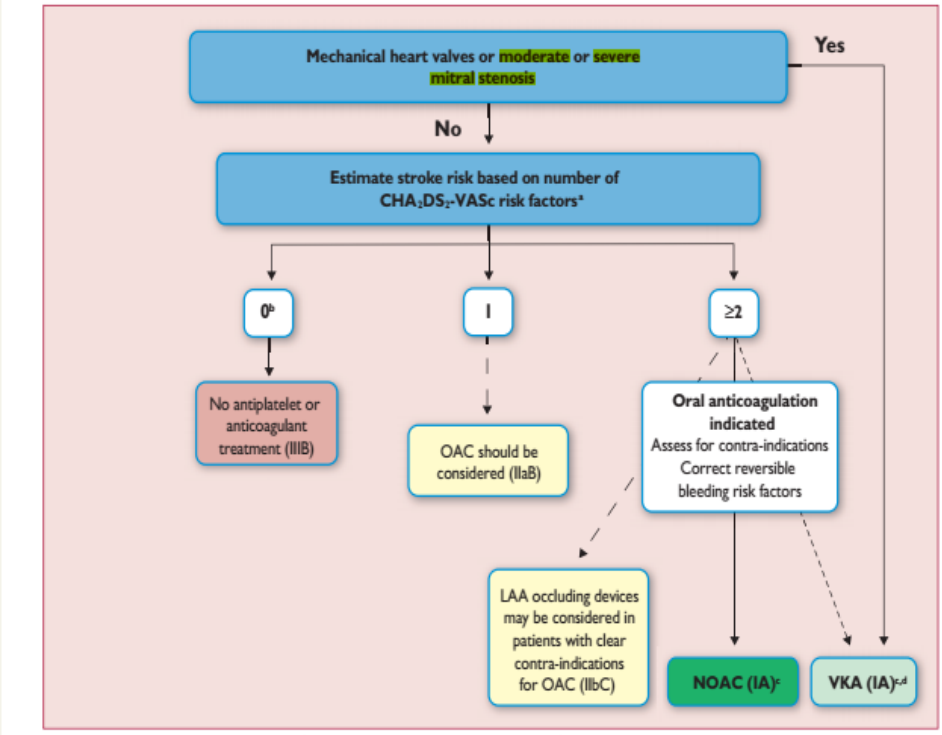
إن زيادة العمر يشكل عامل خطر مستقل يؤثر على معدل الوفيات بعد النشبة الحادة [37] .وقد اعتبر أن العمر المتقدم لمرضى النشبة مع الرجفان الأذيني هو عامل رئيسي يساهم في سوء الإنذار [17- 19] , لذلك كان لابد من تقييم خطر النشبة بمجرد تشخيص الرجفان الأذيني .

المخاطر السريرية للنشبات والصمات الجهازية :

يوصي بتقدير خطر النشبة الدماغية في مرضى الرجفان الأذيني استنادا إلى حرز الخطورة CHA2DS2-VASc ، المرضى بدون عوامل خطر سريرية للنشبات الدماغية لا يحتاجون للعلاج بالمميعات ، في حين أن المرضى الذين يعانون من عوامل خطر للنشبات الدماغية (أي حرز الخطورة CHA2DS2-VASc من 1 أو أكثر للرجال، و 2 أو أكثر للنساء) يستفيدون من المميعات الفموية[86-87- 89-88] .

عوامل خطر أخرى للنشبات تشمل عدم استقرار ال INR وقيمة ال INR أقل من الهدف العلاجي , نزيف سابق أو فقر الدم , الكحول الزائد ,القصور الكلوي المزمن ,ارتفاع مستويات التروبونين عالي الحساسية , ارتفاع مستويات الببتيد الأذيني الطارح للصوديوم (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide).

مخطط يوضح العلاج اعتماداً على تقييم الخطورة اعتماداً على مشعر حرز الخطورة CHA2DS2-VAS [90-91] :



AF = atrial fibrillation; LAA = left atrial appendage; NOAC = non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; OAC = oral anticoagulation; VKA = vitamin K antagonist.
[a]Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years (2 points), Diabetes, prior Stroke/TIA/embolus (2 points), Vascular disease, age 65–74 years, female Sex.
[b]Includes women without other stroke risk factors.
[c]IIaB for women with only one additional stroke risk factor.
[d]IB for patients with mechanical heart valves or mitral stenosis.

Figure 8 Stroke prevention in atrial fibrillation.

جدول يبين حرز الخطورة **CHA2DS2-VASc**:

CHA2DS2-VASc risk factors	points
Congestive heart failure Signs/symptoms of heart failure or objective evidence of reduced left-ventricular ejection fraction	1
Hypertension Resting blood pressure >140/90 mmHg on at least two occasions or current antihypertensive treatment	1
Age 75 years or older	2
Diabetes mellitus Fasting glucose >125 mg/dL (7 mmol/L) or treatment with oral hypoglycaemic agent and/or insulin	1
Previous stroke, transient ischaemic attack, or thromboembolism	2
Vascular disease Previous myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque	1
Age 65–74 years	1
Sex category (female)	1

ويجب الانتباه إلى أن الجنس لوحده لايزيد من خطر النشبات إلا بوجود عوامل الخطر الأخرى [92-93] .

حرز الخطورة والمعدل السنوي للنشبات : [94-95-96-97]

CHADS2-VASC score	Adjusted stroke risk %
0	0
1	1.3
2	2.2
3	3.2
4	4.0
5	6.7
6	9.8
7	9.6
8	6.7
9	15.2

التوصيات العلاجية اعتماداً على حرز الخطورة :

CHADS2-VASC score	Recommendation
0	لاعلاج
1	اسبرين أو وارفارين
≥2	وارفارين

في تجربة (Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation BAATAF) : لوحظ انخفاض نسبة النشبات بنسبة 86٪ في مجموعة الوارفارين مع ضبط ال INR بين ال (1.5و 2.7) مقارنة مع مجموعة الشاهد مع انخفاض الخطر المطلق بنسبة 2.6٪ سنوياً و لم يكن هناك فائدة ملحوظة مع الأسبرين عند مرضى الرجفان الأذيني [97-98] .
في تجربة European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) لم يلاحظ أي تأثير علاجي عندما كان ال INR أقل من 2 وكان معدل الصمات الخثارية أقل عندما كان ال INR بين ال (2-3.5) ومعظم النزوف حدثت عندما كان ال INR أكبر من 5, لذلك كان ال INRالهدف بين ال (2-3) [99] وعلى غرار نتائج(SPAF) لم يكن الوارفارين بجرعة ثابتة مع INR هدف (1.3- 1.5) مع الأسبرين 325مغ يومياً فعالاً مثل الوارفارين مع (INRعلاجي 2.4). [102]

إن خطر النشبات الإقفارية أو الصمات المحيطية بدون العلاج بالوارفارين 0.5لكل 100شخص سنوياً في المرضى الذين لديهم CHADS score= 0 بالمقارنة مع 6.9% سنوياً للمرضى الذين لديهم CHADS score= 5-6 وكانت معدل النشبات الإقفارية أو الصمات المحيطية في دراسة ATRIA كانت 0.3 % مقابل 6.3% سنويا عند مرضى CHADS score=0 بالمقابل مع مرضى CHADS score=(4-6) [94-95] .

في دراسة حشدية أخرى ل 796 من مرضى الرجفان الأذيني مع متابعة لمدة 2.5 سنة , 70% منهم عولجو بالوارفارين وبعض الأشخاص كانوا غير مميعين حيث وجد أن معدل الصمات يزداد بزيادة حرز الخطورة CHADS score, وتبين الدراسة معدل النشبات في المرضى المميعين مقابل المرضى غير المميعين [99-100-101] :

CHADS score=0	1% مقابل 4.1%
CHADS score=1	0.6% مقابل 7.1%
CHADS score=2	0.5 % مقابل 5.1%
CHADS score=3	2.4% مقابل 12.5%
CHADS score=4	2.9% مقابل 20%

يعتبر الوارفارين أهم علاج للوقاية من النشبات عند مرضى الرجفان الأذيني بالمقارنة مع الأسبرين لوحده حيث أن معدل خطر النشبة عند مرضى الرجفان الأذيني يقدر بحوالي 10% سنوياً [100] , وينقص العلاج بالوارفارين خطر النشبة إلى 3 % سنوياً .

العلاج بمضادات التصاق الصفيحات بالمقارنة مع المميعات الفموية :
أظهرت العديد من التجارب السريرية تفوق الوارفارين مقارنة مع العلاج بالأسبرين في الوقاية من النشبة عند مرضى الرجفان الأذيني عاليي الخطورة [100-101-102]. ورغم ذلك اختيار العلاج لكل مريض يعتمد على عوامل خطر النشبة الدماغية ضد مخاطر النزف، مثل سوابق نزف داخل القحف أو نزف هضمي .
دراسات حديثة ACTIVE trial قارنت العلاج ب كلوبيدوغريل ضد الوارفارين كما ان تجربة RELY قارنت العلاج طويل الأمد بالوارفارين مقابل الدابيغاتران عند مرضى الرجفان الأذيني.
العلاج بال Dabigatran مقارنة مع الوارفارين : وجد أن العلاج بال Dabigatran (مثبطات الثرومبين) مفضل على العلاج بالوارفارين خاصة عند مرضى الرجفان الأذيني الذين لديهم سوابق نشبة [103] .

حصل الريفاروكسابان على ال FDA ويستخدم في الولايات المتحدة الأمريكية وكندا وأوروبا في الوقاية من النشبات في مرضى الرجفان الأذيني غير الصمامي , في ال Rocket AF trial () تم دراسة 14264 مريض رجفان أذيني لديهم خطر متوسط إلى عال (CHADS score ≥3.5) وعولج جزء ب 20 مغ rivaroxaban وجزء بالوارفارين مع INR بين (2-3) وكانت النتائج أن ال rivaroxaban مساو للوارفارين 1.7% مقابل 2.2% سنوياً لحدوث النشبة [104-105] . لايوجد فرق بين الوارفارين وال rivaroxaban في معدل حدوث النزف (14.9%مقابل 14.5%) سنوياً . لايوجد antidote ل rivaroxaban أو ال Dabigatran وفي دراسة واعدة ل 12 شخص معافى وجد أن الحقن المستمر بالرسابة القرية (prothrombin complex concentrate) أدت إلى معاكسة كاملة وفورية لتأثير ال rivaroxaban وهذا التأثير لم يشاهد في المرضى الموضوعين على ال Dabigatran [105] .

بالنسبة لضبط الضغط الشرياني, فإن أفضل الأدوية عند مرضى الرجفان الأذيني هي ال ACEiلأنها تنقص من معدل النزوف داخل القحف المرتبطة بالوارفارين كما أن ال ACEi تنقص من معدل النكس للنشبات .

في تجربة ال (PROGRESS trial) أظهرت فائدة خفض الضغط الشرياني باستخدام (prandopril –indapamide) في المرضى الذين لديهم سوابق نشبة أو نشبة عابرة بوجود ارتفاع توتر شرياني أو عدم وجوده [106-107],حيث وجد أن خفض التوتر الشرياني باستخدام ال (prandopril) ينقص من نكس النشبة بمعدل 13.6% مقابل 18.9% باستخدام الدواء الغفل.

قلب النظم وضبط الاستجابة :

كل من قلب النظم أو ضبط الاستجابة مقبول في تدبير مرضى الرجفان الأذيني اعتماداً على الحالة السريرية .

في دراسة تجربة AFFIRM trials , PEASE وجد أن الحوادث الخثارية الصمية تحدث بشكل متساو سواء باعتماد استراتيجية قلب النظم أو ضبط الاستجابة وغالباً ماتحدث بعد إيقاف العلاج بالوارفارين أو عندما يكون ال INR تحت المستوى العلاجي[108] .

مرضى الرجفان الأذيني حتى بعد قلب النظم لديهم خطر للحوادث الصمية بسبب نوبات الرجفان الأذيني التي لايمكن التقاطها .

التقييم السريري لخطورة النزف في المرضى الموضوعيين على المميعات الفموية:

خطر النزيف على الأسبرين لا يختلف عن خطر النزيف على المميعات الفموية المعتمدة على فيتامين ك أو المميعات غيرالمعتمدة على فيتامين ك [110], وقد وضعت العديد من المعايير لتقييم خطورة النزيف منها HAS-BLED score (ارتفاع الضغط الشرياني ، اضطراب وظائف الكلية أو الكبد (1 نقطة لكل منهما)، نشبة سابقة ،قصة نزف سابق أو أهبة للنزف , مسن فوق (65 سنة)، تعاطي المخدرات / الكحول (1 نقطة لكل منهما).
حرز خطورة النزف HAS-BLED:

Condition	Points
Hypertension	1
Abnormal renal or liver function (1 point each)	1or 2
Stroke	1
Bleed	1
Labile INR	1
Eldery >65	1
Drugs or alchohol	1or 2

جدول يوضح معدل النزف سنوياً اعتماداً على حرز خطورة النزف :

HAS-BLED score	Bleeds per 100 patient –years
0	1.13
1	1.02
2	1.88
3	3.74
4	8.70
5	12.5

Score > 3 is considered high risk

ومن معايير خطورة النزف منها أيضا HEMORR2HAGES score :

والتي تشمل الأمراض الكبدية والكلوية ,إدمان الكحول ,العمر فوق 75, الخباثات , نقص عدد الصفيحات أو اضطراب وظيفتها , خطر عودة النزف (سوابق نزف) , ارتفاع التوتر الشرياني ,فقر الدم ,عوامل جينية ,زيادة خطر السقوط و النشبات السابقة .

التقدم بالعمر هو واحد من أهم المشعرات التي تشكل عامل خطر للنشبات والنزوف في مرضى الرجفان الأذيني .

إن المرضى الذين لديهم خطورة عالية للنزف يجب أن تكون الاستراتيجية لديهم تحديد عوامل الخطر للنزيف والعوامل القابلة للتعديل منها وتصحيحها وليس الامتناع عن استخدام المميعات[111-112].

إغلاق لسينة الاذينة اليسرى أو استئصالها :

إغلاق لسينة الاذينة اليسرى مكافئ للعلاج بالمميعات الفموية للوقاية من النشبات عند مرضى الرجفان الأذيني مع خطر متوسط للنشبة لديهم مع احتمال خطر نزف أقل [113-114] .

إن إغلاق لسينة الأذينة اليسرى يستخدم للوقاية من النشبات عند مرضى الرجفان الأذيني الذين لديهم مضاد استطباب لاستخدام المميعات الفموية (أولئك الذين لديهم نزف مهدد للحياة سابق بدون عوامل خطر قابلة للعكس) [113-114] يمكن اللجوء إلى هذا الإجراء للوقاية من النشبات عند مرضى الرجفان الأذيني الذين سيخضعون لعملية قلب مفتوح [116] .

