الجمهوريَّة العربيَّة السوريَّة
جامعة دمشق
كليَّة الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

العلاقة بين حمض البول في المصل والرجفان الأذيني

Association between serum uric acid and atrial fibrillation

بحث علمي أعد لنيل درجة الماجستير في الأمراض الداخلية

بإشراف الأستاذ الدكتور:
أمين الخطيب

برئاسة الأستاذ الدكتور:
محمد شحادة آغا

إعداد طالب الدراسات العليا
بشير أحمد الرحال

الشكر والتقدير

❖ أشكر الله تعالى وأحمده، فهو المنعم والمفضل قبل كل شيء،وأسأله أن يوفقني لما يحب ويرضاه.

❖ كل الشكر والتقدير والمحبة للأستاذ الدكتور أمين الخطيب ،أستاذي ومعلمي صاحب الخلق الرفيع ،على حسن تعاونه ودعمه الكامل لإنجاز هذه الرسالة والإشراف عليها ، أسأل الله أن يبارك بعلمه وعطائه ،وأن يلبسه ثوب الصحة والعافية .

❖ كل الشكر والتقديروالمحبة لأساتذتي الكرام ، على دعمهم وإغنائهم لهذه الرسالة وتفضلهم علي بالمناقشة :

الأستاذ الدكتور : محمد مبارك.

الأستاذ الدكتور :عمر القاسم.

أسال الله أن يبارك بعلمكم ويحفظكم لنا وللأجيال القادمة .

الإهداء

❖ إلى من يهدى إلى الكتب ، لا هي التي تهدى إليه....

إلى من بلغ الرسالة ، وأدى الأمانة ،ونصح الأمة ....

إلى نبي الرحمة ، ونور العالمين ....

سيدنا محمد صلى الله عليه وسلم

❖ إلى من علمني أن الدنيا كفاح ،وسلاحها العلم والمعرفة....

إلى من أوقد أنامله شموعاً لتنير ظلمة دنياي...

إلى أعظم وأعز رجل في الدنيا .....

أبي العزيز

❖ إلى من ساندتني في صلاتها ودعائها ....

إلى من سهرت الليالي تنير دربي ....

إلى نبع العطف والحنان و أجمل ابتسامة في حياتي ....

أمي الغالية

❖ إلى من ملكت قلبي فأزهر بها واستملكت كياني بلحظها فضجت روحي بنور عينيها ورقة بسمتها.....

❖ إلى من كانت لي شمساً لا تغرب وبدراً تماماً ونسمةً فواحةً استوطنت أعماق أعماقي ....

❖ إلى من ضممت يدي بيدها فكانت رحمةً لي وسكينةً وطمأنينةً لفكري وقلبي .....

❖ إليك ألف مرة أخرى .....

زوجتي الحبيبة

الدكتورة الصيدلانية منادي

❖ إلى الذين مروا من خلالي فاستوطنوا روحي....

إلى من يحملون بين ضلوعهم ذكرياتي وأنسي ومحبتي ...

إخوتي جميعاً

❖ إلى الجيش الأبيض الذي أعتز بانتمائي له....

إلى كل طبيب يرى في كل مريض يعالجه سعادةً لا تنتهي ....

زملائي الأطباء

الفهرس

القسم النظري

أولا : الرجفان الأذيني .

- ❖ **المظاهر التخطيطية للرجفان الأذيني .**
- ❖ **التصنيف .**
- ❖ **وبائيات .**
- ❖ **آليات حدوث الرجفان الأذيني :**
  1. **محرضات الرجفان الأذيني .**
  2. **إعادة قولبة الأذينة .**
  3. **إعادة القولبة الكهربائية .**
  4. **دور التليف .**
  5. **دور الالتهاب والشدة التأكسدية .**
- ❖ **الأسباب .**
- ❖ **المطاهر السريرية .**
- ❖ **التقييم :**
  1. **القصة والفحص السريري .**
  2. **تخطيط القلب الكهربائي .**
  3. **تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية .**
  4. **الفحوص المخبرية القاعدية .**
  5. **اختبارات قلبية إضافية .**
- ❖ **علاج الرجفان الأذيني :**
  1. **الوقاية من الاختلاطات الصمية الخثارية .**
  2. **الأسبرين .**
  3. **الوارفارين ومثبطات الثرومبين المباشرة .**
  4. **الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي .**
  5. **استئصال أوإغلاق لسينة الأذينة اليسرى .**
  6. **التدبير الحاد للرجفان الأذيني .**
  7. **المعالجة طويلة الأمد .**
  8. **الضبط الدوائي للاستجابة البطينية .**

٩. قلب النظم دوائياً .

ثانياً : حمض البول

- ❖ مقدمة .
- ❖ اصطناع حمض البول .
- ❖ إطراح حمض البول :
  - ١. السبيل الهضمي .
  - ٢. الإطراح الكلوي .
- ❖ تنظيم مستويات اليوريات في المصل .
- ❖ تعريف ارتفاع حمض البول في المصل .
- ❖ التصنيف .
- ❖ وبائيات .
- ❖ أسباب ارتفاع حمض البول في المصل .
  - ١. نقص الإطراح .
  - ٢. زيادة الإنتاج .
- ❖ النتائج السريرية .
- ❖ علاقة ارتفاع حمض البول بالأمراض القلبية الوعائية .
- ❖ علاقة الشدة التأكسدية بالأذيات القلبية .

القسم العملي:

- ❖ هدف البحث والفرضية البحثية .
- ❖ المواد والطرق ومكان وزمان الدراسة .
- ❖ معايير الاشتمال .
- ❖ معايير الاستبعاد .
- ❖ الدراسة الاحصائية .
- ❖ المناقشة .
- ❖ مقارنة مع الدراسات الأخرى .
- ❖ التوصيات .
- ❖ الخلاصة .

المراجع .

المظاهر التخطيطية للرجفان الأذيني :

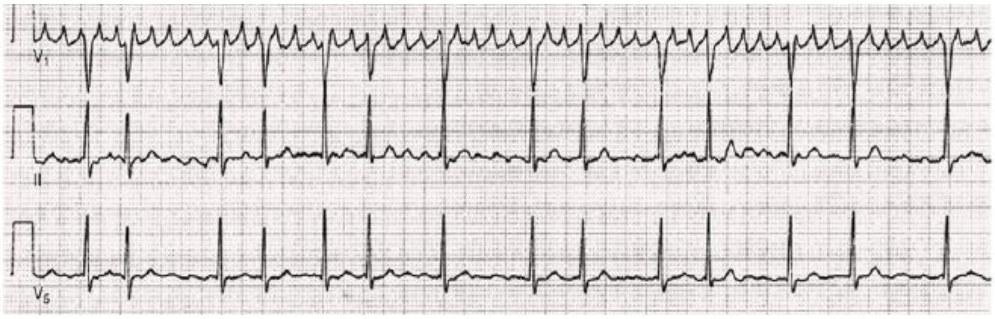
- ❖ يعرف الرجفان الأذيني على أنه اضطراب نظم فوق بطيني يتصف تخطيطياً بتذبذبات على الخط القاعدي ذات سعات منخفضة (الموجة f بسبب رجفان الأذينة) ونظم بطيني غير منتظم بشكل غير منتظم بالإضافة لغياب موجات P.
- ❖ إن الاستجابة البطينية لا تتبع نموذج محدد، ويطلق على المسافات المتبدلة بين مركبات QRS مصطلح عدم الانتظام غير المنتظم. شكل ١

شكل١: المسرى V1 يظهر رجفان أذيني خشن مع استجابة بطينية متوسطة، الموجودات المميزة للرجفان الأذيني: الموجات f والمتبدلة بمظهرها، واستجابة بطينية غير منتظمة بشكل غير منتظم.

إن الموجة f متغيرة في السعة والشكل والتوقيت وتتراوح بين ٣٠٠-٦٠٠ ضربة/الدقيقة ، بينما موجات الرفرفة الأذينية تتراوح بين ٢٥٠-٣٥٠ ضربة/الدقيقة وهي ثابتة في التوقيت والشكل . شكل ٢

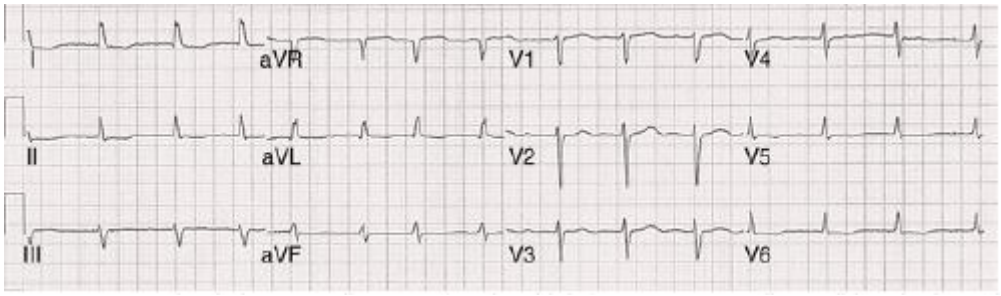
شـــكل ٢: مقارنـــة بـــين الرجفـــان الأذينـــي والرفرفـــة الأذينيـــة ، لاحـــظ أن موجـــات f متبدلـــة فـــي الشـــكل والســـعة والمعـــدل ، بينمـــا موجـــات الرفرفـــة الأذينيـــة ثابتـــة فـــي الشـــكل والمعدل .

- تظهـــر موجـــات f فـــي المســـرى V1 أحيانـــاً أحاديـــة الشـــكل ومـــن الممكن أن تشابه موجات الرفرفة الأذينية .شكل ٣



شـــكل ٣:مثـــال عـــن الموجـــات f المشـــابهة لموجـــات الرفرفـــرة الأذينيـــة فـــي المســـرى v1 ،لاحظ الموجات f النموذجية على بقية المساري .

- تكـــون موجـــات f صـــغيرة جـــداً عنـــد بعـــض المرضـــى ممـــا يشـــكل صـــعوبة فـــي ملاحظتهـــا تخطيطيـــاً وحينئـــذٍ يعتمـــد تشـــخيص الرجفـــان الأذينـــي علـــى الـــنظم البطينـــي غيـــر المنـــتظم بشـــكل غيـــــــــــــــر منـــــــــــــــتظم (شـــــــــــــــكل ٤).



.شـــكل٤ :لا تظهـــر موجـــات f فـــي هـــذا التخطـــيط والموجـــودة الوحيـــدة التـــي تقتـــرح تشـــخيص الرجفان الأذيني هو الاستجابة البطينية غير المنتظمة بشكل غير منتظم .

- يبلغ المعدل البطيني بشكل نموذجي ١٠٠-١٦٠ ضربة/الدقيقة لدى مرضى الرجفان الأذيني الغير معالجين ،ومن الممكن أن يصل ل٢٠٠ ضربة /الدقيقة وهو المعدل الأعظمي الذي تنقله العقدة الأذينية البطينية بسبب فترة العصيان فيها ، وعندما يتجاوز معدل الاستجابة البطينية ٢٠٠ ضربة /الدقيقة ، تكون فترة العصيان قد نقصت ، كما هو الحال في التحريض الودي أو زيادة مستويات الكاتيكولامينات .
- كما أنه ممكن أن يزيد على ٢٥٠ ضربة/الدقيقة عند مرضى الرجفان الأذيني مع متلازمة وولف باركنسون وايت ،وذلك لأن التوصيل يتجاوز العقدة الأذينية البطينية ويمرمن الأذينة إلى البطين عبر طريق شاذ ، فإذا كانت فترة العصيان لهذا الطريق قصيرة جداً ،ستزداد الدفعات الواصلة من الأذينة إلى البطين وستكون استجابة البطين عاليةً جداً ،وإن نسيج الطريق الشاذ لايملك نفس صفات العقدة الأذينية البطينية ، ولا تظهر فيه فترة العصيان مابعد عود الاستقطاب ،بالإضافة إلى أن سرعة النقل فيه لا تعتمد على الكالسيوم بل على الصوديوم بشكل مشابه للعضلات البطينية والأذينية.
- في مثل هذه الحالة يكون المركب QRS زائغاً وعريضاً عادة وممكن أن يختلط علينا الأمر على أنه تسرع قلب بطيني ، مع أن النظم يبقى غير منتظم بشكل غير منتظم، ومن الممكن أن يتم تشخيص هذه الحالة بشكل خاطئ على أنها رجفان أذيني مع زوغان ،إلا أنه بالزوغان الوصفي تكون الصورة نموذجياً بشكل حصار غصن أيسر أو أيمن .
- وإن التوصيل عبر الطريق الشاذ يظهر موجة دلتا التي تعتمد على موقع الطريق الشاذ ومكان دخوله في العضلية القلبية للبطينات .
- بينما ينقص معدل الاستجابة البطينية عندما تطول فترة العصيان ، كما هو الحال عند التقدم في العمر، بالإضافة لأمراض العقدة الأينية البطينية مع حصار ودي ، وتثبيط العقدة الأذينية البطينية بالأدوية ، وتعزيز المقوية المبهمية.

❖ ومن الممكن أن يظهر المعدل البطيني أكثر انتظاماً عندما يزيد المعدل عن ١٧٠ ضربة/الدقيقة (شكل ٥) وعندما يكون هناك تسرع قلب وصلي يتحكم بشكل مستقل بالبطينات ،وعندما يكون هناك حصار أذيني بطيني عالي الدرجة مع نظم هروب منتظم ،وفي هذه الحالات يعتمد تشخيص الرجفان الأذيني على وجود موجات f .

شكل ٥ : تخطيط لرجفان أذيني مع استجابة بطينية سريعة ١٧٠ ضربة بالدقيقة ، ممكن أن نعتقد أن الاستجابة البطينية منتظمة لكن بالتدقيق يتبين أنها غير منتظمة .

❖ يكون المعدل الأذيني سريع جداً ويعتمد على طبيعة النقل الكهربائي في الخلايا القلبية الأذينية ، بينما يعتمد معدل الاستجابة البطينية على خصائص العقدة الأذينية البطينية وجهاز بوركنجي ، وإن عدم انتظام الاستجابة البطينية هو نتيجة المعدل الأذيني السريع والغير منتظم ،بالإضافة لدرجة تلقي العقدة الأذينية البطينية لهذه الدفعات والتي من الممكن أن تكون سريعة جداً، بحيث لا تستطيع أن تصل للعقدة الأذينية البطينية بسبب العصيان.

❖ أما فيما يخص المركب QRS فإنه عادةً مايبقى ضيقاً في الرجفان الأذيني ، طالما أن جهاز التوصيل تحت العقدة الأذينية البطينية سليماً ، إلا أنه يوجد حالات يصبح فيها المركب عريضاً منها :عيوب التوصيل الباكر(حصار غصن أيسر أو أيمن مترافق مع الرجفان الأذيني)،حصار وظيفي في جزء من الجهاز الناقل أسفل العقدة الأذينية البطينية والذي يؤدي إلى عدم مزامنة النقل أو الزوغان وكمثال عليه حصار حزمة يمنى أو التوصيل المبكر بطريق جانبي أذيني بطيني والقادر على النقل بشكل معكوس.

تصنيف الرجفان الأذيني

- تم استخدام مصطلح الرجفان الأذيني الحاد والمزمن قديماً لوصف الطبيعة الزمنية للرجفان الأذيني ، ولقد استبدلت هذه المصطلحات بتصنيف جديد للرجفان الأذيني [١-٢] :

i. رجفان أذيني انتيابي :وهو رجفان ينتهي تلقائيا أو بالمعالجة خلال سبعة أيام.

ii. رجفان أذيني مستمر :يستمر فيه الرجفان لأكثر من سبعة أيام

iii. رجفان أذيني مستمر طويل المدى :وفيه يستمر الرجفان لأكثر من سنة.

iv. رجفان أذيني دائم : وهو رجفان مستمر طويل المدى معند على المعالجة القالبة للنظم، وهو ليس بالضرورة أن يكون دائم بشكل حرفي، فمن الممكن علاجه جراحياً أو عن طريق القثطرة.

- بعض المرضى الذين يعانون من الرجفان الأذيني الانتيابي ممكن أن يطوروا نوبات من الرجفان المستمر والعكس صحيح ، وهنا يصنف الرجفان حسب الشكل السائد منه .
- إن العامل المربك في تصنيف الرجفان الأذيني هو المعالجة الدوائية أو قلب النظم كهربائيا ، فمثلاً المرضى الذين أجري لهم قلب نظم كهربائي خلال الأربع وعشرين ساعة من بدء الرجفان لن يعرف فيما إذا كان الرجفان سيستمر لديهم لأكثر من سبعة أيام دون معالجة ، بالإضافة إلى أن هذه الخيارات العلاجية ممكن أن تغير الرجفان الأذيني المستمر إلى انتيابي .
- إذا كان الرجفان الأذيني ثانوياً لجراحة قلبية ، التهاب تامور ، احتشاء عضلة قلبية ، فرط نشاط درق ، صمة رئوية ، أمراض رئوية أخرى ، أو أي سبب قابل للعكس ، يجب أن توجه المعالجة للعامل المسبب إضافة لعلاج الرجفان الأذيني.
- يشير مصطلح الرجفان الأذيني المعزول الى الرجفان الأذيني الذي يحدث لدى المرضى الأصغر من ٦٠ سنة ، وليس

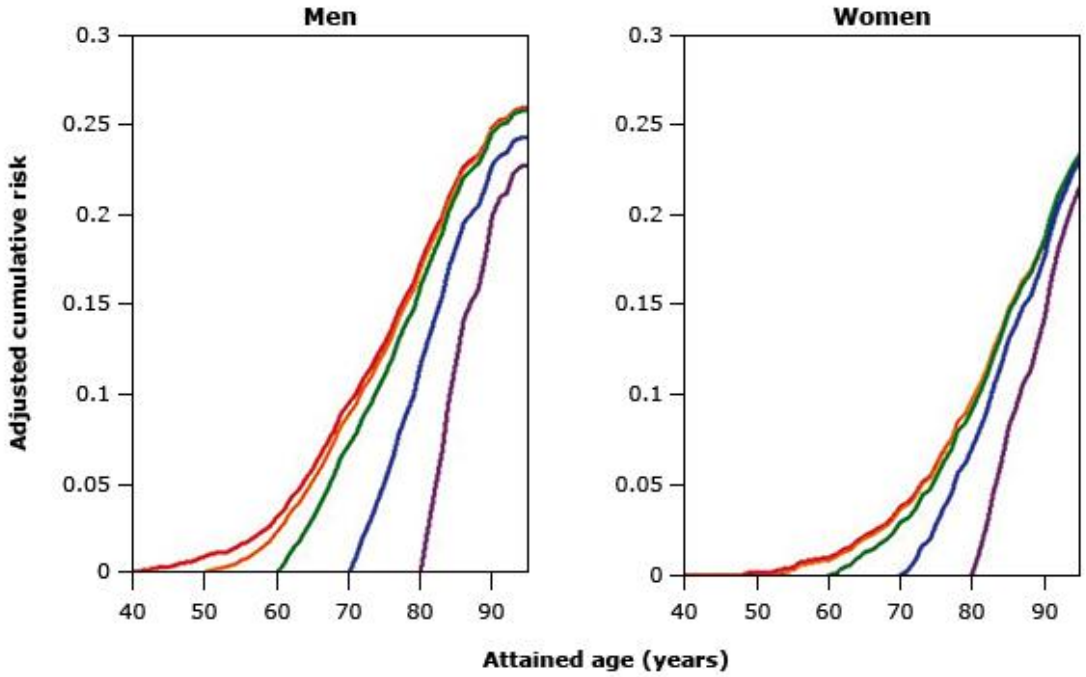
لـــديهم ارتفـــاع تـــوتر شـــرياني أو أي إثبـــات لأي مـــرض قلبـــي بنيـــوي ، ويحمـــل هـــذا المصـــطلح دلالـــة ســـريرية لأن المرضـــى المصـــابين بـــه يحملـــون خطـــورة أقـــل لتطـــوير اختلاطـــات صـــمية خثاريـــة ، ممـــا قـــد ينهـــي الحاجـــة إلـــى علاجهـــم بالمميعـــات ، كـــذلك يميـــل هـــؤلاء المرضـــى لأن يكـــون الرجفـــان لـــديهم ذو أســـباب عائليـــة أو وراثيـــة ، كمـــا أنـــه وبغيـــاب مـــرض قلبـــي بنيـــوي لـــديهم يسمح بالاستخدام الآمن للعلاجات الدوائية المختفلة .

- ❖ بالنسبة للرجفان الأذيني الانتيابي حوالي ٢٥%يكون بسبب المقوية المبهمية ، حيث يبدأ بسبب زيادة المقوية المبهمية عادةً مساءً أو خلال النوم ، من هنا فإن الأدوية ذات التأثير الإيجابي على المقوية المبهمية مثل الديجوكسين ممكن أن يفاقم الرجفان الأذيني المحدث بسبب زيادة المقوية المبهمية ، بينما الأدوية ذات التأثير المعاكس للمقوية المبهمية مثل disopyramide ممكن أن تكون معالجة وقائية مناسبة للرجفان الأذيني .
- ❖ أيضـــا حـــوالي ١٠-١٥%مـــن مرضـــى الرجفـــان الأذينـــي الانتيـــابي يقعـــون تحـــت تـــأثير المقويـــة الوديـــة وحينهـــا لا تكـــون حاصـــرات بيتـــا دواءً مناســـباً لضـــبط الاســـتجابة فحســـب بـــل ومـــن أجـــل الوقاية من حدوث الرجفان الأذيني .

وبائيات الرجفان الأذيني :

- ❖ يعد الرجفان الأذيني اضراب النظم المعالج الأكثر شيوعاً في الممارسة السريرية ، وعند المرضى الداخلين للمشافي بسبب اضطرابات النظم ، حوالي ٣٣% من اضطرابات النظم المسجلة في المشافي هي رجفان أذيني ، ويزيد الرجفان الأذيني من خطورة الإصابة بالحوادث الوعائية الدماغية حوالي خمسة أضعاف ، ومن خطورة الموت بشكل عام حوالي الضعفين [٣] .
- ❖ يتعلق أيضا الرجفان الأذيني بتطور قصور القلب وتم توثيق صلته بالموت المفاجئ .إن حدوث الرجفان الأذيني متعلق بالعمر والجنس ، فهو يتراوح بين ٠,١% بالسنة قبل عمر الأربعين ، إلى أكثر من ١,٥% بالسنة عند النساء وأكثر من ٢% بالسنة عند الرجال الأكبر من ٨٠ سنة .

انتشار الرجفان الأذيني نسبة للجنس والعمر



- تقدر خطورة تطوير رجفان أذيني طيلة الحياة لدى الرجال والنساء بدون رجفان أذيني بعمر ال٤٠ سنة ٢٣%لدى النساء و٢٦% لدى الرجال وذلك عند وصولهم لعمر ال٨٠ سنة .
- ومن عوامل الخطورة لحدوث الرجفان الأذيني ، قصور القلب الاحتقاني ، أمراض الصمامات التاجية والأبهرية ، ضخامة الأذينة اليسرى ، ارتفاع التوتر الشرياني ، العمر المتقدم ،الداءالسكري ، القصور الكلوي المزمن ، بالإضافة إلى البدانة وتوقف التنفس الانسدادي أثناء النوم [٤].
- يتضاعف خطر حدوث الرجفان الأذيني ثلاثة أضعاف لدى المرضى الأكبر من ٥٠ سنة [٥].
- بالإضافة إلى دراسات متعددة ذكرت علاقة الرجفان الأذيني بمستوى حمض البول في المصل .
- بلغ عدد المصابين بالرجفان الأذيني في الولايات المتحدة الأمريكية حوالي ٣,٢ مليون مريض في عام ١٩٨٠ ، و٥,١ مليون مريض في عام ٢٠٠٠ ، ومن المتوقع أن يتراوح العدد بين ١٢,١ و١٥,٩ مليون بحلول عام ٢٠٥٠.
- لقد أدى التحسن في الوسائل التشخيصية للرجفان الأذيني الصامت سريرياً ، بالإضافة لزيادة العوامل المؤهبة له إلى ازدياد الحالات المكتشفة منه بالتالي زيادة النسبة العالمية المسجلة لانتشاره .

