الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جـــامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسـم الأمراض الباطنة
الشعبة القلبية

تأثير مركبات Sacubitril / valsartan (LCZ – 696) على الأعراض والاستشفاء عند مرضى قصور القلب الحاد ناقص الجزء المقذوف الناتج عن المتلازمة الاكليلة الحادة

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية الفرعية في أمراض القلب والأوعية

إعداد طالب الدراسات العليا

هدف عصام ناجي العابدي

بإشراف

الدكتور: عمر القاسم

المدرس الدكتور في الشعبة القلبية – قسم الأمراض الباطنة من كلية الطب البشري – جامعة دمشق

رئيس قسم الأمراض الباطنة

الدكتور: محمد شحادة آغا

الأستاذ الدكتور في الشعبة العصبية – قسم الأمراض الباطنة من كلية الطب البشري – جامعة دمشق

2021 م

لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة

Apporval

شكر وتقدير Acknowledgment

المدرس الدكتور عمر القاسم

المشرف على هذا البحث، الأستاذ المتميز و صاحب الفضل الكبير، الذي أعطاني من وقته وعلمه الكثير، ولم يبخل بأي معلومة أو ملاحظة، لك مني كل التقدير والحب، والشكر الخالص لإشرافه على هذا البحث، مع تمنياتي بدوام الصحة والعافية.

فهرس المحتويات Table of Contents

القسم	الصفحة
الملخص	11
الجزء التمهيدي:	13
1- المقدمة	13
2- المشكلة البحثية	13
3- التساؤلات	13
4- هدف البحث	14
5- أهمية البحث	14
6- حدود البحث	14
7- مناهج البحث وأدواته	15
8- الدراسات المرجعية	18
9- مكونات البحث	18
الجزء الأول: القسم النظري	21
الفصل الأول: المتلازمة الإكليلية الحادة	21
1-1- مقدمة Introduction	21
1-2- احتشاء العضلة القلبية الحاد	22
1-3- خناق الصدر غير المستقر	26
1-4- احتشاء العضلة القلبية الحاد بدون ارتفاع القطعة ST (NSTEMI)	27
1-5- الفيزيولوجيا المرضية للمتلازمة الاكليلية الحادة	28
1-5- الفيزيولوجيا المرضية للمتلازمة الاكليلية الحادة	29
1-6-1- الخمائر القلبية	29
1-6-2- الفحوص المخبرية الأخرى	31
1-7- تشريح الشرايين الاكليلية	32
1-7-1- الشريان الإكليلي الأيسر (Left Coronary Artery)	32
1-7-2- الشريان الإكليلي الأيمن (Right Coronary Artery)	35
1-7-3- الشريان المسيطر Coronary Dominance	37
الفصل الثاني: قصور القلب و دور مركب الساكوبتريل/فالسارتان	38
2-1- مقدمة Introduction	38

2-1-1- قصور القلب	38
2-1-2- اصطلاحات	38
2-2- لمحة عن العلاجات في قصور القلب وتأثير الساكوبتريل/فالسارتان	39
2-3- مركب الساكوبتريل/فالسارتان	40
2-3-1- الامتصاص	41
2-3-2- التوزع	41
2-3-3- الإطراح	42
2-3-4- مضادات الاستطباب	42
2-3-5- الجرعة وطريقة الاستعمال	43
الفصل الثالث: تقييم مريض قصور القلب	45
3-1- التقييم السريري لمرضى قصور القلب	45
3-1-1- التصنيف الوظيفي حسب New York Heart Association (NYHA)	45
3-1-2- أعراض وعلامات قصور القلب	46
3-2- التقييم الصدوي لمرضى قصور القلب	47
3-2-1- الوظيفة الانقباضية للعضلة القلبية	47
3-2-2- الوظيفة الانبساطية للعضلة القلبية	47
3-2-3- الضغط الرئوي الانقباضي وقطر الأجوف السفلي	47
3-3- دور ايكو القلب في قصور القلب والمتلازمة الاكليلية الحادة	48
3-3-1- التشريح والآلية الإمراضية لاضطراب حركية البطين الايسر في سياق الاحتشاء الحاد	48
3-3-2- تعاريف	48
3-3-3- التوزع الطبوغرافي للشرايين الاكليلية Coronary Artery Territories	50
3-3-4- دور الايكو القلبي في تشخيص احتشاء العضلة القلبية الحاد	52
3-5- التقييم المخبري لمرضى قصور القلب	54
3-5-1- الأهمية التشخيصية والإنذارية لـ BNP و NT-proBNP:	54
3-5-2- الدور الفيزيولوجي للببتيدات الطارحة للصوديوم في قصور القلب	56
3-5-3- دور الببتيدات الطارحة للصوديوم في تشخيص قصور القلب	57
3-5-4- محددات الببتيدات الطارحة للصوديوم	59
الجزء الثاني: القسم العملي	60

الفصل الأول: أهداف البحث، التصميم، المواد والطرائق	**60**
1-1- خلفية البحث	**60**
1-2- التساؤلات	**61**
1-3- هدف البحث	**61**
1-4- مواد وطرائق البحث	**62**
1-4-1- تصميم الدراسة	**62**
1-4-2- عينة الدراسة	**62**
1-4-3- المواد والطرائق	**64**
1-5- الاعتبارات الأخلاقية	**65**
1-6- حجم العينة	**65**
استمارة البحث	**66**
الموافقة المستنيرة	**68**
1-7- طرق التحليل الإحصائي	**70**
الفصل الثاني: نتائج البحث	**71**
2-1- دراسة العمر والجنس في عينة البحث	**71**
2-2- توزع عينة الدراسة حسب نوع الجرعة الـ LCZ-696 في البداية وبعد 10 أسابيع	**72**
2-3- توزع عينة الدراسة حسب الاعراض السريرية حسب تصنيف NYHA في بداية الدراسة	**73**
2-4- توزع عينة الدراسة حسب الأعراض السريرية حسب تصنيف NYHA بعد 10 أسابيع من استخدام الـ LCZ-696	**74**
2-5- الفروق في الأعراض السريرية بداية وبعد 10 أسابيع	**75**
2-6- التوزع النسبي لمدة الاستشفاء وعدد مرات الشفاء	**76**
2-7- دراسة الفروق بين (الوظيفة الانقباضية للعضلة القلبية EF% في البداية) و (الوظيفة الانقباضية للعضلة القلبية EF% بعد 10 أسابيع)	**77**
2-8- دراسة الفروق بين (قطر نهاية الانقباض LVIDs في البداية) و (قطر نهاية الانقباض LVIDs بعد 10 أسابيع)	**79**
2-9- دراسة الفروق بين (قطر نهاية الانبساط LVIDd في البداية) و (قطر نهاية الانبساط LVIDd بعد 10 أسابيع)	**81**
2-10- التوزع النسبي لضغوط الملئ في البداية وبعد 10 أسابيع	**83**
2-11- دراسة الفروق بين (NT-PRO-BNP في البداية) و (NT-PRO-BNP بعد	**84**

10 أسابيع)	
2-12- الحساسية والنوعية	86
الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية المُشَابهة	88
3-1- مقارنة العمر والجنس بين دراستنا مع دراسة الـ Pioneer ودراسة الـ Paradise	88
3-2- مقارنة نسبة الاستشفاء بعد استخدام الساكوبتريل/فالسارتان بين دراستنا مع دراسة الـ Pioneer ودراسة الـ Paradise	89
3-3- مقارنة الوظيفة الانقباضية للعضلة القلبية صدوياً بعد استخدام الساكوبتريل/فالسارتان بين دراستنا مع دراسة الـ Pioneer	90
3-4- مقارنة نتائج الـ NT-pro-BNP مخبرياً بعد استخدام الساكوبتريل/فالسارتان بين دراستنا مع دراسة الـ Pioneer	91
الفصل الرابع: مناقشة النتائج	92
الفصل الخامس: المحددات والمعوّقات	94
الفصل السادس: الخلاصة والتوصيات	95
المراجع References	96
الملخص باللغة الانكليزية English Abstract	101

قائمة الجداول List of Tables

اسم الجدول ورقمه	الصفحة
الجدول (2–1): دراسة العمر والجنس في عينة البحث	71
الجدول (2–2): توزع عينة الدراسة حسب نوع الجرعة الـ LCZ-696 في البداية وبعد 10 أسابيع	72
الجدول (2–3): توزع عينة الدراسة حسب الاعراض السريرية حسب تصنيف NYHA في بداية الدراسة	73
الجدول (2–4): توزع عينة الدراسة حسب الأعراض السريرية حسب تصنيف NYHA بعد 10 أسابيع من استخدام الـ LCZ-696	74
الجدول (2–5): الدالات الاحصائية لاختبار الفروق بداية الدراسة وبعد 10 أسابيع	75
الجدول (2–6): التوزع النسبي لمدة الاستشفاء وعدد مرات الشفاء	76
الجدول (2–7): مقارنة بين قيم EF في البداية وبعد 10 أسابيع	77
الجدول (2–8): مقارنة بين قيم EF في البداية وبعد 10 أسابيع	77
الجدول (2–9): مقارنة بين قيم LVIDs في البداية وبعد 10 أسابيع	79
الجدول (2–10): مقارنة بين قيم LVIDs في البداية وبعد 10 أسابيع	79
الجدول (2–11): مقارنة بين قيم LVIDd في البداية وبعد 10 أسابيع	81
الجدول (2–12): مقارنة بين قيم LVIDd في البداية وبعد 10 أسابيع	81
الجدول (2–13): التوزع النسبي لضغوط الملئ في البداية وبعد 10 أسابيع	83
الجدول (2–14): ضغوط الملئ في بدء الدراسة * ضغوط الملئ بعد 10 أسابيع من الـ LCZ - 696 Crosstabulation	83
الجدول (2–15): مقارنة بين قيم NT-PRO-BNP في البداية وبعد 10 أسابيع	84
الجدول (2–16): مقارنة بين قيم NT-PRO-BNP في البداية وبعد 10 أسابيع	84
الجدول (2–17): مقارنة الحساسية والنوعية ومنطقة الاصابة أو الحاجة للجرعة	87
الجدول (2–18): الحساسية والنوعية ومنطقة الاصابة أو الحاجة للجرعة	87
الجدول (2–19): مقارنة العمر والجنس بين دراستنا مع دراسة الـ Pioneer ودراسة الـ Paradise	88
الجدول (2–20): مقارنة نسبة الاستشفاء بعد استخدام الساكوبتريل/فالسارتان بين دراستنا مع دراسة الـ Pioneer ودراسة الـ Paradise	89
الجدول (2–21): مقارنة الوظيفة الانقباضية للعضلة القلبية صدوياً بعد استخدام الساكوبتريل/فالسارتان بين دراستنا مع دراسة الـ Pioneer	90
الجدول (2–22): مقارنة نتائج الـ NT-pro-BNP مخبرياً بعد استخدام الساكوبتريل/فالسارتان بين دراستنا مع دراسة الـ Pioneer	91

قائمة الأشكال List of Figures

اسم الشكل ورقمه	الصفحة
الشكل (1–1): يوضخ السير الزمني للواسمات القلبية في المتلازمة الإكليلية الحادة	30
الشكل (1–2): ويظهر االشريان الإكليلي الأيسر مع فروعه: الشريان الأمامي النازل الأيسر والشريان المنعكس الأيسر وفروعهما	34
الشكل (1–3): ويظهر الشريان الإكليلي الأيمن وفروعه	36
الشكل (1–4): يوضح تأثير مركب الساكوبتريل/فالسارتان على التثبيط المتزامن للنيبريلايسين وجملة الرينيين/أنجيوتونسين/ألدوسترون	40
الشكل (1–5): يوضح القطع التشريحية للبطين الأيسر وترويتها الدموية من الشرايين الإكليلية	49
الشكل (1–6): عين الثور "Bull's eye"، القطع التشريحية للبطين الأيسر وترويتها الدموية من الشرايين الإكليلية	51
الشكل (1–7): مخطط بياني يظهر سرعة تطور تظاهرات الاقفار القلبي	53
الشكل (1–8): يوضح أنماط الببتيدات المدرة للصوديوم	54
الشكل (1–9): يوضح كيفية إطلاق الببتيدات المدرة للصوديوم	55
الشكل (1–10): الدور الفيزيلوجي للببتيدات الطارحة للصوديوم في قصور القلب	56

Table of Abbreviations جدول المصطلحات والاختصارات الطبية

HF	**Heart Failure**
ECG	**Electrocardiogram**
LCZ – 696	**Sacubitril / valsartan**
NPs	**Natriuretic Peptides**
ACEI	**Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors**
ARBs	**Angiotensin II Receptor Blockers**
NSTE-ACS	**Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome**
NSTEMI	**Non-ST Elevation Myocardial Infarction**
STEMI	**ST Elevation Myocardial Infarction**
LAD	**left anterior descending**
LCX	**left circumflex**
LM	**Left Main**
RCA	**Right Coronary Artery**
BNP	**Brain natriuretic peptide**
NT-proBNP	**N-terminal (NT)-pro hormone BNP**

الملخص

خلفية البحث:

قصور القلب هو متلازمة سريرية تتميز بأعراض وعلامات وصفية ناتجة عن خلل وظيفي أو بنيوي في العضلة القلبية ينتج عنه نقص في نتاج القلب وزيادة في الضغوط داخل القلبية أثناء الراحة أو الجهد .

سيتم دراسة تأثير LCZ – 696 عند مرضى قصور القلب الحاد ناقص الجزء القذفي الناتج عن متلازمة اكليلية حادة من ناحية عدد مرات الاستشفاء ومدتها والسيطرة على الأعراض وتحسن الوظيفة الانقباضية.

هدف البحث:

يهدف البحث إلى دراسة تأثير LCZ – 696 عند مرضى قصور القلب ناقص الجزء المقذوف الحاد ناقص الجزء القذفي الناتج عن متلازمة اكليلة حادة من ناحية عدد مرات الاستشفاء ومدتها والسيطرة على الأعراض وتحسن الوظيفة الانقباضية.

المواد والطرائق:

تصميم الدراسة: **دراسة حشدية مستقبلية Prospective Cohort study**، أُجرِيَت على 50 مريض قصور القلب الحاد ناقص الجزء القذفي الناتج عن متلازمة اكليلية حادة في مستشفيات جامعة دمشق (مستشفى المواساة الجامعي، مستشفى الأسد الجامعي)، وذلك في الفترة ما بين 15/أيار/2019 إلى 15/كانون الأول/2020. تمت دراسة العلاقة بين بيانات المريض (العمر، الجنس، شدة الأعراض، الوظيفة الانقباضية للعضلة القلبية، الوظيفة الانبساطية للعضلة القلبية، الاستشفاء ومدته) ، وذلك لمعرفة تأثير LCZ-696 في مرضى قصور القلب ناقص الجزء المقذوف الحاد ناقص الجزء القذفي الناتج عن متلازمة اكليلة حادة من ناحية عدد مرات الاستشفاء ومدتها والسيطرة على الأعراض وتحسن الوظيفة الانقباضية.

النتائج:

وجدنا أنّ قيمة p-value للعلاقة بين استخدام دواء LCZ – 696 وتحسن الوظيفة الانقباضية صدوياً بعد استخدامه لدى مجموعة المرضى المدروسة بالبحث لمدة 10 أسابيع تبلغ 0.000 أي أقلّ من 0.05 وبالتالي توجد علاقةٌ إحصائيةٌ بينهما، كما ترافقت مع تحسن الأعراض السريرية من تحسن درجة الزلة التنفسية حسب تصنيف NYHA (P=0.005) أي أقلّ من 0.05 وبالتالي توجد علاقةٌ إحصائيةٌ بينهما، وترافقت مع تحسن بالقيم المخبرية لل NT-PRO-BNP (P=0.000) أي أقلّ من 0.05 وبالتالي توجد علاقةٌ إحصائيةٌ بينهما.

الاستنتاجات:

نوصي باستخدام مركبات Sacubitril/Valsartan (LCZ – 696) عند مرضى قصور القلب الحاد ناقص الجزء المقذوف الناتج عن المتلازمة الاكليلية الحادة لما له من تأثير ايجابي على تحسن الأعراض السريرية و الوظيفة الانقباضية للعضلة القلبية وتقليل الاستشفاء لدى هؤلاء المرضى.

كلمات رئيسية (مفتاحية): المتلازمة الاكليلية الحادة، قصور القلب، الساكوبتريل/فالسارتان.

الجزء التمهيدي:

1- المقدمة:

قصور القلب هو متلازمة سريرية تتميز بأعراض وعلامات وصفية ناتجة عن خلل وظيفي أو بنيوي في العضلة القلبية ينتج عنه نقص في نتاج القلب وزيادة في الضغوط داخل القلبية أثناء الراحة أو الجهد (Phawa, 2019). يُقسَم قصور القلب إلى: ناقص أو سوي الجزء المقذوف أو حدي، وذلك تبعاً لوظيفة البطين الأيسر (Phawa, 2019). تُطلَق الببتيدات المدرة للصوديوم Natriuretic Peptides (NPs) نتيجة ازدياد الضغط على جدران البطين أو تمددها (كما يحدث في قصور القلب) وبالتالي يمكن استعمالها كإحدى الاستقصاءات البدئية لتشخيص المرض(Phawa, 2019), (Olvera, 2020). ما أن لـ NPs أهمية إنذارية إذ تتناسب مستوياتها المصلية مع المراضة والوفيات لدى مرضى قصور القلب، ويمكن للقياسات المتتالية لها أن توجه العلاج لدى هؤلاء المرضى (Olvera, 2020). يؤدي تثبيط أنزيم Neprilysin (الذي يقوم بحل NPs) إلى الحصول على فائدة أكبر من هذه الببتيدات (Benjamin, 2018, e67-e492).