هذه الخيارات الجراحية التي يمكن استخدامها عند مرضى الرجفان الأذيني الذين لايمكن علاجهم لفترة طويلة بالمميعات وتشمل طريقة Maze , PLAATO, and WATCHMAN Amplatzer devices تحمل خطورة جراحية ووعائية لاتشاهد في العلاج الدوائي على الرغم

من أن هذه التداخلات أثبتت جدواها على المدى البعيد إلا أن تفوقها على العلاج الدوائي لايزال موضع جدل .[116]

يبدو من المنطقي أن استئصال لسينة الأذينة اليسرى وومنع تشكيل خثرة قد يقلل من خطر السكتة الدماغية لذلك في الوقت الحاضر لابد من التشجيع على الالتحاق بالتجارب السريرية للمساعدة في تحديد علمياً ما إذا كانت هذه العمليات الجراحية متفوقة على العلاج الدوائي وإمكانية النظر في المرضى الذين لا يمكن علاجهم بالمميعات الفموية على أساس كل حالة على حدة لإدخالها في التجارب السريرية [115-116] .

مشعرات لتقييم شدة النشبات الإقفارية :

هناك عدة مشعرات لتقييم شدة النشبات اعتماداً على الأعراض السريرية وجملة من المعايير منها مشعر National Institutes of Health (NIH) Stroke Scale : يتألف من 42 نقطة وفقاً للأعراض السريرية للمريض

Score	Description
0	No stroke
1-4	Minor stroke
5-15	Moderate stroke
15-20	Moderate/severe stroke
21-42	Severe stroke

جدول يبين Stroke Scale (NIH) :

1. **Level of consciousness**
   0 alert
   1 drowsy
   2 stuporous
   3 coma
2. **LOC questions (month, age)**
   0 both correct
   1 one correct
   2 incorrect
3. **LOC commands (close eyes, make a fist)**
   0 both correct
   1 one correct
   2 incorrect
4. **Best gaze**
   0 normal
   1 partial gaze palsy
   2 forced deviation
5. **Visual fields**
   0 no visual loss
   1 partial hemi
   2 complete hemi
   3 bilateral hemi
6. **Facial palsy**
   0 normal
   1 minor
   2 partial
   3 complete

7-10. **Motor (L/R arm + leg)**
   0 no drift
   1 drift
   2 can't resist gravity
   3 no effort against gravity
   4 no movement
   UN amputation/joint fusion
11. **Limb ataxia (Finger-Nose, Heel-Knee-Shin)**
   0 absent
   1 present in 1 limb
   2 present in 2 limbs
12. **Sensation (pinprick)**
   0 normal
   1 partial loss
   2 severe loss
13. **Best language**
   0 no aphasia
   1 mild-mod aphasia
   2 severe aphasia
   3 mute
14. **Dysarthria**
   0 none
   1 mild-mod
   2 near to unintelligible or worse
   UN intubated/barrier
15. **Extinction and inattention**
   0 no neglect
   1 partial neglect
   2 complete neglect

هناك مشعرآخر لتقييم شدة النشبات تم اعتماده في دراستنا يعتبر أسهل من المشعر السابق يدعى modified Barthel index (BI) for activities of daily living (ADL) يأخذ المريض score من 0 -100 .

ويتم تحديد ثلاث مستويات للنشاطات اليومية اعتماداً علىBI:

- Score أقل أو يساوي 40 هم المرضى المعتمدين بشكل شديد على الآخرين.
- Score بين 40-85 معتمد بشكل متوسط على الآخرين .
- Score أكتر من 85 معتمد بشكل خفيف على الآخرين .

جدول يبين مشعر بارتيل Barthel index :

الطعام		**GROOMING**	
غير قادر (انبوب انفي معدي)	0	يحتاج مساعدة لاحتياجاته الشخصية	0
يحتاج بعض المساعدة	5	غير معتمد (الوجه –الشعر –الاسنان – الحلاقة)	5
غير معتمد على احد	10	النتيجة	
النتيجة		**اللباس**	
الحمام		معتمد (لايستطيع لوحده)	0
معتمد	0	يحتاج لبعض المساعدة	5
غير معتمد	5	غير معتمد (يغلق الازرار لوحده)	10
النتيجة		النتيجة	
الامعاء		**الانتقال من السرير الى الكرسي**	
انفلات مصرة دائما	0	غير قادر	0
انفلات مصرة احيانا	5	يحتاج مساعدة كبيرة	5
لايوجد انفلات مصرة	10	يحتاج مساعدة صغيرة	10
النتيجة		يستطيع لوحده	15
المثانة		النتيجة	
انفلات او قثطرة بولية	0	**الدرج**	
انفلات مصرات احيانا	5	غير قادر	0
لايوجد انفلات مصرات	10	يحتاج مساعدة	5
النتيجة		يصعد لوحده	10
الحركة على سطح مستوي		النتيجة	
غير قادر او اقل من 45متر	0	**استخدام ال toilet**	
قادر بالكرسي النقال لوحده اكتر من 45 متر	5	معتمد	0
يمشي بمساعدة شخص اخر	10	يحتاج بعض المساعدة	5
يمشي لوحده	15	غير معتمد	10
النتيجة		النتيجة	
= Total result			

خطر النكس وتكرر الصمات :

يصل خطر النكس خلال الاسابيع الأولى من النشبة الدماغية إلى حوالي (3-5%) بناء على التجارب السريرية [25-36] ,ويصل الخطر إلى 12% في المرضى غير المعالجين خلال (1-3) سنوات بعد النشبة الأولى .

إن تكرارالصمات في النشبات الصمية القلبية شائع في المرحلة الباكرة أو المتاخرة من النشبة [61-63] و تكرار الصمات أكثر شيوعا خلال الأيام الأولى من النشبة الصمية القلبية [10] .

في دراسة ساكو (study of Sacco et al) وآخرون [65] تم تقييم تكرار النشبة خلال الثلاثين يوماً الأولى، وكان معدل الوفيات أعلى بكثير في المجموعة التي حدث لديها نكس (20٪) مما كانت عليه في المجموعة دون نكس (7.4٪), وأظهر الناجون بعد تكرار النشبة أيضا إقامة أطول في المشفى في دراسة ياساكا وآخرون (study of Yasaka et al) [44]. ونحن نتفق مع تشامورو وآخرون [67] في الحاجة إلى البدء في وقت مبكر بالتمييع بالهيبارين الصوديوم في المرضى الذين يعانون من نشبات صمية قلبية مع ضبط ال PTT زمن ثرومبوبلاستين الجزئي (بين 1.5 و 2) من أجل منع نزيف علاجي المنشأ.
يتراوح خطر تكرار السكتة الدماغية في وقت مبكر من النشبة الأولى يتراوح بشكل عام بين 1٪ إلى 10٪ [61-62-63] وقد أظهرت بعض الدراسات أن تكرار النشبة خلال الأشهر الثلاثة الأولى هي أكثر شيوعاً في النشبات الصمية القلبية مقارنة مع النشبات من منشأ سباتي .
في فريق عمل الانصمام الدماغي، على سبيل المثال، تشير التقديرات إلى أن حوالي12٪ من المرضى الذين يعانون من نشبة صمية قلبية المنشأ سيطورون انسداداً ثانياً خلال الأسبوعين الأولين من ظهور الأعراض[11] . في أحد التجارب السريرية تكررت النشبة أثناء العلاج في المشفى في 24 من 324 مريض قبلوا على مدى10 سنوات (6.9٪ من الحالات) [45] .
كان الوقت المتوسط لنكس الصمة بعد النشبة الأولى 12 يوماً , ولوحظ تكرار النكس خلال ال 30 يوماً الأولى في 5 من 81 مريضاً (6.1٪) في دراسة يامانوشي وآخرون [46]عند مرضى الاحتشاءات الصمية القلبية الذين لديهم رجفان أذيني غير صمامي . وكانت النتيجة 6٪ في دراسة ساكو [65] , وفي 3.3٪ من المرضى من بنك بيانات السكتة الدماغية [43] ، وفي 4.4٪ من المرضى المدرجين في سجل لوسان للنشبات الدماغية [48].

وكانت معدلات الوفيات في المرضى الذين يعانون من تكرر النشبة أعلى مرتين بالمقارنة مع المرضى المتبقين (70.8٪ مقابل 24.4٪) [45]، وذلك بالاتفاق مع دراسة ساكو وآخرون (19 ٪ مقابل 8٪) [47] في احتشاء الدماغ بشكل عام .

لذلك كان من المهم معرفة العوامل المرتبطة بنكس النشبات الصمية القلبية في وقت مبكر لأن هؤلاء المرضى الذين لديهم عوامل الخطر للنكس يشكلون مجموعة فرعية ذات خطورة عالية تتطلب العلاج المبكر والرقابة الطبية الصارمة, ومع ذلك فإن معرفتنا بعوامل الخطر لتكرار النشبة الدماغية هي أقل مقارنة مع عوامل الخطر للنشبة الدماغية الأولى . في إحدى التجارب كان تعاطي الكحول (OR = 21.8)، وارتفاع ضغط الدم و الأمراض الصمامية و الرجفان الأذيني (OR= 4.3) والغثيان والقيء (OR = 3.7)، والاحتشاء الدماغي السابق (OR = 3.2) كانت مشعرات لنكس النشبات الدماغية.
وقد لوحظ ارتباط ارتفاع ضغط الدم مع الأمراض الصمامية والرجفان الأذيني كمتغيرات تنبؤية لتكرار النشبات الدماغية ولكن لم يكن لأي من هذه المتغيرات دلالة إحصائية عندما تم

تحليلها بشكل مستقل . في دراسة أخرى لوحظ أن أمراض القلب الصمامية المرتبطة مع قصور القلب الاحتقاني كان العامل التنبؤي الوحيد لتكرار النشبات الدماغية [49]حيث إن وجود أفات قلبية بنيوية يشكل عامل خطر للصمات الجهازية [32-68]، لاي وآخرون [52] Lai et al أظهروا أن المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم مع رجفان أذيني غير صمامي لديهم خطر أكبر لتكرر الصمات بالمقارنة مع المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم فقط أو الرجفان الأذيني غير الصمامي فقط .
تؤثر النشبات على مركز القلب في البصلة (medulla oblongat) أحياناً مؤهبة لعدم انتظام ضربات القلب وتوقف القلب المفاجئ في المرحلة الحادة من النشبة الدماغية , لذلك فإن وجود الغثيان والقيء عادة ما يرتبط مع احتشاء في منطقة الشريان الفقري القاعدي أو انضغاط جذع الدماغ بسبب احتشاء في منطقة الشرايين السباتية مع فتق عبر الخيمة ، وهذا التأثير على مركز القلب يمكن أن يسبب لانظميات قلبية تهيئ لاحتمال تكرار الصمات القلبية المنشأ [53-69] .

إن وجود نشبة دماغية سابقة لم يكن مؤشراً على تكرار النشبة في دراسة ساكو وآخرون[65] . ومع ذلك ، يعتبر مؤلفون آخرون وجود نشبة دماغية سابقة هي واحدة من العوامل التنبؤية الأقوى لتكرر الصمات [54-71] . في دراسة فان لاتوم وآخرون [71](van Latum et al) كانت النشبات الصمية القلبية السابقة من أي نوع يعتبر مؤشرا كبيراً لتكرار النشبات الدماغية.
إن ادمان الكحول يعد مشعراً تنبؤياً هاماً لتكرار النشبات الصمية القلبية [45] وتشير دراسة ساكو وآخرون لذلك أيضاً [65] . هناك أدلة تشير لوجود علاقة قوية بين النشبات الدماغية والكحول :

- ✓ تسمم الكحول هو عامل خطر للاحتشاء الدماغي[50]
- ✓ النشبات الدماغية موجودة بنسبة أعلى عند الكحوليين [51-84]
- ✓ دراسات أخرى تشير إلى أن الاستمرار بتعاطي الكحول هو عامل خطر حقيقي للنشبات الدماغية[64-67].

إن التشخيص المبكر للنشبات الصمية القلبية له أهمية كبيرة ففي دراسة [79] تبين أن الرجفان الأذيني والظهور المفاجئ للأعراض العصبية كانت عوامل سريرية مستقلة مرتبطة بشكل كبير بالنشبات الصمية القلبية ، بينما كان ارتفاع ضغط الدم، مرض السكري، التلاسيميا ، والعمر متغيرات سريريه مستقلة مرتبطة مع النشبات من منشأ سباتي .
من ناحية أخرى، كانت البيانات السريرية المرتبطة تقليدياً ، مثل الاختلاجات أو الصداع لا تنبئ بالنشبات الصمية القلبية وهذا ما يتفق مع نتائج دراسات راميريز-لاسيباس وآخرون (Ramirez-Lassepas et al)[80]، كيتنر إت [81 -82] وكابلان وآخرون [24] Kittner et al and (Caplan et al) .

تصنف النشبات الإقفارية عند المرضى الموضوعين على الوارفارين إلى ثلاث مجموعات :

1- مرضى يكون التمييع لديهم أقل من المستوى العلاجي ويعاد التمييع لديهم بعد 2 أسبوع في الاحتشاءات الكبيرة مع ضبط ال INRبين (2-3).
2- النشبات الإقفارية مع INRضمن المستوى العلاجي (2-3): غالبا ماتكون احتشاءات فجوية ناتجة عن أمراض الأوعية الصغيرة أكثر من السبب الصمي القلبي على الرغم من ذلك يفضل أن يكون ال INR لديهم بين ال (2.5-3.5) وهذه الممارسة أفضل من

إضافة علاج ثنائي مضاد لالتصاق الصفيحات حيث وجد أن العلاج الثنائي بمضادات التصاق الصفيحات يزيد من النزوف الكبيرة وخاصة النزوف الدماغية .

3- المرضى الذين لديهم مضاد استطباب للوارفارين بسبب معدل عال لحدوث النزف و المرضى غير المطاوعين يوضعون على علاج ثنائي بمضادات التصاق الصفيحات أفضل من العلاج بالأسبرين لوحده .