آليات حدوث الرجفان الأذيني

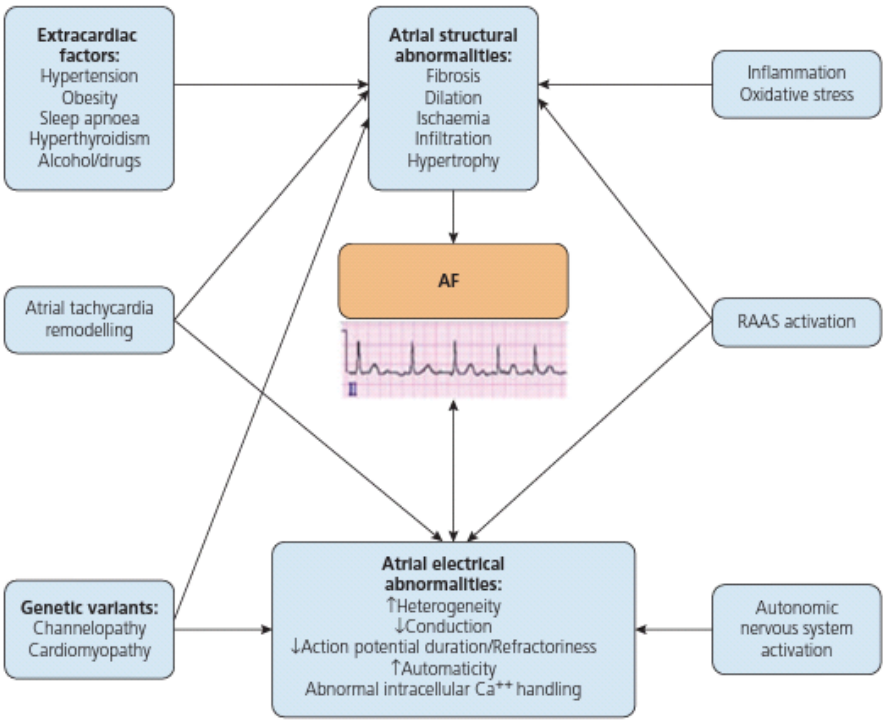


Figure 53.1 Mechanisms of AF.

AF indicates atrial fibrillation; Ca^{++}, ionized calcium; and RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system.
AHA/ACC/HRS 2014 Guideline or the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2014;**64**:2246–80 with permission from Elsevier.

❖ إن الآليات المسؤولة عن حدوث الرجفان الأذيني معقدة بشكل كبير ، وربما تختلف المحرضات المطلقة لحدوثه عن الآليات

التي تسهم في استمراره ، بالإضافة الى أن الأنواع السريرية من الرجفان سواء كان نوبياً أو مستمراً أو مستمراً طويل المدى تملك مميزات فيزلوجية كهربائية مختلفة بسبب إعادة القولبة والصور السريرية المختلفة التي تؤثر على القلب مثل قصور القلب ونقص الترويه القلبية والالتهابات و التأثير الودي ونظير الودي.

- ❖ الآليتان الأكثر احتمالاً لحدوث الرجفان الأذيني هما محرضات ذاتية أو بؤرة عود الدخول التي تؤدي الى فعالية نشيطة ذات معدل عالي ودوائر عود دخول متعددة خلال الأذينة مؤدية إلى موجات صغيرة تنهك الأذينة وتسبب الرجفان الأذيني . في دراسات عديدة فإن الأذينة اليسرى تحوي هذه البؤر التي تتدرج من اليسار الى اليمين .
- ❖ كلا الآليتان ممكن أن تتواجدا سويةً ومن الممكن أن تؤثرا على بنية الأذينة .
- ❖ بعض العوامل التي من الممكن أن تلعب دوراً في آليات الرجفان الأذيني تتضمن المقوية الذاتية ، الالتهاب ، الشدة التأكسدية ،ضغط الأذينة ، وعوامل وراثية أخرى.
- ❖ ولتوضيح الآليات بشكل مفهوم يجب تعريف بعض المصطلحات [٦]:

١. المحرضات :وهي بؤر سريعة الإطلاق ، تنشأ غالباً في الأوردة الرئوية ، ويمكنها أن تبدأ الرجفان الأذيني .
٢. الفعالية المحرضة : واحدة من ثلاث آليات للانظميات القلبية (تتضمن الفعالية الذاتية ، وعود الدخول) .يشير مصطلح الفعالية المحرضة لنزع استقطاب إضافي ، والذي يحدث مباشرة بعد نزع الاستقطاب القلبي وممكن أن يسبب لانظميات قلبية مستمرة.
٣. الركيزة : وهي بنية تشريحية ميكانيكية من الأذينة التي يحدث فيها الرجفان .
٤. إعادة قولبة الركيزة : التغيرات في البنية الدقيقة المجهرية والتشريحية المرئية والميكانيكية للركيزة ، والتي تنتج من تطور الرجفان الأذيني وتزيد من إمكانية حدوث واستمرار الرجفان الأذيني مع الزمن .
٥. إعادة القولبة الكهربائية :تغيرات في خواص الأذينية الكهربائية (التوصيل والعصيان) والتي تنتج من تطور الرجفان الأذيني ، وتزيد من إمكانية حدوث واستمرار الرجفان مع الزمن .

- ❖ إن حدوث الرجفان في معظم الأحيان يكون بسبب التفاعل بين المحرضات والركائز ، يبدأ الرجفان عن طريق المحرضات التي تنطلق من الأوردة

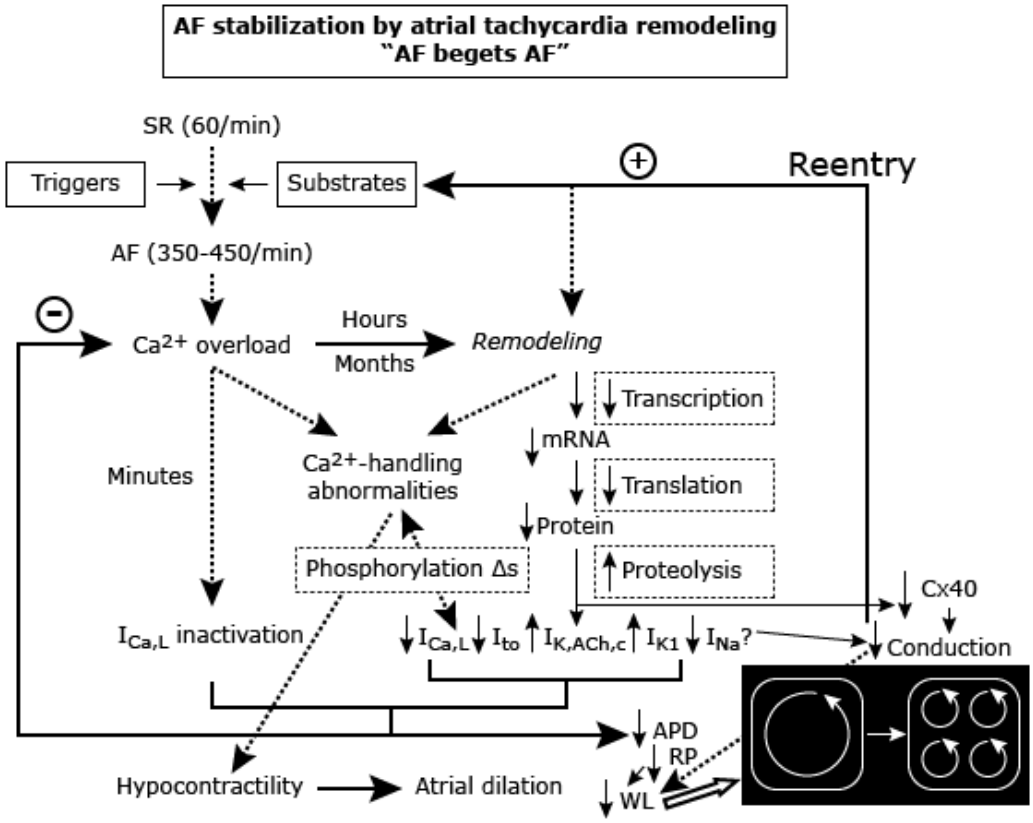
الرئوية ، وفي البداية تكون الأذينة سليمة نسبياً وتحتفظ بالنظم الجيبي لكن عند استمرار المحرضات سيحدث إعادة قولبة للركائز في الأذينة مع الزمن ، وعندها لن تستطيع الأذينة الحفاظ على النظم الجيبي[٧].

محرضات الرجفان الأذيني :

- عرف منذ سنين بأن وجود محرض للرجفان الأذيني ، سيؤدي إلى ذبذبة التوصيل عبر الأذينة [٨] وكما ذكر سابقاً ، فقد تمت معرفة المكان الأكثر شيوعاً لإطلاق هذه المحرضات وهي الأوردة الرئوية ، ولذلك فإن جزء كبير من معالجة الرجفان الأذيني بالاجتثاث عن طريق القثطرة يعتمد على عزل الأوردة الرئوية عن الأذينة .وإن الدراسة الفزيولوجية لكهربائية الأوردة الرئوية قد حددت نسيج قلبي فيها يطلق محرضات بشكل متكرر ومتتابع ، وفي بعض الأحيان حددت وجود فعالية عودة دخول في هذه الأوردة [٩].
- بالإضافة إلى ذلك فإن الضغط على جدران الأرودة يمكن أن يزيد من اطلاقها للمحرضات عن طريق الأقنية الشاردية الحساسة للضغط [١٠]. وإن تخمين آلية الضغط على الأذينة يساعد على شرح العلاقة مابين الرجفان الأذيني وقصور الصمام التاجي ، بالإضافة إلى الأنماط المختلفة من قصور القلب .

إعادة قولبة الأذينة :

- يؤدي إعادة قولبة الأذينة إلى تغيرات بنيوية ، مثل التليف ، وتبدلات كهربائية ، مثل تبدل فترة العصيان أو خلل التوصيل الكهربائي في الأذينة ، ويؤدي ذلك لحدوث واستمرار الرجفان الأذيني ، في بعض الأحيان فإن هذه التغيرات البنيوية والكهربائية تحدث معاً .
- تؤدي هذه العملية لخلق دارات عود دخول أو إطلاق محرضات ينتج عنها الرجفان الأذيني [١١]، ولذلك فإن المريض الذي يعاني من رجفان أذيني مستمر ، لن يشفى عفوياً في أغلب الأحيان ، ومن الصعوبة بمكان أن يتم الحفاظ على نظمه الجيبي .



إعادة القولبة الكهربائية :

- في معظم الأحيان ، فإن الرجفان الأذيني المزمن يسبق برجفان انتيابي ، ولقد اقترحت بعض الفرضيات ، بأنه بعد حدوث الرجفان الأذيني لعدة دقائق فقط ، تحدث تبدلات في طبيعة الأذينة الكهربائية نتيجة المعدل العالي من التفعيل الكهربائي والتي تشجع استمراره . ربما يحدث ذلك بسبب اعتلال العضلية بالتسرع القلبي ، أو بسبب إعادة القولبة الكهربائية ، مؤدية إلى قصر فترة العصيان [١٢].

دور التليف :

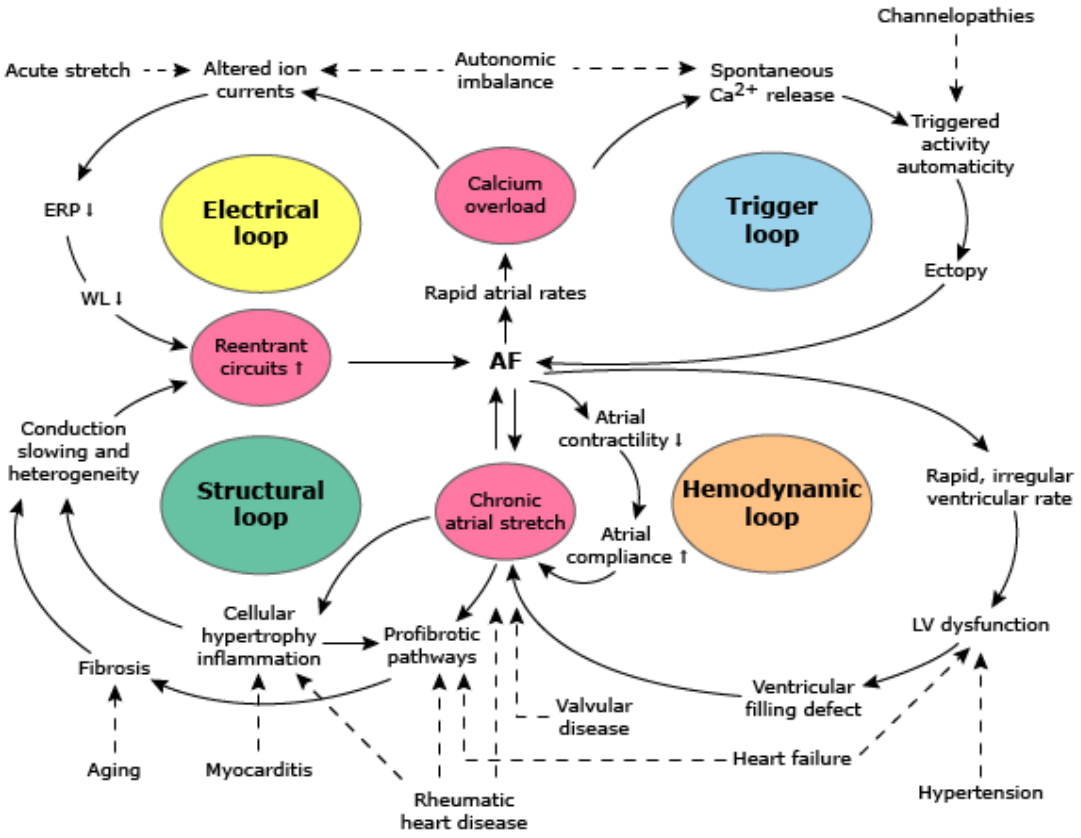
- تتضمن التبدلات الشكلية في الأذينة بعد حدوث الرجفان الأذيني ، التليف ، الضخامة ، خسارة خلايا الموت الخلوي المبرمج ، بالإضافة إلى توسع الأذينة [١٣] ،ومن بين هذه الاضطرابات كلها ، يعد التليف من أهمها في تشكيل ركائز الرجفان الأذيني ، وبشكل خاص في حال توسع الأذينة المزمن

بسبب قصور القلب ، وقد لوحظ بأن التليف يلعب دوراً هاماً في تشكيل دارات عود الدخول[١٤].

- وبالعكس ، فلقد تبين زيادة المحتوى النسيجي الليفي في الأذينة لدى مرضى الرجفان الأذيني بسبب زيادة نسبة النمط الأول والثالث من الكولاجين [١٥]، بالإضافة لزيادة مستويات بروتين MMP-2 ، ونقص مستويات المثبط النسيجي ل metalloproteinase ، TIMP-1 . و الوسائط الالتهابية الأخرى ، هذا ويبدي الجدار الحر للأذينة اليسرى حول منطقة الأوردة الرئوية تغيرات تليفية خلالية بشدة أكثر من باقي المناطق[١٦].
- وعلى الرغم من الآليات الجزيئية المعقدة لحدوث التليف في الأذينة ، يعتقد بأن TGF-B يساهم بشكل مهم في تطور التليف (خصوصاً في حال ضغط أو توسع الأذينة والناتج عن قصور القلب الاحتقاني)[١٧].

دور الالتهاب و الشدة التأكسدية :

- لقد تم إثبات ارتفاع المستويات المصلية من المشعرات الالتهابية لدى مرضى الرجفان الأذيني، والتأثيرات المفيدة للأدوية المضادة للالتهاب لديهم[١٨].
- و يعتقد بوجود صلة مابين الالتهاب والآليات المرضية الأخرى ، مثل الشدة التأكسدية ، الموت الخلوي المبرمج ، والتليف[١٩].
- بالإضافة إلى ذلك ، لاحظت دراسات عند مرضى الرجفان الأذيني زيادة نسبة أصناف الأوكسجين الارتكاسي في الأذينة المرتجفة بالمقارنة مع الأذينة الطبيعية [٢٠]. ومنها أكسيداز NAPDH ، أوكسيداز الكزانتين ، وإن إعطاء مضادات الأكسدة مثل الفيتامين سي والستاتينات من الممكن أن ينقص من حدوث الرجفان الأذيني [٢١].
- إن إعطاء مضادات الأكسدة أيضاً مثل الفيتامين سي و n- أستيل سيستين قبل الجراحة القلبية أنقصت من حدوث الرجفان الأذيني [٢٢].



أسباب الرجفان الأذيني :

- إن أغلب مرضى الرجفان الأذيني يعانون من ارتفاع التوتر الشرياني ،والذي يؤدي عادة الى ضخامة بطين أيسر ، ويشكل ارتفاع التوتر الشرياني مع الداء القلبي الإقفاري وداء الصمام التاجي وعتلال العضلة القلبية الضخامي واعتلال العضلة القلبية التوسعي أشيع الأمراض التي ترتبط ارتباطاً وثيقاً بالرجفان الأذيني ، أما الأسباب الأقل شيوعا فهي اعتلالات العضلة القلبية الحاصرة كالنشواني ، اتهاب التامور العاصر ، والأورام القلبية ، كذلك يرتبط ارتفاع التوتر الرئوي الشديد بالرجفان الأذيني ، وقد أجريت دراسات عديدة لدراسة علاقة ارتفاع مستوع حمض البول في المصل مع الرجفان الأذيني .
- ترتبط متلازمة انقطاع النفس الساد أثناء النوم مع البدانة بشكل وثيق ، وكلاهما يشكل عامل خطورة لتطوير رجفان أذيني.

- إن الآليـــة المقترحـــة لتـــوير رجفـــان أذينـــي لـــدى مرضـــى انقـــاط الـــنفس الســـاد أثنـــاء النـــوم هـــي نقـــص الأكســـجة التـــي تـــؤدي إلـــى زيـــادة المقويـــة الذاتيـــة وارتفـــاع التـــوتر الشرياني[٢٣].
- كـــذلك فـــإن دراســـات متعـــددة تقتـــرح بـــأن التوســـع الأذينـــي وزيـــادة العوامـــل الالتهابيـــة الجهازيـــة مســـؤولة عـــن العلاقـــة بـــين البدانـــة والرجفـــان الأذينـــي ، بالإضـــافة إلـــى أن البدانـــة تـــؤدي إلـــى زيـــادة ترســـبات الشـــحوم فـــي التـــامور والتـــي تـــؤدي الـــى توصـــيل كهربـــائي ذو صـــفات شـــاذة بســـبب ارتشـــاح الخلايـــا الشـــحمية بالأذينـــة وتليفهـــا المســـبب بالســـيتوكينات والعوامـــل الإلتهابيـــة الأخـــرى مثـــل الاإنترلـــوكين-٦ والإنترلـــوكين-٨ والعامـــل المنخـــر للـــورم ألفا [٢٤].
- مـــن الممكـــن أن تكـــون مســـببات الرجفـــان الأذينـــي مؤقتـــة أو عكوســـة ، وإن أشـــيع الأســـباب المؤقتـــة تتضـــمن :التنـــاول المفـــرط للكحـــول ، جراحـــة القلـــب المفتـــوح أو الجراحـــة الصـــدرية ، احتشـــاء العضـــلة القلبيـــة ، التهـــاب التـــامور ، التهـــاب العضـــلة القلبيـــة ، بالإضـــافة إلـــى الصـــمة الرئويـــة ، وإن أشيع سبب قابل للتصحيح هو فرط نشاط الدرق .
- يســـبب تســـرع القلـــب أحيانـــا رجفانـــاً أذينيـــاً ، وإن معظـــم مرضـــى الرجفـــان الأذينـــي المحـــدث بتســـرع القلـــب لـــديهم تســـرع قلـــب بعـــود الـــدخول فـــي العقـــدة الأذينيـــة البطينيـــة أو تســـرع قلـــب متعلـــق بمتلازمـــة وولـــف باركنســـون وايـــت ، ويشـــعر هـــؤلاء المرضـــى بخفقـــان ســـريع منـــتظم ثـــم خفقـــان غيـــر منـــتظم ومـــن الممكـــن الكشـــف عـــن متلازمـــة وولـــف باركنســـون وايـــت مـــن خـــلال تخطـــيط القلـــب الكهربـــائي ، وعنـــدها يكـــون عـــلاج الرجفـــان الأذينـــي بعـــلاج تســـرع القلب الذي حرضه .

المظاهر السريرية :

- تتـــراوح أعـــراض الرجفـــان الأذينـــي مـــن اللاعرضـــية إلـــى فقـــد القـــدرة الوظيفيـــة الشـــديد ،هـــذا وإن أشـــيع الأعـــراض هـــي الخفقـــان ، التعـــب والـــوهن العـــام ، عســـرة التـــنفس ،

عـــدم تحمـــل الجهـــد ، والشـــعور بخفـــة الـــرأس ، ومـــن الممكـــن ملاحظـــة بـــوال بســـبب تحـــرر البيتيـــد الأذينـــي المـــدر للصوديوم.

- ❖ معظم مرضى الرجفان الأذيني الانتيابي العرضي يحدث لهم نوبات لاعرضية أيضا ، وبعض مرضى الرجفان الأذيني المستمر تحدث أعراضهم بشكل متقطع ،مما يشكل صعوبة في تحديد مدة وتكرار الرجفان الأذيني بدقة اعتماداً على الأعراض السريرية فقط .
- ❖ إن حوالي ٢٥%من مرضى الرجفان الأذيني غير عرضيين ، ومعظمهم من المرضى المسنين والذين لديهم رجفان أذيني مستمر ، وبعض المرضى يصنفون بشكل خاطئ على أنهم لاعرضيون على الرغم من معاناتهم من التعب وعدم تحمل الجهد لكونها أعراضاً غير نوعية .
- ❖ إن نوب الغشي من الأعراض غير الشائعة في الرجفان الأذيني ، ولكن ممكن حدوثها بسبب التوقف الجيبي الطويل خلال إنهاء الرجفان الأذيني عند مرضى متلازمة العقدة الجيبية المريضة ، ومن الممكن أن تحدث نوب الغشي خلال الرجفان الأذيني مع استجابة بطينية سريعة بسبب الانخفاض الحاد بضغط الدم الشرياني المحدث بنقص النتاج القلبي .
- ❖ إن مرضى الرجفان الأذيني اللاعرضيين أو الذين لديهم أعراض خفيفة وتم نصحهم بعدم المتابعة الطبية من الممكن أن يطوروا اختلاطات صمية خثارية أو حتى قصور قلب احتقاني .

التقييم :

القصة والفحص السريري :

- ❖ يجب تحري القصة السريرية بشكل دقيق لتحديد نوع وشدة الأعراض وبدايتها وفيما إذا كانت إنتيابية أو مستمرة ، ولتحديد محرضات الرجفان الأذيني ، وإذا كانت الأعراض تظهر بشكل عشوائي أو في أوقات معينة (مثلاً خلال النوم) ، وتكرار ومدة النوبات .

❖ يجب أن نركز في القصة السريرية على الأمور التالية :

١- صفات الأعراض : بداية الأعراض، تكرارها ومدتها ، شدتها ،صفاتها النوعية .

وكما ذكر سابقاً ، فإن الأعراض النوعية تشمل : الخفقان ، تسرع القلب ، التعب والوهن العام ،الدوار وخفة الرأس ، نقص الفعالية الفيزيائية ، زيادة التبول ، عسرة تنفس خفيفة.