2- المشكلة البحثية:

وجدت دراسات عديدة أن مشاركة تثبيط هذا الأنزيم مع تثبيط جملة الرينين أنجيوتنسين يحقق فائدة أكبرعند مرضى قصور القلب الحاد ناقص الجزء المقذوف الناتج عن المتلازمة الاكليلة الحادة .

3-التساؤلات:

هل لاستخدام مركبات Sacubitril / valsartan تأثير على الأعراض والاستشفاء عند مرضى قصور القلب الحاد ناقص الجزء المقذوف الناتج عن المتلازمة الاكليلة الحادة .

4- هدف البحث:

يهدف البحث إلى دراسة تأثير LCZ – 696 عند مرضى قصور القلب ناقص الجزء المقذوف الحاد ناقص الجزء القذفي الناتج عن متلازمة اكليلة حادة من ناحية عدد مرات الاستشفاء ومدتها والسيطرة على الأعراض وتحسن الوظيفة الانقباضية.

5- أهمية البحث:

تكمن أهمية البحث في دراسة تأثير LCZ – 696 عند مرضى قصور القلب ناقص الجزء المقذوف الحاد ناقص الجزء القذفي الناتج عن متلازمة اكليلة حادة وبالتالي معرفة عدد مرات الاستشفاء ومدتها وكيفية السيطرة على الأعراض وتحسن الوظيفة الانقباضية.

6- حدود البحث:

- عدد المرضى المدرجين في البحث متواضع ليتم تعميم النتائج وذلك بسبب الوضع الصحي العام بسبب انتشار فيروس COVID19 وبسبب التكلفة العالية لتحليل **NT-PRO-BNP** ببدء الدراسة وبعد 10 أسابيع لكل مريض.

❖ قلة الدراسات العالمية المشابهة لدراستنا لمقارنة النتائج من حيث دراسة ضغوط الملئ والمشعرات الصدوية الأخرى بشكل مفصل.

7- مناهج البحث وأدواته:

تصميم الدراسة: : **دراسة حشدية مستقبليةProspective Cohort study**، أُجرِيَت على مرضى قصور القلب ناقص الجزء المقذوف الحاد ناقص الجزء القذفي الناتج عن متلازمة اكليلة حادة في مستشفيات جامعة دمشق (مستشفى المواساة الجامعي، مستشفى الأسد الجامعي)، ما بين 15/أيار/2019 إلى 15/كانون الأول/2020، **الذين تحققت لديهم المعايير الآتية:**

معايير القبول:

- ✓ عمر 18 سنة على الأقل.
- ✓ شدة الأعراض حسب NYHA Class ≥ II.
- ✓ EF< 40%.
- ✓ متلازمة اكليلية حادة.

معايير الاستبعاد:

- ✓ هبوط التوتر الشرياني العرضي.
- ✓ \التصفية الكلوية أقل من 30مل/د.
- ✓ أرقام بوتاسيوم المصل أكبر من 5.4 م.مول/ل.
- ✓ قصة سابقة لحدوث وذمة عرقية عصبية عند استعمال ACEI أو ARBS.
- ✓ تأثيرات جانبية غير متحملة لل ACEI أو ARBS.
- ✓ المرضى الذين يرفضون المشاركة بالدراسة.
- ✓ مرضى الآفات الصمامية الهامة (تضيق أبهري شديد، قصور تاجي شديد لسبب غير اكليلي).

المواد والطرائق:

بعد تحقيق المريض لمعايير البحث تم إجراء ما يأتي:

- سيتم جمع المعلومات التالية عن المرضى: العمر– الجنس – العمل – الأدوية المستخدمة لدى المريض مع جرعاتها – نمط الحياة (التدخين و الكحول) – الشكاية الرئيسية و السوابق العائلية .
- تحديد تصنيف المريض حسب NYHA.
- إجراء ECG.
- سيتم طلب وظائف الكلية Ur و Crea بالإضافة للشوارد (Na--K)، وعيار NT-proBNP لكل المرضى.
- إجراء إيكو قلب.
- إدخال مادة LCZ – 696 والوصول بها إلى الجرعة الهدف (أو الجرعة القصوى المتحملة) مع كامل اللزوم القلبي لقصور القلب حسب ما هو موصى به، ثم مراقبة المرضى لمدة شهرين يسجل خلالها عدد مرات الاستشفاء إن حدثت ومدتها، وتحسن الأعراض سريرياً، ثم إجراء إيكو قلب ومقارنته بالوضع القاعدي، مع عيار NT-proBNP.
- إدخال مادة LCZ – 696 عوضاً عن ACEI أو ARBS والوصول بها إلى الجرعة الهدف (أو الجرعة القصوى المتحملة) ومراقبة المرضى لمدة شهرين أخرى من النواحي السابقة نفسها، ثم إجراء إيكو قلب جديد وعيار جديد للNT-proBNP

❖ **بعد جمع البيانات قمنا بإدخالها إلى الحاسوب ودراستها إحصائياً واستخلاص نتائج البحث.**

❖ **قمنا بمراجعة الدراسات العالمية المشابهة لدراستنا ومقارنة نتائج دراستنا مع نتائج هذه الدراسات.**

8- الدراسات المرجعية:

❖ دراسة الـ Pioneer (Verlazquez, 2014, 1123-1133) تمت في 129 مدينة في الولايات المتحدة، وأكدت أن نسبة الاستشفاء أقل بعد استخدام الساكوبتريل/فالسارتان، والتحسن الملحوظ للوظيفة الانقباضية للعضة القلبية بعد استخدام الساكوبتريل/فالسارتان، والتحسن الملحوظ لقيمة الـ-NT-pro BNP بعد استخدام الساكوبتريل/فالسارتان

❖ دراسة الـ Paradise (Pfeffer, 2021, 1040-1048) كانت عالمية أكثر حيث شملت 41 دولة، وأكدت أن نسبة الاستشفاء أقل بعد استخدام الساكوبتريل/فالسارتان.

9- مكونات البحث:

يتكون البحث من جزأين:

الجزء الأول: وهو القسم النظري، ويتحدث عن الإطار النظري لموضوع دراستنا وعن التعاريف الأساسية ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل، **ويتكون هذا الجزء من ثلاثة فصول:**

- **الفصل الأول: المتلازمة الإكليلية الحادة:** ويحوي مقدمة عن المتلازمة الإكليلية الحادة، وأنماط احتشاء العضلة القلبية وخناق الصدر غير المستقر، والفيزيولوجيا المرضية والفحوص المخبرية للمتلازمة الإكليلية الحادة، وتشريح الشرايين الإكليلية.

- **الفصل الثاني: قصور القلب و دور مركب الساكوبتريل/فالسارتان:** ويحوي تصنيف قصور القلب، ولحة عن العلاجات في قصور القلب وتأثير الساكوبتريل/فالسارتان

- **الفصل الثالث: تقييم مريض قصور القلب:** ويحوي التصنيف السريري لمرضى قصور القلب وأعراض وعلامات قصور القلب، والتقييم الصدوي والمخبري لمرضى قصور القلب، ودور الإيكو في تقييم مرضى احتشاء العضلة القلبية، و دور الببتيدات الطارحة للصوديوم في تشخيص قصور القلب، و BNP و NT-proBNP.

<u>الجزء الثاني:</u> ويتضمن القسم العملي وهو الإطار العملي لدراستنا والخطط التي اتبعناها خلال مدة الدراسة للوصول إلى النتائج الماثلة أمامكم، **<u>ويتكون هذا الجزء من ستة فصول</u>**:

- **الفصل الأول: أهداف البحث، التصميم، المواد والطرائق:** ويحوي خلفية البحث، تساؤلات البحث، هدف البحث، مواد وطرائق البحث (تصميم الدراسة – عينة الدراسة– معايير الادخال والاستبعاد – المواد والطرائق)، الاعتبارات الإخلاقية، حجم العينة، المفاهيم والاعتبارات، استمارة البحث العلمي المُستَخدمة، الموافقة المستنيرة، طرق التحليل الإحصائي المشتَخدمة.

- **الفصل الثاني: نتائج البحث:** ويحوي عرض للنتائج الإحصائية التي وصلنا إليها في دراستنا.

- **الفصل الثالث: المقارنة بالدراسات العالمية المُشَابهة:** ويحوي مقارنة نتائج دراستنا بنتائج الدراسات العالمية المُشَابهة.

- **الفصل الرابع: مناقشة النتائج:** ويحوي مراجعة للنتائج التي توصلنا لها في دراستنا ومقارنتها بنتائج الدراسات العالمية المُشَابهة.

- **الفصل الخامس: المحددات والمعوّقات:** ويحوي معوّقات دراستنا ومحدداتها.

- **الفصل السادس: الخلاصة والتوصيات:** ويحوي خلاصة دراستنا والمقترحات المستقبلية للدراسات التي قد تُجرَى لاحقاً حول هذا الموضوع.

الجزء الأول: القسم النظري

الفصل الأول: المتلازمة الإكليلية الحادة

1-1- مقدمة Introduction:

تعبر المتلازمة الإكليلية الحادة عن التظاهر الحاد للتصلب العصيدي وتشمل طيف واسع من التظاهرات السريرية و تُصنف إلى مجموعتين [4-1]:

- **المتلازمة الإكليلية الحادة دون ارتفاع القطعة ST (NSTE-ACS) ، والتي تقسم بدورها إلى تظاهرين هما:**

1- خناق الصدر غير المستقر (UA).

2- احتشاء العضلة القلبية دون ارتفاع القطعة ST (NSTEMI) .

- **احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع القطعة ST (STEMI) .**

يتمثل الفرق الرئيسي بين ال UA من جهة والـ NSTEMI والـ STEM من جهةٍ أخرى بشدة الإقفار حيث تكون شدة الإقفار في كل من NSTEMI– STEMI شديدة لدرجة أنها قادرة على إحداث نخر في العضلة القلبية الحاد، بينما يعتمد تعريف الـ UA على وجود أعراض سريرية وصفية للمتلازمة الاكليلية الحادة

بدون ارتفاع في الخمائر القلبية مع أو بدون تغيرات تخطيطية نموذجية (ارتفاع القطعة ST أو انقلاب الموجة T).

1-2- احتشاء العضلة القلبية الحاد:

لقد عرفت الجمعية الأوربية لأمراض القلب ESC الإحتشاء الحديث على أنه[4,5,6]:

أذية حادة في العضلة القلبية تترافق مع ارتفاع أو انخفاض لقيم التربونين القلبيcTn وقيمة واحدة على الأقل فوق الـ 99% من الحد الأعلى المرجعي **مع وجود واحد على الأقل مما يلي:**

1. أعراض خناقية إقفارية.
2. تغيرات تخطيطية تشير إلى إقفار حاد (تغيرات حديثة في القطعة ST أو حصار غصن أيسر حديث).
3. موجة Q مرضية.
4. دليل تصويري على فقد حديث لعيوشية جزء معين من العضلة القلبية.
5. إثبات وجود خثرة ضمن الشريان الإكليلي بالتصوير الظليلي أو الخزعة بعد الوفاة.

وقد صنف احتشاء العضلة القلبية الحاد اعتمادا على سبب نقص التروية إلى خمسة أنماط[4,6]:

- **النمط الأول:**

احتشاء عضلة قلبية حاد تالي لتطور تشريحي مرضي في جدار الشريان الإكليلي مثال تقرح أو تمزق اللويحات العصيدية.

- **النمط الثاني:**

احتشاء عضلة قلبية حاد تالي لزيادة الحاجة للأوكسجين أو نقص الإمداد بالأوكسجين، وأمثلته: تشنج الشريان الإكليلي، صمة شريانية إكليلية، فقر دم، اضطرابات النظم القلبية، ارتفاع أو هبوط الضغط الشرياني.

- **النمط الثالث:**

موت قلبي مفاجئ، أو غير متوقع وذلك قبل ظهور الواسمات القلبية في الدم.

- **النمط الرابع:**

احتشاء العضلة القلبية المتعلق بزرع الشبكات ويُقسَم إلى:

النمط A: احتشاء عضلة قلبية حاد مترافق مع PCI. ويشخص بارتفاع الخمائر القلبية أكثر من خمسة أضعاف الحد المرجعي الأعلى الطبيعي، أو ارتفاع الخمائر أكثر من 20% إذا كانت الخمائر القلبية القاعدية غير طبيعية (مستقرة أو منخفضة) **مع واحد على الأقل مما يلي:**

1. أعراض خناقية.

2. تغيرات إقفارية جديدة على ECG.

3. دليل تصويري على فقد حيوي جديد للعضلة القلبية، أو اضطراب حركي مقطعي جديد بالجدار.

4. بالتصوير يوجد فقدان سلوكية شريان كبير أو فرع جانبي أو بطء جريان أو انصمام أو ظاهرة عدم عودة الجريان noreflow.

النمط B: احتشاء عضلة قلبية حاد مترافق مع خثار الشبكات Stent/scaffold thrombosis: ويعرّف على أنه ارتفاع في الخمائر القلبية ضعف واحد على الأقل فوق الحد المرجعي مع اكتشاف نقص التروية بالتصوير الظليل أو بالخزعة بعد الوفاة.

النمط C: احتشاء عضلة قلبية حاد مترافق مع عود التضيق ضمن الشبكات Stent restenosis: يُعرَّف على أنه ارتفاع في الخمائر القلبية ضعف واحد على الأقل فوق الحد المرجعي مع اكتشاف نقص التروية بالتصوير الظليل أو بالخزعة بعد الوفاة.

❖ **النمط الخامس:**

احتشاء عضلة قلبية حاد مترافق مع عمليات المجازات الإكليلية، ويُشخَّص في حال ارتفاع الخمائر القلبية أكثر من عشر أضعاف الحد الأعلى الطبيعي، أو ارتفاع الخمائر أكثر من 20% إذا كانت الخمائر القلبية القاعدية غير طبيعية (مستقرة أو منخفضة) **مع واحد على الأقل مما يلي[5]:**

1. Q حديثة أو حصار غصن أيسر حديث.

2. انسداد مجازة حديثة أو شريان إكليلي أساسي حديث.

3. دليل تصويري على فقد حديث لعيوشية العضلة القلبية أو اضطراب حركي مقطعي حديث بالجدار.

وبناءً على ذلك فإن تشخيص احتشاء العضلة القلبية الحاد يعتمد بشكل رئيسي على الارتفاع أو الهبوط النموذجي للخمائر القلبية حتى لو غابت التغيرات التخطيطية النموذجية، من جهةٍ أخرى يجب ألا يُشخَّص الارتفاع البسيط في التربونين عند مرضى قصور الكلية على أنه احتشاء قلبي في حال غياب الأعراض السريرية والتغيرات التخطيطية النموذجية.

1-3- خناق الصدر غير المستقر:

يختلف الخناق غير المستقر (UA) عن الخناق المستقر بمدة وشدة الخناق وتتضمن ثلاثة تظاهرات[2,3,7]:

- خناق حديث الظهور درجة ثانية أو ثالثة حسب التصنيف الكندي للخناق.
- خناق على الراحة والذي يستمر أكثر من 20 د.
- خناق متسارع Crescendo angina (زيادة شدته أو تواتره أو مدته أو زيادة الحاجة لاستخدام النترات).
- الخناق بعد الاحتشاء والخناق بعد إعادة التروية.

يُضَاف إلى ذلك سلبية الخمائر القلبية مع أو بدون وجود تغيرات تخطيطية نموذجية (تزحل القطعة ST أو ارتفاع عابر بالقطعة ST أو انقلابات موجة T).

1-4- احتشاء العضلة القلبية الحاد بدون ارتفاع القطعة ST (NSTEMI):

يُعرَّف احتشاء العضلة القلبية الحاد بدون ارتفاع القطعة ST (NSTEMI) بوجود أعراض سريرية وصفية للمتلازمة الإكليلية الحادة بالإضافة إلى ارتفاع الخمائر القلبية (التربونين القلبي أو CK-MB) أكثر من 99% من الحد المرجعي الأعلى على الأقل، مع غياب ارتفاع القطعة ST على تخطيط القلب الكهربائي[3,7].

1-5- الفيزيولوجيا المرضية للمتلازمة الاكليلية الحادة:

يُعتَبر التصلب العصيدي الآلية البدئية للمتلازمة الإكليلية الحادة، ومعظم الحالات تحدث بسبب تمزق آفة عصيدية سابقة غير مضيقة.

إن اللويحة المعرضة للتمزق تتميز عادة بتجمع كبير من اللبيدات بالإضافة الى الخلايا الالتهابية وغطاء ليفي رقيق، كما وإن مدة وشدة الانسداد الشرياني الإكليلي وحجم العضل القلبي المتأثر وقدرة القلب على المعاوضة هي محددات رئيسية للتظاهرات السريرية التي ستصيب المريض وهي محددات أساسية للإنذار النهائي[8].

إن مستوى حاجة العضلة للأكسجين يتأثر بالعديد من العوامل مثل الجهد، الشدة العاطفية، الشدة النفسية، التجفاف، هبوط الضغط، الأخماج، الإنسمام الدرقي، الجراحة، وإن زيادة حاجة العضلة القلبية للأوكسجين تزيد من شدة المتلازمة الإكليلية الحادة وتؤثر على الإنذار والحصيلة النهائية أيضاً.

يؤهب كل من فقر الدم ونقص الأكسجة لحدوث الإقفار القلبي لاسيما في حال وجود جريان إكليلي منخفض بشدة، وإن زيادة الحاجة يمكن أن تحرض متلازمة إكليلية حادة بوجود درجة عالية وثابتة من الانسداد الإكليلي[8].

إن حدوث متلازمة إكليلية بدون زيادة الحاجة يدل على وجود خلل جديد في التزويد (الإرواء) ويُعزَّى إلى خثار أو لتمزق اللويحة العصيدية[8].