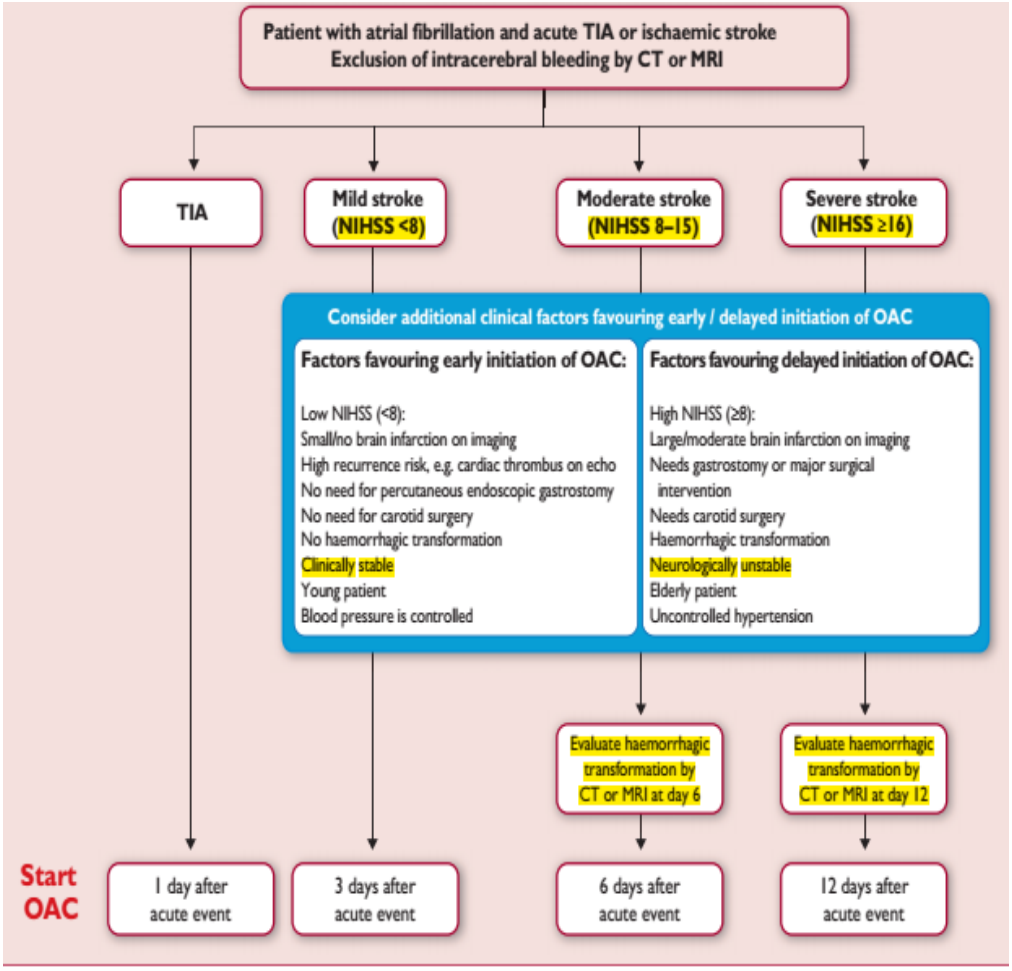
إن الوقاية الثانوية من نكس النشبة عند مرضى الرجفان الأذيني باستخدام المميعات الفموية ينقص الخطر من 12٪ إلى 4٪ سنويا [25] ومع ذلك، لا يمكن تحقيق هذا الرقم إلا إذا تم اختيار المرضى بعناية من أجل تقليل مخاطر النزف .

لوحظ أن العلاج بالمميعات عند مرضى الرجفان الأذيني ينقص من تكرر النشبة عند هؤلاء المرضى والتي تقدر نسبتها ب (3-5%) في غضون أول اسبوعين من النشبة [25-36] . في تجربة ال (EAFT(europian atrial fibrillation trial والـ SPAF3 وجد أن العلاج بالوارفارين ينقص معدل تكرر النشبة 3% مقابل 7% عند المرضى المعالجين بالأسبرين لوحده الذين يعانون من نشبة عابرة مع رجفان أذيني وينقص العلاج بالوارفارين خطر تكرر النشبة 4% مقابل 11% سنوياً في المرضى الذين في سوابقهم نشبة كاملة [25] .

الفائدة من التمييع العلاجي عند مرضى الرجفان الأذيني يجب أن توازن بالمقارنة مع خطر النزف , إن وقت البدء بالعلاج بالوارفارين بعد حدوث النشبة عند مرضى الرجفان الأذيني بقي أمراً محيراً لفترة طويلة واتفق على اتباع الخطوط التالية في العلاج

- المرضى المستقرين والذين يعانون من احتشاء متوسط او صغير الحجم يمكن البدء بالعلاج بالوارفارين بعد 48 ساعة من القبول مع خطورة صغية نسبياً لتحول النشبة الإقفارية إلى نزفية .
- في الاحتشاءات الكبيرة الحجم وعند مرضى الضغط غير المسيطر عليه جيداً نبدأ باعادة الوارفارين بعد اسبوعين تقريباً ويفضل علاج هؤلاء المرضى بالأسبرين خلال هذه الفترة [117] .
- مرضى الرجفان الأذيني وارتفاع التوتر الشرياني الذين يعانون من احتشاءات فجوية لافائدة من العلاج المبكر بالوارفاين لديهم خاصة ان سبب الاحتشاء هنا هي أمراض الأوعية الدموية الصغيرة وليست الصمات القلبية المنشأ.

مخطط يبين الفترة الزمنية المناسبة لإعادة التمييع عند مرضى الرجفان الأذيني بعد النشبة وفقاً للتوصيات الحديثة [117-118] .



من نتائجنا نستنتج أن النشبات عند مرضى الرجفان الأذيني ترتبط مع سوء الإنذار ، وزيادة معدل المضاعفات الطبية والعصبية وارتفاع معدل الوفيات ,هذه النتائج تؤكد على أهمية الوقاية الأولية والثانوية من النشبات بمجرد تشخيص الرجفان الأذيني .

القسم الثاني

القسم العملي

الملخص :

الحادث الوعائي الدماغي الاحتشائي هو بداية مفاجئة لأعراض عصبية بؤرية تدوم أكثر من 24 ساعة .

يهدف البحث إلى تحديد فيما إذا كان للرجفان الأذيني في المرضى الذين لديهم حوادث وعائية دماغية دور في شدة الحادث الوعائي الدماغي والموت الباكر.

هذه الدراسة مقطعية مستعرضة مستقبلية تستهدف المرضى المراجعين لقسم الإسعاف وقد تم قبولهم في المشفى بحادث وعائي دماغي

مدة الدراسة من شهر تموز لعام 2016 ولغاية شهر تموز لعام 2017

تم جمع بيانات دقيقة عن المرضى تشمل: العمر، الجنس، وجود الرجفان الأذيني، السكري، ارتفاع التوتر الشرياني ، وتم تقييم شدة الحادث الوعائي الدماغي والأداء الوظيفي اعتماداً على مشعر بارتيل .

تشير دراسات مشابهة أن نسبة الوفيات الباكرة وشدة الحادث الوعائي الدماغي كانت أعلى عند المرضى الذين لديهم رجفان أذيني.

- **خلفية البحث:**

النشبة الإقفارية هي بداية مفاجئة لأعراض عصبية بؤرية تدوم أكثر من 24 ساعة بعد استبعاد جميع الأمراض الأخرى التي تسبب أعراض عصبية بؤرية.

الرجفان الأذيني من أهم اللانظميات القلبية الشائعة خاصة عند المرضى المسنين والمرتبطة مع زيادة خطر الحادث الوعائي الدماغي بمعدل أربع إلى خمس إضعاف, وإن العلاقة بين شدة الحادث الوعائي الدماغي ووجود الرجفان الأذيني لاتزال مثار جدل حتى الآن , وإن تحديد العلاقة بين وجود الرجفان الأذيني وإنذار الحادث الوعائي الدماغي مهم في تعزيز معرفتنا وفهمنا لمخاطر وجود الرجفان الأذيني وفي هذا البحث سندرس تأثير الرجفان الأذيني على شدة الحادث الوعائي الدماغي،الوفيات، العجز الوظيفي عن طريق تقويم منهجي متسلسل في هؤلاء المرضى.

سجلت دراسة ل fisher بأن 70% من المرضى المقبولين في المشفى بقصة حادث وعائي دماغي مع وجود رجفان أذيني قد توفوا أو كان لديهم عجز وظيفي شديد [4], وقد اقترحت بعض الدراسات الحديثة المقارنة دور للرجفان الأذيني كعامل خطر في شدة الحادث الوعائي الدماغي ، ودراسات أخرى أظهرت عدم وجود ارتباط ،وربما يعود هذا التناقض إلى الاختلافات في العينة المأخوذة ،شكل الدراسة، الوسائل المعتمدة لقياس النتائج (العجز الوظيفي، الأذيات العصبية، الوفاة في أوقات محددة مختلفة بعد الحادث الوعائي الدماغي) لذلك أعتقد بأن تصنيفاً جديداً للعلاقة بين الرجفان الأذيني ونتيجة الحادث الوعائي الدماغي مهم لتعزيز المعرفة والفهم حول دور الرجفان الأذيني.

- **الفرضية البحثية:**

النشبات الإقفارية أشد و أسوأ إذا ترافقت مع رجفان أذيني .

- **السؤال البحثي:**

ما هي العلاقة بين الرجفان الأذيني وشدة الحوادث الوعائية الدماغية

- **هدف الدراسة :**

تحديد وجود علاقة بين الرجفان الأذيني وشدة الحوادث الوعائية الدماغية.

نمط الدراسة:

دراسة مقطعية مستعرضة مستقبلية.

مكان الدراسة:

مستشفى المواساة الجامعي، مستشفى الأسد الجامعي متضمناً قسمي الإسعاف والشعبة العصبية.

زمن الدراسة: تموز2016 حتى تموز2017.

معايير الاشتمال:

- مرضى النشبات الإقفارية المشخصين والذين لديهم رجفان أذيني قديم أو حديث .
- العمر بين 40 – 90سنة.

معايير الاستبعاد:

- نشبات نزفية .
- الأمراض الأخرى التي يمكن إن تؤدي إلى أعراض عصبية بؤرية.

حجم العينة:

تشمل 100مريضاً، وذلك بعد حساب حجم الجمهرة، تم حسابها عبر استخدام معادلة **ريتشارد جيجر :**

$$n = \frac{\left(\frac{z}{d}\right)^2 \times (0.50)^2}{1 + \frac{1}{N}\left[\left(\frac{z}{d}\right)^2 \times (0.50)^2 - 1\right]}$$

حيث : Nتمثل حجم الجمهرة

zتمثل الدرجة المعيارية المقابلة لمستوى الدلالة 0,95 و تساوي 1,96

d وتمثل نسبة الخطأ و تساوي 0,05 .

مراحل العمل:

- شملت العينة المرضى المقبولين في المشفى حسب معايير الاشتمال السابقة.
- تم أخذ القصة المرضية المفصلة من المريض (أو مرافقيه بحال عدم قدرة المريض على التعبير) والتي تتضمن معرفة:

1. السوابق المرضية بشكل خاص: ارتفاع التوتر الشرياني والسكري
2. تحديد وجود رجفان أذيني سابق عند المريض
3. العادات الشخصية (التدخين)

- فحص سريري وعصبي مفصل لكل المرضى.
- تم إجراء طبقي محوري للدماغ لجميع المرضى عند القبول .
- تم اجراء تخطيط قلب كهربائي عند القبول، مع إعادته خلال أول 72 ساعة وتحديد الاستجابة المركزية عند مريض الرجفان الأذيني
- تم تحديد نوع الرجفان الأذيني اعتمادا على وجود تشخيص سابق أو تخطيط قلب سابق ومقارنتها مع تخطيط القلب عند القبول وأول 72 ساعة
- تم اعتبار عوامل الخطورة المتهمة كأسباب للرجفان الأذيني هي ما يلي:

1. إصابة صمامية قلبية
2. ارتفاع توتر شرياني
3. فرط درق
4. ASD
5. رجفان أذيني معزول .

- اعتبر ارتفاع التوتر الشرياني سبباً للرجفان الأذيني عند مرضى العينة في حال عدم وجود سبب آخر يفسر وجود الرجفان الأذيني.
- حالات فرط نشاط الدرق كانت مثبتة بالتحاليل المخبرية
- تم اجراء ايكو قلب عبر جدار الصدر لجميع المرضى وتحديد قطر الأذينة اليسرى.
- تم اعتبار المريض مصاب بارتفاع توتر شرياني بناء على تشخيص سابق فقط أو تناول أدوية خافضة للتوتر الشرياني.
- تم اجراء تحاليل مصلية روتينية تتضمن:CBC,UREA,CREAT,LDL,HDL,CHOL,PT,PTT
- تم تقييم الأداء الوظيفي للمريض اعتماداً على مشعر بارتيل المعدل modified Barthel index (BI) for activities of daily living (ADL)

- يوضع لكل مريض علامة محددة بعد التقييم بحيث تأخذ قيمة من الصفر وحتى المائة.
- تم تحديد ثلاث مستويات للنشاطات اليومية اعتماداً على BI:

1. القيمة أكبرمن 85 تعني عجز خفيف يعاني المريض من اضطراب في التواصل أو القدرات الحسية أو الحركية لكن مايزال المريض قادر على الاستقلال الوظيفي.
2. القيمة من 41 وحتى 85 تعني عجز متوسط (العجز شديد والمريض بحاجة لمساعدة في مجال واحد من المجالات السابقة)
3. القيمة أقل أو يساوي 40 تعني عجز شديد (المريض بحاجة لمساعدة في مجالين مما سبق)

- تم تقديم الرعاية الصحية كاملة لجميع المرضى دون أي اجراء تداخلي علاجي.

الدراسة الإحصائية:

تشمل هذه الدراسة العملية إحصاءات وصفيّة (شرح وصفي) لكل المتغيرات التي دخلت في الدراسة (**الجنس وأنواع الرجفان ونوع الحادث والعمر وقطر الاذينة اليسرى وسبب الرجفان والشريان المصاب**) فيما تحتوي أيضاً دراسة إحصائية استدلالية تتمثّل بالمقارنات وبالاختبارات والدلالات الإحصائية وذلك باستخدام برنامج التحليل الإحصائي (SPSS v.22).

كانت النتائج (القيم الاحتمالية) تقارن بمستوى المعنوية /0.05/ حتّى نستنتج وجود العلاقة أو عدم وجودها ، فعندما تكون القيمة الاحتمالية أكبر من /0.05/ فلا يوجد علاقة (لا يوجد فروق إحصائيّة معنويّة هامّة)، وفي حال كانت أصغر عندها تكون العلاقة موجودة والفروق الإحصائيّة واضحة وذات دلالة معنويّة.