تشمل الأعراض الشديدة: عسرة التنفس على الراحة ، خناق صدر ، ماقبل الغشي ، أو غشي متكرر .

بالإضافة إلى ذلك يأتي بعض المرضى بحوادث صمية ، أو بدء حديث لقصور قلب (يتظاهر بوذمة رئة ، وذمات محيطية ، زيادة وزن وحبن) [٢٥].

٢- أسباب مؤهبة : الجهد ، الانفعالات العاطفية ، تناول الكحول .

٣-وجود الأمراض التالية المرتبطة بالرجفان الأذيني : أمراض قلبية وعائية ، داء سكري ، ارتفاع التوتر الشرياني ، الداء الرئوي الساد المزمن ، توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم ، فرط نشاط الدرق ، زيادة تناول الكحول .

٤- فحص سريري شامل للجهاز الوعائي القلبي ، لتحري النبض غير المنتظم ، نفخات ، علامات سريرية لقصور القلب .

❖ يشكل النبض غير المنتظم بشكل غير منتظم العلامة الرئيسية الكبرى في الفحص السريري لمرضى الرجفان الأذيني ، وإن قصر الفترة R-R خلال الرجفان الأذيني لا يوفر الوقت الكافي لامتلاء البطين الأيسر أثناء الانبساط ، مما يقود إلى ضربة منخفضة الحجم وغياب النبض المحيطي المجسوس .

❖ من التظاهرات الأخرى المشاهدة بالفحص السريري لمرضى الرجفان الأذيني نبضان الوريد الوريد الوداجي بشكل غير منتظم وتبدل حدة الصوت القلبي الأول .

تخطيط القلب الكهربائي :

- ❖ يجب إجراء تخطيط قلب كهربائي لتأكيد تشخيص الرجفان الأذيني ، والذي يظهر المظاهر التخطيطية المميزة له .
- ❖ بالإضافة إلى ذلك فإن إجراء تخطيط القلب الكهربائي يفيد في :

١-تحري علامات تخطيطية لأمراض قلبية أخرى ، مثل ضخامة البطين الأيسر (بسبب ارتفاع توتر شرياني)، (أمراض الأوعية الإكليلية) أو موجة Q .

٢-تحري وجود متلازمة وولف باركنسون وايت ، أو أمراض التوصيل تحت العقدة مثل الحصارات .

٣-معرفة المسافة QT لمعرفة خطورة المعالجة بالأدوية .

٤- تحري وجود بطء قلب شديد.

تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية :

- ❖ يقييم إيكو القلب عبر جدار الصدر قياس الأذينة اليسرى واليمنى وقياس ووظيفة البطين الأيسر والأيمن ، ويكشف أمراض القلب الصمامية ، ضخامة البطين الأيسر ، وأمراض التامور .
- ❖ ويمكن له أن يكشف الخثرات ضمن الأذينة اليسرى ، على الرغم من أن حساسيته منخفضة .
- ❖ إن إيكو القلب عبر المري أكثر حساسية لكشف الخثرات ضمن الأذينة اليسرى أو لسينتها ، ويمكن أن يستخدم لتقييم الحاجة لتمييع المريض قبل قلب نظمه الكهربائي دوائياً أو بالصدم الكهربائي.

الفحوص المخبرية القاعدية :

- ❖ يترافق الرجفان الأذيني مع فرط نشاط الدرق السريري أو تحت السريري في ٥% من الحالات [٢٦]، ولذلك يجب طلب TSHوFT4 لكل مرضى الرجفان الأذيني عند كشفه لأول مرة ،وعند زيادة نوبات الرجفان أيضاً.

- ❖ ومن المهم طلب تعداد الدم الكامل ، كرياتينين المصل ، تحري وجود بيلة بروتينية ، وتحاليل الداء السكري[٢٧].

اختبارات قلبية إضافية :

- يشخص الرجفان الأذيني الإنتيابي لدى المرضى الذين يشعرون بخفقان سريع أو غير منتظم بجهاز المراقبة الجوال والذي يؤكد فيما إذا كان الرجفان الأذيني مسؤولاً عن أعراضهم ، وإذا كانت الأعراض تظهر يومياً ، فإن تسجيل الهولتر خلال ٢٤ ساعة يعد إجراءً مناسباً ، ومن الممكن أن تمتد فترة المراقبة من ٢ إلى ٤ أسابيع لدى المرضى الذين يعانون من أعراض متقطعة .
- ومن المناسب إجراء صورة شعاعية بسيطة للصدر إذا كانت القصة السريرية أو الفحص السريري يشير إلى مرض رئوي ، ومن المناسب أيضاً إجراء اختبار جهد لتقييم أمراض القلب الإقفارية عند المرضى الذين يحملون خطورة عالية لذلك، فهو يوجه المعالجة الدوائية للرجفان الأذيني ، كون بعض مضادات اضطرابات النظم مضاد استطباب لدى مرضى الشرايين الإكليلية.

علاج الرجفان الأذيني:

الوقاية من الاختلاطات الصمية الخثارية :

- إن الهدف الأساسي من معالجة مرضى الرجفان الأذيني هو الوقاية من الاختلاطات الصمية الخثارية مثل الحوادث الوعائية الدماغية .
- يعد الوارفارين ومضادات الخثار الفموية الأخرى أكثر فعالية من الأسبرين للوقاية من الاختلاطات الصمية الخثارية [٢٨]، لكن وبسبب خطورة نزف الممعيات ، يجب تحديد استخدامهن لدى المرضى الذين يحملون خطورة اختلاطات صمية خثارية أكبر من خطورة نزف الممعيات ، لذلك كان لابد من تصنيف مرضى الرجفان الأذيني لمعرفة المرضى المناسبين لاستخدام الممعيات .
- إن وجود قصة سابقة لحادث دماغي وعائي لدى المريض ، أو نشبة عابرة ،بالإضافة لوجود تضيق صمام تاجي، تعد المؤشر الأقوى لتوقع حدوث حوادث وعائية دماغية إحتشائية أو خثارات جهازية أخرى لدى المريض .

- وعندما يعالج مرضى الرجفان الأذيني مع قصة سابقة لحادث دماغي وعائي إحتشائي بالأسبرين ،يكون خطر حدوث حادث وعائي دماغي آخر عالياً جداً ، يتراوح بين ١٠-١٢% بالسنة [٢٩].
- أما الحالات الأخرى التي تزيد من احتمال حدوث اختلاطات صمية خثارية فهي الداء السكري ، ارتفاع التوتر الشرياني ، قصور القلب ، والعمر الأكبر من ٧٠ سنة .
- يعتبر مؤشر CHADS2 جيداً و بسيطاً لتقييم الحاجة لتمييع مرضى الرجفان الأذيني ويشمل العوامل التالية : قصور القلب ، ارتفاع التوتر الشرياني ، العمر ، الداء السكري ، حوادث دماغية وعائية احتشائية . ويعطى لكل عامل من العوامل الأربعة الأولى نقطة واحدة ، يعطى للحوادث الوعائية الدماغية أو النشبات العابرة السابقة نقطتين .
- إلا أن مشعر CHA2DS2-VASC أكثر دقة في فصل المرضى ذوي الخطورة المنخفضة عن المرضى ذوي الخطورة المتوسطة . في هذا المشعر فإن كل من قصور القلب ، وارتفاع التوتر الشرياني والداء السكري ، والأمراض الوعائية ، والعمر من ٦٥ حتى ٧٤ سنة ، والجنس الأنثوي يأخذ نقطة واحدة .بينما العمر الأكبر أو يساوي ٧٥ سنة أو الحوادث الوعائية الدماغية السابقة أو النشبات العابرة السابقة تأخذ كل منها نقطتين[٣٠].

Table 1 Clinical risk factors for stroke, transient ischaemic attack, and systemic embolism in the CHA_2DS_2-VASc score

CHA_2DS_2-VASc risk factor	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

CHA_2DS_2-VASc = Congestive Heart failure, hypertension, Age ≥75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74, and Sex (female).

- إن الخطورة السنوية لتشكيل حوادث دماغية وعائية معدومة أو تكاد تكون معدومة عندما يكون عدد النقاط صفر بالنسبة لمشعر CHA2DS2-VASC ،مقارنة بخطورة حوالي ٢%عندما يكون عدد النقاط صفر في مشعر CHADS2 ، بينما ترتفع الخطورة إلى٠,٧% عندما يكون هناك نقطة واحدة فقط بالنسبة لمشعرCHA2DS2-VASC ، مقارنة بخطورة ٣% لمشعرCHADS2 في حال كان عدد النقاط واحدة فقط [٣١].

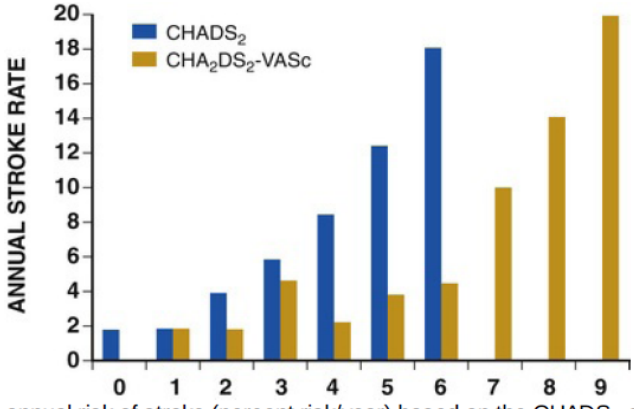


FIGURE 38.6 The annual risk of stroke (percent risk/year) based on the $CHADS_2$ and CHA_2DS_2-VASc scores. (Based on data from Lip GY. Implications of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED Scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. Am J Med 2011;124:111-4.)

- يعد القصور الكلوي المزمن عامل خطورة مستقل لتطوير رجفان أذيني ، [٣٢] حيث كان الخطر النسبي لتطوير حوادث خثارية ١,٤ لدى المرضى بدون داء كلوي نهائي ،و١,٨ لدى مرضى التحال ومرضى زراعة الكلية .
- إن القوة التنبؤية لتطوير حوادث خثارية لدى مرضى القصور الكلوي النهائي تعادل القوة التنبؤية لدى مرضى قصور القلب والمرضى المتقدمين في العمر ، ولذلك يجب الأخذ بعين الإعتبار مرضى القصور الكلوي المزمن عند تقييم الحاجة لاستخدام المميعات لدى مرضى الرجفان الأذيني .
- منطقياً إن مرضى الرجفان الأذيني المستمر يحملون خطورة أكبر من مرضى الرجفان الأذيني الإنتيابي لتطوير اختلاطات خثارية صمية كون الرجفان لديهم يكون بصورة مستمرة ، إلا أن الدراسات الحالية تشير إلى أن كلا النوعين يحملون نفس الخطورة ، ولذلك فإن توصيات التمييع هي نفسها لدى كلا النوعين من الرجفان الأذيني [٣٣].
- إن مشعرات الخطورة الجهازية لتقييم احتمالية حدوث اختلاطات نزفية لدى مرضى الرجفان الأذيني المعالجين بالمميعات الفموية قد تطورت بشكل ملحوظ ، يعد المشعر الجهازي الأفضل في الموازنة بين السهولة والدقة هو مشعر HAS-BLED [٣٤]،إن مكونات هذا المشعر تتضمن ارتفاع التوتر الشرياني ، شذوذ في وظائف الكلية أو الكبد ، حوادث وعائية دماغية ، قصة نزفية أو مؤهبة للنزف ، INR ،

المرضى المسنين الأكبر من ٧٥ سنة ، الأدوية مثل مضادات الصفيحات و مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية ، وتناول الكحول .

Table 52.15 The HAS-BLED bleeding risk score

Letter	Clinical characteristic	Points awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (e.g. age >65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2

- لكل واحد من هذه العوامل نقطة واحدة ، فعدد النقاط يتراوح بين ٠-٩ نقاط ، وكلما زاد عدد النقاط ، زادت خطورة حدوث نزف لدى مرضى الرجفان الأذيني المعالجين بالوارفارين ، ففي دراسة لمعدل حدوث النزف لدى هؤلاء المرضى كانت النتائج كالتالي : ١,١% عندما يكون عدد النقاط صفر ، ٣,٧% عندما يكون عدد النقاط ٣ و١٢,٥%عندما يكون عدد النقاط ٥ [٣٥].

الأسبرين :

- إن استخدام الأسبرين لم يكن له فعالية وقائية من الاختلاطات الخثارية الصمية كما كان للوارفارين أو المميعات الفموية الأخرى ، ففي بعض الدراسات لم ينقص الحوادث الوعائية الدماغية بشكل مهم مقارنة بدواء غفل لدى مرضى الرجفان الأذيني [٣٦]. وفي دراسات أخرى لدى مرضى الرجفان الأذيني بدون مرض صمامي لم يكن له فعالية علاجية للوقاية من الحوادث الدماغية الوعائية .ولذلك فإن استخدام الأسبرين كمعالجة وقائية في الرجفان الأذيني يجب أن يكون محصوراً لدى المرضى الذين لديهم خطورة قليلة جداً لتطوير اختلاطات خثارية صمية (أي أن مشعر CHA2DS2-VASCلديهم يعادل الصفر أو الواحد) .

- عند استخدام الأسبرين في معالجة مرضى الرجفان الأذيني ينبغي أن تتراوح جرعته اليومية من ٨١ حتى ٣٢٥ ملغ/اليوم ،ولا يوجد إثبات حتى الآن على أفضلية جرعة على أخرى في الوقاية من الحوادث الدماغية الوعائية .
- إن مشاركة الأسبرين مع الكلوبيدوغريل أفضل من المعالجة بالأسبرين لوحده لدى المرضى الحاصلين على أكثر من نقطة واحدة على مشعر CHADS2 وليس لديهم القدرة على تحمل المعالجة بالوارفارين أو المميعات الفموية الأخرى ، ولقد كانت الفائدة العلاجية لديهم أكبر من خطورة النزف [٣٧].

الوارفارين ومثبطات الثرومبين المباشرة :

- إن استخدام الوارفارين للوقاية من الاختلاطات الصمية الخثارية لدى مرضى الرجفان الأذيني قد أنقص خطورة حدوث حوادث وعائية دماغية (إحتشائية ونزفية) بنسبة قاربت ال٦٠% [٣٨]، وإن الINR الهدف يجب أن يكون محصورا في المجال ٢-٣ ، لان هذا المجال يوفر أفضل توازن بين حدوث الاختلاطات الصمية الخثارية والنزف ، وهذا أمر هام جداً ، حيث أن انخفاض INR من ٢ إلى ١,٧ يضاعف خطورة حدوث حوادث دماغية وعائية إلى ضعفين .إن خطورة حدوث إختلاطات نزفية عند مرضى الرجفان الأذيني بلغت ١-٢% سنوياً ، ويكون INR أكبر من ٣ أقوى عامل تنبؤي لحدوث النزف .
- ولقد أشارت بعض الدراسات إلى أن العمر المتقدم ممكن أن يكون عامل خطورة لحدوث نزف داخل القحف لدى مرضى الرجفان الأذيني المعالجين بالوارفارين ، ولقد قاد الاهتمام الكبير بهذه الاختلاطات النزفية بعض الأطباء إلى تفضيل استخدام الأسبرين على استخدام الوارفارين أو المميعات الفموية الأخرى عند المرضى المسنين ، إلا أن الدراسات المتعددة أشارت إلى أن استخدام الوارفارين والمميعات الفموية الأخرى ذو فائدة أكبر من خطورة النزف عند المرضى الأكبر من ٧٥ سنة [٣٩].

- لقد كان لاستخدام مثبطات الثرومبين المباشرة ومضادات العامل العاشر عدة ميزات على استخدام معاكسات الفيتامين ك مثل الوارفارين ، كان من أهمها استخدام جرعات ثابتة دون الحاجة للمراقبة المخبرية .
- فلقد استخدم Dabigatran (وهو مثبط ثرومبين مباشر فموي) ،بالإضافة إلى Rivaroxaban و Apixaban (وهي مضادات العامل العاشر) للوقاية من الحوادث الوعائية الدماغية والصمات لدى مرضى الرجفان الأذيني بدون مرض صمامي قلبي .
- ولقد أشارت دراسات أخيرة بأن خطورة النزف داخل القحف انخفضت بنسبة ٥٠% عند استخدام هذه المميعات مقارنة باستخدام الوارفارين لدى مرضى الرجفان الأذيني بدون مرض صمامي والذين لديهم خطورة عالية لتطوير اختلاطات صمية خثارية [٤٠].
- وإن من مميزات هذه المميعات أيضا : التداخلات الدوائية القليلة مقارنة بالوارفارين ، لاتداخلات طعامية ، البداية السريعة للتأثير العلاجي دون الحاجة لتمييع جسري .
- أما بالنسبة لسيئات استخدامها فكانت : تكلفتها أكبر من تكلفة الوارفارين ، التأثيرات الجانبية الهضمية عند استخدام Dabigatran ، الحاجة لجرعة مزدوجة عند استخدام Dabigatran و Apixaban ، ولايمكن استخدامها بأمان لدى مرضى القصور الكلوي المتقدم عندما تكون تصفية الكرياتينين أقل من ٣٠ مل/الدقيقة .
- ولقد وافقت الFDA على استخدام idarucizumab وهو أضداد تعاكس الأثر التمييعي لل Dabigartan خلال دقائق [٤١]، ومن الممكن أن تعاكس ركازة معقد البروثرومبين الأثر التمييعي لكل المميعات الفموية الجديدة . لكن لا يوجد ترياق سريع ونوعى حتى الآن ل rivaroxaban و apixaban ، لكن معظم المرضى يرون بأن ميزات المميعات الفموية الجديدة تفوق سيئاتها ويفضلون استخدامها.

- يبدأ تأثير هذه الأدوية بعد حوالي ١,٥-٢ ساعة من أخذ الدواء ، ويتراوح نصف عمر dabigatran و apixaban بين ١٠-١٦ ساعة ، بينما يتراوح نصف عمر rivaroxaban بين ٥-٩ ساعات ،وتفقد هذه المميعات معظم تأثيراتها بعد ٢٤ ساعة من إيقافها .

الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي :

- يملك الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي نصف عمر أطول من الهيبارين غير المجزأ ، ويحقق تأثيراً مميعاً للدم بجرعة ثابتة تعطى تحت الجلد مرتين يومياً ، ومن الممكن أن يأخذه المريض من تلقاء نفسه ، ويعد بديلاً للهيبارين غير المجزأ للبدء بالمعالجة بالوارفارين عند مرضى الرجفان الأذيني . يستمر التمميع الجسري بالهيبارين حتى تحقيق المستوى العلاجي من الوارفارين ، ومن الممكن استخدامه عند مرضى الخطورة العالية لعدة أيام قبل وبعد التداخلات الطبية والسنية عند إيقاف الوارفارين .

استئصال أو إغلاق لسينة الأذينة اليسرى :

- تتشكل حوالي ٩٠% من صمات الأذينة اليسرى من لسينة الأذينة ، ولذلك من المفترض أن يؤدي إغلاق لسينة الأذينة أو استئصالها إلى انخفاض كبير في خطورة تطور اختلاطات صمية خثارية لدى مرضى الرجفان الأذيني ، وتتنوع التقنيات الجراحية في ذلك ما بين استئصالها أو خياطتها أو تثبيتها ، وتتنوع نتائجها تبعاً لنوع التقنية وخبرة الطبيب [٤٢]، هذا ويجب إجراء إيكو قلب عبر المري بعد الإجراء الجراحي للتأكد من الإغلاق الناجح قبل تقرير إيقاف المعالجة بالمميعات .
- وخلال السنوات الأخيرة تطورت عدة آليات لخياطة لسينة الأذينة وإغلاقها عبر الجلد كبديل للإجراء الجراحي ، وقد تم البدء باستخدامها بشكل واسع لدى مرضى الرجفان الأذيني ذوي الخطورة العالية والذين لا يتحملون أو يرفضون المعالجة بالمميعات الفموية .

التدبير الحاد للرجفان الأذيني :

- إن مرضى الرجفان الأذيني الذين يراجعون قسم الإسعاف غالباً يكون لديهم معدلاً بطينياً عالياً ، ويتم ضبط الاستجابة بشكل جيد وسريع بحاصرات بيتا أو حاصرات قنوات الكالسيوم إذا كان المريض مستقراً .
- أما بالنسبة للمرضى غير المستقرين ، من المناسب أن يجرى لهم قلب نظم كهربائي حالاً ، ويجب أن يسبق ذلك بإيكو عبر المريء في حال كان الرجفان الأذيني قد بدأ لديهم منذ أكثر من ٤٨ ساعة ، أو في حال كانت المدة غير معروفة والمريض لم يعالج بالمميعات مسبقاً .
- يعتمد قرار قلب النظم كهربائياً لدى مرضى الرجفان الأذيني المستقرين على عدة عوامل منها : الأعراض ، حدوث نوبات سابقة من الرجفان الأذيني ، عمر المريض ، حجم الأذينة اليسرى ، ومعالجة الرجفان الأذيني الحالية لدى المريض .
- على سبيل المثال فإن المرضى المسنين والذين قد تراجعت أعراضهم بضبط المعدل البطيني ، وكانو قد عانوا من نوبات رجفان أذيني متعددة على الرغم من المعالجة الدوائية القالبة للنظم ، فإن قلب النظم القلبي لديهم لن يكون خياراً علاجياً مناسباً و حكيماً .
- ومن ناحية أخرى ،فإن قلب النظم القلبي سيكون مناسباً لمرضى الرجفان الأذيني العرضي المكتشف للمرة الأولى ، أو من يتخلل نوبات الرجفان الأذيني عندهم فترات طويلة من النظم الجيبي الطبيعي .
- يوجد هنالك طريقتين لقلب النظم هما : الدوائي والكهربائي ، الباكر والمتأخر .
- وإن من محاسن قلب النظم القلبي الباكر إذا ماتم خلال ٤٨ ساعة من بدء الرجفان الأذيني : إراحة المريض من أعراضه بسرعة ، تجنب الحاجة لإجراء إيكو قلب عبر المري ، عدم الحاجة لمعالجة المريض بالمميعات لمدة ٣-٤ أسابيع قبل قلب النظم ، ومن الممكن أيضا أن يقلل عدد النوب .

- وتشكل العوامل التالية أسباب تأجيل قلب النظم : عدم توفر جهاز إيكو قلب عبر المري ، عدم معرفة بداية الرجفان الأذيني ، أو أن البدء تجاوز ٤٨ ساعة ، وجود خثرات في الأذينة اليسرى ، ووجود سبب للرجفان الأذيني قابل للعكس مثل فرط نشاط الدرق .
- عند قلب النظم القلبي باكراً فإن الخيارت تتنوع بين قلبه دوائياً أو كهربائياً .
- ومن ميزات قلب النظم الدوائي بأنه لا يتطلب تخديراً عاماً ، أو تركيناً عميقاً ، بالإضافة إلى انخفاض احتمالية النكس المباشر للرجفان الأذيني مقارنة بقلب النظم الكهربائي .
- إلا أن قلب النظم الدوائي أقل فعالية من قلب النظم الكهربائي ، بالإضافة للتأثيرات الجانبية الدوائية ، ولا يكون فعالاً عادةً إذا كانت مدة الرجفان أطول من ٧ أيام .
- تتكون الأدوية التي من الممكن إعطاؤها وريدياً لمرضى الرجفان الأذيني من : ibutilide,procainamide,amiodarone, .
- بالنسبة لنوبات الرجفان الأذيني الأقل من ٢-٣ يوم مدةً ، فإن الفعالية تتراوح بين ٦٠-٧٠% بالنسبة لibutilide ، ٤٠-٥٠% بالنسبة ل amiodarone ، ٣٠-٤٠% بالنسبة ل procainamide .
- يجب ألا يتم استخدام ibutilide لدى المرضى الذين يكون لديهم الجزء المقذوف أقل من ٣٥% ، لتقليل خطر تطاول QT ، وتسرع القلب البطيني متعدد الأشكال (torsades de pointes).
- ومن الممكن محاولة قلب النظم دوائياً بشكل حاد لدى مرضى الرجفان الأذيني بالأدوية الفموية بشرط ألا يكون عند المريض مرض قلبي بنيوي ، وإن أشيع الأدوية الفموية المستخدمة في سبيل ذلك هو propafenone (٤٥٠-٦٠٠ ملغ) و flecainide (٢٠٠-٣٠٠ملغ) ، ويجب أن تعطى هذه الأدوية بحذر وتحت مراقبة جيدة عند استخدامها لأول مرة ، وإذا لم يتم ملاحظة أية تأثيرات غير مرغوبة ، من

الممكـــن أن يســـتخدمها المـــريض فـــي حـــال تكـــررت نوبـــات الرجفان الأذيني خارج المشفى من تلقاء نفسه .