1-6- الفحوص المخبرية في المتلازمة الإكليلية الحادة:

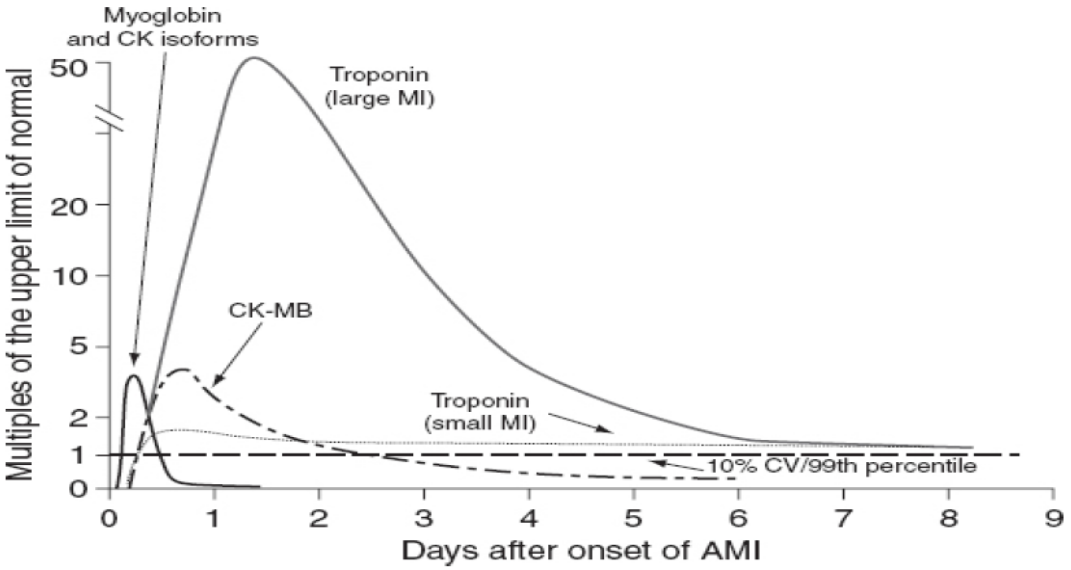
1-6-1- الخمائر القلبية:

يجب أن تُقَاس الخمائر القلبية بفواصل منتظمة بدءً من قبول المريض والاستمرار بذلك حتى وصولها إلى الذروة ثم عودة انخفاضها، وفي حال سلبيتها يجب إعادة المعايرة ثلاث مرات ونتوقف بعد ثالث نتيجة سلبية.

إن التربونين I,T هي بروتينات قلبية منظمة تسيطر على التداخل المتواسط بالكالسيوم بين الأكتين والميوزين[1].

توصي الجمعية الأوربية لأمراض القلب ESC بما يلي[6,9]:

إن معايرة التربونين القلبي أفضل وأدق من معايرة CK-MB بهدف وضع التشخيص وتحديد الإنذار، وهي أفضل وأدق أيضا لمتابعة الأذية القلبية بعد إجراءات إعادة التروية PCI ولا نلجأ لمعايرة الـ CK-MB إلا في حال عدم توفر معايرة التروبونين، علماً أنه لا يوجد فارق بين التربونين T,I من الناحية التشخيصية[9,10] . الشكل (1-1).



الشكل (1–1): يوضح السير الزمني للواسمات القلبية في المتلازمة الإكليلية الحادة[9]

<u>هناك عدة حالات تترافق مع إيجابية التربونين دون وجود إصابة قلبية إكليلية[1]:</u>

1) اضطرابات النظم التسارعية.
2) قصور القلب الاحتقاني.
3) نوبات ارتفاع التوتر الشرياني.
4) التهاب العضلة القلبية.
5) اعتلال العضلة القلبية Tako-Tsubo.
6) الصمة الرئوية، ارتفاع التوتر الرئوي.
7) أمراض القلب البنيوية (التضيق الأبهري).
8) تسلخ الأبهر.
9) رض قلبي.

10)قصور كلية حاد أو مزمن.

11)الأمراض العصبية الحادة (احتشاء–نزف).

12)قصور أو فرط الدرق.

13)الحرق الذي مساحته أكثر من 30% من سطح الجسم.

14)الانحلال العضلي.

15)القصور التنفسي الشديد والإنتان الشديد.

1-6-2- الفحوص المخبرية الأخرى:

يفيد تعداد الدم والصيغة CBC في نفي فقر الدم كسبب ثانوي للمتلازمة الإكليلية الحادة، كما أن ارتفاع البيض ذو قيمة إنذارية في حال وجود احتشاء عضلة قلبية حاد. تعتبر معايرة شوارد الدم أمر أساسي في التقييم والعلاج لأن نقصها أو زيادتها تؤهب لحدوث اضطرابات النظم، لاسيما شاردة البوتاسيوم.

1-7- تشريح الشرايين الاكليلية:

تتم تغذية القلب عن طريق الشريانين الإكليلين الأيمن والأيسر، اللذان ينشآن من الجيبين الإكليليين الأيمن والأيسر على التوالي. ويُدعَى الجيب الخلفي الجيب اللاإكليلي.

تختلف مساحة العضلة القلبية التي تتغذى من كلا الشريانين الإكليلين بين الأشخاص[11].

يغذي الشريان الإكليلي الأيمن عادة البطين الأيمن والجزء الخلفي من الحجاب، بينما يغذي الشريان الإكليلي الأيسر الجزء الأمامي للحجاب بين البطينين والجدار الحر الأمامي للبطين الأيسر، أما ما تبقى من جدر البطين الأيسر فعادةً تصلها تروية دموية من فروع مشتركة من كلا الشريانين ويعتمد ذلك على الشريان الإكليلي المسيطر.

تتغذى العقدة الجيبية الأذينية بشكلٍ رئيس من الشريان الإكليلي الأيمن RCA في 60% من الحالات ومن الشريان المنعكس الأيسر LCX عند البقية، بينما تتغذى العقدة الأذينية البطينية من الـRCA في 90% من الحالات ومن الـLCX عند البقية[11].

1-7-1- الشريان الإكليلي الأيسر (Left Coronary Artery):[11]

ينشأ الشريان الإكليلي الأيسر من جيب فالسالفا الأيسر. ويدعى في بدايته الجذع الإكليلي الأيسر left main؛ حيث يعطي بعدها بقليل الشريان الأمامي النازل الأيسر left anterior descending (LAD) والشريان المنعكس الأيسر left circumflex (LCX). ويعطي أحياناً فرعاً ثالثاً هو الشريان المتوسطي Intermedius. الشكل (1-2).

يبلغ قطر الجذع الإكليلي الأيسر 3–6 ملم عند البالغ، بينما يتراوح طوله من قصير جداً إلى 10 – 15 ملم.

قد يغيب الـ LM عند بعض الأشخاص وعندها ينشأ الـ LAD و LCX من فوهة واحدة أو فوهتين منفصلتين. يسير الـ LM خلف الجذع الرئوي ويسير قليلاً إلى الخلف في البداية وبعدها إلى الأمام قبل التفرع.

يسير الـ LAD في الثلم بين البطينين الأمامي مباشرة فوق الحجاب بين البطينين ويغذي الجدار الأمامي للبطين الأيسر ومنطقة القمة، **<u>ويعطي الفروع التالية:</u>**

1– الشرايين الحجابية septal arteries والتي تخترق الحجاب بين البطينين وتغذي الثلثين الأمامين للحجاب.

2– الشرايين القطرية diagonal arteries والتي تسير على سطح الجدار الأمامي الجانبي للبطين الأيسر وتغذيه.

يمتد الـ LAD في مسيره حتى قمة القلب (التي تنتمي إلى البطين الأيسر)، ولكنه قد يتجاوز القمة ويدور حولها باتجاه الجدار السفلي أو أنه ينتهي قبل القمة وعندها تأتي تروية القمة من الشريان النازل الخلفي posterior descending artery (PDA) أو من الشريان القطري[11].

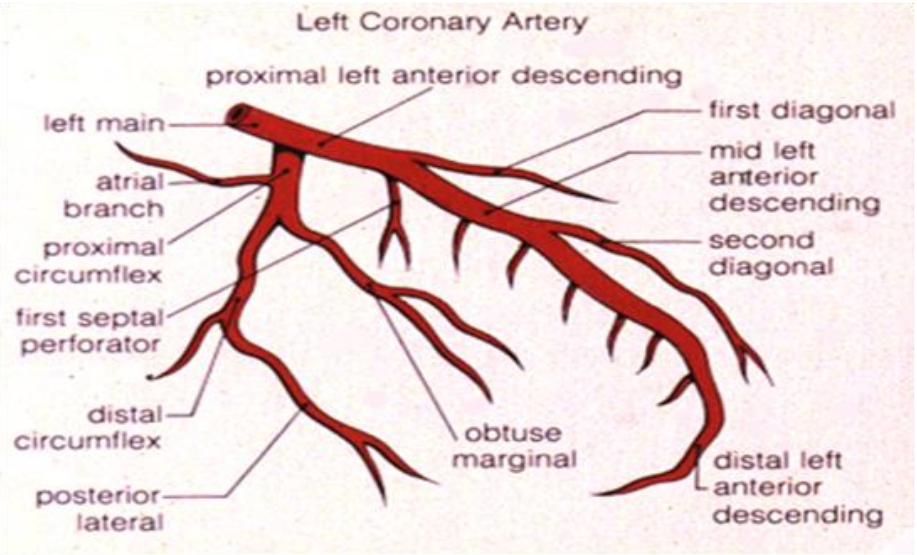
يُقسَم الـ LAD إلى ثلاث قطع؛ الأولى هي القريبة Proximal وتمتد من المنشأ إلى الفرع الأول الحجابي الرئيسي، وما تبقى يقسم بشكل متساوٍ ما بين القطعة المتوسطة mid والقطعة البعيدة distal.

أما الشريان المنعكس الأيسر LCX فإنه يسير في الثلم الأذيني البطيني الخلفي ويغذي الجدار الخلفي للبطين الأيسر. وفي حوالي 40% من الحالات ينشأ شريان العقدة الجيبية الأذينية من الجزء القريب للـ LCX. وهناك فرع آخر للأذين الأيسر ويُدعى Atrial circumflex.

تُدعَى الفروع الرئيسية للـ LCX بالشرايين الهامشية Obtuse marginal، والتي تغذي الجدار الجانبي الحر للبطين الأيسر[11].

يُقسَم الـ LCX حسب منشأ الشرايين الهامشية إلى ثلاث قطع؛ القطعة القريبة Proximal التي تمتد حتى منشأ الشريان الهامشي الأول، القطعة المتوسطة Mid التي تمتد بين الهامشيين الأول والثاني، القطعة البعيدة Distal التي تمتد بعد منشأ الهامشي الثاني.

قد تكون أحد الفروع الهامشية الإكليلية ضخمة Large obtuse marginal وتكون مسؤولة عن تروية معظم الجدار الجانبي للبطين الأيسر[11].



الشكل (1–2): ويظهر االشريان الإكليلي الأيسر مع فروعه: الشريان الأمامي النازل الأيسر والشريان المنعكس الأيسر وفروعهما

1-7-2- الشريان الإكليلي الأيمن (Right Coronary Artery):[11]

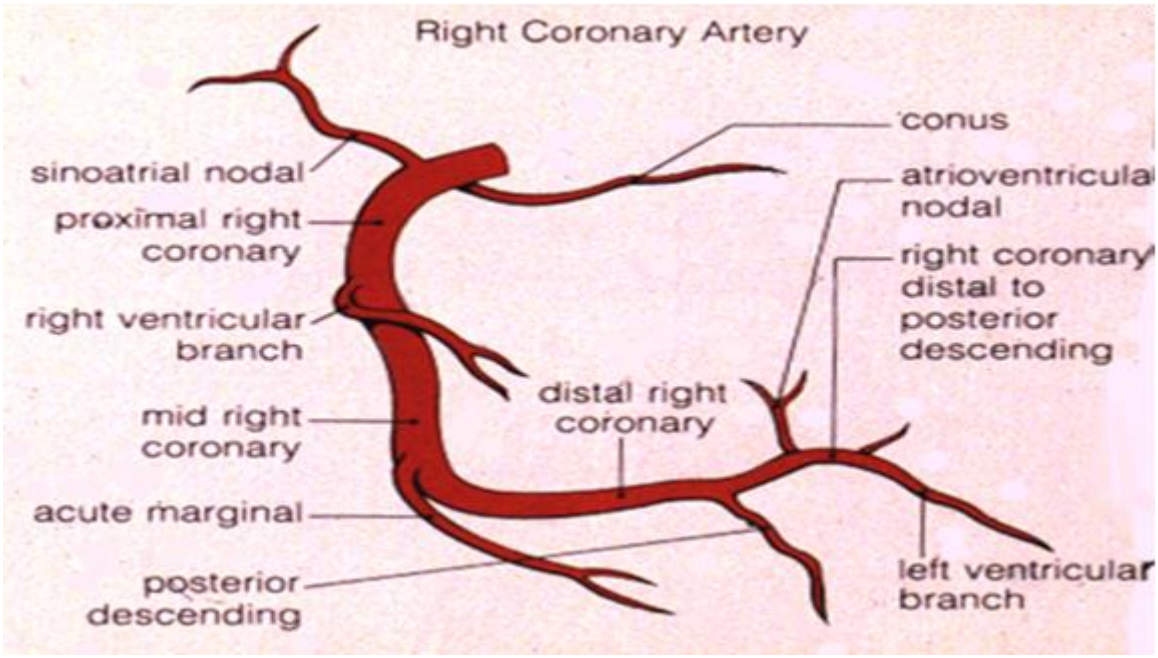
ينشأ من الجيب الأيمن لفالسالفا إلى الأسفل قليلاً من منشأ LM المقابل، ويسير في الأخدود الأذيني البطيني الأيمن ومنه إلى تصالب القلب Crux. **وأهم فروعه:**

- لدى 50% يكون الفرع الأول هو الشريان المخروطي conus artery الذي يغذي مخرج البطين الأيمن أما لدى البقية فإن الشريان المخروطي ينشأ بشكل منفصل من الأبهر.
- وفي 60% من الحالات ينشأ الشريان المغذي للعقدة الجيبية الأذينية من الـ RCA بعد منشأ الشريان المخروطي، ويسير خلفياً حول الوريد الأجوف العلوي بعكس عقارب الساعة، وقد يصدر عنه فرع مغذ للأذين الأيمن.
- عندما يسير الـ RCA على محيط القلب الأيمن في الثلم الأذيني البطيني يعطي عدة فروع مغذية للجدار الحر للبطين الأيمن والتي تدعى الفروع الهامشية الدقيقة Acute marginal.
- يعطي الجزء القريب من الـ RCA أحياناً فرعاً حجابياً يدعى Right superior septal perforator.
- إن أهم فروع الـ RCA والتي تشترك بتغذية البطين الأيسر هو الشريان الخلفي النازل PDA، والذي ينشأ عندما يصل الشريان الإكليلي الأيمن إلى منطقة صليب القلب. ويسير في الأخدود ما بين البطينين الخلفي ويغذي الثلث السفلي من الحجاب بين البطينين والجدار الخلفي للبطين الأيسر. يتميز الـ PDA بمساره الطويل حيث تصل ترويته الدموية حتى قمة البطين الأيسر، كما أن له العديد من الاختلافات

التشريحية في منشأه ومسيره، كوجود PDA مضاعف أو نشوئه باكراً من الجزء القريب لل RCA، أو أن يكون سيء الشكل أو صغير الحجم.

ينشأ الشريان المغذي للعقدة الأذينية البطينية من الشريان الإكليلي الأيمن في 90% من الحالات ويتميز بمساره المستقيم موازياً للشريان الإكليلي الأيمن.

يتابع الـ RCA مسيره في الثلم الأذيني البطيني الخلفي ويسمى حينئذ الشريان الخلفي الجانبي Posterolateral artery (PLA) حيث يعطي فروعاً متعددة تروي السطح الخلفي الجانبي للبطين الأيسر تسمى (Posterolateral Left ventricular Branches- PLVs) وتكون موازية لـ PDA **[11]**. الشكل (1-3).



الشكل (1-3): ويظهر الشريان الإكليلي الأيمن وفروعه

1-7-3- الشريان المسيطر Coronary Dominance:[11]

يُعرَّف الدوران الإكليلي المسيطر نسبة للشريان الإكليلي الأكثر مساهمة والأهم في تروية الجدار السفلي والخلفي الجانبي للبطين الأيسر على اعتبار أنه الجدار الذي يتميز بالعديد من الاختلافات حول مصدر تغذيته الشريانية الإكليلية.

لدى العديد من الأشخاص يتروى الجدار السفلي والجدار الجانبي الخلفي للبطين الأيسر من RCA وفي عدد هام من المرضى يساهم LCX في تغذية هذه المناطق من العضلة القلبية.

1- لدى 85% من الناس تقريباً ينشأ الـ PDA و PLVs من RCA يسمى عندئذ دوران إكليلي أيمن مسيطر Right Dominant (وهو الأشيع).

2- لدى 8% من المرضى تقريباً ينشآ الـPDA و PLVs من LCX فيسمى عندها دوران إكليلي أيسر مسيطر Left Dominant .

أما ما تبقى (7% من الحالات) فيسمى الدوران فيها بالدوران الإكليلي التشاركي Co-dominant أو ما يسمى بالتوازن في السيطرة Balanced-Dominant Circulation، وفي هذه الحالة فإن الشريان الإكليلي الأيمن يعطي ال PDA و الشريان المنعكس يعطي جميع الفروع الخلفية الجانبية PLVs **[11]**

الفصل الثاني: قصور القلب و دور مركب الساكوبتريل/فالسارتان

2-1- مقدمة Introduction:

2-1-1- قصور القلب:

قصور القلب هو متلازمة سريرية معقدة تتميز بأعراض وصفية (الزلة التنفسية، التعب، وذمة الكاحل)، قد تتشارك مع علامات منها(ارتفاع ضغط الوريد الوداجي JVP، خراخر رئوية، وذمة محيطية)، وكل ذلك ناتج عن ضعف أدائية القلب، وتفعيل غير سوي هرموني عصبي للأنظمة الدورانية وأنظمة الكلية، مما ينتج عنه احتقان وقصور دوراني[12,13].