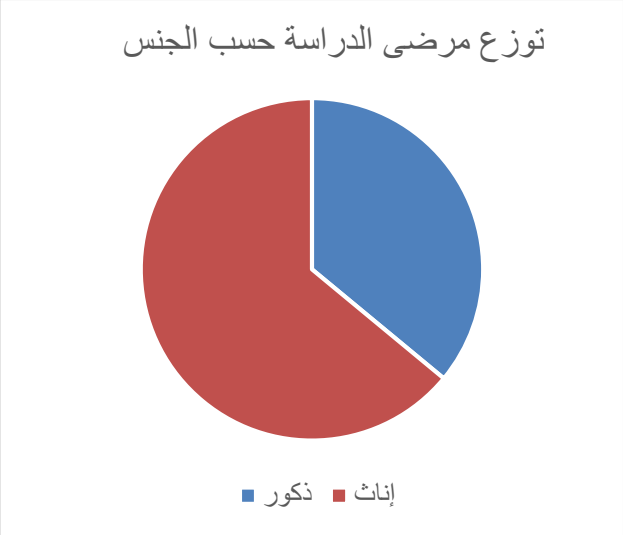
تم تحليل بيانات العيّنة باستخدام الاختبارات التالية:

1. Normality Tests
2. Frequencies
3. Descriptive
4. T Independent Samples
5. Chi Square

أولا: وصف عينة الدراسة:

- **توزع عينة الدراسة حسب العمر والجنس :**

شملت الدراسة 100 مريضاً ممن حققوا معايير الاشتمال، كان عدد الذكور 36 وعدد الإناث 64 مريضة وكان توزعهم حسب العمر كما يلي:



وبلغ متوسط عمر مرضى العينة 72 سنة وشملت العينة مرضى أعمارهم تتراوح بين 40 سنة و90 سنة.

العمر	المتوسط	الانحراف المعياري	Min	Max
	72.7	11.7±	37	95

يوضّح لنا الجدول التالي أرجحية للإناث على الذكور بنسبة 64% إناث مقابل 36% ذكور.
وكانت الفئة العمرية المسيطرة في الدراسة في العقدين السابع والثامن

.

	ذكور		إناث		المجموع	
40—50	1	%1	4	%4	5	%5
51—60	5	%5	8	%8	13	%13
61—70	7	%7	15	%15	22	%22
71—80	14	%14	**20**	**%20**	34	%34
81—90	9	%9	**17**	**%17**	26	%26
المجموع	36	%36	64	%64	100	%100

.

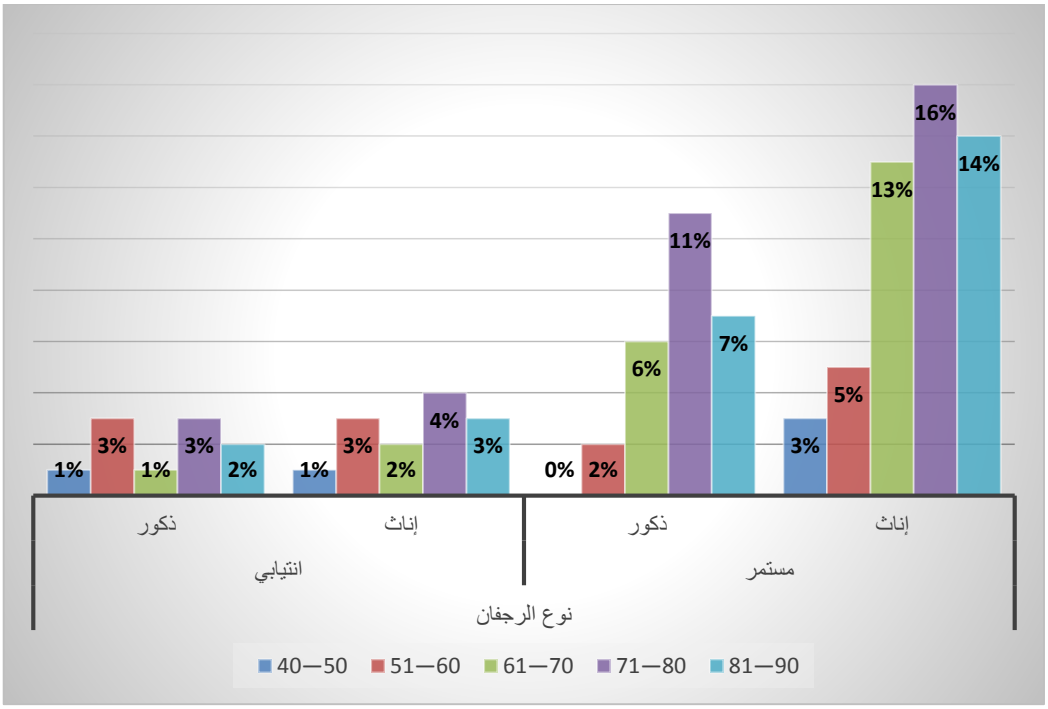
توزع مرضى الدراسة حسب نوع الرجفان الأذيني وفقاً للعمر والجنس:

جدول يبين توزع العينة وفقاً للفئة العمرية والجنس ونوع الرجفان الاذيني

	نوع الرجفان											
	انتيابي						مستمر					
	ذكور		إناث		المجموع		ذكور		إناث		المجموع	
40—50	1	%1	1	%1	**2**	**%2**	0	%0	3	%3	**3**	**%3**
51—60	3	%3	3	%3	**6**	**%6**	2	%2	5	%5	**7**	**%7**
61—70	1	%1	2	%2	**3**	**%3**	6	%6	13	13 %	**19**	**19 %**
71—80	3	%3	4	%4	**7**	**%7**	11	11 %	16	16 %	**27**	**27 %**
81—90	2	%2	3	%3	**5**	**%5**	7	%7	14	14 %	**21**	**21 %**
المجموع	**10**	**10 %**	**13**	**13 %**	**23**	**23 %**	**26**	**26 %**	**51**	**51 %**	**77**	**77 %**

من الجدول نستنتج:

- كان الرجفان الأذيني الانتيابي أكثر عند الإناث من الذكور وفي العقدين السابع والثامن.
- أيضا بالنسبة للرجفان المستمر فكانت النسبة أعلى عند الإناث أكثر في العقد السابع من العمر.

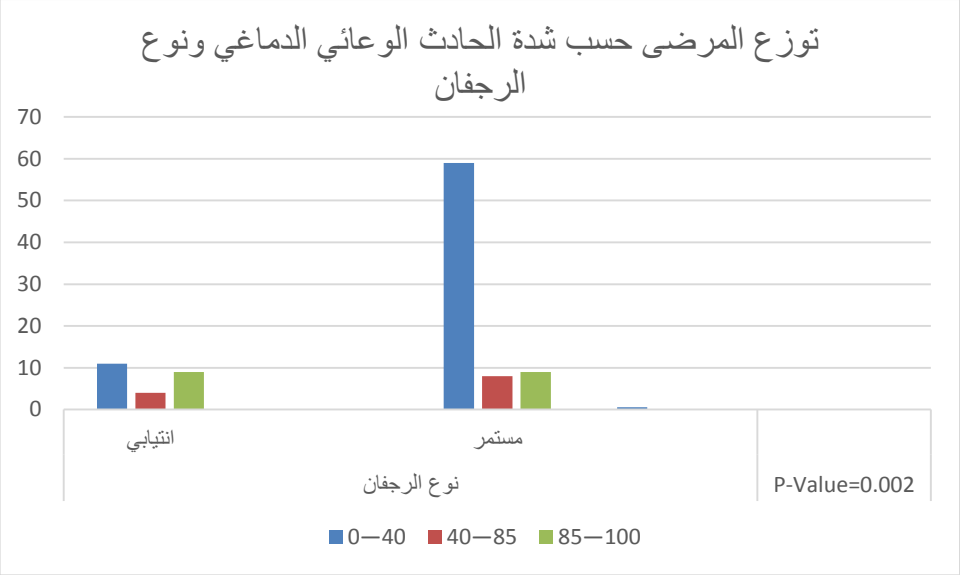


ثانيا: الدراسة التحليلية

- **دراسة تأثير نوع الرجفان الأذيني على شدة الحادث الوعائي الدماغي :**

نوع الرجفان*شدة الحادث	نوع الرجفان				P-Value=0.002
	انتيابي		مستمر		
40—0	11	%11	59	%59	
85—40	4	%4	8	%8	
100—85	9	%9	9	%9	

من خلال اختبار احصائي يدرس احتمال وجود تأثير **لنوع الرجفان الاذيني** على **شدة الحادث** تبيّن لنا وبقيمة احتمالية قدرها (P-Value=0.002) أنّه يوجد ارتباط وثيق ومهم احصائياً وتأثير لنوع الرجفان الاذيني (الرجفان المستمر) على شدة الحادث الوعائي وهذا الارتباط كان بقيمة (0.354)حيث يعتبر في مجال الإحصاء من **المستوى المتوسط ضمن المجال** (0.3—0.6) أي **أن الرجفان الأذيني المستمر مسؤول عن حوادث دماغية أشد بالمقارنة مع الرجفان الانتيابي**. وفيما يلي مخطط أعمدة يوضح توزع المرضى حسب شدة الحادث الوعائي الدماغي ونوع الرجفان الأذيني.

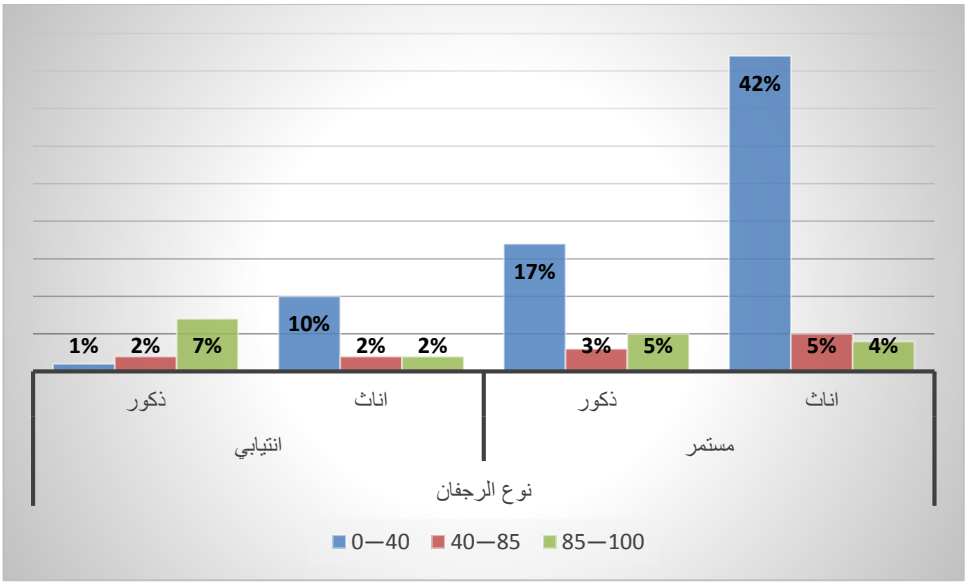


- **دراسة تأثير الجنس على شدة الحادث الوعائي الدماغي عند مرضى الرجفان الأذيني بنوعيه:**

نتيجةً لوجود علاقة وتأثير **نوع الرجفان** الاذيني على **شدة الحادث** فإنّه من الأفضل دراسة معايير أُخرى لنجد فيما إذا كان لها أثرعلى شدة الحادث، ومن المعايير الهامة معيار جنس المريض حيث قمنا باختبار تأثير الجنس ضمن نوع الرجفان على شدة الحادث الوعائي الدماغي وكانت قيمة (P-Value=0.000106) أي ثبت احصائياً وجود علاقة لنوع الرجفان وجنس المريض - **مجتمعين**-على مستوى شدة الحادث الوعائي الدماغي بثقة بلغت 95% كما هو موضّح بالجدول التالي:

	نوع الرجفان							
	انتيابي				**مستمر**			
	ذكور		إناث		ذكور		إناث	
40—0	1	%1	10	%10	17	%17	42	%42
85—40	2	%2	2	%2	3	%3	5	%5
100—85	7	%7	2	%2	5	%5	4	%4
المجموع	**10**	**%10**	**14**	**%14**	**25**	**%25**	**51**	**%51**

أي أن **الحوادث الدماغية مع رجفان أذيني أشد عند الإناث** وبقيمة(P=0.000106)



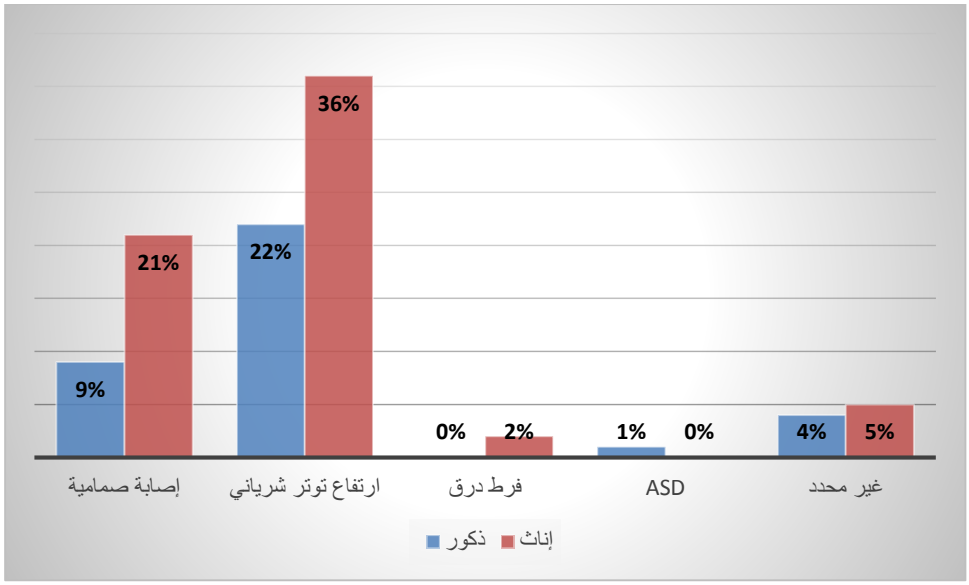
- **تصنيف المرضى بحسب سبب الرجفان الأذيني :**

.

جدول يبين توزع العينة حسب سبب الرجفان وحسب الجنس

سبب الرجفان*الجنس	ذكور		إناث		المجموع	
إصابة صمامية	9	%9	21	%21	30	%30
ارتفاع توتر شرياني	22	%22	36	%36	58	%58
فرط درق	0	%0	2	%2	2	%2
ASD	1	%1	0	%0	1	%1
غير محدد	4	%4	5	%5	9	%9
المجموع	**36**	**%36**	**64**	**%64**	**100**	**%100**

نلاحظ أن القسم الأعظم من حالات الرجفان الأذيني كانت بسبب **ارتفاع التوتر الشرياني** وكانت النسبة الكبرى لدى الإناث (36%).