Table 12. Recommended Drug Doses for Pharmacological Cardioversion of AF

Drug	Route of Administration	Dosage		Potential Adverse Effects
Amiodarone	Oral	600–800 mg daily in divided doses to a total load of up to 10 g, then 200 mg QD as maintenance		Phlebitis (IV), hypotension, bradycardia, QT prolongation, torsades de pointes (rare), GI upset, constipation, increased INR
	IV	150 mg over 10 min, then 1 mg/min for 6 h, then 0.5 mg/min for 18 h or change to oral dosing		
Dofetilide	Oral	CrCl (mL/min)	Dose (mcg BID)	QT prolongation, torsades de pointes; adjust dose for renal function, body size, and age
		>60 40–60 20–40 <20	500 250 125 Not recommended	
Flecainide	Oral	200–300 mg x 1*		Hypotension, atrial flutter with 1:1 AV conduction, ventricular proarrhythmia; avoid in patients with CAD and significant structural heart disease
Ibutilide	IV	1 mg over 10 min; may repeat 1 mg once if necessary (weight <60 kg use 0.01 mg/kg)		QT prolongation, torsades de pointes, hypotension
Propafenone	Oral	450–600 mg x 1*		Hypotension, atrial flutter with 1:1 AV conduction, ventricular proarrhythmia, avoid in patients with CAD and significant structural heart disease

- تبلـــغ فعاليـــة قلـــب الـــنظم الكهربـــائي حـــوالي ٩٥% ، ومـــن الأفضـــل أن تكـــون قـــوة الصـــدمة الكهربائيـــة المســـتخدمة لأول مـــرة ١٥٠ حتـــى ٢٠٠ جـــول ، متبوعـــةً بصـــدمات أقـــوى فـــي حـــال الحاجـــة لـــذلك . وفـــي حـــال فشـــل قلـــب الـــنظم بعـــد الوصـــول لـ٣٦٠ جـــول ، يجـــب أن يـــتم تســـريب ibutilide قبـــل البـــدء بصـــدمة أخـــرى ، لأنـــه يخفـــض قـــوة الصـــدمة المطلوبـــة لإزالـــة الرجفـــان ويحســـن مـــن فـــرص نجـــاح قلـــب الـــنظم الكهربـــائي عبـــر الصدر .
- مـــن الممكـــن أن يفشـــل قلـــب الـــنظم الكهربـــائي فـــي اســـتعادة الـــنظم الجيبـــي ، وفـــي أغلـــب الأحيـــان فـــإن زيـــادة قـــوة الصـــدمة أو تســـريب ibutilide يتكلـــل بنجـــاح إعـــادة قلـــب الـــنظم الكهربـــائي عبـــر الصـــدر ، أمـــا النـــوع الآخـــر مـــن الفشـــل فيكـــون بـــالنكس المباشـــر للرجفـــان الأذينـــي بعـــد قلـــب الـــنظم الكهربـــائي النـــاجح بعـــدة ثـــواني ، ويحصـــل ذلـــك بحـــوالي ٢٥% بالنســـبة للنوبـــات التـــي تســـتمر لأقـــل مـــن ٢٤ ســـاعة ، و١٠% بالنســـبة للنوبـــات التـــي تســـتمر لأكثـــر مـــن ٢٤ ســـاعة ، وفـــي هـــذا النـــوع مـــن فشـــل

قلب النظم الكهربائي ، فإن زيادة قوة الصدمة لن تجدي نفعاً ، وإن لم يكن المريض قد تلقى أي دواء فموي قالب للنظم في هذه الحالة ، فإن تسريب ibutilide ممكن أن يساعد في الوقاية من النكس المباشر للرجفان الأذيني [٤٣].

- وبغض النظر فيما إذا كان قلب النظم القلبي كهربائياً أو دوائياً ، من الضروري أن يتلقى المريض معالجة بالمميعات لمدة ٣ أسابيع أو أكثر قبل قلب النظم القلبي للوقاية من الاختلاطات الصمية الخثارية في حال كان الرجفان الأذيني قد بدأ لديه منذ أكثر من ٤٨ ساعة .
- وفي حال كان بدء الرجفان الأذيني مجهولاً ، فإن اعتبار مدته أكثر من ٤٨ ساعة سيكون أكثر أماناً ، ويجب الاستمرار بالتمييع العلاجي لأكثر من ٤ أسابيع بعد قلب النظم القلبي ،وفي حال كان الرجفان الأذيني قد بدء منذ أقل من ٤٨ ساعة ،فلا حاجة لاستخدام المميعات .

المعالجة طويلة الأمد للرجفان الأذيني :

- لقد قارنت عدة دراسات استراتيجية ضبط الاستجابة مع استراتيجية قلب النظم لدى مرضى الرجفان الأذيني ، ولاحظت هذه الدراسات انخفاضاً هاماً بمعدل الاستشفاء عند المعالجة باستراتيجية ضبط الاستجابة ، بدون أي اختلاف هام بباقي النتائج ، مثل معدل الوفيات ، الحوادث الوعائية الدماغية ، الحوادث النزفية ، تدهور قصور القلب ، ونوعية الحياة بشكل عام [٤٤].
- ولا يجب أن تطبق نتائج هذه الدراسات بشكل منهجي لجميع مرضى الرجفان الأذيني ، فمن الممكن أن التأثيرات المفيدة لقلب النظم والتي تفوق ضبط الاستجابة قد تم نفيها بسبب التأثيرات الجانبية السيئة للأدوية القالبة للنظم ، بالإضافة إلى أن العديد من مرضى هذه الدراسات كانو من المسنين ، ولا يعانون من أية أعراض أو يعانون من أعراض خفيفة للرجفان الأذيني .
- إن قرار معالجة مرضى الرجفان الأذيني باستراتيجية ضبط الاستجابة أو قلب النظم يجب أن يخضع لعدة اعتبارات تتضمن : طبيعة وتكرار وخطورة الأعراض ، مدة الرجفان

الأذيني ، حجم الأذينة اليسرى ، التشاركات المرضية الأخرى ، استجابة المريض لقلب نظم قلبي سابق ، عمر المريض ، التأثيرات الجانبية للأدوية القالبة للنظم وفعاليتها في حال تم استخدامها مسبقاً لدى المريض ، ورغبة المريض أيضاً .

- وقد أشارت دراسات أخرى إلى أن ضبط الاستجابة مفضل على قلب النظم عند المرضى اللاعرضيين أو يعانون من أعراض خفيفة ، ويبلغون من العمر ٦٥ سنة أو أكثر .
- وإذا استمر الرجفان الأذيني لأكثر من سنة ، أو كان قطر الأذينة اليسرى أكبر من ٥سم ، فإن احتمالية النكس المباشر للرجفان الأذيني عالياً .
- بعد قلب النظم القلبي ، فإن قرار بقاء المريض على الأدوية القالبة للنظم يعتمد على رغبة المريض ، احتمالية النكس المبكر للرجفان الأذيني ، ومدة بقاء النظم القلبي جيبياً بعد قلب نظم قلبي سابق لدى المريض . إن قلب النظم القلبي بدون متابعة دوائية بالأدوية القالبة للنظم مقبولة في حال كانت الفترة بين نوبات الرجفان الأذيني ٦ أشهر على الأقل ، بينما يكون من المناسب أكثر الاستمرار على هذه الأدوية في حال كانت المدة أقل من ذلك .
- إن الهدف الأساسي من المعالجة الدوائية القالبة للنظم عند مرضى الرجفان الأذيني المستمر هو تأخير بدء النوبة التالية على الأقل عدة أشهر ، وليس عدة سنوات ، ومن المفيد الاستمرار على دواء معين بجرعة معينة إذا كان النكس بحدود المرة الواحدة سنوياً .

الضبط الدوائي للاستجابة البطينية :

- ينتج عن الاستجابة البطينية السريعة خلال الرجفان الأذيني أعراضاً غير مريحة لدى المريض ، ونقصاً في تحمل الجهد ، ومن الممكن أن تتسبب باعتلال عضلة قلبية محدث بتسرع القلب إذا استمر لمدة أسابيع أو أشهر .

- يتنوع معدل ضربات القلب الهدف لدى مرضى الرجفان الأذيني حسب العمر ، ويجب أن يكون مشابهاً لضربات القلب الطبيعية عند إنسان طبيعي لدى نفس الدرجة من الجهد .ويجب أن يتم تقييم معدل ضربات القلب أثناء الرحة والجهد ، فخلال الراحة يكون المعدل البطيني المثالي بين ٦٠-٨٠ ضربة /الدقيقة ، وخلال الجهد الخفيف إلى المتوسط (المشي السريع) فإن المعدل الهدف يجب أن يكون بين ٩٠-١١٥ ضربة /الدقيقة ، أما أثناء الجهد الشديد فمن المقبول أن يتراوح معدل ضربات القلب بين ١٢٠-١٦٠ ضربة/الدقيقة .
- تتضمن الأدوية الفموية المستخدمة لضبط الاستجابة طويل الأمد لدى مرضى الرجفان الأذيني حاصرات بيتا ، حاصرات قنوات الكلس ، الديجوكسين ، والأميودارون .
- وتشكل حاصرات بيتا أو حاصرات قنوات الكالسيوم – فيراباميل أو ديلتيازم- الخط الأول في ضبط الاستجابة .

	Intravenous Administration	Usual Oral Maintenance Dose
Beta blockers		
Metoprolol tartrate	2.5–5.0 mg IV bolus over 2 min; up to 3 doses	25–100 mg BID
Metoprolol XL (succinate)	N/A	50–400 mg QD
Atenolol	N/A	25–100 mg QD
Esmolol	500 mcg/kg IV bolus over 1 min, then 50–300 mcg/kg/min IV	N/A
Propranolol	1 mg IV over 1 min, up to 3 doses at 2 min intervals	10–40 mg TID or QID
Nadolol	N/A	10–240 mg QD
Carvedilol	N/A	3.125–25 mg BID
Bisoprolol	N/A	2.5–10 mg QD
Nondihydropyridine calcium channel antagonists		
Verapamil	(0.075-0.15 mg/kg) IV bolus over 2 min, may give an additional 10.0 mg after 30 min if no response, then 0.005 mg/kg/min infusion	180–480 mg QD (ER)
Diltiazem	0.25 mg/kg IV bolus over 2 min, then 5-15 mg/h	120–360 mg QD (ER)
Digitalis glycosides		
Digoxin	0.25 mg IV with repeat dosing to a maximum of 1.5 mg over 24 h	0.125–0.25 mg QD
Others		
Amiodarone	300 mg IV over 1 h, then 10–50 mg/h over 24 h	100–200 mg QD

American Heart Association.
Circulation
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

- إن استخدام الديجوكسين من الممكن أن يضبط الاستجابة أثناء الرحة ، لكنه لا يضبطه بشكل كافي أثناء الجهد ، وبكل الأحوال فإن استخدامه مختلف عليه ، لأنه تبين أنه يزيد نسبة الوفيات وخصوصاً بين مرضى الرجفان الأذيني [٤٥].
- يستخدم الأميودارون بشكل أقل من باقي الأدوية في ضبط الاستجابة ، وذلك بسبب سميته للأعضاء المتعلقة باستخدامه طويل الأمد ،ويكون الأميودارون خياراً علاجياً مناسباً لضبط الاستجابة لدى مرضى الرجفان الأذيني عندما لا يتحمل المريض باقي الأدوية ، أو عندما لاتكون فعالة ، فمثلاً سيكون من المناسب استخدامه لدى مرضى الرجفان الأذيني المستمر ، وقصور القلب ، وفي حال أمراض الطرق الهوائية الارتكاسية إذا كان الديجوكسين غير كافي لضبط استجابة المريض[٤٦].

قلب النظم دوائياً :

- لقد بينت الدراسات المجراة على أدوية قلب النظم القلبي في الرجفان الأذيني بأن فعالية جميع هذه الأدوية متشابهة باستثناء الأميودارون ، فهي تقلل من معدل نكس الرجفان الأذيني بنسبة ٥٠-٦٠% خلال سنة واحدة من المعالجة ، والدواء الوحيد الذي أبدى فعالية أكبر من ذلك هو الأميودارون ، ففي عدة دراسات تقارن بشكل مباشر فعالية الأميودارون بفعالية السوتالول ، كان الأميودارون فعالاً أكثر بنسبة ٦٠-٧٠% بعلاج الرجفان الأذيني .لكن وبسبب خطورة سميته للأعضاء ، فإنه ليس خط أول في معالجة الرجفان الأذيني لدى الكثير من المرضى .
- أبدت أدوية الصف الأول IA (كوينيدين - بروكائين أميد – ديسوبيراميد) وأدوية الصف الثالث III (سوتالول – دوفيتيليد – درونداورون – أميودارون) تظاهرات لطول QT وتسرع القلب البطيني متعدد الأشكال (torsades de pointes) .

- تتضمن عوامل الخطورة لتطوير هذه التظاهرات : الجنس الأنثوي ، سوء وظيفة البطين الأيسر ، ونقص بوتاسيوم الدم.
- وقد تبين بأن خطورة حدوث torsades de pointes يكون بشكل أقل لدى استخدام درونداورون وأميوداورون من استخدام الأدوية الأخرى من الصف الثالث [٤٧].

Table 12. Recommended Drug Doses for Pharmacological Cardioversion of AF

Drug	Route of Administration	Dosage		Potential Adverse Effects
Amiodarone	Oral	600–800 mg daily in divided doses to a total load of up to 10 g, then 200 mg QD as maintenance		Phlebitis (IV), hypotension, bradycardia, QT prolongation, torsades de pointes (rare), GI upset, constipation, increased INR
	IV	150 mg over 10 min, then 1 mg/min for 6 h, then 0.5 mg/min for 18 h or change to oral dosing		
Dofetilide	Oral	CrCl (mL/min)	Dose (mcg BID)	QT prolongation, torsades de pointes; adjust dose for renal function, body size, and age
		>60	500	
		40–60	250	
		20–40	125	
		<20	Not recommended	
Flecainide	Oral	200–300 mg x 1*		Hypotension, atrial flutter with 1:1 AV conduction, ventricular proarrhythmia; avoid in patients with CAD and significant structural heart disease
Ibutilide	IV	1 mg over 10 min; may repeat 1 mg once if necessary (weight <60 kg use 0.01 mg/kg)		QT prolongation, torsades de pointes, hypotension
Propafenone	Oral	450–600 mg x 1*		Hypotension, atrial flutter with 1:1 AV conduction, ventricular proarrhythmia; avoid in patients with CAD and significant structural heart disease

حمض البول

مقدمة :

- يعد حمض البول الناتج النهائي لاستقلاب مركبات البيورين لدى الإنسان .
- حمض البول <_> يوريات + شوارد الهيدرجين
- تنحرف المعادلة لليسار عند PH الدم الشرياني الطبيعي (٧,٤٠) ، وكنتيجة لذلك معظم حمض البول الجوال في الدم يكون على شكل شوارد يوريات .
- يكون مستوى حمض البول لدى معظم أنواع الثديات الأخرى منخفضاً بشكل كبير(حوالي ١ملغ /دل) ، وذلك بسبب تحول حمض البول عندهم لـ allantoin، وهو منتج منحل بشدة ، بينما يشكل حمض البول المنتج النهائي لاستقلاب البورين لدى البشر ،وبسبب تعديل مورثة أوكسيداز اليوريات في الجسم البشري إلى مورثة غير فعالة فإن تركيز حمض البول في المصل لدى الجسم البشري الطبيعي سيرتفع ،وقد ذكرت تقارير سابقة بأن وسطي تركيز حمض البول في المصل يتراوح بين ٥-٦ ملغ /دل لدى لدى الرجال البيض البالغين الأصحاء ، وأن نسبة ارتفاع حمض البول لدى هذه الشريحة (والتي عرفت بارتفاع حمض البول أكثر من ٧ ملغ/دل) تتراوح بين ٥-٨% ، بينما ذكرت دراسات أخرى بأن انتشار ارتفاع حمض البول أعلى من ذلك فوصلت تقريبا ل ٢١,٤% من البالغين [٤٩].
- يملك الذكر الطبيعي البالغ حوالي ١٢٠٠ ملغ من حمض البول، تقريباً ضعف الكمية التي تملكها الأنثى الطبيعية البالغة ،ويفسر هذا الاختلاف الجنسي بتعزيز إطراح حمض البول عن طريق الكلية لدى الإناث بسبب هرمون الإستروجين [٥٠]، والذي ينقص عدد نواقل اليوريات الفعالة في الأنابيب الكلوية ، والتي تقوم بإعادة امتصاصها مما يؤدي إلى زيادة إطراحها [٥١].

- يعتقد بأن معظم اليوريات المقاسة في الجسم منحلة ، وعندما يحدث ترسب لبلورات حمض البول غير المنحلة (كما يحدث في النقرس) فإن معايرة حمض البول لا تعكس الحالة الحقيقية لمحتوى الجسم منه .

اصطناع حمض البول :

- لا يتناول حمض البول بشكل طبيعي ، بل ينتج القسم الأعظم منه في الكبد ، من تدرك مركبات البورين داخلية المنشأ ومن الأغذية المتناولة ،فالوارد الغذائي يشكل مصدراًهاماً لركائز حمض البول ، وأيضاً فالحمية الخالية من البيورين تنقص الإطراح الكلوي لحمض البول بنسبة ٤٠% تقريباً [٥٢].
- يتضمن تشكيل البولات تدرك البورين أحادي النكليوتيد ، حمض الغوانيل ، حمض اينوزين ، وحمض الأدينيل ، إلى البيورين الأساسية وهي الغوانين والهايبوكزانتين ، التي تستقلب بدورها إلى الكزانتين ، ثم تتأكسد بواسطة أنزيم الكزانتين أكسيداز لإنتاج حمض البول .

إطراح حمض البول:

- تملك الأنسجة البشرية قدرة محدودة جداً لاستقلاب حمض البول عن طريق الأكسدة غير النوعية بوساطة أنزيمات بيروكسيداز والكاتالاز ، ولذلك يجب أن تطرح بشكل سليم عن طريق الكلية والأمعاء للمحافظة على توازن الاستقلاب الأساسي .

السبيل المعدي المعوي :

- كان يعتقد قديماً بأن دخول اليوريات إلى السبيل الهضمي يتم عن طريق الانتقال المنفعل الذي يتبدل حسب تركيز اليوريات في المصل ، لكن أثبتت الدراسات المجراة على نواقل اليوريات بأن تدفق اليوريات إلى لمعة الأمعاء يتم كعملية فاعلة تتواسطها نواقل

اليوريات ، وأهم هذه النواقل هو ABCG2 (والذي يدعى أيضاً البروتين المقاوم لسرطان الثدي أو BCRP) [٥٣-٥٥].

- وإن هذا الناقل ABCG2 موجود في الظهارة المعوية،وينتج عن المورثة ABGC2 (موجودة على الصبغي الرابع)، والتي يعبر عنها أيضاً في ظهارة الأنبوب الكلوي القريب [٥٦]، ويتم تقويض حمض البول عن طريق فلورا السبيل الهضمي ، وتكون هذه الآلية مسؤولة عن ثلث عملية إطراح حمض البول ،وهوتقريباً كامل الجزء المطروح من حمض البول خارج كلوياً ، ولذلك لا يوجد إلا جزء بسيط منه بالبراز[٥٧].

الإطراح الكلوي :

- إن الكلية تطرح الثلثين المتبقيين من حمض البول ، ولقد تم تحديد الآلية الدقيقة لإطراح حمض البول كلوياً عن طريق دراسات فزيلوجية ودوائية أجريت على الحيوان والإنسان ، فسرت هذه الدراسات إطراح حمض البول كلوياً بأربع مراحل تتضمن : الرشاحة الكبية ، إعادة الامتصاص ماقبل الإفراز ، الإفراز ، إعادة الامتصاص مابعد الإفراز[٥٨]، وإن آخر ثلاث خطوات تحدث في الأنبوب الكلوي القريب .
- أثبتت بعض الدراسات بأن نسبة قليلة جداً (أقل من ٥%) من اليوريات الجوالة في الدم ترتبط ببروتينات المصل .
- ولذلك فإن كل اليوريات الجوالة في الدم تقريباً قابلة للرشح الكبي ،إلا أن التصفية الكلوية لحمض البول لدى البالغين الطبيعين تبلغ ٧-١٢ % فقط من الرشاحة الكبية كاملةً ، فحوالي ٩٠ % من حمض البول يعاد امتصاصه .

تنظيم مستويات اليوريات في المصل :

- من المهم معرفة عمل نواقل اليوريات سواء على صعيد إعادة الامتصاص عن طريق URAT1 وGLUT9 (نواقل إعادة الامتصاص) ،أو على صعيد الإفراز وهي ABCG2 [٥٩] (نواقل إفرازية) ، لأنها تؤثر على مستويات اليوريات في المصل [٦٠-٦١].
- إن أول ناقل لليوريات تم معرفته هو URAT1 ، وهو نوعي جداً لليوريات ومبادل شاردي عضوي مميز لها ،وإن المورثة المسؤوله عنه هي SLC22A12 موجودة على الصبغي ١١ .
- إن بروتين URAT1 يتواجد في الخلايا الظهارية للأنبوب الكلوي القريب، لكنه لا يتواجد في الأنبوب الكلوي البعيد، أو في أي مكان آخر من الجسم البشري .
- إن النقل المتواسط بURAT1 يتثبط بشكل انتقائي عن طريق عدد من المود منها : اللاكتات ، أسيتو أسيتات ، نيكوتينات ، هيدروكسي بوتيرات ، والسوكسينات .
- إن تراكم هذه المواد داخل الخلايا ، يؤدي إلى مبادلتها مع االيوريات وخروجها إلى لمعة الأنبوب الكلوي عبر المدروج الكيميائي الكهربائي ، وهذا ما يفسر ارتفاع يوريات المصل المرتبط بازدياد مستويات هذه المواد .
- وتؤثر بعض الأدوية على نقل اليوريات ومنها ، بروبينسيد ، فينيل بوتازون ، سولفين بيرازون ، لوزارتان ، والمدرات .

تعريف ارتفاع حمض البول في المصل :

- هوارتفاع حمض البول في المصل أكثر من ٧ ملغ /دل [٦٢-٦٣].

التصنيف :

- إن ارتفاع حمض البول المستمر في المصل اضطراب كيميائي حيوي شائع ينتج عن زيادة انتاجه [٦٤]، أو اضطراب نسبي أو كامل في تصفيته الكلوية [٦٥-٦٦]، أو تشارك هاتين الآليتين معاً .
- ولقد تمت معرفة قائمة من العوامل المسببة لارتفاع حمض البول في المصل ، سواء أكانت عيوب وراثية ، أو أمراض استقلابية ، أو عوامل بيئية (أدوية – حمية – تسممات بمواد معينة) .
- وإن استمرار ارتفاع مستوى حمض البول في المصل سيشكل عامل خطر لتطوير أمراض إما تتعلق بتشكل بلورات حمض البول وترسبها (النقرس ، وبشكل أقل الأمراض الكلوية المتعلقة ببلورات حمض البول) ، وأمراض أخرى لا تتعلق ببلورات حمض البول.