2-1-2- اصطلاحات:

يقسم مرضى قصور القلب بناء على وظيفة البطين الأيسر إلى:

1) قصور القلب ناقص الجزء المقذوف Heart Failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF): عندما يكون LVEF<40% [12].
2) قصور القلب سوي الجزء المقذوف Heart Failure with preserved Ejection Fraction (HFpEF): عندما يكون LVEF≥50% [12].
3) قصور القلب الوسطي Heart Failure with mid-range Ejection Fraction (HFmrEF): عندما يكون LVEF 40-49% [12].

2-2- لمحة عن العلاجات في قصور القلب وتأثير الساكوبتريل/فالسارتان:

تُعَدُّ مركبات حاصرات الخميرة ACEI (ومثلها مضادات مستقبلات الأنجيوتنسين ARBS) حجر الزاوية في علاج قصور القلب ناقص الجزء المقذوف لما يقرب من 25 سنة منذ تبين أن enapril ينقص الوفيات في أكثر من دراسة، وأظهرت الدراسات اللاحقة أن استعمال حاصرات بيتا ومضادات مستقبلات الألدوسترون تحقق انخفاضاً أكبر في نسب الوفيات لدى هؤلاء المرضى[14,15].

يقوم Neprilysin (وهو ببتيداز داخلي) بحل العديد من الببتيدات ومنها الببتيدات المدرة للصوديوم، وبالتالي فإن معاكسة هذه الخميرة يؤدي إلى زيادة تراكيز هذه الببتيدات في المصل مما يزيد من تأثيراتها النافعة، ووُجِدَ بالدراسات التجريبية أن مشاركة تثبيط هذا الأنزيم مع تثبيط جملة الرينين – أنجيوتنسين يحقق فائدة أكبر من استعمال أحدهما لوحده[14,15].

2-3- مركب الساكوبتريل/فالسارتان:[15-18]

هو مستحضر دوائي جديد تعود آليه تأثيره إلى التثبيط المتزامن للنيبريلايسين (وهو أنزيم ببتيدي داخلي معتدل) وذلك بواسطة المستقلب الفعال LBQ 657 للساكوبتريل الذي يعد طليعة دواء، وتعود أيضاً إلى حصر مستقبل الأنجيوتنسين II من النمط AT1 بواسطة الفالسارتان والذي يثبط تحرر الألدوستيرون المعتمد على الأنجيوتنسين II..

يؤدي هذا الفعل التآزري للساكوبتريل/فالسارتان إلى توسع الأوعية وإدرار البول وخفض ضغط الدم وتقليل التأثيرات الودية وتقليل مستويات الألدوستيرون. الشكل (1-4).

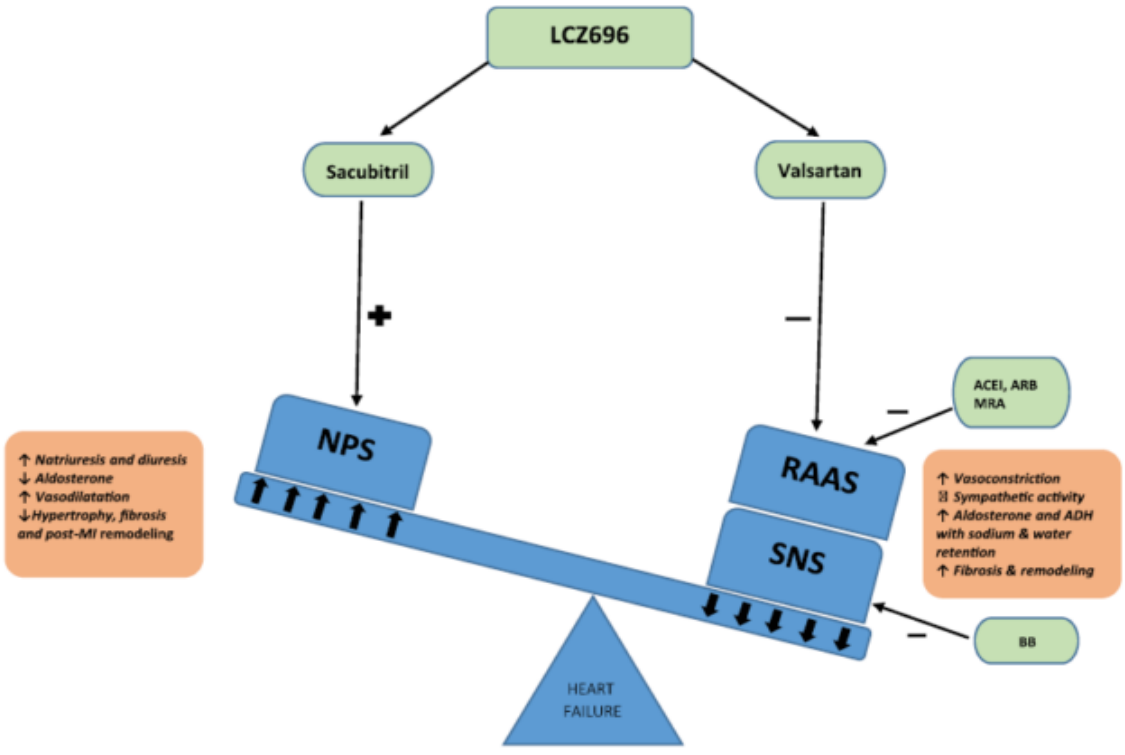


Figure 1. Neurohormonal interactions in heart failure and their role in contributing to the progression of heart failure.

الشكل (1-4): يوضح تأثير مركب الساكوبتريل/فالسارتان على التثبيط المتزامن للنيبريلايسين وجملة الرينيين/أنجيوتونسين/ألدوسترون[15]

2-3-1- الامتصاص [19,20]:

بعد الإعطاء الفموي يتفكك الدواء إلى فالسارتان وطليعة الدواء ساكوبتريل، ويُستَقلب الساكوبتريل أيضاً إلى المستقلب الفعال LBQ57، وتصل هذه المركبات إلى تراكيز البلازما القمية خلال ساعتين، وُيقدَّر التوافر الحيوي المطلق فمويا للساكوبتريل و الفالسارتان أكثر من 60% و 23% على التوالي.

ليس للإعطاء مع الطعام تأثير كبير سريرياً على التعرض الجهازي للساكوبتريل أو فالسارتان.

2-3-2- التوزع [21,22]:

يرتبط كل من الساكوبتريل LBQ657 و الفالسارتان ببروتينات البلازما بشكل كبير 94-97%.

يعبر LBQ657 الحاجز الدماغي الدموي إلى حدٍ محدود 0.28%

التحول الحيوي: يتم تحويل ساكوبتريل بسهولة إلى LBQ657 ولا يستقلب LBQ657 مرةً أخرى بشكلٍ كبير

يُستَقلب الفالسارتان بشكلٍ خفيف، حيث يتم الحصول على حوالي 20% فقط من الجرعة كمستقلبات.

بما أن الاستقلاب المتواسط بالأنزيم CYP450 للساكوبتريل والفالسارتان بالحد الأدنى، فإنه ليس من المتوقع أن تؤثر المشاركة مع المستحضرات الطبية التي تؤثر على الأنزيمات على الحرائك الدوائية.

2-3-3- الإطراح [21,22]:

بعد الإعطاء الفموي يُفرَز تقريباً 52-68% من ساكوبتريل بشكلٍ أولي بشكل LBQ657 و13% تقريباً من الفالسارتان ومستقلباته في البول، ويُفرَز 37-48% من ساكوبتريل بشكلٍ أولي بشكل LBQ657 و86% من الفالسارتان ومستقلباته في البراز.

يُطرَح كل من ساكوبتريل LBQ657 وفالسارتان من البلازما مع متوسط نصف عمر إطراح (T 1.43 1/2 ساعة، 11.48 ساعة ، و9.90 ساعة تقريباً على التوالي).

2-3-4- مضادات الاستطباب:[20]

- فرط الحساسية للمواد الفعالة أو تجاه أي من السواغات.
- الاستعمال المتزامن مع مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتينسين يجب عدم استعماله حتى مضي 36 ساعة على إيقاف المعالجة بمثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتينسين.
- المرضى الذين لديهم تاريخ معروف لوذمة وعائية مرتبطة باستعمال سابق لمثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتينسين أو حاصرات مستقبل الأنجيوتنسين.
- وذمة وعائية مجهولة السبب أو وراثية.
- الاستعمال المتزامن مع المستحضرات المحتوية على أليسكيرين عند مرضى المصابين بداء السكري أو عند مرضى الاعتلال الكلوي.

❖ الاعتلال الكبدي الشديد نمط C حسب مشعر Child-Pugh، التليف الصفراوي، الركود الصفراوي.

❖ الثلث الثاني والثالث من الحمل.

2-3-5- الجرعة وطريقة الاستعمال:[20]

يتوفر الساكوبتريل/فالسارتان كقرص فموي بثلاث جرعات تحتوي على: الساكوبتريل (24 ملغ، 49 ملغ، أو 97 ملغ) و فالسارتان (26 ملغ، 51 ملغ، أو 103 ملغ).

يتميز مكون فالسارتان في هذه المجموعة بتوافر حيوي أعلى مقارنة بأقراص فالسارتان العادية، لذلك فإن فالسارتان 26 ملغ و 51 ملغ و 103 ملغ في هذا المركب تعادل فالسارتان 40 ملغ و 80 ملغ و 160 ملغ في تركيبات أخرى، على التوالي.\

يمكن أن يُعطَى هذا الدواء مع أو بدون الطعام و يجب بلع المضغوطة مع كأس من الماء.

❖ الجرعة الموصى بها مضغوطتان يومياً كل 12 ساعة.

❖ يجب مضاعفة الجرعة بعد 2-4 أسابيع للوصول للجرعة المستهدفة 103/97 ملغ مرتين يومياً إذا كانت محتملة من قبل المريض.

❖ في حال كان المريض يعاني من مشاكل تحمل الدواء (ضغط الدم الانقباضي ≥ 95 ملم زئبق، انخفاض الضغط المصاحب بأعراض، فرط بوتاسيوم الدم، خلل الوظيفة الكلوية) يُوصَى بتعديل الأدوية المترافقة ، تخفيض الجرعة بشكل مؤقت أو إيقاف الدواء.

- ❖ يُوصَى عند المرضى غير المتناولين لمثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتينسين أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين بشكل حالي أوالمتناولين لجرعات قليلة من هذه الأدوية البدء بجرعة 26/24 ملغ مرتين يوميا و مضاعفتها كل 2– 4 أسابيع عند هؤلاء المرضى.
- ❖ يُوصَى عند المرضى المتناولين لمثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتينسين أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين بجرعات عالية البدء بجرعة 51/49 ملغ مرتين يومياً و مضاعفتها كل 2– 4 أسابيع عند هؤلاء المرضى.
- ❖ يجب عدم البدء بمعالجة المرضى الذين لديهم مستوى البوتاسيوم الدم أكبر من 5.6 مل مول/لتر أو الذين لديهم ضغط الدم الانقباضي أقل من 100 ملم زئبقي، ويُؤخَذ بعين الاعتبار أن تكون الجرعة البدئية 26/24 ملغ مرتين يومياً عند مرضى الذين يكون لديهم ضغط الدم الانقباضي ≤ 100– 110 ملم زئبقي.
- ❖ في حال نسيان تناول جرعة، يجب على المريض تناول الجرعة التالية في الوقت المحدد.

الفصل الثالث: تقييم مريض قصور القلب

3-1- التقييم السريري لمرضى قصور القلب:

3-1-1- التصنيف الوظيفي حسب New York Heart Association (NYHA) :

الصنف	الوصف
I	لدى المريض داء قلبي لكنه غير محدد للنشاط الفيزيائي، والنشاطات الاعتيادية لا تسبب التعب أو الخفقان، أو الزلة التنفسية، أو الألم الخناقي(13).
II	لدى المريض داء قلبي محدد للنشاط الفيزيائي بشكل خفيف، وهو غير عرضي أثناء الراحة، لكن النشاط الفيزيائي الاعتيادي يسبب التعب أو الخفقان أو الزلة التنفسية أو الألم الخناقي(13).
III	لدى المريض داء قلبي محدد للنشاط الفيزيائي بشكل واضح، وهو غير عرضي أثناء الراحة، لكن نشاطاً فيزيائياً أقل من الاعتيادي يسبب التعب أو الزلة أو الخفقان أو الألم الخناقي(13).
IV	لدى المريض داء قلبي يصعب معه القيام بأي نشاط فيزيائي دون أعراض، وقد تأتي الأعراض أو الآلام الخناقية حتى على الراحة، وتزداد بأي نشاط فيزيائي(13).

3-1-2- أعراض وعلامات قصور القلب:

الأعراض(12)	العلامات(12)
الوصفية	الوصفية
الزلة التنفسية Breathlessness	ارتفاع ضغط الوريد الوداجي JVP
الزلة الاضطجاعية Orthopnea	الجزر الكبدي الوداجي
الزلة الانتيابية الليلية Paroxysmal Nucturnal Dyspnea	الصوت القلبي الثالث
نقص تحمل الجهد	انزياح ضربة القمة نحو الوحشي
التعب، وطول مدة استعادة الراحة بعد الجهد	
وذمات الكاحلين	
الأقل وصفية(12)	الأقل وصفية(12)
السعال الليلي	كسب الوزن > 2كغ/أسبوع
الوزيز	خسارة الوزن في القصور المتقدم
الشعور بالامتلاء	النفخات بإصغاء القلب
نقص الشهية	الوذمات المحيطية
التخليط الذهني وخاصة لدى المسنين	خراخر بإصغاء الصدر
الاكتئاب	تسرع قلب
الخفقان	نبض غير منتظم
الدوار والغشي	تنفس شاين ستوكس
الزلة عند الانحناء Bendopnea	ضخامة كبدية
	الحبن
	نقص الصادر البولي

3-2- التقييم الصدوي لمرضى قصور القلب:[23,24]

في دراستنا قمنا بتقييم المشعرات الصدوية التالية قبل البدء بالدواء وبعد 10 أسابيع من البدء به:

3-2-1- الوظيفة الانقباضية للعضلة القلبية:[23,24]

وتُحسَب بعدة طرق:

LVEF = stroke volume (EDV - ESV) ÷ EDV

أو حسب طريقة Simpson ذات المتغير الوحيد باستخدام المقطع القمي رباعي الحجرات أو المقطع القمي ثنائي الحجرات.

أو حسب طريقة Simpson ذات المتغيرين باستخدام المقطع القمي رباعي الحجرات و المقطع القمي ثنائي الحجرات

3-2-2- الوظيفة الانبساطية للعضلة القلبية:[23,24]

من خلال تحديد نموذج الجريان عبر التاجي و الدوبلر النسيجي E/e\ والـ MAPSE وبالتالي تحديد ضغوط الملئ القلبية في حال كانت مرتفعة أم سوية.

3-2-3- الضغط الرئوي الانقباضي وقطر الأجوف السفلي[23,24].

3-3- دور ايكو القلب في قصور القلب والمتلازمة الاكليلية الحادة:

3-3-1- التشريح والآلية الإمراضية لاضطراب حركية البطين الايسر في سياق الاحتشاء الحاد:

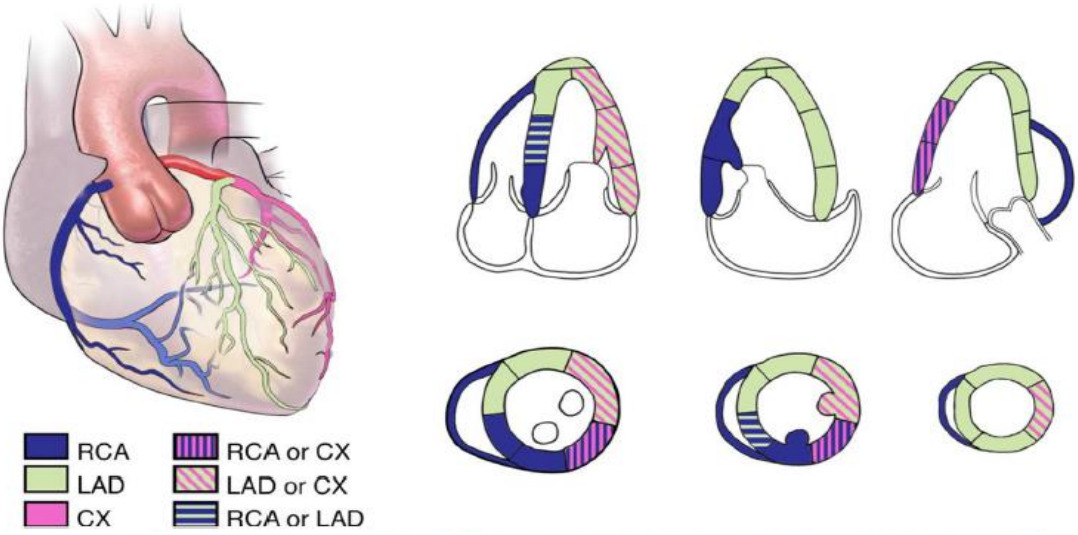
يُعَدُّ اضطراب حركة الجدار البطين الأيسر LV وبشكلٍ أقل RV البطين الأيمن من أبكر العلامات المشاهدة في سياق الاحتشاء الحاد.

يُقسَم البطين الأيسر الى17 قطعة تشريحية والتي يمكن مشاهدتها بالإيكو من خلال اجراء عدة مقاطع صدوية الشكل (1-5)..