من الجدول السابق نلاحظ أن ارتفاع التوتر الشرياني هو السبب الأكثر تواترا عند الذكور والإناث يليه الإصابة الصمامية ثم المجهول السبب، وأقل الأسباب هو ASD

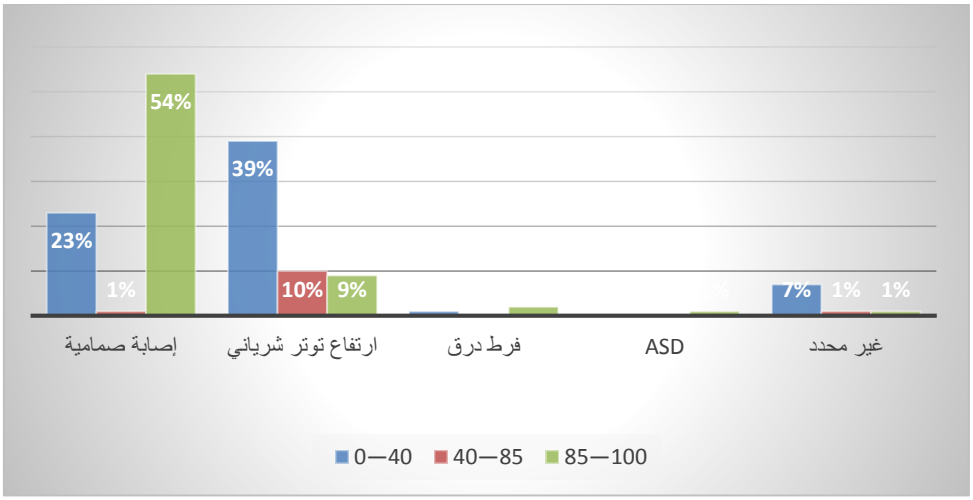
- **دراسة تأثير سبب الرجفان الأذيني على شدة الحادث الوعائي الدماغي:**

قمنا بدراسة العلاقة بين شدة الحادث الوعائي الدماغي والسبب الذي أدى للرجفان الأذيني بحثاً عن أي دلالة احصائية مهمة .

جدول يبين شدة الحادث الوعائي الدماغي وفقا للسبب المتهم بالرجفان الأذيني :

سبب الرجفان*شدة الحادث	0—40		40—85		85—100	
إصابة صمامية	23	%23	1	%1	5	%54
ارتفاع توتر شرياني	39	%39	10	%10	9	%9
فرط درق	1	%1	0	%0	2	%2
ASD	0	%0	0	%0	1	%1
غير محدد	7	%7	1	%1	1	%1
المجموع	**70**	**%70**	**12**	**%12**	**18**	**%18**

من الجدول السابق وجدنا أنّ ارتفاع التوتر الشرياني هو أكثر سبب من أسباب الرجفان المؤدي لحادث وعائي شديد وكما هو واضح في الجدول السابق فإنّه صاحب النسبة الأعلى (39%) نتيجة لاختبار احصائي كانت القيمة الاحتمالية الناتجة عن سبب الرجفان الأذيني كارتفاع التوتر الشرياني مقارنة مع الأسباب الأخرى وعلاقتها بشدة الحادث الوعائي الدماغي هي (P-Value=0.164) مما يدل على عدم وجود دلالة احصائية مهمة بين سبب الرجفان الأذيني وشدة الحادث الوعائي الدماغي .
وفيما يلي تم توضيح النتائج السابقة في مخطط الأعمدة.

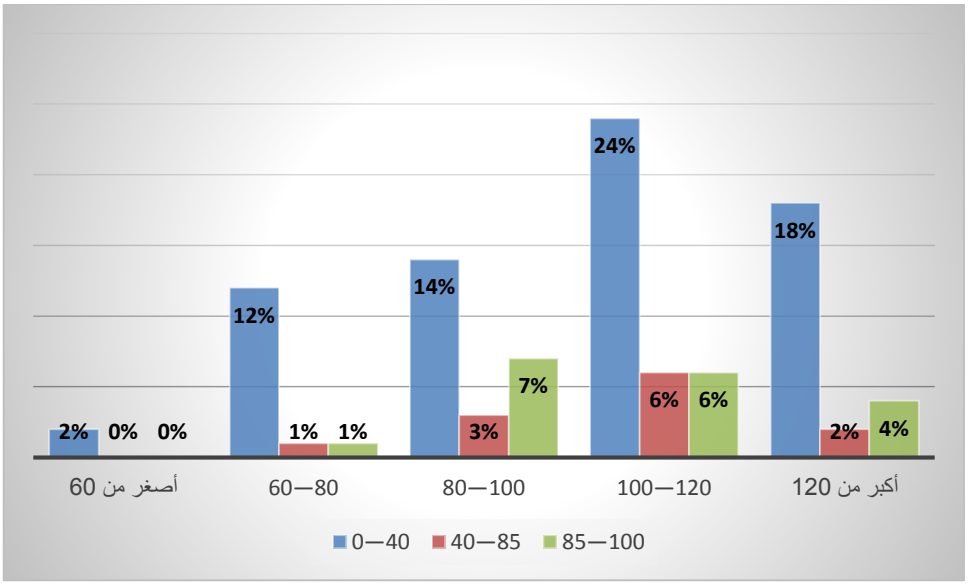


- **دراسة تأثير معدل الاستجابة البطينية على شدة الحادث الوعائي الدماغي :**

جدول يبين توزع العينة حسب الاستجابة المركزية وشدة الحادث الوعائي

استجابة مركزية*شدة الحادث	0—40		40—85		85—100		المجموع	
60—80	%12	14	%1	1	%1	1	%16	16
100—80	%14	14	%3	3	%7	7	%24	24
120—100	%24	24	%6	6	%6	6	%36	36
أكبر من 120	%18	18	%2	2	%4	4	%24	24
المجموع	%70	70	%12	12	%18	18	%100	100

تركزت الاستجابة المركزية التي كانت ضمن مجال (100-120) عند المستوى الشديد من الحادث الوعائي الدماغي بنسبة (24%) وبقيمة احتمالية (P-Value=0.539) مما يدل على **عدم وجود علاقة بين الاستجابة المركزية و شدة الحادث الوعائي الدماغي** .



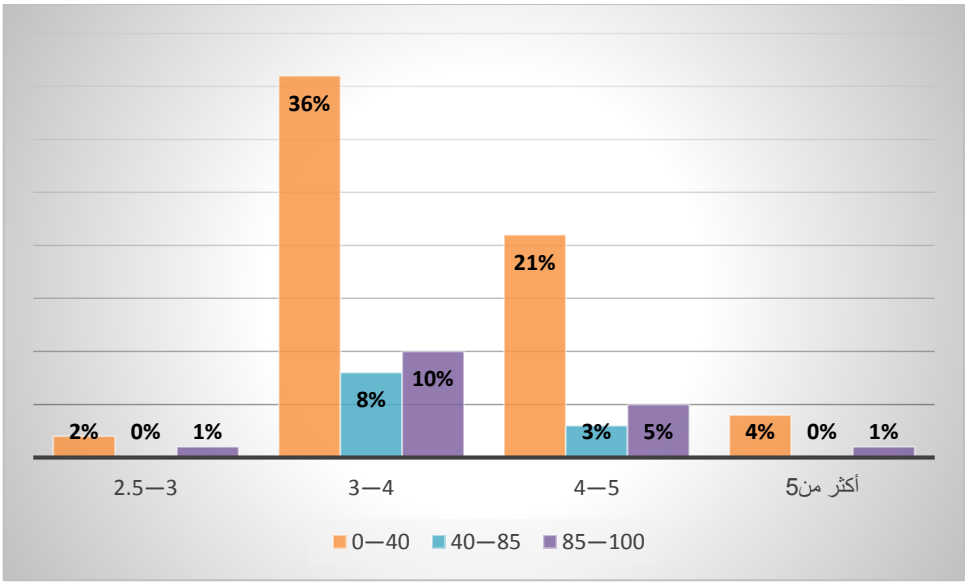
- **دراسة تأثير قطر الأذينة اليسرى على شدة الحادث الوعائي الدماغي :**

في دراسات عديدة سابقة أثبتت دور حجم الأذينة اليسرى كمشعر مطلق للصمات ووجد أن زيادة حجم الأذينة اليسرى يزيد من خطر إطلاق الصمات وفي دراستنا حاولنا دراسة دور حجم الأذينة اليسرى كمشعر لشدة الحادث الوعائي الدماغي.

جدول يبين توزع العينة حسب قطر الاذينة اليسرى وشدة الحادث الوعائي

قطر الاذينة اليسرى*شدة الحادث	0—40		40—85		85—100		المجموع	
أقل من 4	21	%21	3	%3	5	%5	29	%29
5—4	38	%38	8	%8	11	%11	57	%57
أكثر من5	4	%4	0	%0	1	%1	5	%5
المجموع	63	%63	11	%11	17	%17	91	%91

كانت النسبة الأكبر من العينة بالتوزع عند شدة الحادث الوعائي الدماغي (0-40) وبقطر اذينة يتراوح بين (4-5) وذلك بنسبة (57%) وباختبار ارتباط قطر الاذينة اليسرى بشدة الحادث الوعائي الدماغي **تبيّن عدم وجود رابط بينهما** وذلك وفقاً لقيمة احتمالية بلغت (P-Value=0.926). وفيما يلي تم توضيح النتائج السابقة في مخطط الأعمدة



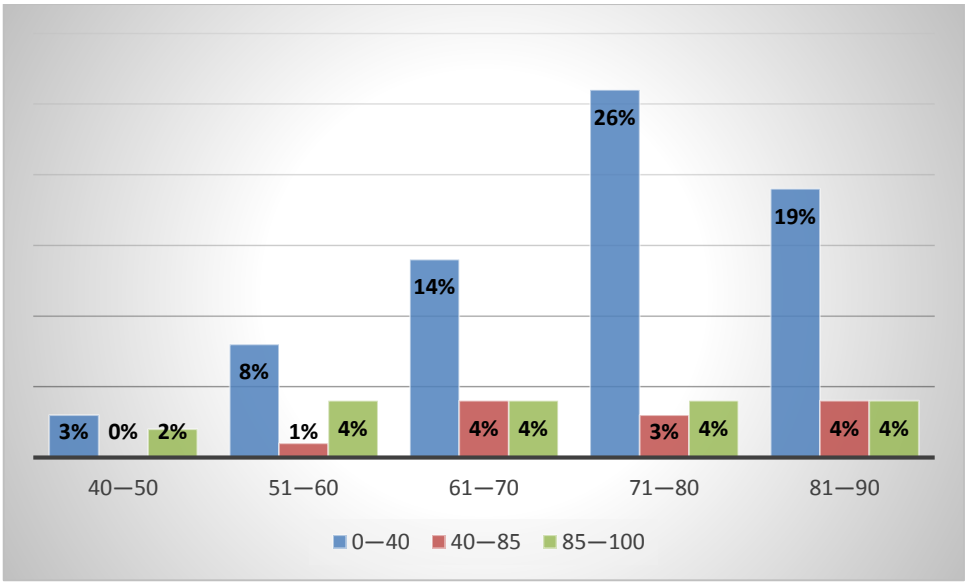
- **دراسة تأثير العمر على شدة الحادث الوعائي الدماغي :**

جدول يبين توزع العينة حسب الفئة العمرية وشدة الحادث الوعائي

الفئة العمرية*شدة الحادث	0—40		40—85		85—100		المجموع	
40—50	3	%3	0	%0	2	%2	5	%5
51—60	8	%8	1	%1	4	%4	13	%13
61—70	14	%14	4	%4	4	%4	22	%22
71—80	26	%26	3	%3	4	%4	34	%34
81—90	19	%19	4	%4	4	%4	26	%26
المجموع	70	%70	12	%12	18	%18	100	%100

من الجدول نستطيع القول:

النسبة الأعلى في توزع العينة حسب الفئة العمرية وشدة الحادث الوعائي كانت في المجال بين (71-90 سنة) ولكن هذا لم يكن له أي دلالة احصائية (p value=0.5225) وها يدل على أن **العمر لم يكن له أي دور في شدة الحادث الوعائي الدماغي** .

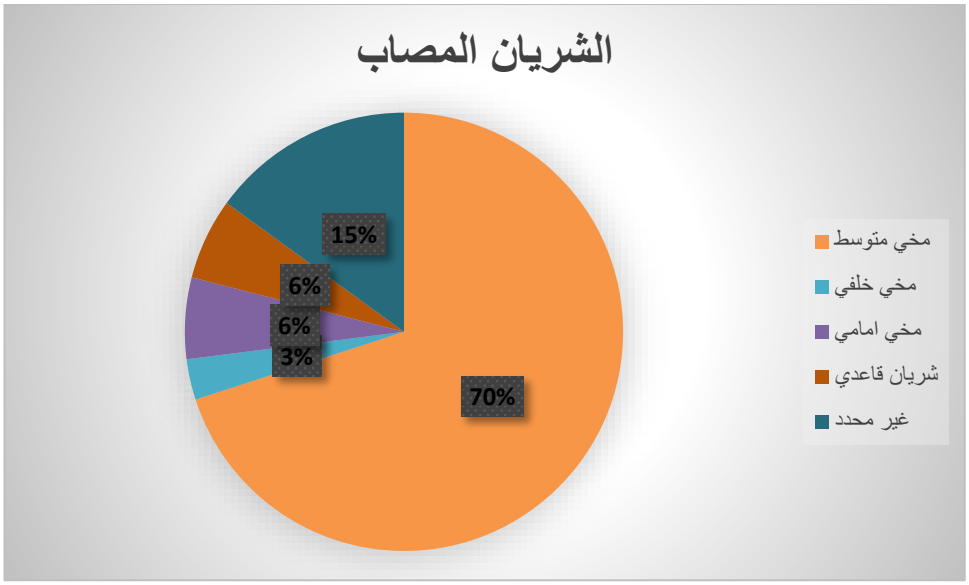


توزع الإصابة حسب الشريان المصاب :

جدول يبين توزع العينة حسب الشريان المصاب

الشريان المصاب	العدد	النسبة المئوية
مخي متوسط	70	%70
مخي خلفي	3	%3
مخي امامي	6	%6
شريان قاعدي	6	%6
غير محدد	15	%15
المجموع	100	%100

نلاحظ أعلى نسبة هي بتوزع الشريان المخي المتوسط وهذا معروف في الصمات التي تصيب المخي المتوسط عادة وفروعه , مع العلم أن هناك 15حالة لم نتمكن فيها من تحديد مكان الإصابة بسبب عدم توافر بيانات سريرية كافية عند هؤلاء المرضى .