وبائيات :

- إن ارتفاع حمض البول في المصل اضطراب كيمائي حيوي شائع جداً ، يبلغ معدل انتشاره حوالي ٢٠-٢٥% من الرجال البالغين وبنسبة أقل عند النساء [٦٧-٦٨]، يحدث ارتفاع حمض البول بالمصل عند الذكور عادةً عند فترة البلوغ ، حيث ترتفع المستويات المنخفضة منه والموجودة في فترة الطفولة ، إلى المستويات الأعلى لدى الذكور البالغين .
- إن القيم الطبيعية لحمض البول في المصل لدى الذكور أعلى منه لدى الإناث في سن النشاط الجنسي ،وذلك بسبب تعزيز إطراحه الكلوي عن طريق الإستروجين [٦٩]، ولذلك فإن ارتفاع حمض البول لدى النساء يتأخر حتى سن اليأس ،باستثناء النساء المتلقيات للمعالجة المعيضة بالهرمونات ، وعندها تتساوى نسبة انتشاره مابين الذكور والإناث .

أسباب ارتفاع حمض البول في المصل

بسبب نقص الإطراح :

اضطرابات سريرية :

١. قصور كلوي مزمن لأي سبب من أسباب الاعتلال الكلوي .
٢. الاعتلال الكلوي بالرصاص .
٣. نقص الحجم داخل الوعائي (نزف – اسهالات – قصور القلب).
٤. حماض خلوني سكري أو المجاعات .
٥. حماض كيتوني .
٦. البدانة .
٧. ماقبل الإرجاج .

٨. قصور الدرق .
٩. فرط نشاط جارات الدرق .
١٠. الساركوئيد .
١١. مرض البريليوم المزمن .

اضطرابات وراثية وحيدة نادرة تؤدي إلى نقص تصفية حمض البول :

١. داء الكلية الأنبوبي الخلالي الجسمي السائد بسبب الاضراب الجيني UMOD.
٢. الداء الكلوي الكيسي .

اضطرابات وراثية في المورثات التي ترمز لنواقل حمض البول في الكلية والأمعاء:

١. SLC2A9.
٢. ABCG2.
٣. SLC17A1.
٤. SLC22A11.
٥. PDZK1.
٦. SLC16A9.
٧. SLC22A12.

محدثة بالأدوية أوالحمية :

١. مدرات (مدرات العروة – مدرات تيازيدية).
٢. سيكلوسبورين وتاكروليموس .
٣. جرعة منخفضة من الساليسيلات .
٤. ايتامبيتول .
٥. بيرازيناميد .
٦. ايتانول .

٧. ليفودوبا .
٨. ميتوكسي فلوران .
٩. سوء استخدام الملينات .
١٠ . تحديد الوارد الملحي

بسبب زيادة الإنتاج :

عيوب وراثة أنزيمية تؤدي لزيادة الانتاج من مركبات البيورين :

١. عوز Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransfrase.
٢. فرط نشاط Phosphoribosyl pyrophosphate synthetase .
٣. عوز Glucose-6-phosphatase .

اضطرابات سريرية تؤدي لزيادة إنتاج البيورين وحمض البول :

١. اضطرابات النقي التكاثرية.
٢. اضطرابات التكاثر اللمفية.
٣. الخباثات.
٤. الانحلالات الدموية.
٥. الصداف.
٦. البدانة.
٧. نقص الأكسجة النسيجية.
٨. متلازمة داون.
٩. أمراض خزن الغليكوجين.

أدوية وحمية وتسممات تحدث فرط إنتاج البيورين أو حمض البول :

١. الايتانول .
٢. تناول الأغذية الغنية بالبيورين .
٣. فركتوز .
٤. عوز فيتامين ب١٢.
٥. حمض النيكوتين .
٦. الأدوية السامة للخلايا .

النتائج السريرية لارتفاع حمض البول في المصل :

- هناك عدة اضطرابات سريرية تتعلق بترسب بلورات حمض البول : النقرس، اعتلال الكلية بحمض البول ، والحصيات الكلوية .
- ولقد أكدت بعض الدراسات بأن استمرار ارتفاع حمض البول في المصل اللاعرضي يشكل عامل خطورة لتطوير أمراض تتعلق ببلورات حمض البول وذلك حسب شدة ارتفاعه .
- ولا تكون المظاهر السريرية البدئية لترسب بلورات حمض البول مهددة للحياة وقابلة للعلاج بشكل جيد ، باستثناء اعتلال الكلية الحاد بحمض البول [٧٠].
- بالإضافة إلى ذلك ، فإن ارتفاع حمض البول في المصل يؤدي لمظاهر سريرية أخرى لا تتعلق بترسب البلورات .

علاقة ارتفاع حمض البول بالأمراض الوعائية القلبية:

- لقد ارتبط ارتفاع تركيز حمض البول في المصل بزيادة نسبة المواتية عند تقييم ١١٢ مريض قصور قلب في إحدى الدراسات[٧١].
- وفي دراسة أشمل تضمنت ١٨٢ مريض بقصور القلب ، فإن المرضى الذين لديهم ارتفاع في نسبة حمض البول في المصل لديهم معدل بقيا أقل من مرضى قصور القلب مع مستوى طبيعي لحمض البول في المصل عند متابعتهم ل٤ سنوات (١٩% مقابل ٧٩%) . ولم تستطع المراقبات أن تبين فيما إذا كان ارتفاع حمض البول في المصل مؤشر مباشر لخطورة الأمراض القلبية عند مرضى قصور القلب ، كون الصبيب القلبي المنخفض والمعالجة بالمدرات تنقص من إطراح حمض البول عن طريق الكلية .
- وهناك بعض الدراسات لاحتمالية فوائد تخفيض مستوى حمض البول لدى مرضى قصور القلب .
- وإن معالجة مرضى قصور القلب مع ارتفاع تركيزحمض البول بالمصل بالألوبرينول يحسن من عمل البطانة الوعائية ومن تدفق الدم الموضعي [٧٢].
- إن العديد من الدراسات اقترحت وجود علاقة مابين ارتفاع مستوى حمض البول في المصل والأمراض القلبية بما فيها الرجفان الأذيني ، إلا أن الآلية لبدء واستمرار الرجفان الأذيني المحدث بزيادة حمض البول في المصل غير واضحة حتى الآن .
- من الممكن أن تكون الشدة التأكسدية من العوامل التي تؤدي لحدوث الرجفان الأذيني ، بالإضافة للتفعيل الالتهابي والهرموني العصبي عن طريق تفعيل السيتوكينات مثل الإنترلوكين ١ والإنترلوكين ٦ و الإنترلوكين ٨ و العامل المنخر للورم ألفا .
- ومن المعروف جيداً بأن الالتهاب يؤدي إلى تخريب البطانة ، وإنتاج العامل النسيجي من الوحيدات ، وتفعيل الصفيحات مما يؤدي لزيادة اصطناع الفيبرينوجين [٧٣-٧٤].

- وفي دراسات أخرى فإن الشدة التأكسدية تحدث إعادة قولبة كهربائية والتي تعزز آلية عود الدخول ، وفي نهاية المطاف الرجفان الأذيني. وأكثر من ذلك ، فإن حمض البول يفعل منظومة الرينين –أنجيوتنسين _ الدوستيرون موضعياً عن طريق تحفيز التكاثر الخلوي وتحفيز اصطناع الأنجيوتنسين ، والأنزيم المحول للأنجيوتنسين ، ومستقبلات الأنجيوتنسين ٢ ، وبالنهاية زيادة مستويات الأنجيوتنسين ٢ ، وبالتالي إعادة القولبة البنيوبة في الأذينة اليسرى [٧٥-٧٦].

علاقة الشدة التأكسدية بالأذيات القلبية :

- تتشكل المركبات التأكسدية ، مثل شوارد الأكسجين وبيروكسيد الهيدروجين ، في جسم الإنسان كنتيجةً للاستقلاب الهوائي الطبيعي و تتفاعل هذه الجزيئات مع الجزيئات الحيوية بشدة .
- وفي الحالة الفزيولوجية الطبيعية ، تتعطل التأثيرات الضارة لهذه المواد بمضادات الأكسدة ، مما يحمي الجسم من تأثيراتها المؤذية لخلايا وأجهزة جسم الإنسان[٧٧-٧٨].
- فعلى مستوى الخلايا ، تقوم الأنزيمات المضادة للأكسدة ، مثل الكاتالاز بدور هام في قلب المواد التأكسدية إلى أوكسجين وماء .
- توجد أيضاً عدد من مضادات الأكسدة اللاأنزيمية التي تحمي الجسم من تأثيرات المؤكسدات ومنها ، فيتامين E و كاروتين بيتا ، والفيتامينC، والغلوتاتيون .
- وفي الحالات المرضية ، يختل هذا التوازن ، بسبب زيادة المواد التأكسدية ، وهو ما يطلق عليه الشدة التأكسدية ،والتي تؤثر بشكل سلبي على وظيفة الخلايا والأنسجة ، مما يساهم في الآلية المرضية لطيف واسع من الأمراض ، بمافيها قصور القلب ، التصلب العصيدي ، وحتى الأورام [٧٩-٨٢].
- ورفعت العديد من الدراسات من احتمالية كون الشدة التأكسدية تلعب دوراً هاما في أذية الخلايا القلبية من خلال :

✓ الشد الميكانيكي للعضلات الحليمية والتي تحدث موتاً خلوياً مبرمجاً [٨٣].

✓ بيروكسي نتريت ، وهو ناتج من أوكسيد النيتريك والشوارد المشبعة

بالأوكسجين ، يمكن أن يسبب أذية الخلايا القلبية وحتى الموت ، ومن الممكن معاكسة تأثيراته من خلال مضادات الأكسدة[٨٤-٨٥].

- ✓ ايزوبوستان ، وهو مركب حيوي شبيه بالبروستاغلاندين ، وينتج عن أكسدة حمض الأراشيدونيك ، وله فعل مقبض وعائي ، يفاقم من خسارة الوظيفة القلبية [٨٦].
- ✓ إن الزيادة المفرطة من المؤكسدات الموجودة في الخلايا القلبية تؤدي إلى زوال مضادات الأكسدة ، وأذية العضلة القلبية بنقص التروية ، وتفاقم السمية القلبية بالأنثراسايكلين [٨٧-٨٨].

القسم العملي

هدف البحث والفرضية البحثية:

هدف البحث :

- تهدف هذه الدراسة إلى تحديد فيم إذا كان هنالك علاقة ما بين الرجفان الأذيني وارتفاع مستوى حمض البول في المصل ، لدى المرضى المقبولين في الشعبة القلبية في مشفى الأسد الجامعي بدمشق ، بحيث تكون ركيزة أساسية لدراسات جديدة تبين أثر ضبط مستوى حمض البول في المصل على مرضى الرجفان .

الفرضية البحثية :

- تفترض الدراسة ازدياد نسبة انتشار الرجفان الأذيني لدى المرضى الذين لديهم مستويات مرتفعة من حمض البول في المصل ، نسبة للمرضى الذين لديهم مستويات طبيعية منه .

المواد والطرق ومكان وزمان الدراسة :

تصميم الدراسة :

- ❖ Retrospective study ، بالرجوع إلى السجلات الطبية للمرضى المقبولين في الشعبة القلبية في مشفى الأسد الجامعي بدمشق .

مكان الدراسة :

- ❖ مستشفى الأسد الجامعي بدمشق ، في الشعبة القلبية .

زمان الدراسة :

- ❖ استمرت الدراسة من كانون الأول ٢٠١٨ حتى كانون الأول ٢٠١٩.

معايير الاشتمال :

- ❖ تشمل الدراسة جميع المرضى المقبولين في الشعبة القلبية في مستشفى الأسد الجامعي في دمشق ، خلال فترة الدراسة .

معايير الاستبعاد :

- مرضى اضطرابات النقي التكاثرية .
- المرضى الذين لاتحتوي سجلاتهم الطبية على المعلومات اللازمة لإتمام الدراسة .

طرق الدراسة :

- تم الرجوع لسجلات المرضى المقبولين في الشعبة القلبية في مستشفى الأسد الجامعي ، مابين كانون الأول ٢٠١٨ و كانون الأول ٢٠١٩ ، تم استبعاد ٣٨ مريضاً بسبب عدم كفاية المعلومات الواردة في سجلاتهم الطبية ،وبلغ عدد المرضى النهائيين الخاضعين للدراسة ٣٨٥ مريضاً .
- تم جمع المعلوات التالية من السجلات الطبية :

١-الاسم .

٢-الجنس .

٣-العمر .

٤-تخطيط قلب كهربائي مشخص للرجفان الأذيني .

٥ -وجود قصور كلوي مزمن .

٦-وجود ارتفاع توتر شرياني .

٧-وجود داء سكري .

٨-تناول المدرات .

٩-مستوى حمض البول في المصل .

١٠-سوابق احتشاء عضلة قلبية .

١١-سوابق حادث دماغي وعائي .

- تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين رئيسيتين ، بناءً على تخطيط القلب الكهربائي : مرضى مصابين بالرجفان الأذيني ، ومرضى غير مصابين بالرجفان الأذيني .

- تم دراسة تأثير العوامل المختلفة على المجموعتين ، ومن ضمنها مستوى حمض البول في المصل .

الدراسة الإحصائية :

- تم إجراء الدراسة الإحصائية من خلال برنامج v23SPSS و تم اعتبار قيم P الأقل من ٠.٠٥ ذات أهمية إحصائية .
- تم توصيف المتغيرات الكمية بالمتوسط mean و الانحراف المعياري standard deviation أو بواسطة الوسيط median و النسبة المئوية .

تم حساب الاختلاف في تكرار المتغيرات الاسمية بواسطة اختبار كاي مربع (chi-square).

النتائج

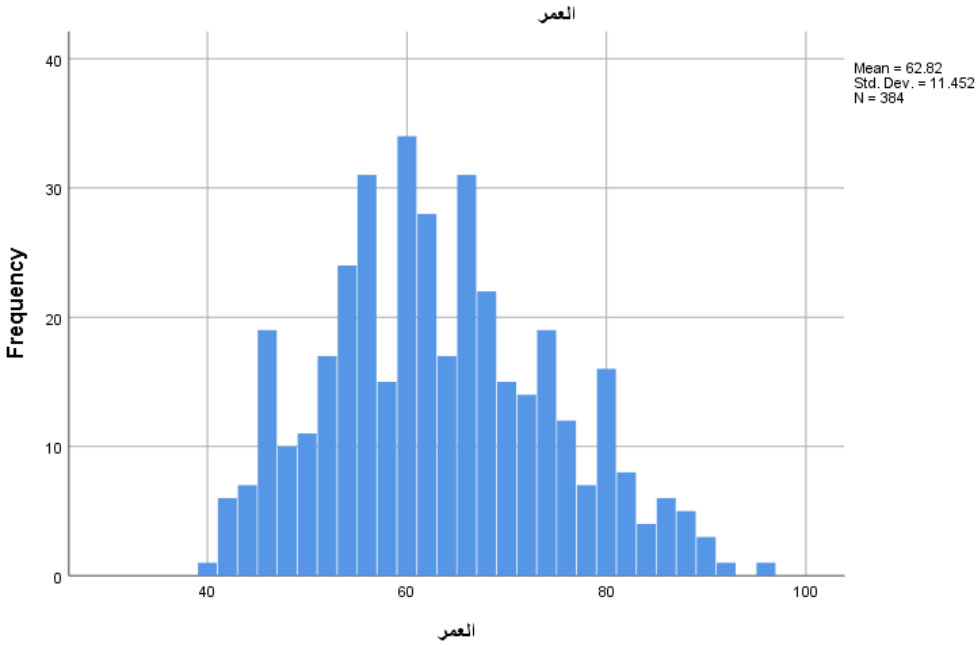
أولاً: توصيف كامل العينة:

توزع العينة حسب العمر:

تراوحت أعمار المرضى بين ٤٠ و٩٦ سنة .

بلغ متوسط عمر العينة ٦٢.٨ سنة بانحراف معياري قدره ١١.٤٥

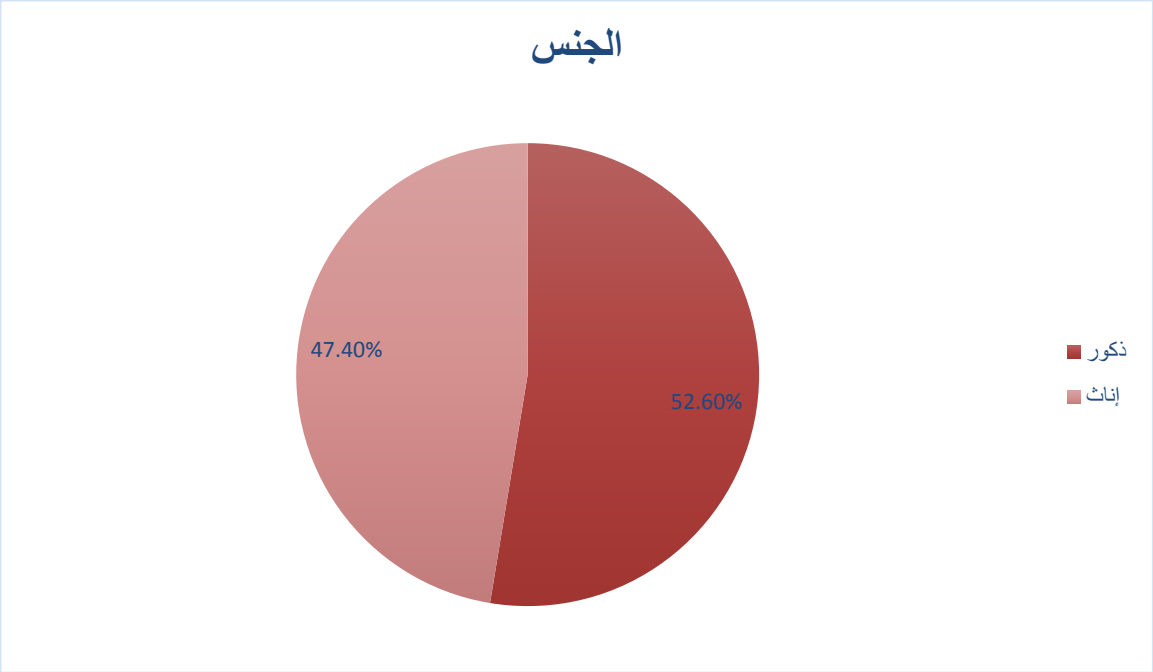
العمر	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الدنيا	القيمة العليا
	٦٢.٨٢	١١.٤٥	٤٠	٩٦



توزع العينة حسب الجنس:

بلغ عدد الذكور ٢٠٣ بنسبة ٥٢.٦%، وبلغ عدد الإناث ١٨٢ بنسبة ٤٧.٤% .

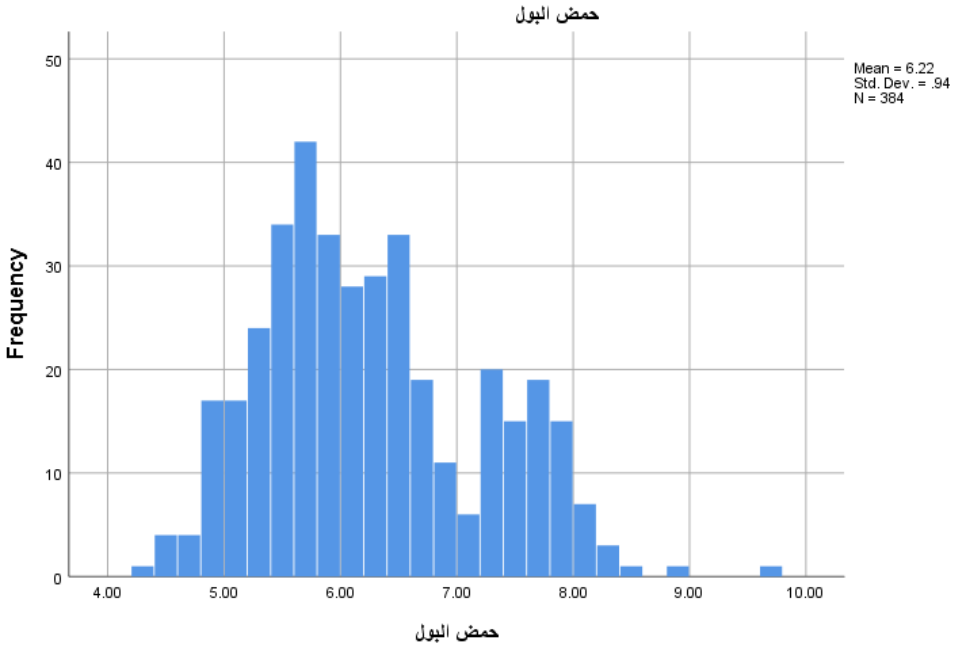
الجنس	العدد	النسبة
ذكور	٢٠٣	%٥٢.٦
إناث	١٨٢	%٤٧.٤
المجموع	٣٨٥	%١٠٠



توزع العينة حسب مستوى حمض البول:
مستوى حمض البول تراوح بين ٤.٣ و٩.٦ ملغ/دل .

بمتوسط ٦.٢٢ ملغ/دل وانحراف معياري ٠.٩٤ .

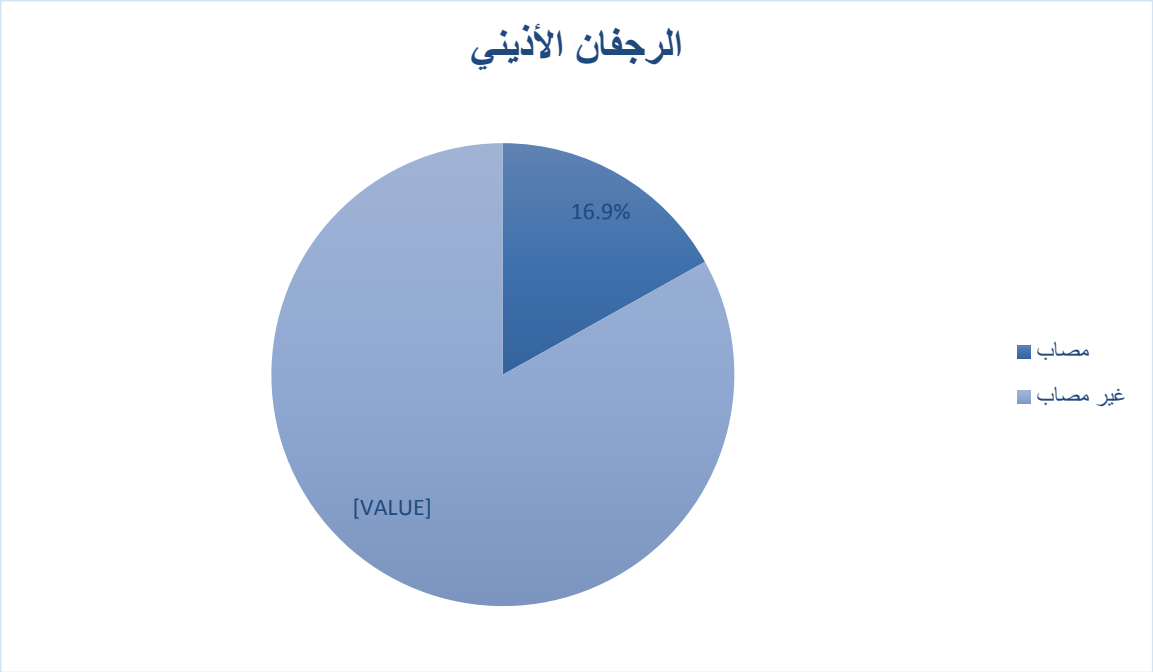
	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الدنيا	القيمة العليا
حمض البول	٦.٢٢	٠.٩٤	٤.٣	٩.٦



توزع العينة حسب الإصابة بالرجفان الأذيني:

بلغ عدد مرضى الرجفان الأذيني ٦٥ مريض بنسبة ١٦.٩%.