3-3-2- تعاريف:[25]

- ✓ حركة الجدار الطبيعية: هي ازدياد سماكة الجدار أثناء الانقباض حوالي > 20%.
- ✓ نقص الحركية hypokinesia: ازدياد سماكة الجدار لكن بشكلٍ أقل من الطبيعي.
- ✓ انعدام الحركية akinesia :غياب ثخانة الجدار العضلي أثناء الانقباض.
- ✓ عسر الحركية أو أم الدم dyskinesia: غياب التثخن مع ارتداد الجدار للخارج أثناء الانقباض بسبب ارتفاع الضغط ضمن حجرة البطين الأيسر أثناء الانقباض وكون المنطقة عسيرة الحركة هي منطقة ليفية غير انقباضية.

عادةً ما نشاهد في سياق الـ STEMI نقص حركية شديد أو انعدام حركية أو عسر حركية[25].



الشكل (1-5): يوضح القطع التشريحية للبطين الأيسر وترويتها الدموية من الشرايين الإكليلية[25]

<u>هناك عدة اضطرابات تعطي مظهر نقص حركية غير حقيقي يجب تميزها[25]:</u>

1- وضوحية منخفضة للمقطع الصدوي.

2- تزوي علوي Superior angulation للشعاع الصدوي عندها يظهر الجزء الغشائي للحاجز بين البطينين الغير قادر على الانقباض على انه قطعة معدومة الحركية.

3- وجود سائل حبن يضغط على الجدار السفلي للقلب ويمنعه من التمدد.

4- انقباض تناقضي او غير متزامن للحاجز بين البطينين بسبب LBBB او سوابق قلب مفتوح.

وقد يكون نقص الحركية موجوداً لكن لا يمكن رصده بسبب عدم وضوح المقطع او أخذ مقاطع لا تظهر الجزء المصاب.

في معظم الحالات يساعد حقن مادة ظليلة على توضيح الحواف الداخلية وتوضيح المقطع.

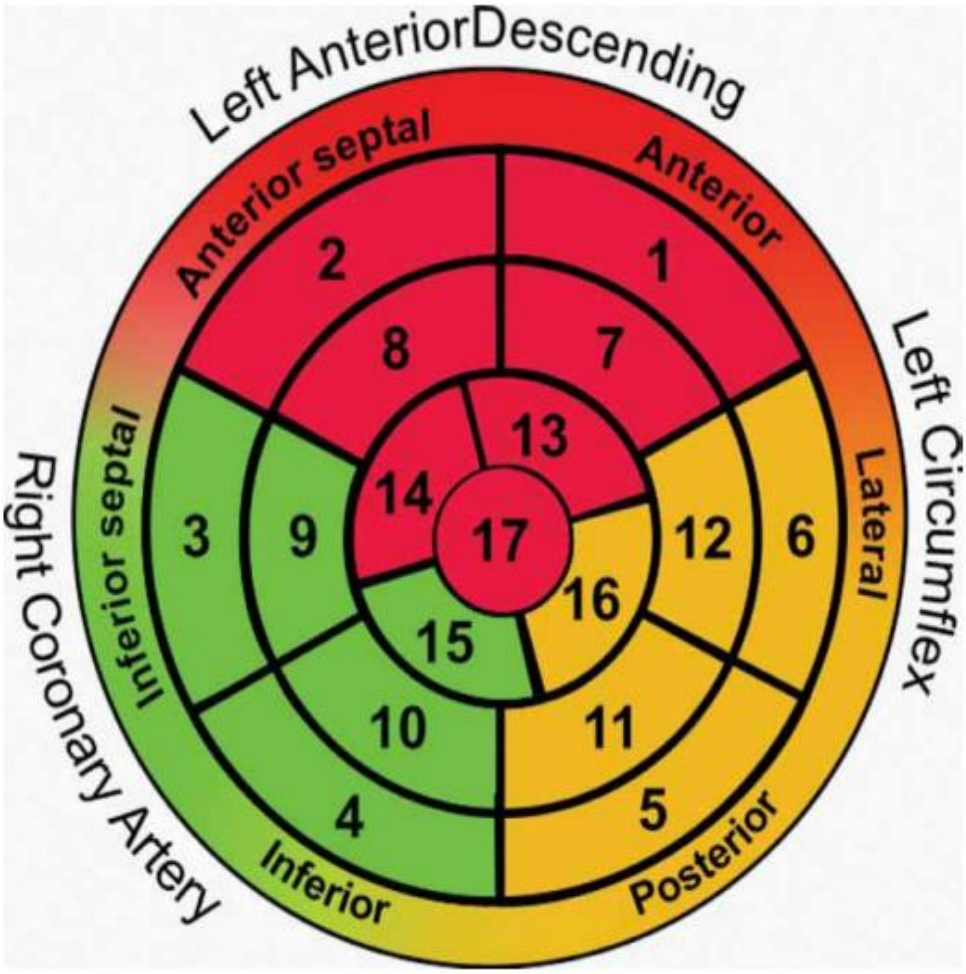
تغذي الشرايين النخابية قطع مختلفة من العضلة القلبية بحيث يجب تقيم كل قطعة بشكل مستقل أثناء الفحص الصدوي للقلب، وبشكلٍ عام يمكن تقسيم البطين الأيسر الى أربعة أرباع: أمامي – سفلي – جانبي – حاجزي.

كل جدار على مستوى المحور القصير يتم تقسيمه بشكل طولاني إلى ثلاثة أقسام: قاعدة – متوسط – قمي، وفي المقاطع على مستوى القاعدة ومنتصف البطين يتم تقسيم كل من الجدار الجانبي والحاجز بين البطينين الى أجزاء امامية وسفلية، وتشكل القمة قطعة مستقلة وبهذا نحصل على 17 قطعة مستقلة[25].

3-3-3- التوزع الطبوغرافي للشرايين الاكليلية Coronary Artery Territories:

يغذي الجذع الاكليلي الأيسر معظم العضلة القلبية وهي ينشأ من الجيب الاكليلي الايسر ويتفرع الى الشريان أمامي النازل والشريان المنعكس.

يغذي الشريان أمامي النازل معظم جدار LV الامامي انطلاقا من القاعدة حتى القمة (القطع 1- 7 – 13) وتغذي فروعه الحاجزية الثلثين الأماميين للحاجز (القطع 2-8-14) [25]. الشكل (1-6).



الشكل (1–6): عين الثور "Bull's eye"، القطع التشريحية للبطين الأيسر وترويتها الدموية من الشرايين الإكليلية[25]

بينما تغذي فروعه القطرية الجدار الأمامي الجانبي (القطع 6–12)، وفي بعض الحالات يلتف الشريان أمامي النازل حول القمة ليغذي معظم الجزء القاصي من الجدار السفلي.

يسير الشريان المنعكس LCXفي الثلم الأذيني البطيني وتغذي فروعه الهامشية الجدار الجانبي والجزء الجانبي للجدار السفلي (5 – 11 – 16).

ينشأ الشريان الإكليلي الأيمن من الجيب الاكليلي الأيمن ويغذي الجدار السفلي للبطين الأيسر والثلث السفلي للحاجز بين البطينين(3–9 –14) كما يغذي البطين الايمن أيضاً[25].

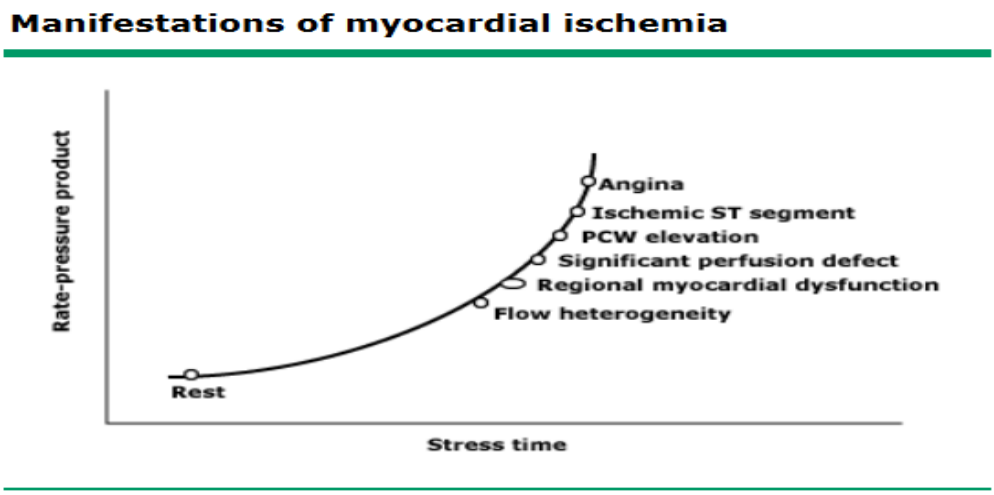
3-3-4- دور الايكو القلبي في تشخيص احتشاء العضلة القلبية الحاد:[26]

بشكل تقليدي يعتمد تشخيص STEMI على القصة السريرية والتخطيط والخمائر القلبية ولا يُجرَى الإيكو القلبي لإثبات التشخيص على الرغم من أنه استقصاء غير غازي ودقيق.

في عام 2011 تم إصدار معايير مناسبة لاستخدام الإيكو القلبي في تشخيص احتشاء العضلة القلبية [26]:

- مريض مع الم صدري مع الاشتباه بوجود احتشاء عضلة قلبية وتخطيط قلب كهربائي غير مُشخِّص عندما يتم اجراء الايكو أثناء الألم.
- مريض دون ألم صدري ولكن مع مظاهر إقفارية أو واسمات مخبرية تشير لوجود احتشاء حالي.
- مريض مع اشتباه بوجود اختلاطات لاحتشاء العضلة القلبية (قصور تاجي شديد حاد، فتحة بين البطينين، تمزق الجدار الحر الذي قد يصاحبه أم دم كاذبة/سطام قلبي، قصور قلب، خثرات ضمن الأجواف).

تسبب الأذية الإقفارية اضطراب حركة الجدار الحر والذي يكشف بواسطة الإيكو خلال ثواني من انسداد الشريان الاكليلي (12±5 and 19±8) ثانية في دراستين تم فيهما احداث انسداد اكليلي بالقثطرة القلبية. وهذه التغيرات الصدوية تسبق التغيرات التخطيطية والأعراض[26]. الشكل(1-7).



الشكل (1–7): مخطط بياني يظهر سرعة تطور تظاهرات الاقفار القلبي[26]

ومن المخطط نلاحظ ان التغيرات الصدوية هي التظاهر الأبكر يليه التغيرات التخطيطية فالأعراض.

وبناءً عليه فإن وجود ألم صدري دون تغيرات صدوية إقفاريه ينفي دور الإقفار كمسبب للألم والعكس غير صحيح حيث أن وجود نقص حركية على الإيكو دون ألم صدري لا يؤكد الإقفار فقد يكون عائدا لندبة سابقة أو جراحة سابقة أو LBBB. إذاً يمتلك الإيكو القلبي حساسة عالية لكن نوعية منخفضة لكشف الإقفار القلبي الحاد[26].

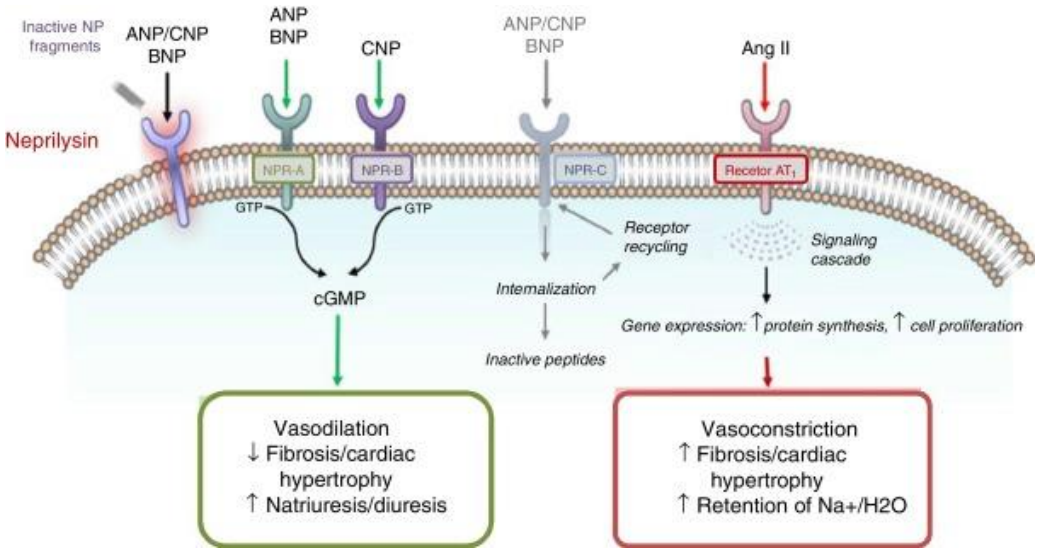
يبدو أنه من الصعوبة بمكان أن نستطيع من خلال الإيكو تميز سبب نقص الحركية هل هو إقفار حديث أم ندبة سابقة، من المشعرات الدالة على أن الإقفار الحاد هو المسبب لاضطراب الحركية هو الثخانة الطبيعية للجدار مع صدوية طبيعية، بينما تكون القطعة الرقيقة ناقصة الحركية العاكسة بشدة للأمواج الصوتية غالبا ناجمة عن إقفار مزمن أو ندبة احتشاء سابقة[26].

3-5- التقييم المخبري لمرضى قصور القلب:[27]

3-5-1- الأهمية التشخيصية والإنذارية لـ BNP و NT-proBNP:[27]

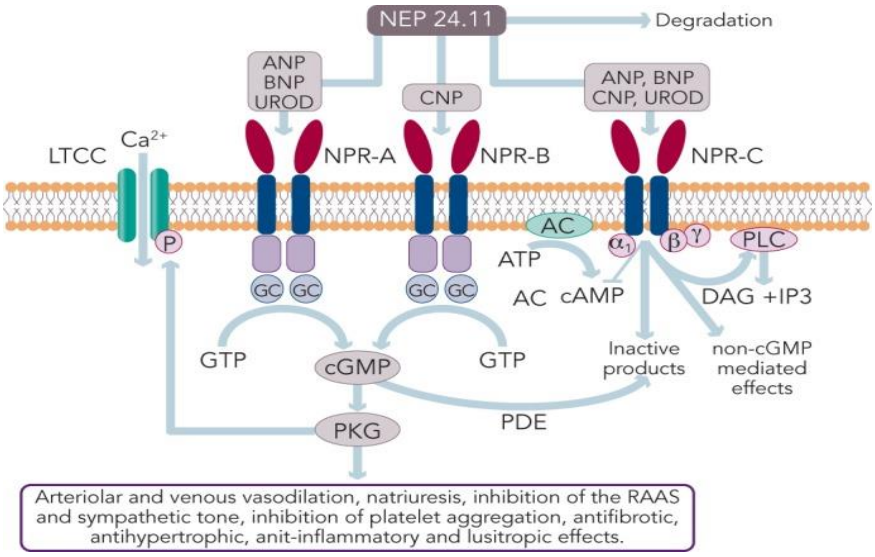
الببتيدات المدرة للصوديوم Natriuretic Peptides (NPs) تتألف من ANP والذي يُفرَز من الأذينتين ، **BNP** يُفرَز من الدماغ ومن البطينين استجابة للتمدد الميكانيكي وزيادة الحجم والضغط داخل القلب، CNP يفرز من الخلايا البطانية والكلى.

تم وصف الناتريوتريك ببتيد من النوع B والذي يطلق عليه أيضاً الناتريوتريك ببتيد من النوع BNP الدماغي لأول مرة في عام 1988 بعد عزله من دماغ الخنازير، ومع ذلك سرعان ما وُجِدَ أنه ينشأ بشكل رئيسي من القلب، ويمثل هرمون القلب. الشكل (1-8).



الشكل (1-8): يوضح أنماط الببتيدات المدرة للصوديوم[27]

تُطلَق هذه الببتيدات عند ازدياد الضغوط على جدران البطين أو تمددها (كما يحدث في حالات قصور القلب)، وبالتالي يمكن استعمال عيار هذه الببتيدات كأحد الاستقصاءات التشخيصية البدئية . الشكل (1-9).



الشكل (1–9): يوضح كيفية إطلاق الببتيدات المدرة للصوديوم[27]

ينتج عن انقسام طليعة هذا الهرمون proBNP مركبان: الأول هو BNP ذو الـ 32 حمضاً أمينياً وهو المركب الفعال حيوياً، والثاني مركب خامل ذو 76 حمضاً أمينياً N-Terminal proBNP (NT proBNP) [27].

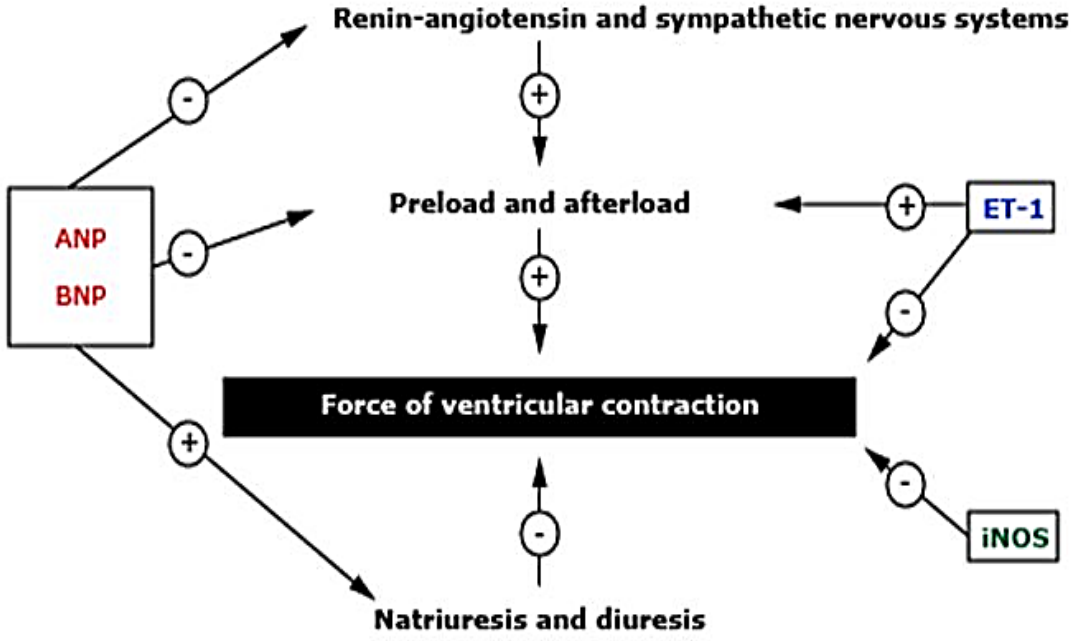
إن الببتيد الأذيني الطارح للصوديوم Atrial Natriuretic Peptide (ANP) هو هرمون أخر يفرز من خلايا العضلة القلبية في الأذينات (وبشكلٍ أقل من البطينات) كاستجابة للتمدد الحجمي وازدياد الضغط على الجدار wall stress [28].