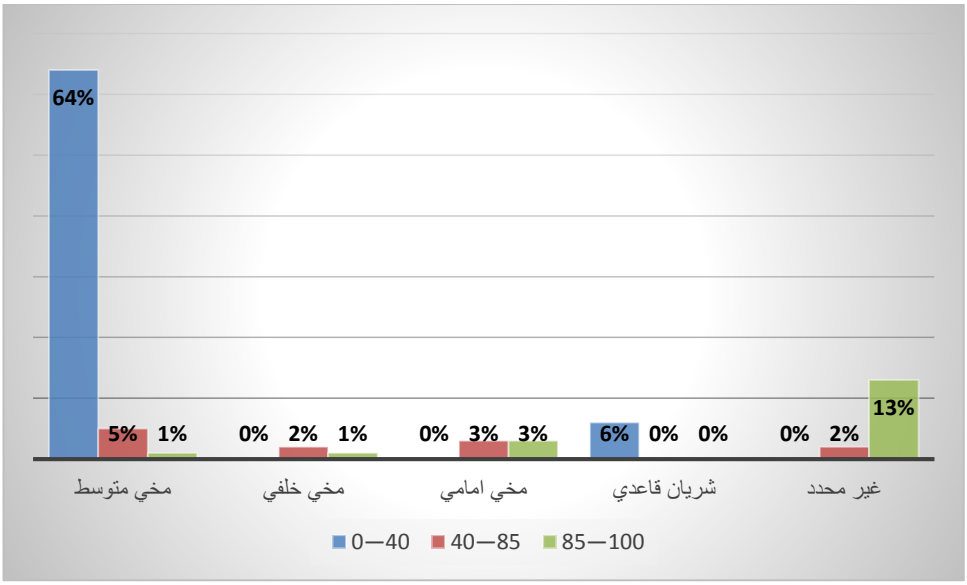


قمنا في دراستنا أيضاً بدراسة العلاقة مابين الشريان المصاب وشدة الحادث الوعائي الدماغي .

جدول يبين شدة الحادث الوعائي الدماغي حسب الشريان المصاب .

الشريان المصاب*شدة الحادث	0—40		40—85		85—100	
مخي متوسط	64	%64	5	%5	1	%1
مخي خلفي	0	%0	2	%2	1	%1
مخي امامي	0	%0	3	%3	3	%3
شريان قاعدي	6	%6	0	%0	0	%0
غير محدد	0	%0	2	%2	13	%13
المجموع	**70**	**%70**	**12**	**%12**	**18**	**%18**

من الجدول السابق الذي يبيّن التوزع في العينة وفقا للشريان المصاب وشدة الحادث وجدنا أن الفئة المسيطرة هي الإصابة بالشريان المخي المتوسط وذلك بنسبة 64%، كما درسنا تأثير الشريان المصاب على شدة الحادث وذلك بعد استخدام اختبار كاي مربع ونتج عن هذا الاختبار قيمة احتمالية (P-Value=0.000242) وتدل على وجود علاقة وتأثير متبادل بين مكان الشريان المصاب و شدة الحادث الوعائي الدماغي.



- **دراسة تأثير الداء السكري كعامل مشارك للرجفان الأذيني على شدة الحادث الوعائي الدماغي :**

قمنا في دراستنا بدراسة تأثير الداء السكري في مرضى العينة على شدة الحادث الوعائي الدماغي وإذا كان لذلك أي دلالة إحصائية هامة .

كان عدد مرضى الداء السكري في عينتنا 35 مريضاً

DM*شدة الحادث	DM				P value =0.343
	يوجد		لا يوجد		
40—0	26	%26	44	%44	
85—40	2	%2	10	%10	
100—85	7	%7	11	%11	

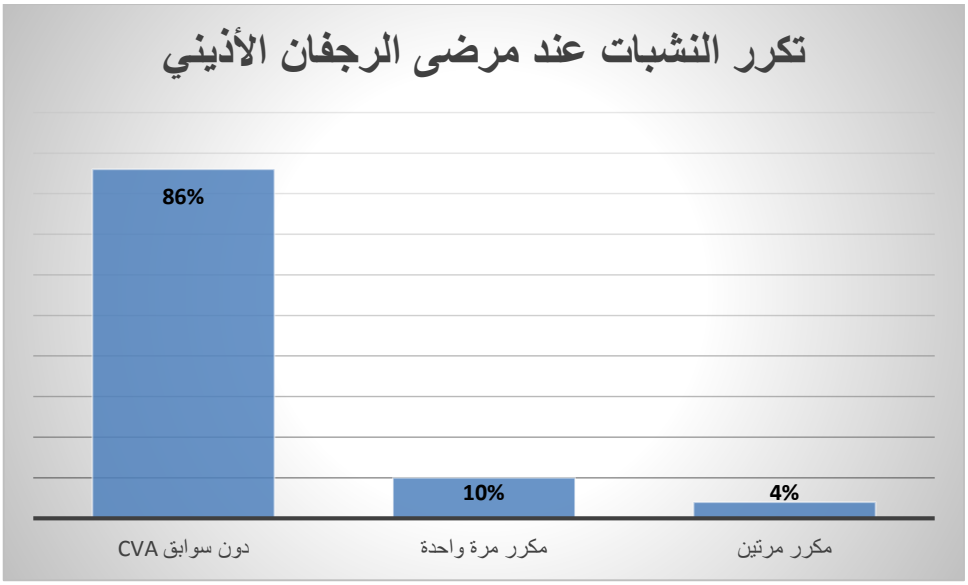
درسنا العلاقة ما بين وجود (DM) وبين شدة الحادث الوعائي فكانت قيمة احتمالية (P-value=0.343) وهي تدل على عدم وجود فوارق إحصائية مهمة في حال كان (DM) موجود ام لا على شدة الحادث الوعائي الدماغي .

- **دراسة تكرر حدوث النشبات عند مرضى الرجفان الأذيني :**

جدول توزع العينة حسب تكرر النشبات

النشبات وتكرارها	العدد	النسبة المئوية
CVA دون سوابق	86	%86
مكرر مرة واحدة	10	%10
مكرر مرتين	4	%4
المجموع	100	%100

نلاحظ أن نسبة لابأس بها من المرضى 14% والذين في سوابقهم حادث وعائي دماغي قد تكرر حدوث النشبات لديهم وبالتدقيق في هؤلاء المرضى الذين تكرر لديهم حدوث النشبات وجد أن أغلبهم غير ملتزمين بالعلاج للوقاية من الحوادث المستقبلية.

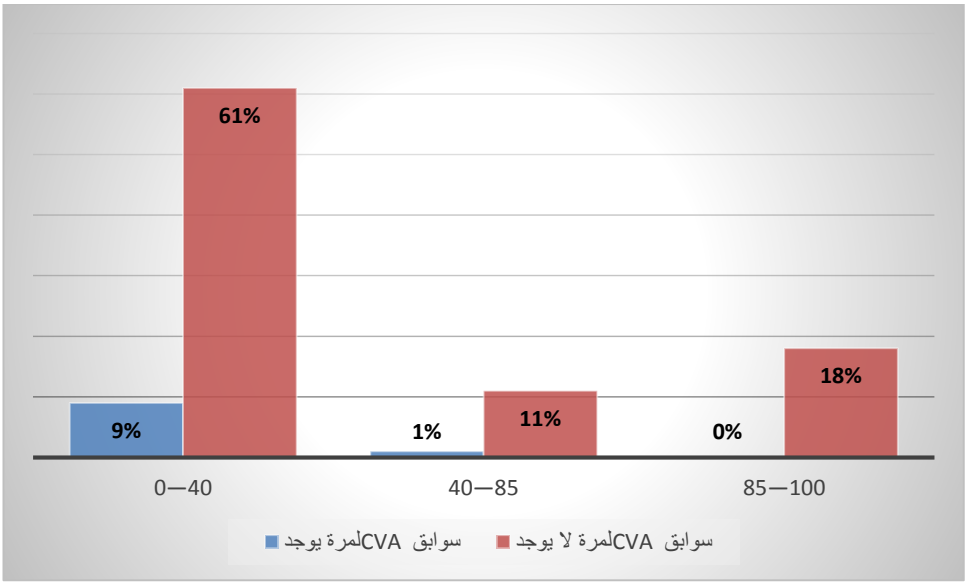


قمنا في دراستنا أيضاً بدراسة العلاقة بين شدة الحادث الوعائي الدماغي وبين وجود سوابق CVAولاحظنا ما يلي:

توزع العينة حسب سوابق النشبات لمرة واحدة وشدة الحادث الوعائي

سوابق CVAلمرة *شدة الحادث	سوابق CVAلمرة			
	يوجد		لا يوجد	
40—0	9	%9	61	%61
85—40	1	%1	11	%11
100—85	0	%0	18	%18

كانت قيمة الاحتمالية من الاختبار الإحصائي (P-Value=0.0271) وهذا يدل على قيمة احصائية ودلالة هامة تشير إلى أن شدة الحادث الوعائي الدماغي أشد بوجود سوابق حادث وعائي دماغي سابق وهذا يؤكد على دور الوقاية الثانوية من نشبات تالية وأهمية التمييع العلاجي عند هؤلاء المرضى .



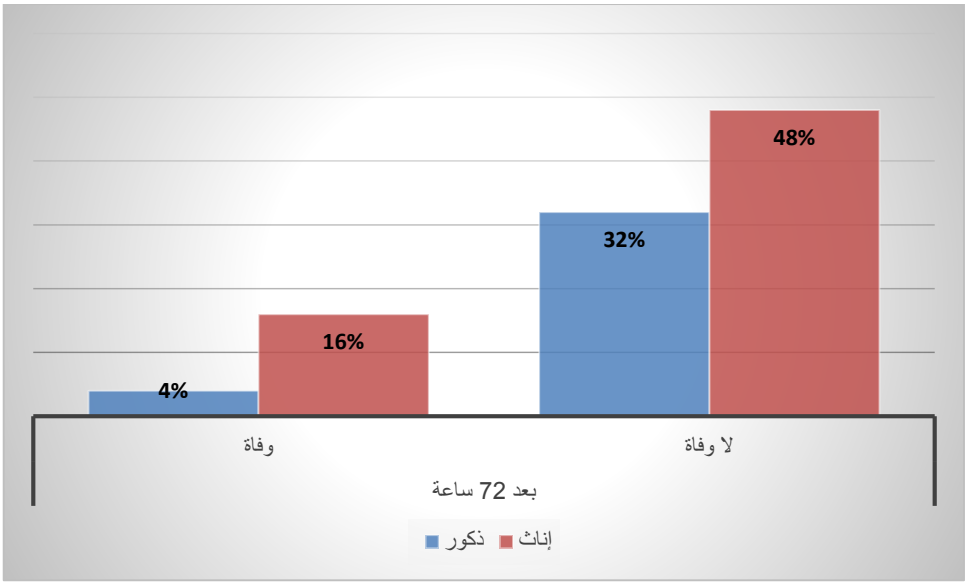
- **الوفيات في عينة الدراسة تبعاً للعمر والجنس :**

قمنا بدراسة تأثير الجنس على نسبة الوفيات وكان التالي :

جدول يبيّن توزّع العينة حسب الجنس ومتابعة 72 ساعة

بعد 72 ساعة*الجنس	بعد 72 ساعة			
	وفاة		لا وفاة	
ذكور	4	%4	32	%32
إناث	16	%16	48	%48
المجموع	20	%20	80	%80

كانت النسبة الأكبر والفئة المسيطرة في الجدول السابق هي لحالة الوفاة عند الاناث بنسبة 80% من أصل المتوفيين (20) أمّا بالنسبة للحكم الاحصائي نستطيع ان نقول بقيمة احتمالية (P-Value=0.0096) انه يوجد علاقة للجنس بالوفاة خلال 72 ساعة. ويلخص الشكل التالي النتائج التي توصلنا إليها.

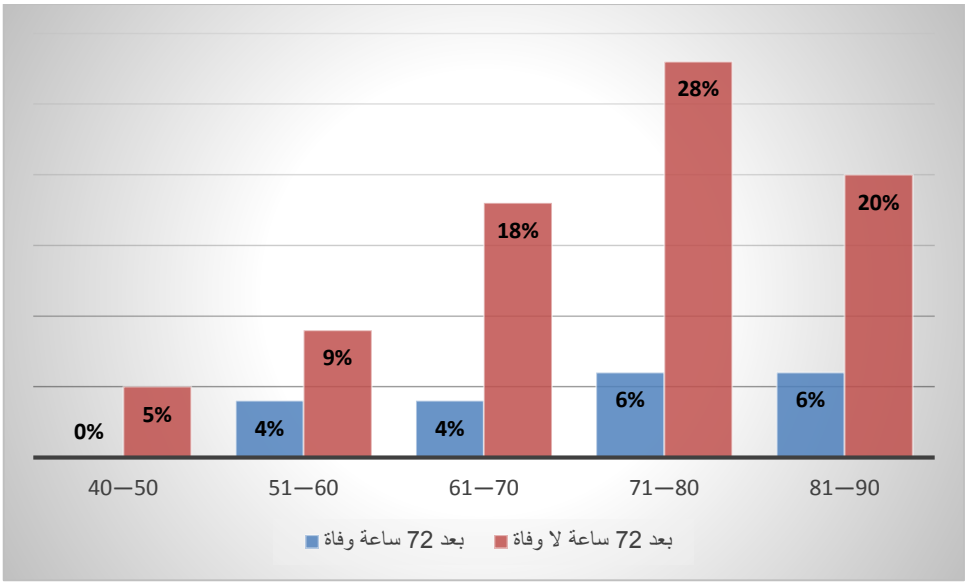


وتم تحديد نسبة الوفيات حسب عمر المريض:

توزع العينة (عدد الوفيات) حسب العمر ومتابعة 72 ساعة

بعد 72 ساعة*الفئات العمرية	بعد 72 ساعة					
	وفاة		لا وفاة		المجموع	
40—50	0	%0	5	%5	5	%5
51—60	4	%4	9	%9	13	%13
61—70	4	%4	18	%18	22	%22
71—80	6	%6	28	%28	34	%34
81—90	6	%6	20	%20	26	%26
المجموع	20	%20	80	%80	100	%100

بعد 72 ساعة كانت نسبة الوفيات بمعظمها في الفئات العمرية بين (71-90) سنة وهي النسب الأكبر من الوفيات (12%) أمّا إحصائياً فبلغت القيمة الاحتمالية الناتجة عن دراسة علاقة الوفاة بالفئة العمرية (P-Value=0.643) وهي **تحكم على عدم وجود علاقة بين العمر والوفيات**.