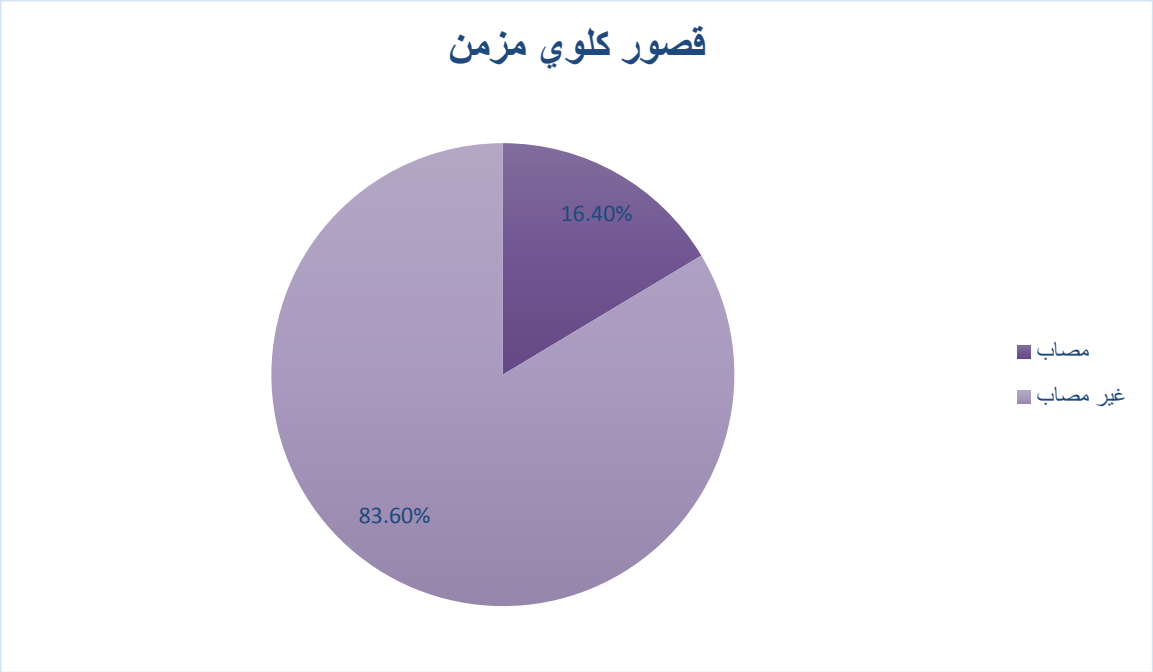
الرجفان الأذيني	العدد	النسبة
مصاب	٦٥	%١٦.٩
غير مصاب	٣٢٠	%٨٣.١
المجموع	٣٨٥	%١٠٠



توزع العينة حسب الإصابة بالقصور الكلوي المزمن:

بلغ عدد مرضى القصور الكلوي المزمن ٦٣ مريض بنسبة ١٦.٤%.

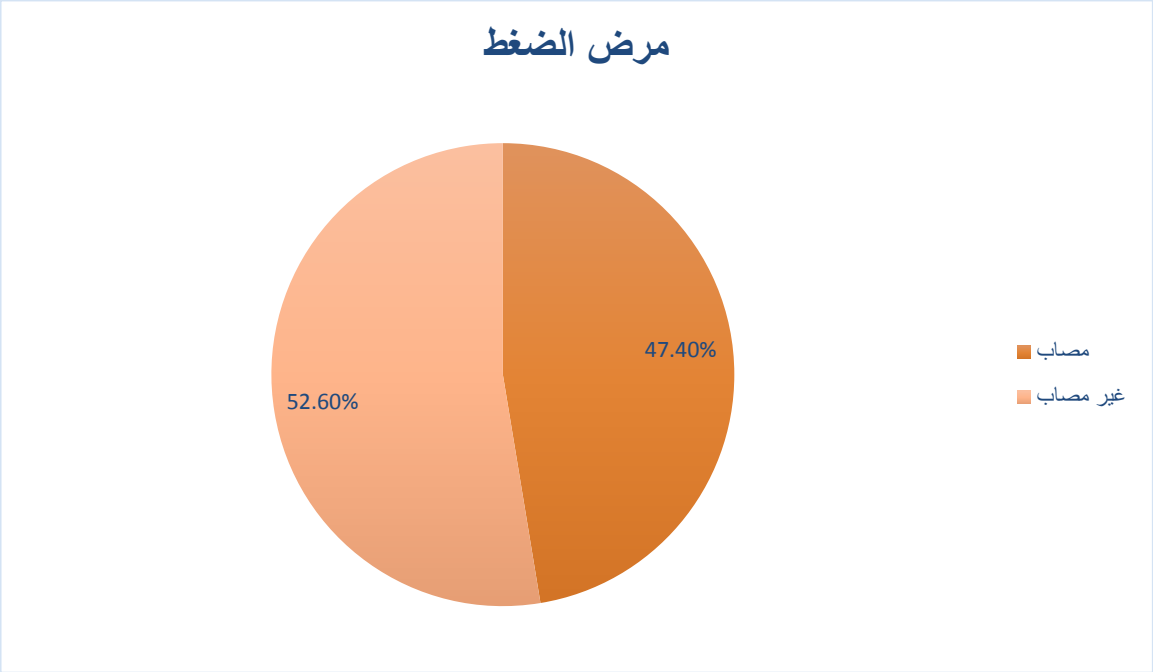
قصور كلوي مزمن	العدد	النسبة
مصاب	٦٣	%١٦.٤
غير مصاب	٣٢٢	%٨٣.٦
المجموع	٣٨٥	%١٠٠



توزع العينة حسب الإصابة بمرض الضغط:

بلغ عدد مرضى الضغط ١٨٢ مريض بنسبة ٤٧.٤%.

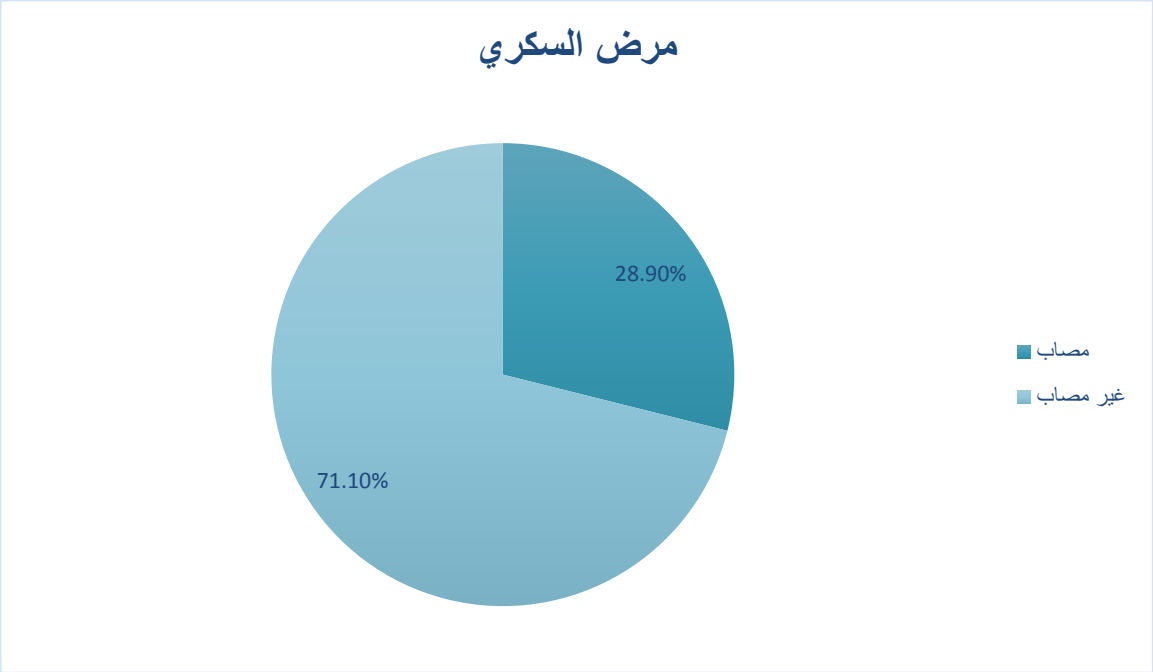
مرض الضغط	العدد	النسبة
مصاب	١٨٢	%٤٧.٤
غير مصاب	٢٠٣	%٥٢.٦
المجموع	٣٨٥	%١٠٠



توزع العينة حسب الإصابة بمرض السكري:

بلغ عدد مرضى السكري ١١١ مريض بنسبة ٢٨.٩%.

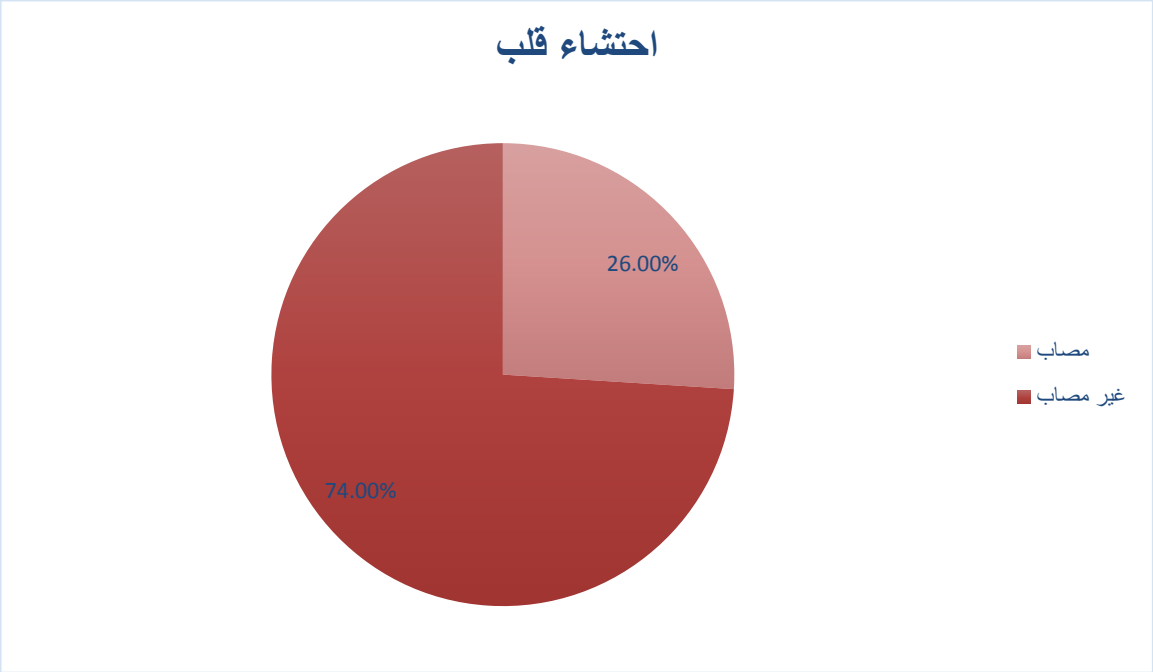
مرض السكري	العدد	النسبة
مصاب	١١١	%٢٨.٩
غير مصاب	٢٧٤	%٧١.١
المجموع	٣٨٥	%١٠٠



توزع العينة حسب الإصابة باحتشاء قلبي:

بلغ عدد مرضى الاحتشاء القلبي ١٠٠ مريض بنسبة ٢٦%.

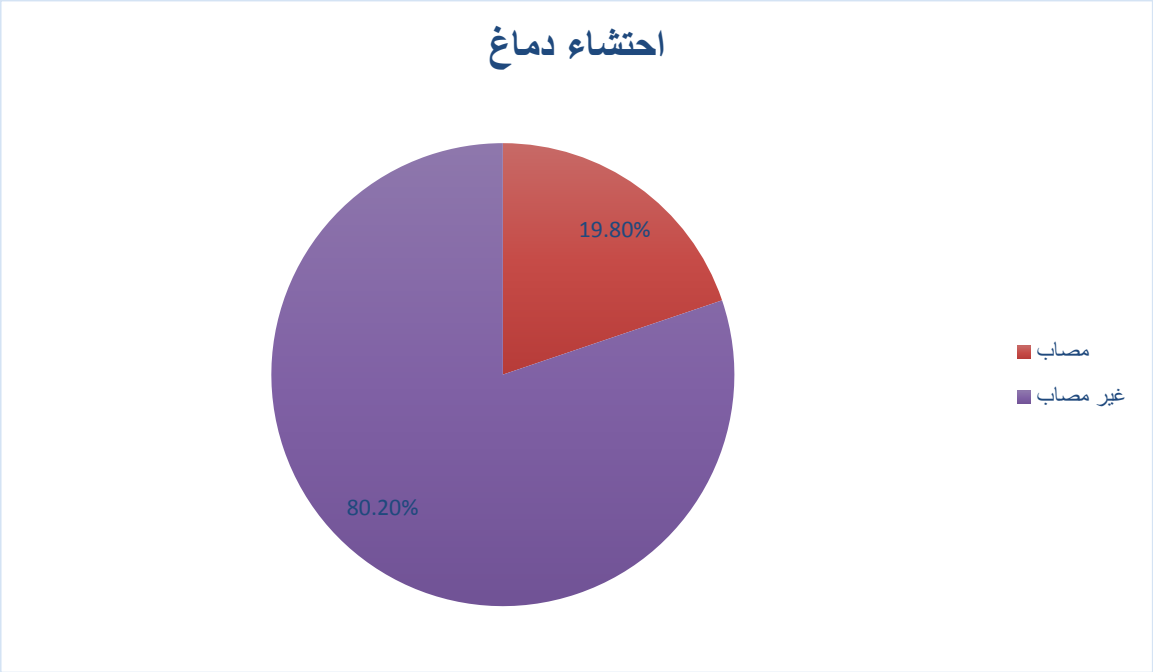
احتشاء قلب	العدد	النسبة
مصاب	١٠٠	%٢٦
غير مصاب	٢٨٥	%٧٤
المجموع	٣٨٥	%١٠٠



توزع العينة حسب الإصابة باحتشاء دماغ:

بلغ عدد مرضى احتشاء الدماغ ٧٦ مريض بنسبة ١٩.٨%.

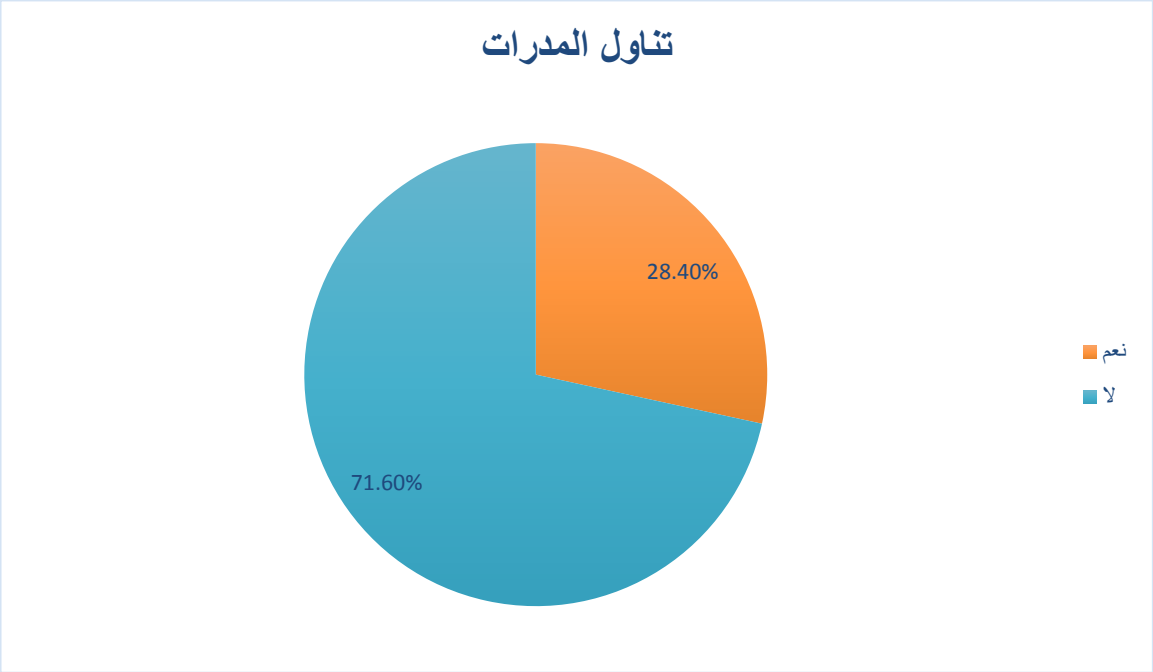
احتشاء دماغ	العدد	النسبة
مصاب	٧٦	%١٩.٨
غير مصاب	٣٠٩	%٨٠.٢
المجموع	٣٨٥	%١٠٠



توزع العينة حسب تناول المدرات:

بلغ عدد المرضى الذين يتناولون مدرات ١٠٩ مريض بنسبة ٢٨.٤% .

تناول المدرات	العدد	النسبة
نعم	١٠٩	%٢٨.٤
لا	٢٧٦	%٧١.٦
المجموع	٣٨٥	%١٠٠



تم تقسيم العينة إلى مجموعتين بناء على الإصابة بالرجفان الأذيني:

المجموعة	الرجفان الأذيني	العدد
١	مصاب	٦٥
٢	غير مصاب	٣٢٠

ثم دراسة ارتباط الرجفان الأذيني مع كل متغير:

١. دراسة ارتباط الرجفان الأذيني مع العمر:

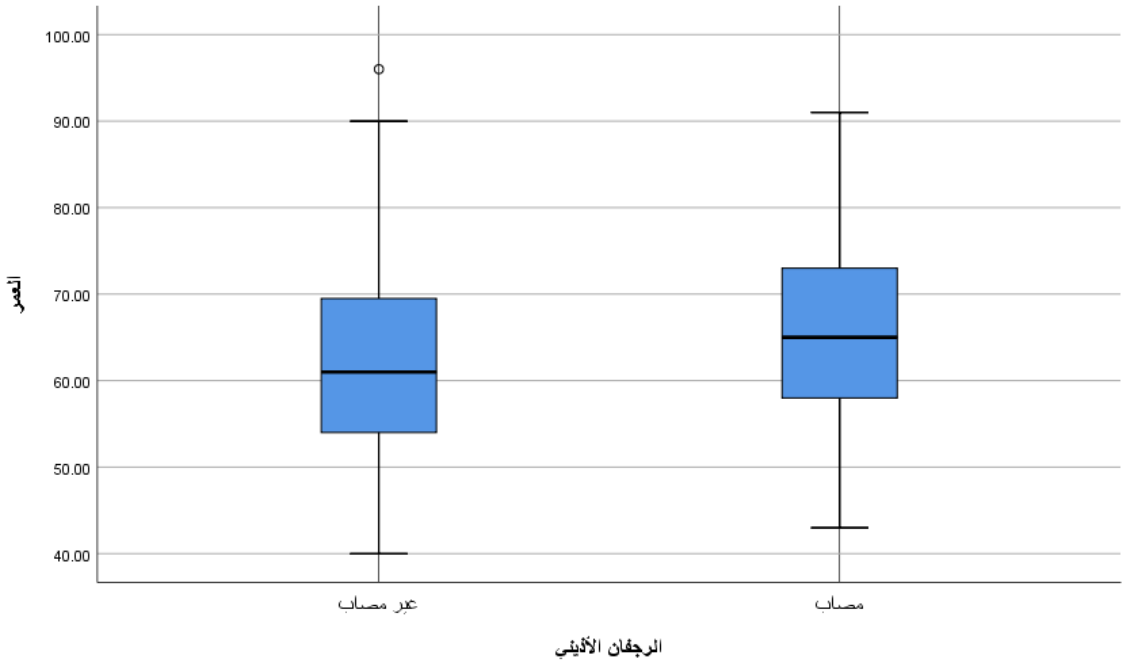
كان متوسط العمر عند مرضى الرجفان الأذيني (٦٥.٤) أكبر منه عند غير المصابين (٦٢.٢) .

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار T-test:

	الرجفان الأذيني	N	Mean	Std. Deviation
العمر	مصاب	65	65.4000	11.45753
	غير مصاب	320	62.1975	11.23485

p-value=0.037<0.05

وبالتالي يوجد ارتباط إيجابي بين العمر والرجفان الأذيني .



٢.دراسة ارتباط الرجفان الأذيني مع الجنس:

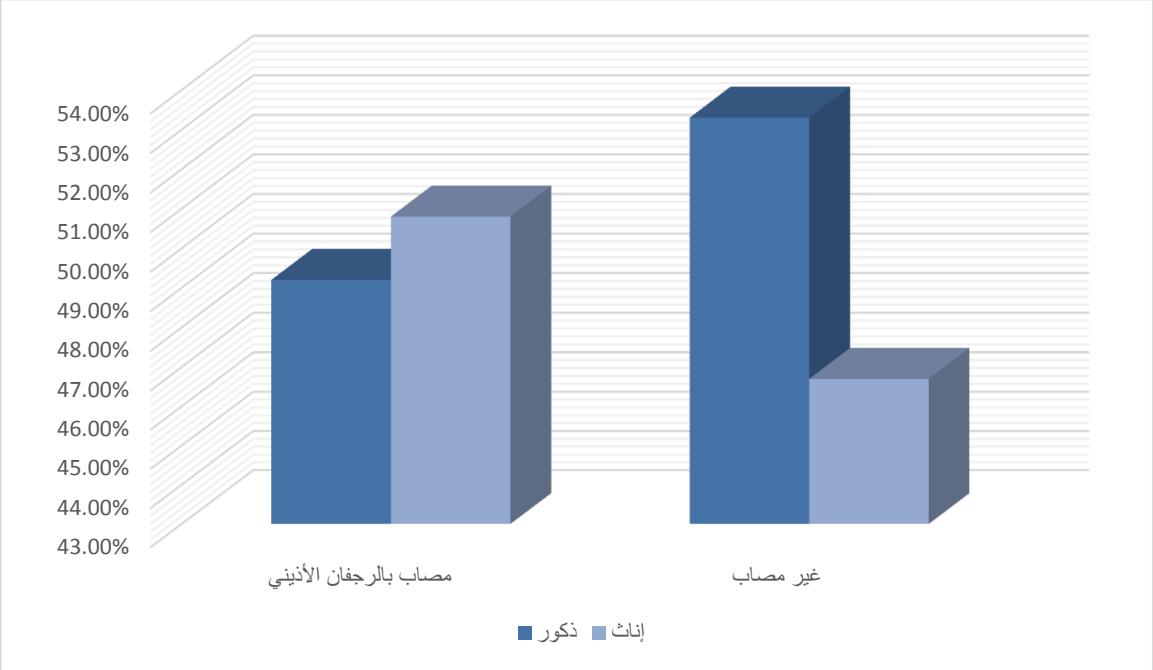
كانت نسبة الإناث عند المصابين بالرجفان الأذيني (٥٠.٨%) أكبر منها عند غير المصابين (٤٦.٧%) .