يجول ANP في الدم كعديد ببتيد مكون من 28 حمضاً أمينياً من النهاية C لطليعته الهرمونية proANP.

يزداد إفراز هذه الببتيدات في قصور القلب، وذلك حينما تحفز خلايا البطينات لإفرازها استجابة لارتفاع ضغوط الملء، مما يؤدي إلى ارتفاع مستوياتها المصلية، وهو ما يسمح باستعمالها في التشخيص والمراقبة[29].

3-5-2- الدور الفيزيولوجي للببتيدات الطارحة للصوديوم في قصور القلب:

يمتلك ANP و BNP كليهما فعاليات مدرة وطارحة للصوديوم وخافضة للضغط، كما أنها تثبط نظام الرينين – أنجيوتنسين وإفراز الإندوتيلين والفعالية الودية الكلوية والجهازية[30]. الشكل (1-10).



الشكل (1-10): الدور الفيزيولوجي للببتيدات الطارحة للصوديوم في قصور القلب[31]

كما هو مبين في الشكل السابق فإن ارتفاع ANP و BNP يزيد من طرح الصوديوم، ويقلل من تأثيرات نظام الرينين – أنجيوتنسين والجهاز العصبي الودي والإندوتيلين، وبهذا يكون التأثير النهائي لهذه الببتيدات هو خفض الحمل القبلي preload والبعدي afterload.

ووُجِدَ أيضاً – وبشكل غير متوقع – أن BNP يمكن أن يقي من تراكم الكولاجين وإعادة القولبة المرضية للقلب والتي تساهم في تفاقم قصور القلب[32,33].

3-5-3- دور الببتيدات الطارحة للصوديوم في تشخيص قصور القلب:

إن التراكيز الجوالة في الدم للـ BNP هي أقل بـ 20% من مستويات ANP لدى الأشخاص الأسوياء، لكنها تساويها أو تفوقها لدى مرضى قصور القلب، وهو ما يجعل الاعتماد على قياسات BNP أكثر فائدة من ANP لدى هؤلاء المرضى[34,35].

تُعَدُّ قياسات مستويات BNP وNT-proBNP مقترحة في تقييم المرضى المحتمل إصابتهم بقصور القلب عندما يكون التشخيص غير مؤكد، كما هو موصى به في التوصيات العالمية[39-36]، كما أن مستوياتها المصلية يجب أن تفسر إلى جانب المعلومات السريرية الأخرى، والتي بمجموعها تقود إلى التشخيص، لا أن تؤخذ بشكل معزول لتأكيد أو نفي قصور القلب[36].

:BNP

يمتلك معظم مرضى الزلة التنفسية المرافقة لقصور القلب قيماً أعلى من 400 بيكوغرام/مل، في حين يكون للقيم الأقل من 100 بيكوغرام/مل قيمة تنبؤية سلبية عالية جداً لقصور القلب[34]، وفي المجال بين هذين الحدين (100- 400 بيكوغرام/مل) تكون تراكيز BNP غير حساسة وغير نوعية للتشخيص، وحينها يجب أن تؤخذ تشاخيص تفريقية أخرى بعين الاعتبار: كالصمة الرئوية، وسوء وظيفة البطين الأيسر دون انكسار معاوضة، وضخامة البطين الأيسر، والقلب الرئوي[34].

يترافق الرجفان الأذيني بمستويات أعلى للـ BNP في غياب HF [40]، كما تزداد المستويات الطبيعية للـ BNP مع العمر، ولدى الإناث مقارنة بالذكور[41].

NT-proBNP:

تكون تراكيزه المصلية لدى الأسوياء مساوية لتراكيز BNP، ولكن بوجود سوء وظيفة البطين الأيسر ترتفع تراكيز NT-proBNP إلى أربعة أضعاف تراكيز BNP [42].

تختلف القيمة المثالية لتفريق قصور القلب عن غيره من أسباب الزلة التنفسية بين مريض وآخر حسب العمر. ففي إحدى الدراسات الكبيرة كانت القيمة المثالية لـ NT-proBNP لدى الأعمار الأقل من 50 سنة، وبين 50– 75 سنة، والأكبر من 75 سنة هي: 450 بيكوغرام/مل، 900 بيكوغرام/مل، 1800بيكوغرام/مل بالترتيب[43]، ولكن في المجتمع كاملاً كانت قيمة NT-proBNP الأقل من 300 بيكوغرام/مل مثالية لاستبعاد تشخيص قصور القلب مع قيمة تنبؤية سلبية تصل إلى 98%[43].

3-5-4- محددات الببتيدات الطارحة للصوديوم:

هنالك العديد من المحددات الهامة لاستعمال تراكيز BNP و NT-proBNP في التشخيص[44]:

1) قد يكون لدى المريض أكثر من سبب للزلة التنفسية في ذات الوقت (كذات الرئة مثلاً)، فالتراكيز المرتفعة لهذه الببتيدات لا ينفي التشاخيص الأخرى.

2) يترافق قصور القلب الأيمن وارتفاع التوتر الرئوي مع تراكيز مرتفعة من BNP و NT-proBNP، ولكن عندما ينتج ذلك عن مرض رئوي – وليس ارتفاع توتر رئوي ثانوي لقصور البطين الأيسر – قد يساء تفسير قيمة هذه الببتيدات، إذ تكون الزلة التنفسية ناتجة عن الداء الرئوي نفسه وليس عن قصور القلب الأيسر.

3) مستوياتها المصلية تكون أقل لدى البدينين، ومرتفعة أكثر لدى مرضى القصور الكلوي وبعض الحالات الحادة غير القلبية كالإنتان.

4) لدى المرضى المعالجين بـ Sacubitril-Valsartan – والذي يحوي حاصرمستقبل الأنجيوتنسين (الفالسارتان) ومثبط خميرة النيبريليزين (الساكوبتريل) – سترتفع مستويات BNP بسبب نقص تدركه بفعل تثبيط خميرة النيبريليزين، ولا يتأثر NT-proBNP بهذا التثبيط مما يبقي له أهميته كواسم لقصور القلب.

5) تكون مستويات BNP و NT-proBNP طبيعية بشكل شائع لدى مرضى HFpEF [45,46].

الجزء الثاني: القسم العملي

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

1-1- خلفية البحث:

قصور القلب هو متلازمة سريرية تتميز بأعراض وعلامات وصفية ناتجة عن خلل وظيفي أو بنيوي في العضلة القلبية ينتج عنه نقص في نتاج القلب وزيادة في الضغوط داخل القلبية أثناء الراحة أو الجهد[8].

يُقسَم قصور القلب إلى: ناقص أو سوي الجزء المقذوف أو حدي، وذلك تبعاً لوظيفة البطين الأيسر[8].

تُطلَق الببتيدات المدرة للصوديوم Natriuretic Peptides (NPs) نتيجة ازدياد الضغط على جدران البطين أو تمددها (كما يحدث في قصور القلب) وبالتالي يمكن استعمالها كإحدى الاستقصاءات البدئية لتشخيص المرض[8,9].

كما أن لـ NPs أهمية إنذارية إذ تتناسب مستوياتها المصلية مع المراضة والوفيات لدى مرضى قصور القلب، ويمكن للقياسات المتتالية لها أن توجه العلاج لدى هؤلاء المرضى[9].

يؤدي تثبيط أنزيم Neprilysin (الذي يقوم بحل NPs) إلى الحصول على فائدة أكبر من هذه الببتيدات[10].

وجدت دراسات عديدة أن مشاركة تثبيط هذا الأنزيم مع تثبيط جملة الرينين أنجيوتنسين يحقق فائدة أكبر من استعمال أحدهما لوحده[10].

1-2- التساؤلات:

هل لاستخدام مركبات Sacubitril / valsartan تأثير على الأعراض والاستشفاء عند مرضى قصور القلب الحاد ناقص الجزء المقذوف الناتج عن المتلازمة الاكليلة الحادة .

1-3- هدف البحث:

يهدف البحث إلى دراسة تأثير LCZ – 696 عند مرضى قصور القلب ناقص الجزء المقذوف الحاد ناقص الجزء القذفي الناتج عن متلازمة اكليلة حادة من ناحية عدد مرات الاستشفاء ومدتها والسيطرة على الأعراض وتحسن الوظيفة الانقباضية.

1-4- مواد البحث وطرائقه:

1-4-1- تصميم الدراسة:

دراسة حشدية مستقبليةProspective Cohort study.

1-4-2- عينة الدراسة:

مرضى قصور القلب ناقص الجزء المقذوف الحاد ناقص الجزء القذفي الناتج عن متلازمة اكليلة حادة في مستشفيات جامعة دمشق (مستشفى المواساة الجامعي، مستشفى الأسد الجامعي)، ما بين 15/أيار/2019 إلى 15/كانون الأول/2020، **الذين تحققت لديهم المعايير الآتية:**

معايير القبول:

- ✓ عمر 18 سنة على الأقل.
- ✓ شدة الأعراض حسب NYHA Class ≥ II.
- ✓ EF< 40%.
- ✓ متلازمة اكليلية حادة.

معايير الاستبعاد:

- ✓ هبوط التوتر الشرياني العرضي.
- ✓ \التصفية الكلوية أقل من 30مل/د.
- ✓ أرقام بوتاسيوم المصل أكبر من 5.4 م.مول/ل.
- ✓ قصة سابقة لحدوث وذمة عرقية عصبية عند استعمال ACEI أو ARBS.
- ✓ تأثيرات جانبية غير متحملة لل ACEI أو ARBS.
- ✓ المرضى الذين يرفضون المشاركة بالدراسة.
- ✓ مرضى الآفات الصمامية الهامة (تضيق أبهري شديد، قصور تاجي شديد لسبب غير اكليلي).

1-4-3- المواد والطرائق:

بعد تحقيق المريض لمعايير البحث تم إجراء ما يأتي:

- سيتم جمع المعلومات التالية عن المرضى: العمر- الجنس – العمل – الأدوية المستخدمة لدى المريض مع جرعاتها – نمط الحياة (التدخين و الكحول) – الشكاية الرئيسية و السوابق العائلية.
- تحديد تصنيف المريض حسب NYHA.
- إجراء ECG.
- سيتم طلب وظائف الكلية Ur و Crea بالإضافة للشوارد (Na--K)، وعيار NT-proBNP لكل المرضى.
- إجراء إيكو قلب.
- إدخال مادة LCZ – 696 والوصول بها إلى الجرعة الهدف (أو الجرعة القصوى المتحملة) مع كامل اللزوم القلبي لقصور القلب حسب ما هو موصى به، ثم مراقبة المرضى لمدة شهرين يسجل خلالها عدد مرات الاستشفاء إن حدثت ومدتها، وتحسن الأعراض سريرياً، ثم إجراء إيكو قلب ومقارنته بالوضع القاعدي، مع عيار NT-proBNP.
- إدخال مادة LCZ – 696 عوضاً عن ACEI أو ARBS والوصول بها إلى الجرعة الهدف (أو الجرعة القصوى المتحملة) ومراقبة المرضى لمدة شهرين أخرى من النواحي السابقة نفسها، ثم إجراء إيكو قلب جديد وعيار جديد للNT-proBNP

❖ **بعد جمع البيانات قمنا بإدخالها إلى الحاسوب ودراستها إحصائياً واستخلاص نتائج البحث.**

❖ **قمنا بمراجعة الدراسات العالمية المشابهة لدراستنا ومقارنة نتائج دراستنا مع نتائج هذه الدراسات.**

1-5- الاعتبارات الأخلاقية:

لن تُذكر أية معلومات شخصية حساسة، كما لن يتم التدخل في خطة العلاج، بل ستُسجل خطة العلاج الموضوعة من قبل الأخصائي المشرف على الحالة.

1-6- حجم العينة:

سيتم حساب حجم العينة بالاعتماد على موقع

https://www.openepi.com/SampleSize/SSCohort.htm

وذلك وفق المعطيات التالية:

حجم الجمهرة هو عدد مرضى قصور القلب الحاد ناقص الجزء المقذوف الذين يراجعون مشافي وزارة التعليم العالي بدمشق أو الذين يقبلون بها.

مستوى الثقة بـ 95% وفاصلة الثقة بـ 5% وبناءً على ذلك يكون حجم العينة هو 50.

وفيما يلي نسخة عن استمارة البحث والموافقة المستنيرة:

استمارة بحث: تأثير مركبات Sacubitril / valsartan (LCZ – 696) على الأعراض والاستشفاء عند مرضى قصور القلب الحاد ناقص الجزء المقذوف الناتج عن المتلازمة الاكليلية الحادة

اسم المريض : **العمر:**

الجنس: **العمل:**

الشكاية الرئيسية:

التصنيف حسب NYHA:

حيوياً : **BP:** **HR:** **SatO2:**

ECG: نوع الاحتشاء الحاد

إيكو القلب:

EF: **LVIDd:** **LVIDs:** **SPAP:**

MAPSE:

بقية الموجودات: filling pressure

الأدوية المستخدمة حالياً:

ACEI أو ARB: **نعم** **لا**

اسم الدواء: **جرعته:** **منذ:**

B-blocker: **نعم** **لا**

اسم الدواء: **جرعته:** **منذ:**

MRA: **نعم** **لا**

اسم الدواء: **جرعته:** **منذ:**

أدوية أخرى مع جرعاتها ومدتها:

المخبريات: Ur: ملغ/دل. Cr: ملغ/دل.

K: ممول/ل. NT-proBNP: بيكوغرام/ل.

بعد وضع المريض على LCZ – 696 والمراقبة لشهرين

التصنيف حسب NYHA:

عدد مرات الاستشفاء بسبب انكسارات معاوضة وأسبابها:

العدد:

الأسباب مرتبة من الأكثر حدوثاً:

إيكو القلب:

EF: LVIDd: LVIDs: SPAP:

MAPSE:

بقية الموجودات: filling pressure

NT-proBNP: بيكوغرام/ل

الموافقة المستنيرة

نحن نقوم بإجراء بحث علمي عن **(تأثير مركبات Sacubitril / valsartan (LCZ – 696) على الأعراض والاستشفاء عند مرضى قصور القلب الحاد ناقص الجزء المقذوف الناتج عن المتلازمة الاكليلية الحادة)**، في مستشفى المواساة والأسد الجامعيين بدمشق.

بناءً على ذلك ندعوكم للمشاركة في هذا البحث، ولكم مطلق الحرية في قبول ذلك أو رفضه.

لكن قبل أن اتخاذ قراركم نرجو منكم قراءة المعلومات الآتية:

- ✓ سيتم الاطلاع على معلومات من ملفكم الطبي من قبل الأطباء والباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المشفى.
- ✓ لن تُنشر أية معلومات شخصية متعلقة بكم.
- ✓ في حال الموافقة على الدخول في الدراسة سيتم متابعة حالتكم واستخدام المعلومات الموجودة في الملف الطبي ضمن الدراسة أو سؤالكم عن بعض المعلومات إن لم تكن واردة في الملف.
- ✓ إن عدم الموافقة على الدخول في الدراسة لن يؤثر على تدبير المرض خلال إقامتكم في المشفى، وستُعتمد الخطة العلاجية المتبعة تقليدياً في المشفى.

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

اسم المشترك وتوقيعه: **اسم الطبيب وتوقيعه:**

1-7- طرائق التحليل الإحصائي:

استخدم الباحث الأساليب الإحصائية التالية:

1. الإحصاءات الوصفية لمتغيرات البحث الممثلة (بالسمات الشخصية للمرضى) والتوزيعات التكرارية النسبية.
2. اختبار الاقتران/العلاقة Chi-Square.
3. اختبار PARIED SAMPLE T TEST لمقارنة الفرق بين بداية و بعد 10 أسابيع، وتم اعتماد تقدير الفروقات الإحصائية عند مستوى دلالة إحصائية 0.05 وهو المستوى المعتمد في الدراسات، وبالتالي يمكن إعطاء القرار الاحصائي من خلال قيمة P-value كما يلي: في حال كانت قيمة الدلالة الإحصائية أكبر من 0.05 فلا يوجد فروق جوهرية في تقييم الفروق والعلاقات، أما في حال قيمة الدلالة الإحصائية أصغر من 0.05 يوجد فروق جوهرية إحصائية في تقييم الفروق والعلاقات..
4. سيتم استخدام برنامج SPSS الإحصائيّ لتحليل نتائج البحث بعرض قيم المتغيرات المستمرة على شكل متوسط ± انحراف معياري (mean ± SD) حسب شكل توزع البيانات والمتغيرات الفئوية على شكل نسبة مئوية (%)، وإجراء اختبار المقارنات (أو اختبار t) للمتغيرات المستمرة أو اختبار كاي مربع chi square للمتغيرات الفئوية.