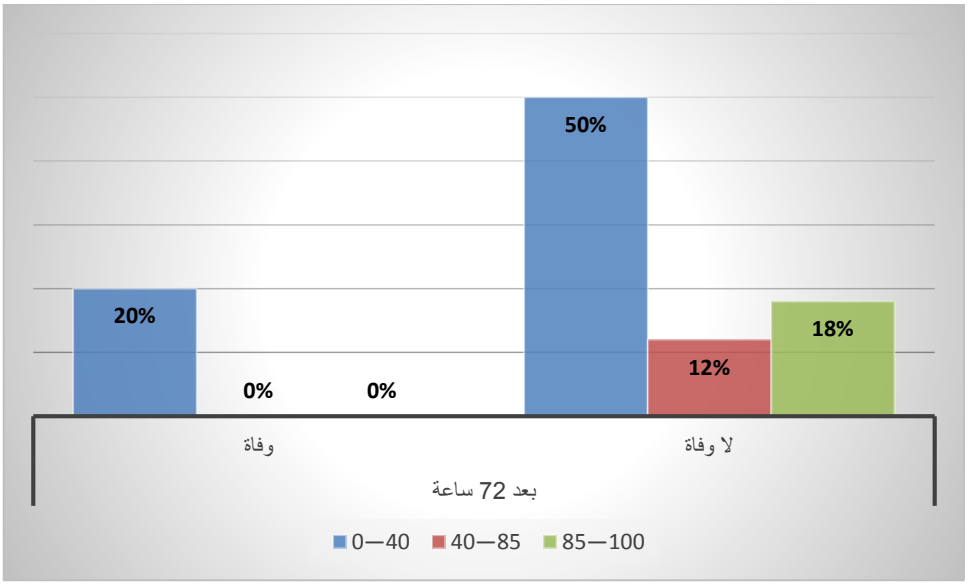


قمنا بدراسة العلاقة بين شدة الحادث الوعائي الدماغي والوفيات خلال 72 ساعة من المتابعة :

جدول يبين توزع العينة حسب نتيجة متابعة 72 ساعة وشدة الحادث الوعائي

بعد 72 ساعة*شدة الحادث	بعد72 ساعة			
	وفاة		لا وفاة	
40—0	20	%20	50	%50
85—40	0	%0	12	%12
100—85	0	%0	18	%18
المجموع	20	%20	80	%80

حسب الجدول السابق من الواضح وجود المرضى المتوفيين أغلبهم ضمن الفئة الأعلى شدة للحادث الوعائي (20%) ولهذا دلالة إحصائية مهم وأثبتت بقيمة احتمالية (P-Value=0.006) أي شدة الحادث الوعائي هو مسبب كبير للوفاة وذلك بثقة 95%.



المناقشة Discussion:

تبين لنا ان الرجفان الأذيني يزيد من شدة النشبات الإقفارية وبالتالي العجز الوظيفي للمريض، وهذا يشابه الدراسات العالمية التي خلصت إلى نفس النتيجة وقد أجريت في مراكز متعددة وشملت أعداد أكبر من المرضى وتم اختيار تصميم حالة شاهد في تلك الدراسات وأبرزها دراسة فرامينغهام، والدراسة الاسترالية [109-110] .

أما بالنسبة لتأثير نوع الرجفان الأذيني وتأثيره على شدة النشبات، فقد وجدنا أن الرجفان المستمر يترافق مع عجز أكبر مقارنة بالرجفان الانتيابي، وهذا مشابه لما توصلت إليه الدراسة النرويجية رغم اعتمادهم في تقييم العجز على معيارNIHSS وmRS، وأيضا مشابه لدراسة ENGAGE AF-TIMI 48 [111] المجراة في الولايات المتحدة الأمريكية , حيث وجدت الاختلاطات الصمية الخثارية أشد في الرجفان المستمر مقارنة بالانتيابي.

من حيث جنس المريض وجدنا أن النشبات الإقفارية بوجود رجفان أذيني أشد عند الإناث، وقد يفسر ذلك أن شيوع الرجفان الأذيني لدى الإناث مقارنة بالذكور، لكن

في دراسة يابانية [112] تبين أيضا أن الجنس الأنثوي عامل خطورة مستقل يزداد معه شدة النشبات الإقفارية حتى بغياب الرجفان الأذيني.

أما من حيث العمر فقد وجدنا أن أشيع عمر للنشبات مع رجفان أذيني هو العقد السابع والثامن، وهذا مشابه للدراسات العالمية الأمريكية والاسترالية واليابانية[110_111_112]. وهذا يفسره ازدياد حدوث كلا المرضين الرجفان والنشبات مع التقدم بالعمر، لكن لم نلاحظ من خلال دراستنا أن العمر المتقدم يزيد من شدة الحادث الوعائي الدماغي وهذا يختلف عن الدراسة اليابانية [112]التي وجدت أن العمر المتقدم هو عامل خطورة مستقل لنشبات شديدة وقد يكون سبب ذلك اختلاف مشعر شدة العجز حيث اعتمد في الدراسة اليابانية على NIHSS في تقييم شدة النشبات وليس BI الذي اعتمدناه في دراستنا وتم اعتماده أيضا في دراسة فرامينغهام [109]وقد يكون أكثرمنطقية حيث من المعلوم أن NIHSS يكون ذو قيمة أقل في اقفار الدوران الخلفي رغم أن العجز يكون أشد.

لقد قمنا بدراسة قطر الأذينة اليسرى وتأثيره على شدة النشبات بوجود الرجفان الأذيني حيث من المعروف أن توسع الأذينة اليسرى هو أحد المصادر القلبية المطلقة للصمات، وكنا نعتقد أن زيادة القطر يترافق مع ركودة في الأذينة أكبر واحتمال أعلى لحدوث النشبات وزيادة في شدتها، لكن لم نجد أي دليل إحصائي يدعم هذا الاعتقاد كما لم نجد أي دراسة عالمية فيما اطلعت درست هذا المتغير. وكذلك الأمر بالنسبة للاستجابة القلبية المركزية التي لم تزيد بشكل هام من شدة النشبات.

لم نلاحظ من خلال تحليل البيانات زيادة في شدة النشبات بوجود رجفان عندما تترافق مع ارتفاع توتر شرياني او سكري، **وإنما الأهم هو وجود الرجفان أو لا**، ولم تدرس الدراسات العالمية التي اطلعت عليها هذه الناحية.

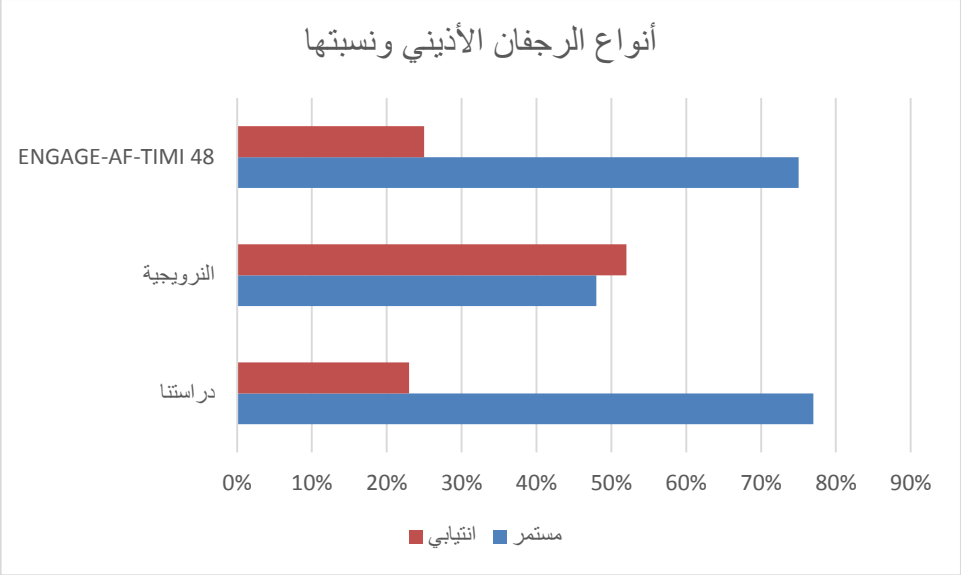
بلغت نسبة الوفيات في دراستنا 20%، بينما بلغت في الدراسات العالمية مثل فرامينغهام والاسترالية واليابانية 25%،25%،11.3% على التوالي. وقد تم حساب نسبة الوفيات لدينا فقط خلال وجود المريض بالمشفى، بينما بباقي الدراسات تم

مراقبة المرضى خارج المشفى وحساب نسبة الوفيات خلال شهر من حدوث النشبات. وقد تعزى نسبة الوفيات العالية إلى العجز الوظيفي الشديد عند مرضى النشبات مع رجفان أذيني وما له من دور في اختلاطات جهازية مثل حدوث انتانات مشفوية أو ذات رئة استنشاقية أو وذمة دماغية شديدة بسبب المساحة الواسعة للاحتشاء.

مقارنة دراستنا مع الأدب الطبي :

	دراستنا	فرامينغهام	اليابانية	الاسترالية
عدد المرضى	100	501	3335	304
العمر المسيطر	العقد السابع والثامن	السابع	الثامن	السابع
الجنس المسيطر	إناث 64%	إناث 60%	اناث 58%	اناث 70%
الرجفان المستمر	77%	لم يذكر	لم يذكر	لم يذكر
الرجفان الانتيابي	23%	لم يذكر	لم يذكر	لم يذكر
العجز الشديد	70%	65%	53%	40%
نسبة الوفيات	20%	25%	11.3%	25%

وفيما يلي أنواع الرجفان الأذيني وأثرها على شدة النشبات مقارنة مع دراسة أمريكية [111] ودراسة نرويجية[113].



خلاصة النتائج :

- الرجفان الأذيني المستمر مرتبط مع نشبات إقفارية أشد مقارنة مع الرجفان الانتيابي .
- بدراسة العلاقة بين الجنس وشدة الحادث الوعائي الدماغي عند مرضى الرجفان الأذيني تبين وجود علاقة إحصائية مهمة بين الجنس وشدة الحادث الوعائي الدماغي حيث ترافق جنس الأنثى مع حوادث وعائية دماغية أشد .
- بدراسة العلاقة بين تأثير سبب الرجفان الأذيني وشدة النشبات الإقفارية عند مرضى الرجفان الأذيني تبين عدم وجود علاقة إحصائية مهمة بين سبب الرجفان وشدة النشبات الإقفارية .
- بدراسة العلاقة بين تأثير العمر وشدة الحادث الوعائي الدماغي عند مرضى الرجفان الأذيني تبين عدم وجود علاقة إحصائية مهمة بين العمر وشدة النشبات الإقفارية .
- بدراسة العلاقة بين الحوادث الوعائية الدماغية المحدثة بالرجفان الأذيني وموقع الشريان المصاب تبين أن معظم النشبات الإقفارية كانت على حساب الشريان المخي المتوسط .

- ❖ بدراسة العلاقة بين امراضيات مشاركة كالداء السكري وشدة النشبات الإقفارية عند مرضى الرجفان الأذيني تبين عدم وجود علاقة إحصائية مهمة بين الداء السكري وشدة النشبات الإقفارية .
- ❖ بدراسة العلاقة بين معدل الاستجابة البطينية وشدة النشبات الإقفارية عند مرضى الرجفان الأذيني تبين عدم وجود علاقة إحصائية مهمة بين معدل الاستجابة وشدة النشبات الإقفارية .
- ❖ بدراسة العلاقة بين قطر الأذينة اليسرى وشدة النشبات الإقفارية عند مرضى الرجفان الأذيني تبين عدم وجود علاقة إحصائية مهمة بين قطر الاذينة اليسرى وشدة النشبات الإقفارية .
- ❖ بدراسة العلاقة بين الوفيات والجنس تبين وجود علاقة إحصائية مهمة بين الإناث وزيادة معدل الوفيات.
- ❖ لا دور للعمر في زيادة معدل الوفيات .
- ❖ بدراسة العلاقة بين شدة النشبات الإقفارية وبين معدل الوفيات وجد أن المرضى الذين لديهم مشعر BI (0-40) تزداد نسبة الوفيات لديهم , أي أن شدة النشبات الإقفارية هو مسبب كبير للوفاة وذلك بثقة 95%.

المقترحات :

1. أقترح إجراء دراسات مستقبلية تستخدم مشعرات أخرى لتقدير شدة العجز الوظيفي عند مرضى النشبات الإقفارية مع رجفان أذيني وعلى عينة بعدد أكبر نظراً لأهمية النشبات الإقفارية بوجود الرجفان الأذيني .
2. مسح دوري للمرضى بحثاً عن عوامل الخطورة للرجفان الأذيني خاصة عند الإناث نظراً للعجز الوظيفي الشديد عندهم بحدوث النشبات الإقفارية.

التوصيات :

- مراقبة مرضى النشبات الإقفارية مع رجفان أذيني بشكل أكبر نظراً لنسبة الوفيات العالية لديهم.
- ضرورة تقيد المرضى بالعلاج المناسب والتمييع العلاجي وفقاً لحرز الخطورة لارتباط النشبات الإقفارية مع رجفان أذيني مع عجز وظيفي شديد.
- التأكيد على الوقاية الأولية والثانوية عند مرضى الرجفان الأذيني للوقاية من نشبات إقفارية شديدة قد تكون قاتلة.

المراجع :

1- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015 Jan 27. 131 (4):e29-322
2- Ovbiagele B, Goldstein LB, Higashida RT, Howard VJ, Johnston SC, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of stroke in the United States: a policy statement from the American Heart Association and American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Aug. 44 (8):2361-75.
3- Jørgensen HS, Nakayama H, Reith J, et al. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. Stroke 1996; 27:1765.
4- Kempster PA, Gerraty RP, Gates PC. Asymptomatic cerebral infarction in patients with chronic atrial fibrillation. Stroke 1988; 19:955.
5- Harrison ,principle of internal medicine ,18the edition.
6- Cecil Essential of medicine ,Andreoli,Carpenter Plum ,Smith Third edition,1993.
7- Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC, Kargman DE. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology*. 1994 Apr. 44(4):626-34
8- MacKay J, Mensah GA. World Health Organization. Global Burden of Stroke. The Atlas of Heart Disease and Stroke. Available at http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf.
9- Towfighi A, Saver JL. Stroke declines from third to fourth leading cause of death in the United States: historical perspective and challenges ahead. *Stroke*. 2011 Aug. 42(8):2351-5.
10- Alhadramy O, Jeerakathil TJ, Majumdar SR, et al. Prevalence and predictors of paroxysmal atrial fibrillation on Holter monitor in patients with stroke or transient ischemic attack. Stroke. 2010;41:2596–2600.
11- Stahrenberg R, Weber-Kruger M, Seegers J, et al. Enhanced detection of paroxysmal atrial fibrillation by early and prolonged continuous holter monitoring in patients with cerebral ischemia presenting in sinus rhythm. Stroke. 2010;41:2884–2888.
12- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. Circulation. 2006;114:119–125.
13- Sharma JC, Fletcher S, Vassallo M. Strokes in the elderly – higher acute and 3-month mortality – an explanation Cerebrovasc Dis 1999;9:2-9.
14- Asinger RW, Dyken ML, Fisher M. Cardiogenic brain embolism. The second report of the Cerebral Embolism Task Force. Arch Neurol. 1989;46:727–743.
15- Dulli DA, Stanko H, Levine RL. Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke Neuroepidemiology 2003;22:118-123.
16- Sila CA. Cardioembolic stroke. In: Noseworthy JH, editor. Neurological therapeutics: principles and practice. New York: Martin Dunitz; 2003. pp. 450–457
17- Wessler BS, Kent DM. Controversies in cardioembolic stroke. Curr Treat Options Cardiovasc Med . 2015 Jan. 17(1):358.
18- Roth EJ, Lovell L, Harvey RL, et al. Incidence of and risk factors for medical complications during stroke rehabilitation Stroke 2001;32:523-529
19- Brott T, Adams HP, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale Stroke 1989;20:864-870.
20- International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. Lancet 1997;349:1569 –1581.
21- Dulli DA, Stanko H, Levine RL. Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke Neuroepidemiology 2003;22:118-123.