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Chi Square:

الرجفان الأذيني	الجنس		المجموع
	ذكور	إناث	
مصاب	٣٢ (٤٩.٢%)	٣٣ (٥٠.٨%)	٦٥ (١٠٠%)
غير مصاب	١٧٠ (٥٣.٣%)	١٤٩ (٤٦.٧%)	٣١٩ (١٠٠%)
المجموع	٢٠٣	١٨٢	٣٨٥

فكانت p-value=0.550>0.05

وبالتالي لا يوجد ارتباط بين الجنس والرجفان الأذيني .



٣. دراسة ارتباط الرجفان الأذيني مع القصور الكلوي المزمن:

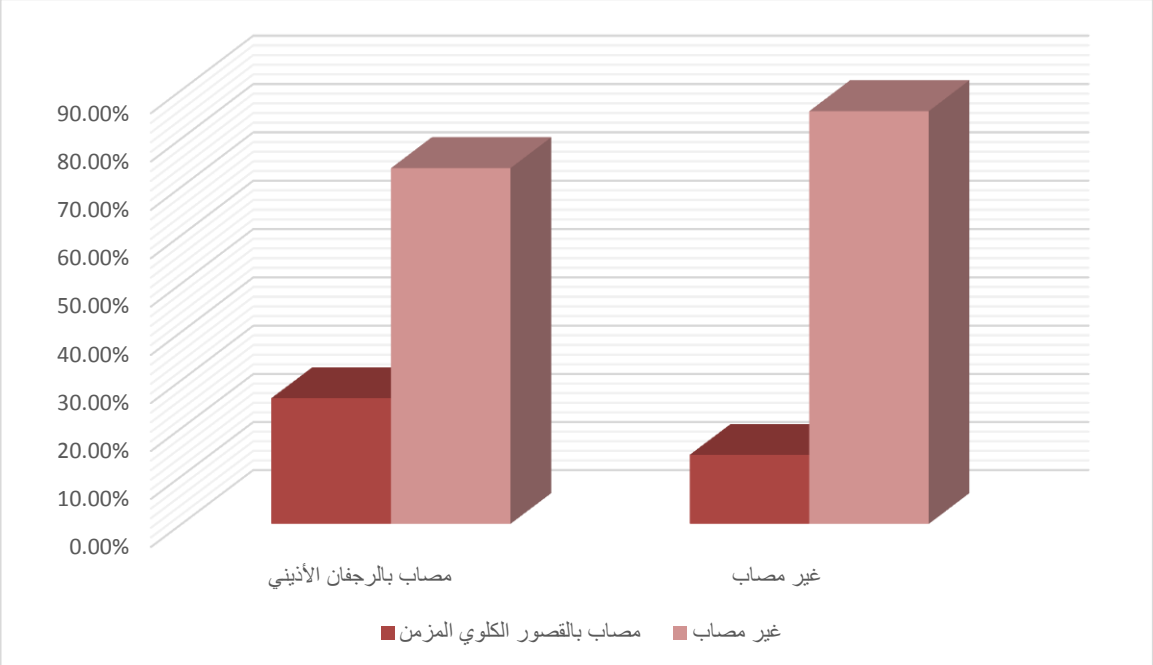
كانت نسبة الإصابة بالقصور الكلوي المزمن عند المرضى المصابين بالرجفان الأذيني (١٦.٢%) أكبر منها عند غير المصابين (١٤.٤%).

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Chi Square:

الرجفان الأذيني	القصور الكلوي المزمن		المجموع
	مصاب	غير مصاب	
مصاب	١٧ (٢٦.٢%)	٤٨ (٧٣.٨%)	٦٥ (١٠٠%)
غير مصاب	٤٦ (١٤.٤%)	٢٧٣ (٨٥.٦%)	٣١٩ (١٠٠%)
المجموع	٦٣	٣٢٢	٣٨٥

فكانت p-value=0.02<0.05

وبالتالي يوجد ارتباط إيجابي بين القصور الكلوي المزمن والرجفان الأذيني.



٤. دراسة ارتباط الرجفان الأذيني مع الضغط:

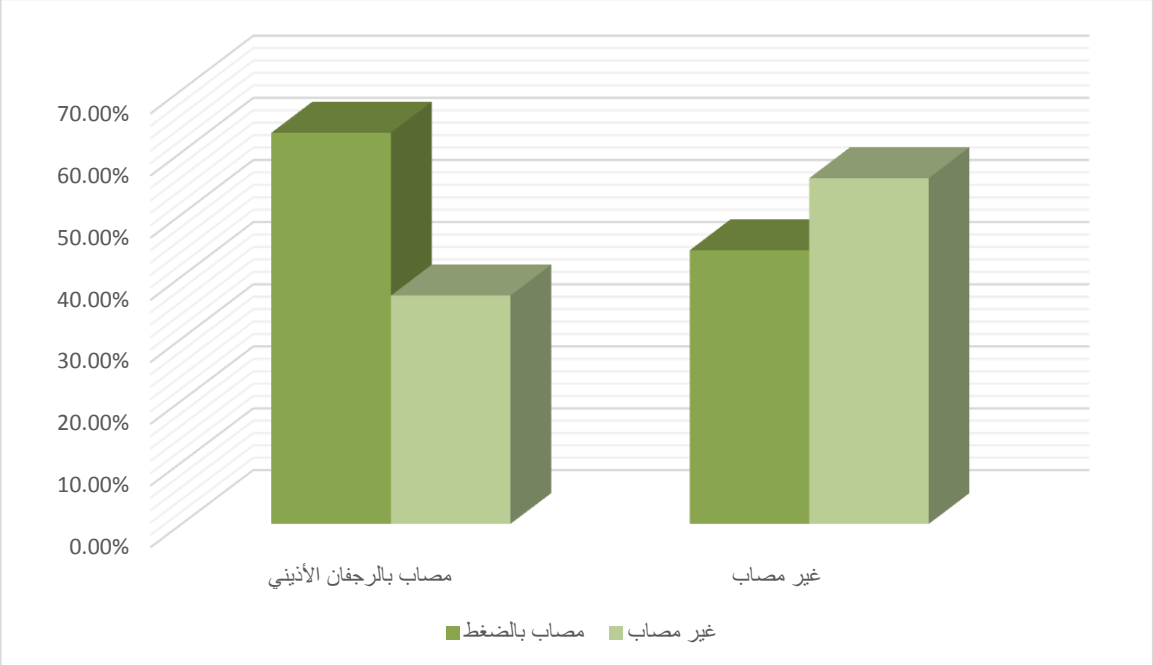
كانت نسبة الإصابة بمرض الضغط عند المصابين بالرجفان الأذيني (٦٣.١%) أكبر منها عند غير المصابين (٤٤.٢%).

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Chi Square:

الرجفان الأذيني	الضغط		المجموع
	مصاب	غير مصاب	
مصاب	٤١ (٦٣.١%)	٢٤ (٣٦.٩%)	٦٥ (١٠٠%)
غير مصاب	١٤١ (٤٤.٢%)	١٧٨ (٥٥.٨%)	٣٢٠ (١٠٠%)
المجموع	١٨٢	٢٠٣	٣٨٥

فكانت p-value=0.005<0.05

وبالتالي يوجد ارتباط إيجابي بين الضغط والرجفان الأذيني.



٥. دراسة ارتباط الرجفان الأذيني مع السكري:

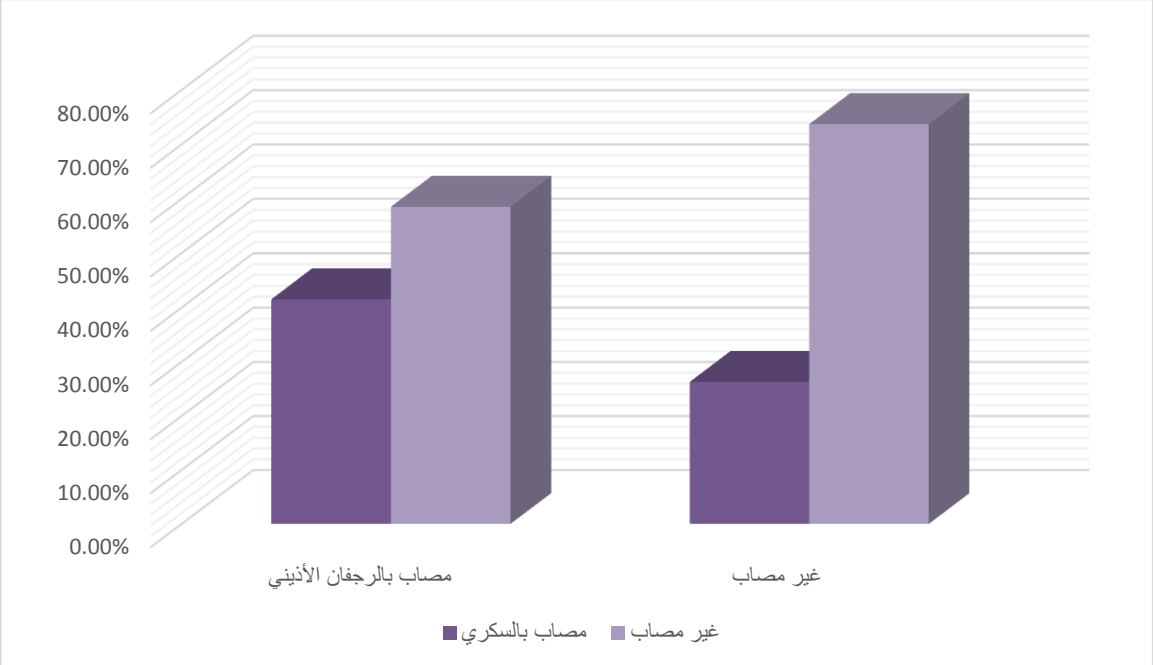
كانت نسبة الإصابة بمرض السكري عند المصابين بالرجفان الأذيني (٤١.٥%) أكبر منها عند غير المصابين (٢٦.٣%)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Chi Square:

الرجفان الأذيني	السكري		المجموع
	مصاب	غير مصاب	
مصاب	٢٧ (٤١.٥%)	٣٨ (٥٨.٥%)	٦٥ (١٠٠%)
غير مصاب	٨٤ (٢٦.٣%)	٢٣٥ (٧٣.٧%)	٣١٩ (١٠٠%)
المجموع	١١١	٢٧٣	٣٨٤

فكانت p-value=0.014<0.05

وبالتالي يوجد ارتباط إيجابي بين السكري والرجفان الأذيني.



٦. دراسة ارتباط الرجفان الأذيني مع احتشاء القلب:

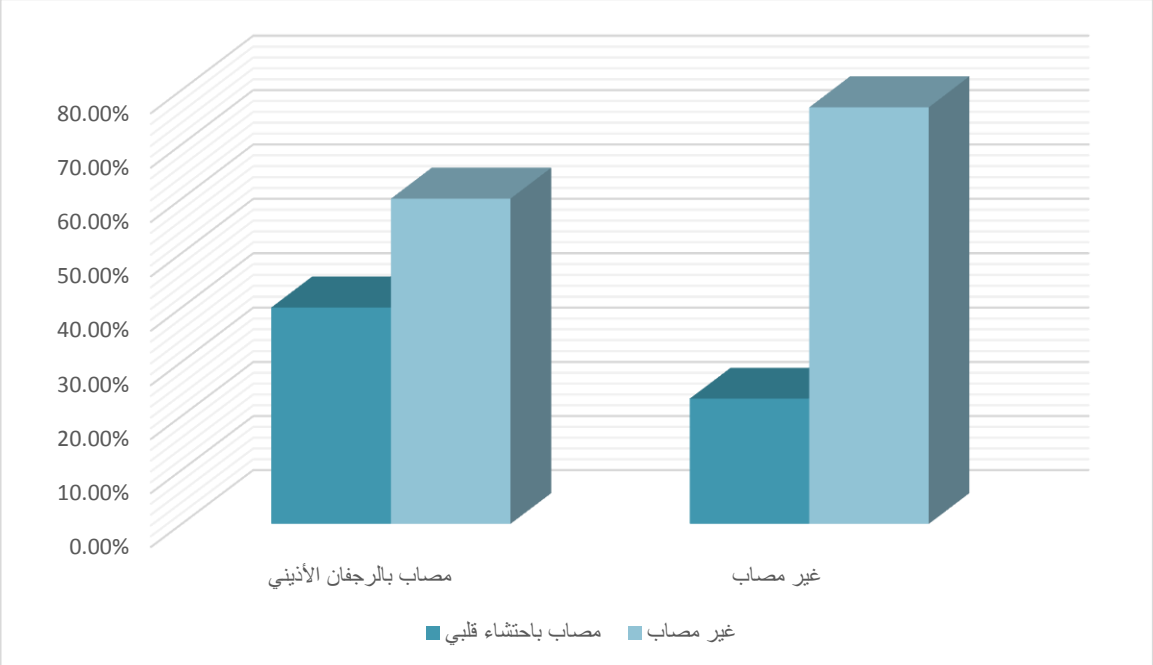
كانت نسبة الإصابة باحتشاء قلبي عند المصابين بالرجفان الأذيني (٤٠%) أكبر منها عند غير المصابين (٢٣.٢%).

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Chi Square:

الرجفان الأذيني	احتشاء القلب		المجموع
	مصاب	غير مصاب	
مصاب	٢٦ (٤٠%)	٣٩ (٦٠%)	٦٥ (١٠٠%)
غير مصاب	٧٤ (٢٣.٢%)	٢٤٦ (٧٦.٨%)	٣١٩ (١٠٠%)
المجموع	١٠٠	٢٨٥	٣٨٥

فكانت p-value=0.005<0.05

وبالتالي يوجد ارتباط إيجابي بين احتشاء القلب والرجفان الأذيني.



٧. دراسة ارتباط الرجفان الأذيني مع احتشاء الدماغ:

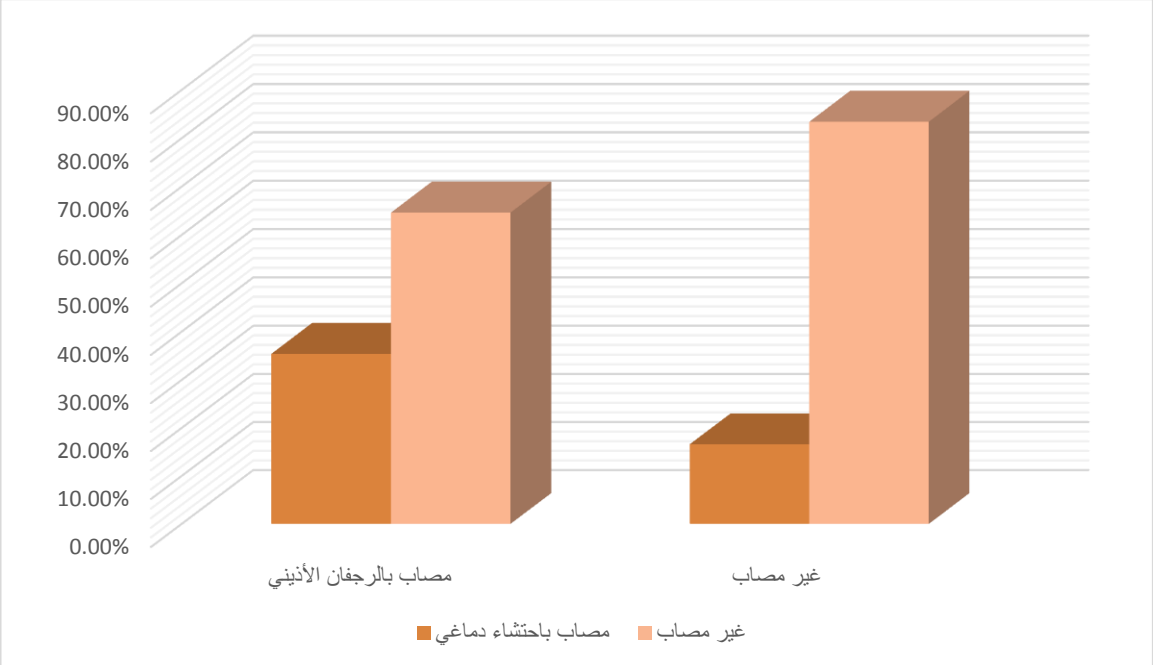
كانت نسبة الإصابة باحتشاء دماغي عند المصابين بالرجفان الأذيني (٣٥.٤%) أكبر منها عند غير المصابين (١٦.٦%).

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Chi Square:

الرجفان الأذيني	احتشاء الدماغ		المجموع
	مصاب	غير مصاب	
مصاب	٢٣ (٣٥.٤%)	٤٢ (٦٤.٦%)	٦٥ (١٠٠%)
غير مصاب	٥٣ (١٦.٦%)	٢٦٦ (٨٣.٤%)	٣١٩ (١٠٠%)
المجموع	٧٦	٣٠٨	٣٨٤

فكانت p-value=0.001<0.05

وبالتالي يوجد ارتباط إيجابي بين احتشاء الدماغ والرجفان الأذيني.



٨. دراسة ارتباط الرجفان الأذيني مع المدرات:

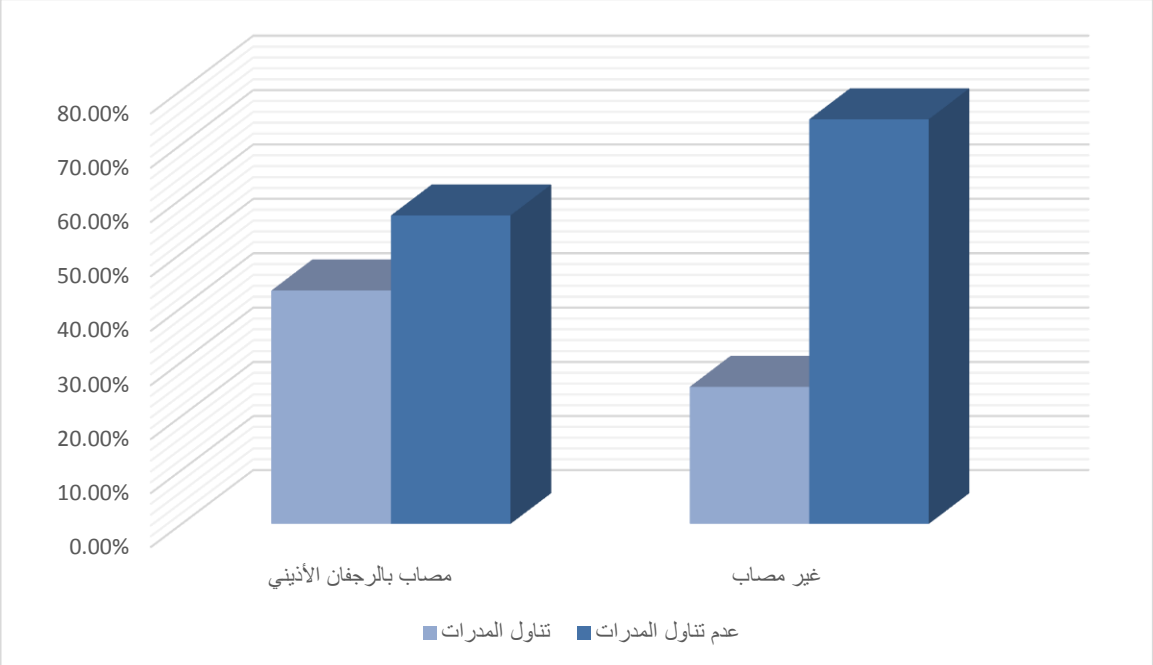
كانت نسبة استخدام المدرات عند المصابين بالرجفان الأذيني (٤٣.١%) أكبر منها عند غير المصابين (٢٥.٤%).

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Chi Square:

الرجفان الأذيني	استخدام المدرات		المجموع
	نعم	لا	
مصاب	٢٨ (٤٣.١%)	٣٧ (٥٦.٩%)	٦٥ (١٠٠%)
غير مصاب	٨١ (٢٥.٤%)	٢٣٨ (٧٤.٦%)	٣١٩ (١٠٠%)
المجموع	١٠٩	٢٧٦	٣٨٥

فكانت p-value=0.000<0.05

وبالتالي يوجد ارتباط إيجابي بين المدرات والرجفان الأذيني.



٩. دراسة ارتباط الرجفان الأذيني مع حمض البول:

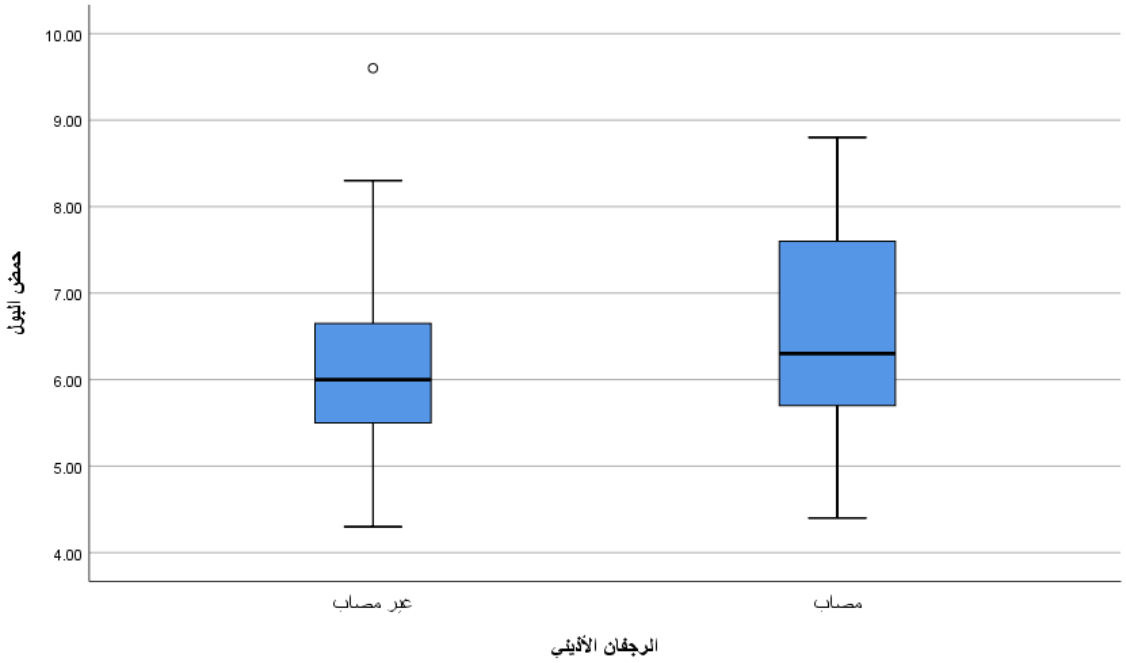
كان متوسط حمض البول عند مرضى الرجفان الأذيني (٦.٥٣٥) أكبر منه عند غير المصابين (٦.١٥١).

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار T-test:

	الرجفان الأذيني	N	Mean	Std. Deviation
حمض البول	مصاب	65	6.5354	1.11712
	غير مصاب	320	6.1511	.88772

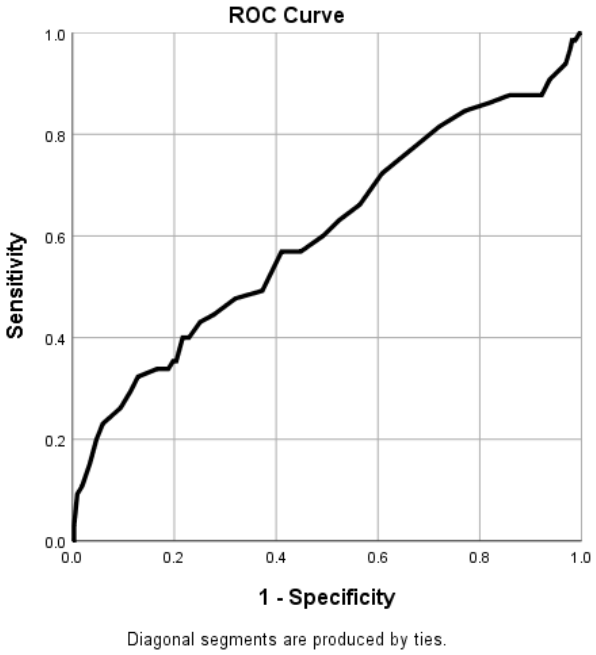
p-value=0.011<0.05

وبالتالي يوجد ارتباط إيجابي بين حمض البول والرجفان الأذيني.