الفصل الثاني: نتائج البحث

في نهاية البحث قمنا بجمع بيانات 50 مريض، وقمنا بدراسة تأثير LCZ – 696 عند مرضى قصور القلب ناقص الجزء المقذوف الحاد ناقص الجزء القذفي الناتج عن متلازمة اكليلية حادة من ناحية عدد مرات الاستشفاء ومدتها والسيطرة على الأعراض وتحسن الوظيفة الانقباضية وقيم الـ NT-PRO-BNP المخبرية، **وفيما يأتي النتائج التي توصلنا لها بدراسة البيانات باستخدام قوانين ومفاهيم الإحصاء بواسطة الحاسب ببرنامج IBM SPSS Statistics 23 الإحصائي:**

2-1- دراسة العمر والجنس في عينة البحث:

الجدول (2-1): دراسة العمر والجنس في عينة البحث		
	Mean	**S.D**
العمر	**56.5**	**8.9**
	Frequency	**Percent**
إناث	**12**	**%24**
ذكور	**38**	**%76**

من الجدول (2-1) نلاحظ الآتي:

- بلغ متوسط العمر أعمار المرضى في البحث 56.5 عاماً.
- غالبية المرضى من الذكور حيث بلغت نسبتهم 76%، فيما كانت نسبة الإناث 24% من عينة البحث.

2-2- توزع عينة الدراسة حسب نوع الجرعة الـ LCZ-696 في البداية وبعد 10 أسابيع:

الجدول (2-2): توزع عينة الدراسة حسب نوع الجرعة الـ LCZ-696 في البداية وبعد 10 أسابيع			
		العدد	%
جرعة في بداية الدراسة	50mg1x2	50	100%
جرعة ال LCZ-696 المحتملة بعد 10 أسابيع	50mg1x2	43	86%
	100mg1x2	7	14%
	Total	50	100%

من الجدول (2-2) نلاحظ الآتي:

توزعت عينة الدراسة حيث في البداية أُعطِيَت جرعة 50mg1x2 بنسبة 100% وبعد 10 أسابيع أُعطِيَت جرعة نسبة 86% 50mg1x2 و 14% جرعة 100mg1x2.

2-3- توزع عينة الدراسة حسب الاعراض السريرية حسب تصنيف NYHA في بداية الدراسة:

الجدول (2-3): توزع عينة الدراسة حسب الاعراض السريرية حسب تصنيف NYHA في بداية الدراسة:			
		العدد	%
الاعراض السريرية حسب تصنيف NYHA في بداية الدراسة	Class 1	0	%0
	Class 2	9	%18
	Class 3	36	%72
	Class 4	5	%10
	Total	50	%100

من الجدول (2-3) نلاحظ الآتي:

توزع الاعراض السريرية حسب تصنيف NYHA في بداية الدراسة حيث نجد 18% من نوع CLASS 2 و 72% نوع CLASS 3 و 10% CLASS 4.

2-4- توزع عينة الدراسة حسب الأعراض السريرية حسب تصنيف NYHA بعد 10 أسابيع من استخدام الـ LCZ-696:

الجدول (2-4): توزع عينة الدراسة حسب الأعراض السريرية حسب تصنيف NYHA بعد 10 أسابيع من استخدام الـ LCZ-696			
		العدد	%
الاعراض السريرية حسب تصنيف NYHA بعد 10 أسابيع من استخدام الـ LCZ-696	Class 1	38	76.0%
	Class 2	9	18.0%
	Class 3	3	6.0%
	Class 4	0	0.0%
	Total	50	100.0%

من الجدول (2-4) نلاحظ الآتي:

- توزع الاعراض السريرية حسب تصنيف NYHA بعد 10 أسابيع من استخدام الـ Sacuval حيث نجد 76% من نوع CLASS 1 و 18% من نوع CLASS 2 و 6% من نوع CLASS 3.

2-5- الفروق في الأعراض السريرية بداية وبعد 10 أسابيع:

الجدول (2-5): الدالات الاحصائية لاختبار الفروق بداية الدراسة وبعد 10 أسابيع

Chi-Square Tests			
Asymptotic Significance (2-sided)	**df**	**Value**	
0.005	**4**	**14.772a**	**Pearson Chi-Square**

من الجدول (2-5) نلاحظ أنه بدراسة الفروق في الاعراض السريرية في بداية الدراسة وبعد 10 أسابيع نجد أن معامل الفروق 14.772 والدلالة الاحصائية P-VALUE=0.005 أصغر من 0.05 وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة احصائية بين الاعراض السريرية في البداية وبعد 10 أسابيع من العلاج.

2-6- التوزع النسبي لمدة الاستشفاء وعدد مرات الشفاء:

الجدول (2-6): التوزع النسبي لمدة الاستشفاء وعدد مرات الشفاء					
p-value	Chi-Square	%	العدد		
0.000	128	84.0%	42	0	مدة الاستشفاء
		4.0%	2	3	
		2.0%	1	5	
		6.0%	3	7	
		4.0%	2	14	
		100.0%	50	Total	
0.000	23.1	84.0%	42	0	عدد مرات الاستشفاء
		16.0%	8	1	
		100.0%	50	Total	

من الجدول (2-6) نلاحظ أن مدة الاستشفاء هي 0 يوم 84% و 3 أيام 4% و 5 أيام 2% و 6% سبعة أيام ، و 4% بمدة 14 يوم. وتدل القيم أن هناك تغير ذا دلالة معنوية بين مدد الاستشفاء للمرضى وهو دال احصائياً، ومن حيث عدد مرات الاستشفاء 84% (0 مرة) و عدد (1 مرة) 16%. وتدل القيم أن هناك تغير ذا دلالة معنوية بين عدد مرات الاستشفاء للمرضى وهو دال احصائياً.

2-7- دراسة الفروق بين (الوظيفة الانقباضية للعضلة القلبية EF% في البداية) و (الوظيفة الانقباضية للعضلة القلبية EF% بعد 10 أسابيع):

تم اجراء اختبار Parried sample t test لمقارنة الفروق في قيم EF في البداية وبعد 10 أسابيع وكانت النتائج التالية:

الجدول (2-7): مقارنة بين قيم EF في البداية وبعد 10 أسابيع

	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	أعلى قيمة	أدنى قيمة
الوظيفة الانقباضية / بدءEF%	35.6%	4.0%	40.0%	30.0%
بعد 10 أسابيع من LCZ – 696 ال EF%	41.3%	5.5%	50.0%	30.0%

الجدول (2-8): مقارنة بين قيم EF في البداية وبعد 10 أسابيع

		Paired Differences					t	df	P-value
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	الوظيفة الانقباضية / بدءEF% – بعد 10 أسابيع من LCZ - 696 ال EF%	-5.70%	3.20%	0.45%	-6.61%	-4.79%	-12.611	49	0.000

من الجدول (2–7) و الجدول (2–8) نلاحظ أن متوسط (EF في البداية%الوظيفة الانقباضية للعضلة القلبية) هو 35.60 بانحراف معياري 4.0% و أعلى– قيمة وصلت إلى 40% و أدنى قيمة 30% في حين أن متوسط (EF الوظيفة بعد 10 أسابيع الانقباضية للعضلة القلبية) هو 41.3 بانحراف معياري 5.5% و أعلى قيمة 50% وادنى قيمة 30% وان قيمة الدلالة المعنوية P-Value =0.000 وهي أصغر من 0.05 وبالتالي نجد أن **هناك فروق في قيم EF في البداية و بعد 10 أسابيع** والتحسن بعد 10 أسابيع.

2-8- دراسة الفروق بين (قطر نهاية الانقباض LVIDs في البداية) و (قطر نهاية الانقباض LVIDs بعد 10 أسابيع):

تم اجراء اختبار Parried sample t test لمقارنة الفروق في قيم LVIDs في البداية وبعد 10 أسابيع وكانت النتائج التالية:

الجدول (2-9): مقارنة بين قيم LVIDs في البداية وبعد 10 أسابيع				
	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	أعلى قيمة	أدنى قيمة
LVIDsبدء	4.28	0.27	4.70	3.90
قطر نهاية الانقباض LVIDs بعد 10 أسابيع	4.14	0.23	4.50	3.70

الجدول (2-10): مقارنة بين قيم LVIDs في البداية وبعد 10 أسابيع							
Paired Samples Test							
	Paired Differences					t	df	P-VALUE
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
LVIDsبدء - قطر نهاية الانبساط LVIDs بعد 10 أسابيع	0.13	0.13	0.02	0.09	0.17	7.092	49	0.000

من الجدول (2-9) و الجدول (2-10) نلاحظ أن متوسط (LVIDs في البداية) هو 4.28 بانحراف معياري 0.27% وأعلى قيمة وصلت إلى 4.7 وأدنى قيمة 3.9، في حين أن متوسط (LVIDs بعد 10 أسابيع) هو 4.14 بانحراف معياري 0.23 وأعلى قيمة 4.5 وأدنى قيمة 3.7، وان قيمة الدلالة المعنوية P-Value

0.000= وهي أصغر من 0.05 وبالتالي نجد أن هناك فروق في قيم LVIDs في البداية وبعد 10 أسابيع والتحسن بعد 10 أسابيع.

2-9- دراسة الفروق بين (قطر نهاية الانبساط LVIDd في البداية) و (قطر نهاية الانبساط LVIDd بعد 10 أسابيع):

تم اجراء اختبار Parried sample t test لمقارنة الفروق في قيم LVIDd في البداية وبعد 10 أسابيع وكانت النتائج التالية:

الجدول (2-11): مقارنة بين قيم LVIDd في البداية وبعد 10 أسابيع				
	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	أعلى قيمة	أدنى قيمة
قطر نهاية الانبساطLVIDd بدء	5.4	0.2	5.9	5.1
LVIDdبعد 10 أسابيع	5.3	0.2	5.7	4.9

الجدول (2-12): مقارنة بين قيم LVIDd في البداية وبعد 10 أسابيع									
Paired Samples Test									
		Paired Differences					P-VALUE	df	t
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	قطر نهاية الانبساط LVIDdبدء - LVIDdبعد 10 أسابيع	0.176	0.170	0.024	0.128	0.224	0.000	49.000	7.333

من الجدول (2-11) و الجدول (2-12) نلاحظ أن متوسط (LVIDd في البداية) هو 5.4 بانحراف معياري 0.2% وأعلى قيمة وصلت إلى 5.9 وأدنى قيمة 5.1، في حين أن متوسط (LVIDd بعد 10 أسابيع)

هو 5.3 بانحراف معياري 0.2 وأعلى قيمة 5.7 وأدنى قيمة 4.9، وإن قيمة الدلالة المعنوية P-Value =0.000 وهي أصغر من 0.05، وبالتالي نجد أن هناك فروق في قيم LVIDd في البداية و بعد 10 أسابيع والتحسن بعد 10 أسابيع.

2-10- التوزع النسبي لضغوط الملئ في البداية وبعد 10 أسابيع:

الجدول (2-13): التوزع النسبي لضغوط الملئ في البداية وبعد 10 أسابيع				
	ضغوط الملئ بعد 10 أسابيع من الـ LCZ - 696		ضغوط الملئ في بدء الدراسة	
	العدد	%	العدد	%
سوية	47	94	12	24
مرتفعة	3	6	38	76
Total	50	100	50	100
Pearson Chi-Square	9.14			
P-VALUE	0.000			

الجدول (2-14): ضغوط الملئ في بدء الدراسة * ضغوط الملئ بعد 10 أسابيع من الـ LCZ - 696 Crosstabulation				
		ضغوط الملئ بعد 10 أسابيع من ال LCZ- 696		Total
		سوية	مرتفعة	
سوية	العدد	12	0	12
	%	100.0%	0.0%	100.0%
مرتفعة	العدد	35	3	38
	%	92.1%	7.9%	100.0%
Total	العدد	47	3	50
	%	94.0%	6.0%	100.0%

من الجدول (2-13) والجدول (2-14) نلاحظ أن ضغوط الملئ في البداية شكلة نسبة السوية 24% و 76% مرتفعة وبعد 10 أسابيع نجد 94% سوية و6% مرتفعة، وبدراسة الفروق والعلاقة بينهما نجد أن **يوجد فروق ذات دلالة احصائية بين ضغوط الملئ في البداية وبعد 10 سابيع.**

2-11- دراسة الفروق بين (NT-PRO-BNP في البداية) و (NT-PRO-BNP بعد 10 أسابيع):

تم اجراء اختبار Parried sample t test لمقارنة الفروق في قيم NT-PRO-BNP في البداية وبعد 10 أسابيع وكانت النتائج التالية:

الجدول (2-15): مقارنة بين قيم NT-PRO-BNP في البداية وبعد 10 أسابيع				
Minimum	Maximum	Standard Deviation	Mean	
148	15784	3324	2941	الدراسة بدء NT-PRO-BNP
64.0	5597.0	1260.3	1026.2	بعد 10 أسابيع من NT-PRO-BNP LCZ-696

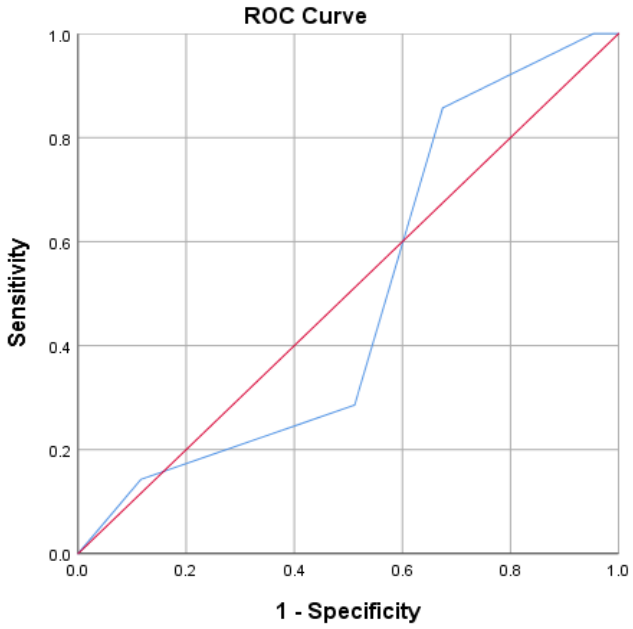
الجدول (2-16): مقارنة بين قيم NT-PRO-BNP في البداية وبعد 10 أسابيع									
Paired Samples Test									
P-VALUE	df	t	Paired Differences						
			95% Confidence Interval of the Difference		Std. Error Mean	Std. Deviation	Mean		
			Upper	Lower					
0.000	49	4.642	2743.98	1085.85	412.56	2917.23	1914.9	NT-PRO-BNP بدء - الدراسة NT-PRO-BNP بعد 10 أسابيع من LCZ -696	Pair 1

من الجدول (2-15) والجدول (2-16) نلاحظ أن متوسط (NT-PRO-BNP في البداية) هو 2941 بانحراف معياري 3324 وأعلى قيمة وصلت إلى 15784 وأدنى قيمة 148، في حين أن متوسط (NT-PRO-

BNP بعد 10 أسابيع) هو 1026 بانحراف معياري 1260 وأعلى قيمة 5597 وأدنى قيمة 64. وإن قيمة الدلالة المعنوية P-Value =0.000 وهي أصغر من 0.05 وبالتالي نجد أن هناك فروق في قيم في البداية وبعد 10 أسابيع والتحسن بعد 10 أسابيع.

12-2- الحساسية والنوعية:

وفيما يلي CUTOFF والحساسية والنوعية الجرعة الساكوفال المحتملة بعد 10 أسابيع والوظيفة الانقباضية للعضلة القلبية EF بعد 10 أسابيع، ومنحني ROC هو التالي:



منطقة التغطية تصل إلى 49%، وهي منطقة وسط في معرفة التوقع لحالة إعطاء الجرعة، والحساسية sensitivity (قدرة التحليل على تحديد المرضى المحتاجين للجرعة بشكل صحيح أنهم محتاجين)، والنوعية specificity (قدرة التحليل على تحديد المرضى غير المحتاجين بشكل صحيح أنهم غير محتاجين)، الحساسية = 82.1%، النوعية = 71.2%.

الجدول (2–17): الحساسية والنوعية ومنطقة الاصابة أو الحاجة للجرعة				
Area Under the Curve				
			EF_AFTR% الوظيفة بعد 10 الانقباضية أسابيع للعضلة القلبية	Test Result Variable(s):
Asymptotic 95% Confidence Interval		Asymptotic Sig.b	Std. Errora	Area
Upper Bound	Lower Bound			
0.698	0.285	0.944	0.105	0.492

الجدول (2–18): الحساسية والنوعية ومنطقة الاصابة أو الحاجة للجرعة		
Coordinates of the Curve		
	EF_AFTR% الوظيفة بعد 10 الانقباضية أسابيع للعضلة القلبية	Test Result Variable(s):
1 - Specificity	Sensitivity	Positive if Greater Than or Equal Toa
1.000	1.000	29.00%
0.953	1.000	32.50%
0.674	0.857	37.50%
0.512	0.286	42.50%
0.116	0.143	47.50%
0.000	0.000	51.00%

الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة

قمنا بمراجعة نتائج دراستين مشابهتين لدراستنا من حيث المعايير ومنهجية البحث وهما دراسة **الـ Pioneer[47] ودراسة الـ Paradise[48]**، حيث دراسة **الـ Pioneer[47] تمت في 129 مدينة في الولايات المتحدة، ودراسة الـ Paradise[48] كانت عالمية أكثر حيث شملت 41 دولة، وبمقارنة النتائج التي توصلنا لها في الدراسة مع نتائج دراستي المقارنة نصل للنقاط التالية:**

3-1- مقارنة العمر والجنس بين دراستنا مع دراسة الـ Pioneer ودراسة الـ Paradise:

الجدول (2-19): مقارنة العمر والجنس بين دراستنا مع دراسة الـ Pioneer ودراسة الـ Paradise			
	Mean دراستنا	Mean دراسة الـ Pioneer[47]	Mean دراسة الـ Paradise[48]
العمر	56.5	61	64
	Percent	Percent	Percent
إناث	%24	%25.7	%24
ذكور	%76	%74.3	%76

3-2- مقارنة نسبة الاستشفاء بعد استخدام الساكوبتريل/فالسارتان بين دراستنا مع دراسة الـ Pioneer ودراسة الـ Paradise:

الجدول (2-20): مقارنة نسبة الاستشفاء بعد استخدام الساكوبتريل/فالسارتان بين دراستنا مع دراسة الـ Pioneer ودراسة الـ Paradise			
	دراستنا	دراسة الـ Pioneer[47]	دراسة الـ Paradise[48]
Percent	16	8	8.4

من الجدول (2-20) نلاحظ أن هذا الفرق متناسب مع عدد مرضى العينة القليل نسبياً بالمقارنة مع الدراستين السابقتين، وبالتالي نسبة استشفاء أقل بعد استخدام الساكوبتريل/فالسارتان في دراستنا ودراستي المقارنة.