22- Wolf PA , Abbot RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham study Stroke 1991;22:983-988.
23- Saxena R, Lewis S, Berge E, et al. Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial Stroke 2001;32:2333-2337.
24- Caplan LR. Brain embolism, revisited. Neurology. 1993;43:1281–7.
25- EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. Lancet 1993;342:1255–62.
26- Carlsson J, Miketic S, Flicker E, et al. Neurological events in patients with atrial fibrillation. Outcome and preventive practices Z Kardiol 2000;89:1090-1097.
27- Lamassa M , Di Carlo A, Pracucci G, et al. Characteristics, outcome and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe Stroke 2001;32:392-398.
28- Martin R, Bogousslavsky J. Embolic versus nonembolic causes of ischemic stroke. Cerebrovasc Dis. 1995;5:70–4.
29- Sharma JC, Fletcher S, Vassallo M, et al. Cardiovascular disease and outcome of acute stroke:influence of pre-existing cardiac failure Eur J Heart Fail 2000;2:145-150.
30- Atrial Fibrillation Investigators: Atrial Fibrillation, Aspirin, Anticoagulation Study; Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Study; Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation Study; Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study; Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Study. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. [Erratum appears in Arch Intern Med 1994;154:2254]. Arch Intern Med 1994;154:1449–1457.
31- Arboix A, García Eroles L, Massons JB, Oliveres M, Pujades R, Targa C. Atrial fibrillation and stroke: clinical presentation of cardioembolic versus atherothrombotic infarction. Int J Cardiol. 2000;73:33–42.
32- Sandercock P, Bamford J, Dennis M, et al. Atrial fibrillation and stroke: prevalence in different types of stroke and influence on early and long term prognosis (Oxforsdshire community stroke project) BMJ. 1992;305:1460–5.
33- D'Olhaberriague L, Hernández-Vidal A, Molina L, et al. A prospective study of atrial fibrillation and stroke. Stroke. 1989;20:1648–52.
34- Weinberger J, Rothlauf E, Materese E, Halperin J. Noninvasive evaluation of the extracranial carotid arteries in patients with cerebrovascular events and atrial fibrillations. Arch Intern Med. 1988;148:1785–8.
35- The publications committee for the Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment (TOAST) investigators. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid) and outcome after acute ischemic stroke. JAMA. 1998;279:1265–72.
36- Timsit SG, Sacco MS, Mohr JP, et al. Early clinical differentation of cerebral infarction from severe atherosclerotic stenosis and cardioembolism. Stroke. 1992;23:486–91.
37- Caplan LR, Hier DB, D'Cruz I. Cerebral embolism in the Michael Reese Stroke Registry. Stroke. 1983;14:530–6.
38- Leary MC, Caplan LR. Cerebrovascular disease and neurologic manifestations of heart disease. *In*: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, Roberts R, King 3rd, *et al*, editors. Hurst's the Heart, 12 th ed. McGraw-Hill: New York; 2007.
39- European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Optimal oral anticoagulation therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. N Engl J Med 1995;333:5-10.
40- The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. N Engl J Med 1990;323:1505-11.

41- Caplan LR, Hier DB, D'Cruz I. Cerebral embolism in the Michael Reese Stroke Registry. Stroke. 1983;14:530–6.
42- Chamorro A, Vila N, Saiz A, Alday M, Tolosa E. Early anticoagulation after large cerebral embolic infarction: a safety study. Neurology. 1995;45:861–5.
43- Sacco RL, Foulkes MA, Mohr JP, Wolf PA, Hier DB, Price TR. Determinants of early recurrence of cerebral infarction. The Stroke Data Bank. Stroke. 1989;20:983–9.
44- Yasaka M, Yamaguchi T, Oita J, Sawada T, Shichiri M, Omae T. Clinical features of recurrent embolization in acute cardioembolic stroke. Stroke. 1993;24:1681–5.
45- Arboix A, García Eroles L, Oliveres M, Massons JB, Targa C. Clinical predictors of early embolic recurrence in presumed cardioembolic infarction. Cerebrovasc Dis. 1998;8:345–53.
46- Yamanouchi H, Shimada H, Tomonaga M, Matsushita S. Recurrence of embolic stroke in non-valvular atrial fibrillation (NVAF). An autopsy study. Acta Neurol Scand. 1989;80:123–9.
47- Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC, Kargman DE. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: The Northern Manhattan Stroke Study. Neurology. 1994;44:626–34.
48- Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke registry: analysis of 1.000 consecutive patients with first stroke. Stroke. 1988;19:1083–92.
49- Broderick JP, Phillips SJ, O'Fallon M, Frye RL, Whisnant JP. Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence and mortality. Stroke. 1992;23:1250–6.
50- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. Lancet. 1996;348:633–638.
51- Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004;126:483S–512S.
52- Lai SM, Alter M, Friday G, Sobel E. A multifactorial analysis of risk factors for recurrence of ischemic stroke. Stroke. 1994;25:958–62.
53- Canhao P, Melo TP, Salgado AV, et al. Nausea and vomiting in acute ischemic stroke. Cerebrovasc Dis. 1997;7:220–5.
54- Fisher CM. Vomiting out of proportion to dizziness in ischemic brainstem strokes. Neurology. 1996;46:267.
55- Sharma JC , Fletcher S, Vassallo M, et al. Cardiovascular disease and outcome of acute stroke:influence of pre-existing cardiac failure Eur J Heart Fail 2000;2:145-150.
56- Ramirez-Lassepas M, Cipolle RJ, Bjork RJ, et al. Can embolic stroke be diagnosed on the basis of neurologic clinical criteria? Arch Neurol. 1987;44:87–89.
57- Caplan LR. Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept. Neurology. 1989;39:1246–1250.
58- Yamamoto Y, Georgiadis AL, Chang HM, Caplan LR. Posterior cerebral artery territory infarcts in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. Arch Neurol. 1999;56:824–832.
59- Crandall MA, Bradley DJ, Packer DL, Asirvatham SJ. Contemporary management of atrial fibrillation: update on anticoagulation and invasive management strategies. Mayo Clin Proc. 2009;84:643–662.
60- Cruz-Gonzalez I, Yan BP, Lam YY. Left atrial appendage exclusion: state-of-the-art. Catheter Cardiovasc Interv. 2010;75:806–813.

61- Hornig CR, Brainin M, Mast H. Cardioembolic stroke: results from three current stroke data banks. Neuroepidemiology. 1994;13:318–23.
62- Arboix A, García-Eroles L, Massons J, Oliveres M. Predictive clinical factors of in-hospital mortality in 231 consecutive patients with cardioembolic cerebral infarction. Cerebrovasc Dis. 1998;8:8–13.
63- Broderick JP, Phillips SJ, O'Fallon M, Whisnant JP. Heart diseases as a potential cause of stroke. Stroke. 1990;21:173.
64- "Left atrial occlusion" search. ClinicalTrials.gov [online]. Available at:http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=left+atrial+occlusion. Accessed November 14, *2010*
65- Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC, Kargman DE. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: The Northern Manhattan Stroke Study. Neurology. 1994;44:626–34.
66- Lodder J, Krijne-Kubat B, Broekman J. Cerebral hemorrhagic infarction at autopsy: cardiac embolic cause and the relationship to the cause of death. Stroke. 1986;17:626–9.
67- Chamorro A, Vila N, Saiz A, Alday M, Tolosa E. Early anticoagulation after large cerebral embolic infarction: a safety study. Neurology. 1995;45:861–5.
68- van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients Stroke 1988;19:604-607.
69- Stober T, Sen S, Anstätt Th, Bette L. Correlation of cardiac arrhythmias with brainstem compression in patients with intracerebral hemorrhage. Stroke. 1988;19:688–92.
70- Hillbom M, Kaste M. Does ethanol intoxication promote brain infarction in young adults Lancet. 1978:1181–3.
71- Easton JD. Epidemiology of stroke recurrence. Cerebrovasc Dis. 1997;7(Suppl 1):2–4.
72- van Latum JC, Koudstaal PJ, Venables GS, van Gijn J, Kappelle LJ Algra A for the European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group. Predictors of major vascular events in patients with a transient ischemic attack or minor ischemic stroke and with nonrheumatic atrial fibrillation. Stroke. 1995;26:801–6.
73- Camargo CA., Jr Moderate alcohol consumption and stroke. The epidemiologic evidence. Stroke. 1989;20:1611–26.
74- Palomäki H, Kaste M. Regular light-to-moderate intake of alcohol and the risk of ischemic stroke. Is there a beneficial effect? Stroke. 1993;24:1828–32.
75- Wannamethee SG, Shaper AG. Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. Stroke. 1996;27:1033–9.
76- Bogousslavsky J, Cachin C, Regli F, Despland PA, Van Melle G, Kappenberger L. Cardiac sources of embolism and cerebral infarction-clinical consequences and vascular concomitants: The Lausanne Stroke Registry. Neurology. 1991;41:855–9.
77- Bogousslavsky J, Cachin C, Regli F, et al. Cardiac sources of embolism and cerebral infarction — clinical consequences and vascular concomitants: the Lausanne Stroke Registry. Neurology. 1991;41:855–859.
78- Broderick JP, Phillips SJ, O'Fallon M, Frye RL, Whisnant JP. Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence and mortality. Stroke. 1992;23:1250–6.
79- Arboix A, Oliveres M, Massons J, Pujades R, García-Eroles L. Early differentiation of cardioembolic from atherothrombotic cerebral infarction: a multivariate analysis. Eur J Neurol. 1999;6:677–83.
80- Ramirez-Lassepas M, Cipolle RJ, Bjork RJ, et al. Can embolic stroke be diagnosed on the basis of neurologic clinical criteria? Arch Neurol. 1987;44:87–9.

81- Kittner SJ, Sharkness CM, Sloan MA, et al. Infarcts with a cardiac source of embolism in the NINDS Stroke Data Bank: neurological examination. Neurology. 1992;42:299–302.
82- Kittner SJ, Sharkness CM, Price TR, et al. Infarcts with a cardiac source of embolism in the NINSDS Stroke Data Bank: historical features. Neurology. 1990;40:281–4.
83- Anonymous. Alcohol and atrial fibrillation. Lancet. 1985;2:1374.
84- Estruch R. Efectos cardiovasculares del alcohol. Med Clin (Barc) 1995;105:628–35.
85- Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F, Kappenberger L. Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: The Lausanne Stroke Registry. Neurology. 1990;40:1046–50.
86- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA . 2001 Jun 13. 285(22):2864-70.
87- Atrial Fibrillation investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med . 1994 Jul 11. 154(13):1449-57 .
88- [Guideline] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Europace . 2016 Nov. 18 (11):1609-1678 .
89- Kirchhof P, Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Lewalter T, Goette A, Wegscheider K, Treszl A, Meinertz T, Oeff M, Ravens U, Breithardt G, Steinbeck G. Impact of the type of centre on management of AF patients: surprising evidence for differences in antithrombotic therapy decisions. Thromb Haemost 2011;105:1010–1023.
90- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel
risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest 2010;
137:263–272.
91- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH, ESC Committee for Practice Guidelines, European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Europace 2010;12:1360–1420
92- Wagstaff AJ, Overvad TF, Lip GY, Lane DA. Is female sex a risk factor for stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. QJM 2014;107:955–967.
93- Mikkelsen AP, Lindhardsen J, Lip GY, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Olesen JB. Female sex as a risk factor for stroke in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. J Thromb Haemost 2012;10:1745–1751.
94- Olesen JB, Lip GY, Lane DA, Køber L, Hansen ML, Karasoy D, et al. Vascular disease and stroke risk in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. Am J Med . 2012 Aug. 125 (8):826.e13-23 .
95- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest . 2010 Feb. 137 (2):263-72 .

96- Lane DA, Lip GY. Use of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. Circulation . 2012 Aug 14. 126 (7):860-5 .
97- Kirchhof P, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJ, Kuck KH, Vardas P, Wegscheider K. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: rationale and design of the
Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. Am Heart J 2013; 166:442–448.
98- Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators, Singer DE, Hughes RA, Gress DR, Sheehan MA, Oertel LB, Maraventano SW, Blewett DR, Rosner B, Kistler JP. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. N Engl J Med. 1990 Nov 29;323(22):1505-11.
99- Lancaster TR, Singer DE, Sheehan MA, Oertel LB, Maraventano SW, Hughes RA, Kistler JP. The impact of long-term warfarin therapy on quality of life. Evidence from a randomized trial. Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. Arch Intern Med. 1991 Oct;151(10):1944-9. Erratum in: Arch Intern Med 1992 Apr;152(4):825.
100- Singer DE, Hughes RA, Gress DR, Sheehan MA, Oertel LB, Maraventano SW, Blewett DR, Rosner B, Kistler JP. The effect of aspirin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: The BAATAF Study. Am Heart J. 1992 Dec;124(6):1567-73.
101- Kistler JP, Singer DE, Millenson MM, Bauer KA, Gress DR, Barzegar S, Hughes RA, Sheehan MA, Maraventano SW, Oertel LB, et al. Effect of low-intensity warfarin anticoagulation on level of activity of the hemostatic system in patients with atrial fibrillation. BAATAF Investigators. Stroke. 1993 Sep;24(9):1360-5.
102- SPAF Investigators. "Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results". *Circulation*. 1991. 84(2):527-39.
103- Connolly SJ, et al. "Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation". *The New England Journal of Medicine*. 2009. 360(20):2066-78.
104- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883-891.
105- Patel MR, Hellkamp AS, Fox KAA. Point-of-care warfarin monitoring in the ROCKET AF trial. N Engl J Med 2016;374:785-788.
106- *PROGRESS Management Committee. Blood pressure lowering for the secondary prevention of stroke: rationale and design for PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study). J Hypertens. 1996; 14 (suppl): S41–S45.*
107- *PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-presure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet. 2001; 358: 1033–1041.*
108- The AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2002;347:1825–1833.
109- www.ncbi.gov.pubmed 8841325
110- www.ncbi.gov.pubmed 28077507
111- www.ncbi.gov.pubmed .gov.pmc 1739612