3-3- مقارنة الوظيفة الانقباضية للعضلة القلبية صدوياً بعد استخدام الساكوبتريل/فالسارتان بين دراستنا مع دراسة الـ Pioneer:

الجدول (2-21): مقارنة الوظيفة الانقباضية للعضلة القلبية صدوياً بعد استخدام الساكوبتريل/فالسارتان بين دراستنا مع دراسة الـ Pioneer		
	دراستنا	دراسة ال Pioneer[47]
أدنى قيمة	0.30	0.18
أعلى قيمة	0.50	0.30
القيمة الوسطى	0.41	0.24

من الجدول (2-21) نلاحظ التحسن الملحوظ للوظيفة الانقباضية للعضلة القلبية بعد استخدام الساكوبتريل/فالسارتان في دراستنا ودراسة الـ Pioneer[47].

3-4- مقارنة نتائج الـ NT-pro-BNP مخبرياً بعد استخدام الساكوبتريل/فالسارتان بين دراستنا مع دراسة الـ Pioneer:

الجدول (2-22): مقارنة نتائج الـ NT-pro-BNP مخبرياً بعد استخدام الساكوبتريل/فالسارتان بين دراستنا مع دراسة الـ Pioneer		
	دراستنا	دراسة ال Pioneer[47]
أدنى قيمة	64	1610
أعلى قيمة	5597	5403
القيمة الوسطى	1026.2	2883

من الجدول (2-22) نلاحظ أن التحسن الملحوظ لقيمة الـ NT-pro-BNP بعد استخدام الساكوبتريل/فالسارتان في دراستنا ودراسة الـ Pioneer[47].

الفصل الرابع: مناقشة النتائج

بمراجعة النتائج التي توصلنا لها في الدراسة ومقارنتها مع دراستي المقارنة نصل للنقاط التالية:

1- بلغ متوسط العمر أعمار المرضى في البحث 56.5 عاماً (مع انحراف معياري 8.9) وشكّل الذكور النسبة الأكبر (76%) مقابل (24%) من الإناث.

2- بلغ عدد مرات الاستشفاء مرة واحدة ولدى 8 مرضى من كامل العينة وبنسبة 16% بينما تراوحت مدة الاستشفاء لدى هؤلاء المرضى من 3 أيام لدى مريضين بنسبة 4% و5أيام لدى مريض بنسبة 2% واسبوع لدى 3 مرضى بنسبة 6% واسبوعين لدى مريضين بنسبة 4% ، بينما لم يحتاج 84% من كامل العينة إلى الاستشفاء خلال فترة الدراسة .

3- لُوحِظَ وجود تحسن سريري ملحوظ بتحسن الزلة التنفسية لدى المرضى حيث حسب تصنيف NYHA بعد 10 أسابيع من استخدام ال Sacuval حيث نجد 76% من نوع CLASS 1 و 18% من نوع 2 CLASS و 6% نوع CLASS 3 .

4- لُوحِظَ تحسن بوظيفة العضلة القلبية الانقباضية صدوياً (متوسط الوظيفة الانقباضية للعضلة القلبية EF% في البداية) هو 35.60 و (متوسط الوظيفة الانقباضية للعضلة القلبية EF% بعد 10 أسابيع) هو 41.3 وبالتالي نجد أن هناك تحسن في قيم EF بعد 10 أسابيع من استخدام الساكوبتريل/فالسارتان.

5- لُوحِظَ تحسن بوظيفة العضلة القلبية الانبساطية صدوياً وتحسن بضغوط الملئ بعد 10 أسابيع من استخدام الساكوبتريل/فالسارتان حيث كانت الضغوط سوية لدى 47 مريض بنسبة 94%.

6- لُوحِظَ تحسن بقيم NT-PRO-BNP المخبرية (متوسط NT-PRO-BNP بعد 10 أسابيع) هو 1026.2 بانحراف معياري 1260 و أعلى قيمة 5597 وادنى قيمة 64 وهو يمثل تحسن عن قيمة البدء حيث (متوسط NT-PRO-BNP في البداية) هو 2941 بانحراف معياري 3324 و أعلى قيمة وصلت إلى 15784 و أدنى قيمة 148.

الفصل الخامس: المحددات والمعوّقات

كانت هنالك بعض المحددات والمعوقات التي واجهتنا خلال الدراسة، وأهمها:

- عدد المرضى المدرجين في البحث متواضع ليتم تعميم النتائج وذلك بسبب الوضع الصحي العام بسبب انتشار فيروس COVID19 وبسبب التكلفة العالية لتحليل **NT-PRO-BNP** ببدء الدراسة وبعد 10 أسابيع لكل مريض.
- قلة الدراسات العالمية المشابهة لدراستنا لمقارنة النتائج من حيث دراسة ضغوط الملئ والمشعرات الصدوية الأخرى بشكل مفصل.

الفصل السادس: الخلاصة والتوصيات

نوصي بنهاية الدراسة بـ:

- استخدام دواء LCZ – 696 عند مرضى قصور القلب ناقص الجزء المقذوف الحاد ناقص الجزء القذفي الناتج عن متلازمة اكليلة حادة يؤدي إلى تحسن الأعراض السريرية من تحسن درجة الزلة التنفسية حسب تصنيف **NYHA** مع تحسن الوظيفة الانقباضية والانبساطية صدوياً **وتحسن القيم المخبرية NT-PRO-BNP** مع تقليل الحاجة للاستشفاء لدى هؤلاء المرضى.
- إن دراستنا هذه دراسةٌ: **دراسة حشدية مستقبلية Prospective Cohort study** لـ 50 مريض فقط ونوصي بإجراء دراسات استقبالية (Prospective) إضافية مع اشتمال أعدادٍ أكبر من المرضى.

References المراجع

1. UpToDate.com. (2016, July 05). **Criteria for the diagnosis of acute myocardial infarction**.

2. Alpert, J.S., Thygesen K, Antman E, Bassand JP. (2000). **Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction.** J Am Coll Cardiol 2000; 36:959.

3. Thygesen, K., Alpert, J.S., White, H.D. (2007). **Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction.** Eur Heart J 2007; 28:2525.

4. Thygesen, K., Alpert, J.S., Jaffe, A.S. et al. (2012). **Third universal definition of myocardial infarction**. Circulation 2012; 126:2020.

5. Cannon, C.P., McCabe, C.H., Stone, P.H. et al. (1997). **The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. Thrombolysis in Myocardial Ischemia.** J Am Coll Cardiol 1997; 30:133.

6. **ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation.** (2018). European Heart Journal (2018) 39, 119-77.

7. Brian P.Griffin, Venu Menon. **Acute Myocardial Infarction. Manual of cardiovascular medicine- Fifth Edition.** Wolters Kluwer 2018:9-15.

8. Pahwa, R., Jialal, I. (2019). **Atherosclerosis.** [Updated November 6, 2019]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507799/.

9. Olvera, E., Arif, L. (2019). **Cardiovascular Disease.** [Updated December 6, 2019]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535419/.

10. Benjamin, E.J., Virani, S.S., Callaway, C.W., Chamberlain, A.M., Chang, A.R., Cheng, S. et al. (2018). **American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee.**

Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report from the American Heart Association. Circulation. 2018 Mar 20; 137(12):e67-e492.

11. Green, C. E. (1995). **Normal Coronary Anatomy and Variations.** Coronary Cinematography. 1995; 19-27.

12. **2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.** (2016).

13. **Manual of cardiovascular medicine**. (2019), 5th Edition, 2019.

14. **The new England journal of medicine, Angioten-sin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure, results from Paradigm trial.** (2014). September 11.2014.

15. **In brief: Sacubitril/valsartan (Entresto) expanded indication.** (2021). Med Lett Drugs Ther. 2021 May 03;63(1623):65.

16. Du, A.X., Westerhout, C.M., McAlister, F.A., Shanks, M., Oudit, G.Y., Paterson, D.I. (2019). **Titration and Tolerability of Sacubitril/Valsartan for Patients With Heart Failure in Clinical Practice.** J Cardiovasc Pharmacol. 2019 Mar;73(3):149-154.

17. Huo, Y., Li, W., Webb, R., Zhao, L., Wang, Q., Guo, W. (2019). **Efficacy and safety of sacubitril/valsartan compared with olmesartan in Asian patients with essential hypertension: A randomized, double-blind, 8-week study.** J Clin Hypertens (Greenwich). 2019 Jan;21(1):67-76.

18. Osmanska, J., Jhund, P.S. (2019). **Contemporary Management of Heart Failure in the Elderly.** Drugs Aging. 2019 Feb;36(2):137-146.

19. Nougué, H., Pezel, T., Picard, F., Sadoune, M., Arrigo, M., Beauvais, F. (2019). **Effects of sacubitril/valsartan on neprilysin targets and the metabolism of natriuretic peptides in chronic heart failure: a mechanistic clinical study.** Eur J Heart Fail. 2019 May;21(5):598-605.

20. Kulmatycki, K.M., Langenickel, T., Ng, W.H., Pal, P., Zhou, W., Lin, T.H. (2017). **Pharmacokinetics and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with mild and moderate hepatic impairment.** Int J Clin Pharmacol Ther. 2017 Sep;55(9):728-739.

21. Türk, U.Ö., Alioğlu, E. (2019). **Remote monitoring with cardiac implantable electronic device to follow up pharmacodynamic effects of sacubitril/**

valsartan treatment: A case report. Turk Kardiyol Dern Ars. 2019 Jan;47(1):53-56.

22. Sauer, A.J., Cole, R., Jensen, B.C., Pal, J., Sharma, N., Yehya, A., Vader, J. (2019). **Practical guidance on the use of sacubitril/valsartan for heart failure.** Heart Fail Rev. 2019 Mar;24(2):167-176.

23. Lang, R.M., Badano, L.P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L. (2015). **Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.** J Am Soc Echocardiogr. 2015 Jan;28(1):1-39.e14.

24. Picard, M.H., Popp, R.L., Weyman, A.E. (2008). **Assessment of left ventricular function by echocardiography: a technique in evolution.** J Am Soc Echocardiogr, 2008;21(1):14–21.

25. **ASE'S comprehensive echocardiography.** (2016). 2nd Edition ISBN: 978-0-323-26011-4 Copyright © 2016, by Saunders, an imprint of Elsevier.

26. UpToDate.com. (2018, Jan 24). **Role of echocardiography in acute myocardial infarction.**

27. de, Lemos, J.A., McGuire, D.K., Drazner, M.H. **B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease.** Lancet 2003 Jul 26;362(9380):316-22. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13976-1.

28. Iwanaga, Y., Nishi, I., Furuichi, S. et al. (2006). **B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure.** J Am Coll Cardiol 2006; 47:742.

29. Kinnunen, P., Vuolteenaho, O., Ruskoaho, H. (1993). **Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching.** Endocrinology 1993; 132:1961.

30. Brunner-La Rocca, H.P., Kaye, D.M., Woods, R.L. et al. (2001). **Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects.** J Am Coll Cardiol 2001; 37:1221.

31. Baig, M., Mahon, N., McKenna, W.J. et al. (1998). **The pathophysiology of advanced heart failure.** Am Heart J 1998; 135:S217.

32. Elsner, D., Müntze, A., Kromer, E.P., Riegger, G.A. (1992). **Effectiveness of endopeptidase inhibition (candoxatril) in congestive heart failure.** Am J Cardiol 1992; 70:494.

33. Wilkins, M.R., Unwin, R.J., Kenny, A.J. (1993). **Endopeptidase-24.11 and its inhibitors: potential therapeutic agents for edematous disorders and hypertension.** Kidney Int 1993; 43:273.

34. Maisel, A. (2002). **B-type natriuretic peptide levels: diagnostic and prognostic in congestive heart failure: what's next?** Circulation 2002; 105:2328.

35. de Lemos, J.A., McGuire, D.K., Drazner, M.H. (2003). **B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease.** Lancet 2003; 362:316.

36. Yancy, C.W., Jessup, M. et al. (2013). **2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines.** Circulation 2013; 128:e240.

37. Lindenfeld, J., Albert, N.M. et al. (2010). **HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline.** J Card Fail 2010; 16:e1.

38. Ponikowski, P., Voors, A.A., Anker, S.D. et al. (2016). **2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.** Eur Heart J 2016; 37:2129.

39. McKelvie, R.S., Moe, G.W., Ezekowitz, J.A. et al. (2013). **The 2012 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on acute and chronic heart failure.** Can J Cardiol 2013; 29:168.

40. Mehra, M.R., Uber, P.A., Park, M.H. et al. (2004). **Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure.** J Am Coll Cardiol 2004; 43:1590.

41. Redfield, M.M., Rodeheffer, R.J., Jacobsen, S.J. et al. (2002). **Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender.** J Am Coll Cardiol 2002; 40:976.

42. Hunt, P.J., Richards, A.M., Nicholls, M.G. et al. (1997). **Immunoreactive amino-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment.** Clin Endocrinol (Oxf) 1997; 47:287.

43. Januzzi, J.L., van Kimmenade, R., Lainchbury, J. et al. (2006). **NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart**

failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. Eur Heart J 2006; 27:330.

44. de Lemos, J.A., McGuire, D.K., Drazner, M.H. (2003). **B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease.** Lancet 2003; 362:316.

45. Obokata, M., Kane, G.C., Reddy, Y.N. et al. (2017). **Role of Diastolic Stress Testing in the Evaluation for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Simultaneous Invasive-Echocardiographic Study.** Circulation 2017; 135:825.

46. Anjan, V.Y., Loftus, T.M., Burke, M.A. et al. (2012). **Prevalence, clinical phenotype, and outcomes associated with normal B-type natriuretic peptide levels in heart failure with preserved ejection fraction.** Am J Cardiol 2012; 110:870.

47. Velazquez, E.J., Morrow, D.A., DeVore, A.D., Duffy, C.I., Ambrosy, A.P., McCague, K. et al. (2014). **PIONEERHF. Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibition in Patients Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure.** Ambrosy AP. JACC 2014;63:1123-33.

48. Pfeffer, M.A., Granger, C., Køber, L., Lewes, E.F. (2021). **Prospective ARNI vs. ACE inhibitor trial to DetermIne Superiority in reducing heart failure Events after Myocardial Infarction (PARADISE-MI): design and baseline characteristics.** Eur J Heart Fail 2021 Jun;23(6):1040-1048. doi: 10.1002/ejhf.2191. Epub 2021 Apr 22.

English Abstract الملخص باللغة الانكليزية

Background:

Heart failure is a clinical syndrome characterized by descriptive signs and symptoms resulting from a functional or structural defect of the cardiac muscle resulting in decreased cardiac output and an increase in intracardiac pressures at rest or exertion.

It will be studied the effect of LCZ-696 in patients with heart failure minus the acute ejection segment minus the ejection segment resulting from acute coronary syndrome in terms of the number and duration of hospitalizations, symptom control and improvement of systolic function.

Objective:

The aim of the research was to study the effect of LCZ-696 in patients with heart failure minus the acute ejection segment minus the ejection segment resulting from acute coronary syndrome in terms of the number and duration of hospitalizations, symptom control and improvement of systolic function.

Materials and methods:

DESIGN OF THE STUDY: **A Prospective Cohort study,** performed on 50 patients diagnosed with acute heart failure reduce EF resulting from acute coronary syndrome at Al-Assad and Al-Mouwasat University Hospitals in Damascus during the period from 15/May/2019 until 15/December/2020. The relationship between patient data (age, sex, severity of symptoms, systolic function of the heart muscle, diastolic function of the heart muscle, hospitalization and its duration) was studied, in order to know the effect of LCZ-696 in patients with heart failure minus acute ejection segment minus ejection segment resulting from coronary syndrome in terms of number of hospitalizations, duration of hospitalization, symptoms control and improvement of systolic function.

Results:

We found that the p-value of the relationship between the use of LCZ-696 medication and the improvement of systolic and echogenic function is 0.000, that is, less than 0.05, and therefore there is a statistical relationship between them, and it was also associated with an improvement in clinical symptoms from an improvement in the degree of dyspnea according to NYHA classification (P=0.012), It was associated with an improvement in the laboratory values of NT-PRO-BNP (P=0.000).

Conclusions:

Echoic systolic function improves with improvement in clinical symptoms of NYHA-classified dyspnea in patients with heart failure minus acute ejection segment minus ejection segment resulting from acute coronary syndrome with LCZ-696.

Key words: Acute Heart Failure (AHF), LCZ-696 compounds, Acute Coronary Syndrome (ACS).

Syrian Arab Republic
Ministry Of High Education
Damascus University
Faculty of Medicine
Internal Medicine Department
Cardiovascular Division

The Effect of Sacubitril/Valsartan (LCZ – 696) on Symptoms and Hospitalization in Patients with Acute HFrEF Due to Acute Coronary Syndrome

A dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Specialized Higher Studies Certificate in Cardiovascular Diseases

by
Dr. Hadaf Isam Naji Al-Abedi

Supervisor
Prof. Dr. Omar Alkasem

2021