دراسة حمض البول كمشعر إنذاري في التنبؤ عن الرجفان الأذيني:

عن طريق رسم منحني روك وحساب المساحة تحت المنحني وتحديد القيمة التنبؤية وحساب حساسية ونوعية الطريقة:



المساحة تحت المنحني Area under the curve :

AUC(with 95% CI) =0.604 (0.521 – 0.686) → poor test

p-value=0.042<0.05

وبالتالي مشعر حمض البول مشعر ضعيف في التنبؤ عن الرجفان الأذيني.

حساب القيمة الحدية:

Positive if Greater Than or Equal To[a]	Sensitivity	1 - Specificity
3.3000	1.000	1.000
4.3500	1.000	.997
4.5000	.985	.987
4.6500	.985	.981
4.7500	.969	.978
4.8500	.938	.969
4.9500	.908	.937
5.0500	.877	.922
5.1500	.877	.890
5.2500	.877	.859
5.3500	.862	.818
5.4500	.846	.771
5.5500	.815	.721
5.6500	.769	.665
5.7500	.723	.608
5.8500	.662	.564
5.9500	.631	.524
6.0500	.600	.492
6.1500	.569	.448
6.2500	**.569**	**.411**
6.3500	.492	.373
6.4500	.477	.320
6.5500	.446	.279
6.6500	.431	.251
6.7500	.400	.229
6.8500	.400	.216
6.9500	.354	.204
7.0500	.354	.197
7.1500	.338	.188
7.2500	.338	.166
7.3500	.323	.129
7.4500	.292	.113
7.5500	.262	.094
7.6500	.231	.060
7.7500	.200	.047

7.8500	.154	.034
7.9500	.108	.019
8.0500	.092	.009
8.2000	.062	.006
8.3500	.031	.003
8.6000	.015	.003
9.2000	.000	.003
10.6000	.000	.000

من الجدول نلاحظ:

عند قيمة ٦.٢٥ نحقق أعلى حساسية ونوعية معاً .

أي إذا كانت قيمة حمض البول أكبر أو تساوي ٦.٢٥ تكون حساسية ونوعية المشعر في التنبؤ عن الرجفان الأذيني:

الحساسية Sensitivity = ٥٦.٩%

النوعية Specificity = ٥٨.٩%

المناقشة :

- من خلال الدراسة المجراة ، تبين وجود علاقة مابين ارتفاع مستوى حمض البول في المصل وحوث الرجفان الأذيني ،حيث كانت p- value=0,011<0,05.
- وكانت مستويات حمض البول في المصل مرتفعة لدى مرضى الرجفان الأذيني نسبة للمرضى الغير مصابين به .
- حيث كان متوسط مستوى حمض البول في المصل لدى مرضى الرجفان الأذيني مساوياً٦,٥٣ملغ/دل ، مقابل ٦,١٥ملغ/دل لدى المرضى الغير مصابين بالرجفان الأذيني .
- لقد كانت نسبة انتشار الرجفان الأذيني في هذه الدراسة ١٦,٩، وهذه نسبة عالية نسبة للدراسات العالمية ، ربما لأن هذه الدراسة أجريت على مرضى الشعبة القلبية حصراً ، بينما الدراسات المجراة عالمياً كانت دراسات مسحية في المجتمع .
- لم نجد في هذه الدراسة اختلافاً في انتشار الرجفان الأذيني بين الذكور والإناث ،بينما كان هناك علاقة بين الرجفان الأذيني وكل من العمر ، ارتفاع التوتر الشرياني ،الداء السكري ، استخدام المدرات ، الحادث الوعائي الدماغي ،احتشاء العضلة القلبية ، والقصور الكلوي المزمن.

مقارنة مع باقي الدراسات:

وصف كامل العينة:

الدراسات الثلاثة التالية أجريت في الصين:

الدراسة الأولى :

Hyperuricemia is associated with atrial fibrillation prevalence in very elderly - a community based study in Chengdu, China.

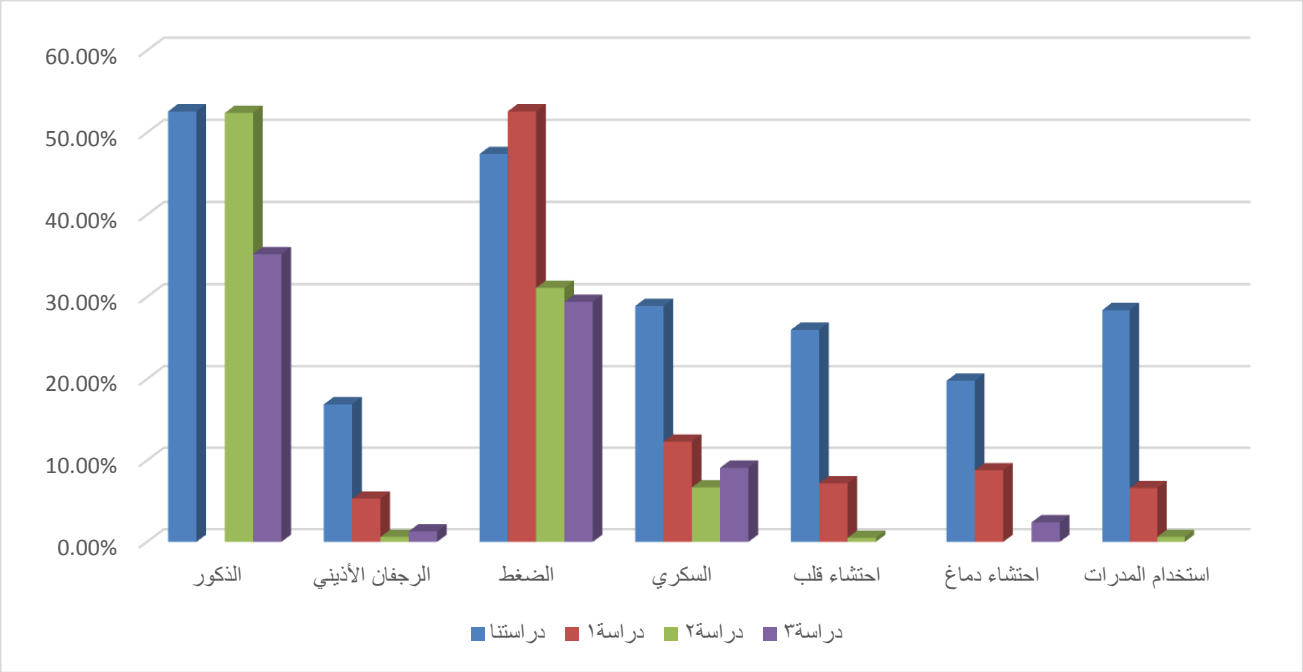
الدراسة الثانية :

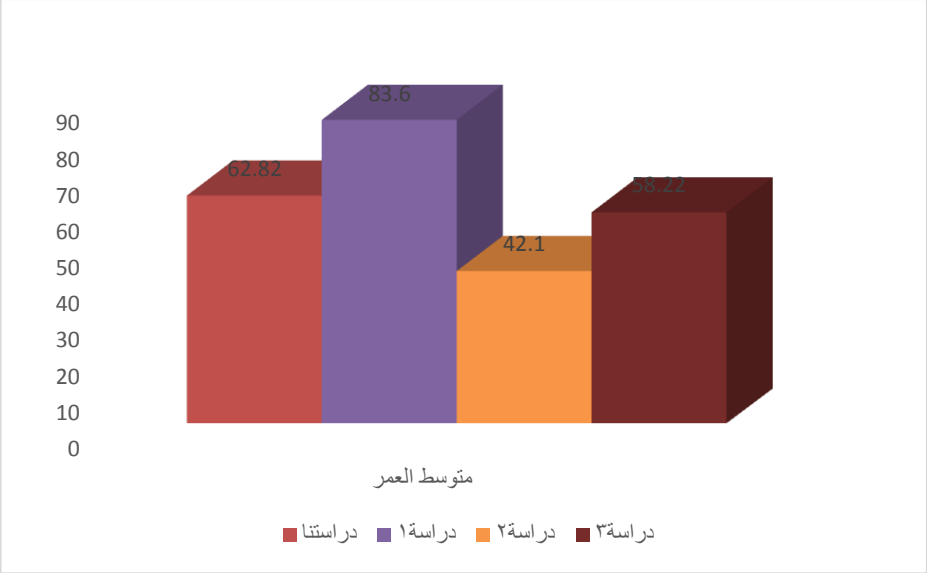
Association between serum uric acid and atrial fibrillation: a cross-sectional community-based study in China.

الدراسة الثالثة :

High prevalence of hyperuricaemia and its impact on non-valvular atrial fibrillation: the cross-sectional Guangzhou (China) Heart Study.

	دراستنا	دراسة١	دراسة٢	دراسة٣
عدد العينة	385	1038	8937	11488
العمر(سنة)	62.82±11.45	83.6±3.4	42.1±13.1	58.22±11.74
الذكور	52.6%	-	52.4%	35.2%
حمض البول (ملغ/دل)	6.22±0.94	5.88±1.42	5.0±1.5	6.17±1.65
الرجفان الأذيني	16.9%	5.3%	0.6%	1.3%
ضغط	47.4%	52.6%	31.1%	29.4%
سكري	28.9%	12.3%	6.7%	9.1%
احتشاء قلب	26%	7.2%	0.5%	-
احتشاء دماغ	19.8%	8.8%		2.4%
استخدام المدرات	28.4%	6.6%	0.6%	-




90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
62.82
83.6
42.1
58.22
متوسط العمر
دراستنا
دراسة١
دراسة٢
دراسة٣

دراسة ارتباط الرجفان الأذيني بالمتغيرات:

	دراستنا	دراسة١	دراسة٢	دراسة٣
العمر	P=0.087	P=0.552	**P<0.001**	-
الجنس	P=0.550	-	**P=0.04**	-
حمض البول	**P=0.011**	**P=0.005**	**P=0.01**	**P<0.001**
ضغط	**P=0.005**	P=0.566	**P=0.01**	-
سكري	**P=0.014**	P=0.453	**P<0.001**	-
احتشاء قلب	**P=0.005**	P=0.989	**P<0.001**	-
احتشاء دماغ	**P=0.001**	P=0.470	**P=0.03**	-
استخدام المدرات	**P=0.000**	P=0.574	-	-

- ❖ في دراستنا ظهر ارتباط بين الرجفان الأذيني وكل من حمض البول والضغط، والسكري ،واحتشاء القلب ،والحادث الدماغي الوعائي واستخدام المدرات.
- ❖ أما في الدراسة الأولى فلم يظهر أي ارتباط للرجفان الأذيني إلا مع حمض البول.
- ❖ وفي الدراسة الثانية ظهر ارتباط الرجفان الأذيني مع جميع المتغيرات .
- ❖ وفي الدراسة الثالثة درسوا ارتباط حمض البول مع بقية المتغيرات فكان هناك ارتباط بين حمض البول والرجفان الأذيني .
- ❖ كما قامت هذه الدراسة برسم منحني روك لحمض البول كمشعر للتنبؤ عن الرجفان الأذيني فكانت النتيجة كما يلي:

	دراستنا	دراسة٣	
		ذكور	إناث
AUC(with 95% CI)	0.604 (0.521 – 0.686)	0.58(0.51-0.62)	0.72(0.79-0.91)
p-value	0.042	0.02	<0.01

التوصيات :

- اجراء المزيد من الدراسات حول نسبة انتشار الرجفان الأذيني في المجتمع .
- اجراء المزيد من الدراسات حول علاقة الرجفان الأذيني بمستوى حمض البول في المصل .
- اجراء دراسات جديدة حول إمكانية الوقاية من تطور الرجفان الأذيني واختلاطاته من خلال ضبط مستوى حمض البول في المصل .
- دراسة مستوى حمض البول في المصل كمشعر انذاري لتطور الرجفان الأذيني والاختلاطات المرتبطة به .

الخلاصة :

- يرتبط ارتفاع مستوى حمض البول بزيادة تواتر حدوث الرجفان الأذيني ، ويزيد هذا الارتباط مع التقدم بالعمر ، ولذلك يجب دراسة الدور الذي تلعبه المستويات الطبيعية من حمض البول في المصل في الوقاية من حدوث الرجفان الأذيني واختلاطاته .

المراجع

[1] Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2011; 57:223

[2] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016; 37:2893.

[3] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update: areport from the American Heart Association *Circulation*. 2012;125:e2–e220.

[4] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e1–e76.

[5] Ahlehoff O, Gislason GH, Jorgensen CH, et al. Psoriasis and risk of atrial fibrillation andischaemic stroke: a Danish Nationwide Cohort Study. *Eur Heart J*.2012;33:2054–2064.

[6] Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. Physiol Rev 2011; 91:265.

[7] Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. Circulation 2001; 103:769.

[8] SCHERF D. Studies on auricular tachycardia caused by aconitine administration. Proc Soc Exp Biol Med 1947; 64:233..
[9] Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. Physiol Rev 2011; 91:265.
[10] Kalifa J, Jalife J, Zaitsev AV, et al. Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation. Circulation 2003; 108:668.
[11] Thijssen VL, Ausma J, Liu GS, et al. Structural changes of atrial myocardium during chronic atrial fibrillation. Cardiovasc Pathol 2000; 9:17.
[12] Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. Circulation 1995; 92:1954.
[13] Dzeshka MS, Lip GY, Snezhitskiy V, Shantsila E. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation: Mechanisms and Clinical Implications. J Am Coll Cardiol 2015; 66:943..
[14] Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. Circulation 1999; 100:87..
[15] Polyakova V, Miyagawa S, Szalay Z, et al. Atrial extracellular matrix remodelling in patients with atrial fibrillation. J Cell Mol Med 2008; 12:189.
[16] Corradi D, Callegari S, Maestri R, et al. Heme oxygenase-1 expression in the left atrial myocardium of patients with chronic atrial fibrillation related to mitral valve disease: its regional relationship with structural remodeling. Hum Pathol 2008; 39:1162.
[17] Nakajima H, Nakajima HO, Salcher O, et al. Atrial but not ventricular fibrosis in mice expressing a mutant transforming growth factor-beta(1) transgene in the heart. Circ Res 2000; 86:571.
[18] Harada M, Van Wagoner DR, Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. Circ J 2015; 79:495.

[19] Sovari AA. Cellular and Molecular Mechanisms of Arrhythmia by Oxidative Stress. Cardiol Res Pract 2016; 2016:9656078.
[20] Negi S, Sovari AA, Dudley SC Jr. Atrial fibrillation: the emerging role of inflammation and oxidative stress. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets 2010; 10:262.
[21] Carnes CA, Chung MK, Nakayama T, et al. Ascorbate attenuates atrial pacing-induced peroxynitrite formation and electrical remodeling and decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation. Circ Res 2001; 89:E32.
[22] Rodrigo R, Korantzopoulos P, Cereceda M, et al. A randomized controlled trial to prevent post-operative atrial fibrillation by antioxidant reinforcement. J Am Coll Cardiol 2013; 62:1457.
[23] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e1–e76.
[24] Wong CX, Ganesan AN, Selvanayagam JB. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions. *Eur Heart J*. 2016.
[25] Wynn GJ, Todd DM, Webber M, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. Europace 2014; 16:965.
[26] Krahn AD, Klein GJ, Kerr CR, et al. How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? The Canadian Registry of Atrial Fibrillation Investigators. Arch Intern Med 1996; 156:2221.
[27] European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task

Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010; 31:2369.

[28] Assiri A, Al-Majzoub O, Kanaan AO, et al. Mixed treatment comparison meta-analysis of aspirin, warfarin, and new anticoagulants for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Clin Ther*. 2013;35:967–984.e962.

[29] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e1–e76.

[30] Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182,678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort Study. *Eur Heart J*. 2012;33:1500–1510.

[31] Lip GY. Implications of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Am J Med*. 2011;124:111–114.

[32] Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367:625–635.

[33] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012;14:1385–1413.

[34] Lip GY, Frison L, Halperin JL, et al. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly, drugs/alcohol concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:173–180.

[35] Senoo K, Proietti M, Lane DA, et al. Evaluation of the HAS-BLED, ATRIA and ORBIT bleeding risk scores in atrial fibrillation patients on warfarin. *Am J Med*. 2016;129:600–607.
[36] Assiri A, Al-Majzoub O, Kanaan AO, et al. Mixed treatment comparison meta-analysis of aspirin, warfarin, and new anticoagulants for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Clin Ther*. 2013;35:967–984.e962.
[37] Blann AD, Skjoth F, Rasmussen LH, et al. Edoxaban versus placebo, aspirin, or aspirin plus clopidogrel for stroke prevention in atrial fibrillation: an indirect comparison analysis. *Thromb Haemost*. 2015;114:403–409.
[38] Assiri A, Al-Majzoub O, Kanaan AO, et al. Mixed treatment comparison meta-analysis of aspirin, warfarin, and new anticoagulants for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Clin Ther*. 2013;35:967–984.e962.
[39] Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, et al. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:857–864.
[40] Caldeira D, Barra M, Pinto FJ, et al. Intracranial hemorrhage risk with the new oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2015;262:516–522.
[41] Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*. 2015;373:511–520.
[42] Masoudi FA, Calkins H, Kavinsky CJ, et al. 2015 ACC/HRS/SCAI left atrial appendage occlusion device societal overview. *Heart Rhythm*. 2015;12:e122–e136.
[43] Garg A, Khunger M, Seicean S, et al. Incidence of thromboembolic complications within 30 days of electrical cardioversion performed within 48 hours of atrial fibrillation onset. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016 [April 6 [Epub].
[44] Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E, et al. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an

updated comprehensive review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013;36:122–133.
[45] Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and metaanalysis of the literature. *Eur Heart J*. 2015;36:1831–1838.
[46] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e1–e76.
[47] Allen LaPointe NM, Dai D, Thomas L, et al. Antiarrhythmic drug use in patients <65 years with atrial fibrillation and without structural heart disease. *Am J Cardiol*. 2015;115:316–322.
[48] Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. Arthritis Rheum 2011; 63:3136.
[49] Antón FM, García Puig J, Ramos T, et al. Sex differences in uric acid metabolism in adults: evidence for a lack of influence of estradiol-17 beta (E2) on the renal handling of urate. Metabolism 1986; 35:343.
[50] Döring A, Gieger C, Mehta D, et al. SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. Nat Genet 2008; 40:430.
[51] Griebsch A, Zöllner N. Effect of ribomononucleotides given orally on uric acid production in man. Adv Exp Med Biol 1974; 41:443.
[52] Matsuo H, Takada T, Ichida K, et al. Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: a function-based genetic analysis in a Japanese population. Sci Transl Med 2009; 1:5ra11.
[53] Ichida K, Matsuo H, Takada T, et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. Nat Commun 2012; 3:764.

[54] Mandal AK, Mount DB. The molecular physiology of uric acid homeostasis. Annu Rev Physiol 2015; 77:323.
[55] Huls M, Brown CD, Windass AS, et al. The breast cancer resistance protein transporter ABCG2 is expressed in the human kidney proximal tubule apical membrane. Kidney Int 2008; 73:220.
[56] Sorensen LB. The elimination of uric acid in man. Scand J Clin Lab Invest 1960; 12 (supplement 54):1.
[57] Roch-Ramel F, Diezi J. Renal transport of organic ions and uric acid. In: Diseases of the Kidney, 6th, Schrier RW, Gottschalk CE (Eds), Little, Brown, Boston 1996. p.231.
[58] Woodward OM, Köttgen A, Coresh J, et al. Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout. Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 106:10338.
[59] Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. Nature 2002; 417:447.
[60] Caulfield MJ, Munroe PB, O'Neill D, et al. SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans. PLoS Med 2008; 5:e197
[61] Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. Am J Med 1987; 82:421.

[62] Langford HG, Blaufox MD, Borhani NO, et al. Is thiazide-produced uric acid elevation harmful? Analysis of data from the Hypertension Detection and Follow-up Program. Arch Intern Med 1987; 147:645

[63] Matsuo H, Takada T, Nakayama A, et al. ABCG2 dysfunction increases the risk of renal overload hyperuricemia. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2014; 33:266.
[64] Takada T, Ichida K, Matsuo H, et al. ABCG2 dysfunction increases serum uric acid by decreased intestinal urate excretion. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2014; 33:275.

[65] Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. Arthritis Rheum 2011; 63:3136.

[66] Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin-Hu, Kinmen. J Rheumatol 2000; 27:1045.

[67] Wyngaarden JB, Kelley WN. Gout and Hyperuricemia, Grune and Stratton, New York 1976

[68] Antón FM, García Puig J, Ramos T, et al. Sex differences in uric acid metabolism in adults: evidence for a lack of influence of estradiol-17 beta (E2) on the renal handling of urate. Metabolism 1986; 35:343

[69] Antón FM, García Puig J, Ramos T, et al. Sex differences in uric acid metabolism in adults: evidence for a lack of influence of estradiol-17 beta (E2) on the renal handling of urate. Metabolism 1986; 35:343

[70] Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. Circulation 2003; 107:1991.

[71] Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. Circulation 2002; 105:2619.

[72] Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, *et al*. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation.

[73] Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2263–70.

[74] Yu, M. A., Sنnchez-Lozada, L. G., Johnson, R. J. & Kang, D. H. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens.* 28, 1234–1242(2010).

[75] Corry, D. B. *et al*. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular reninangiotensin system. *J Hypertens.* 26, 269–275 (2008)

[76] Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. Circulation 2003; 108:1912.

[77] Frei B. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: mechanisms of action. Am J Med 1994; 97:5S.

[78] Sies H. Oxidative stress: introductory remarks. In: Oxidative Stress, Sies H (Ed), Academic Press, Orlando 1985. p.1

[79] Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF Jr. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. N Engl J Med 1997; 337:408.

[80] Sawyer DB, Siwik DA, Xiao L, et al. Role of oxidative stress in myocardial hypertrophy and failure. J Mol Cell Cardiol 2002; 34:379.

[81] Korantzopoulos P, Galaris D, Papaioannides D, Siogas K. The possible role of oxidative stress in heart failure and the potential of antioxidant intervention. Med Sci Monit 2003; 9:RA120.

[82] Cheng W, Li B, Kajstura J, et al. Stretch-induced programmed myocyte cell death. J Clin Invest 1995; 96:2247.

[83] Lopez BL, Liu GL, Christopher TA, Ma XL. Peroxynitrite, the product of nitric oxide and superoxide, causes myocardial injury in the isolated perfused rat heart. Coron Artery Dis 1997; 8:149.

[84] Pinsky DJ, Cai B, Yang X, et al. The lethal effects of cytokine-induced nitric oxide on cardiac myocytes are blocked by nitric oxide synthase antagonism or transforming growth factor beta. J Clin Invest 1995; 95:677.

[85] Möbert J, Becker BF. Cyclooxygenase inhibition aggravates ischemia-reperfusion injury in the perfused

guinea pig heart: involvement of isoprostanes. J Am Coll Cardiol 1998; 31:1687.

[86] Vaage J, Antonelli M, Bufi M, et al. Exogenous reactive oxygen species deplete the isolated rat heart of antioxidants. Free Radic Biol Med 1997; 22:85.

[87] Zweier JL, Rayburn BK, Flaherty JT, Weisfeldt ML. Recombinant superoxide dismutase reduces oxygen free radical concentrations in reperfused myocardium. J Clin Invest 1987; 80:1728.

[88] Rajagopalan S, Politi PM, Sinha BK, Myers CE. Adriamycin-induced free radical formation in the perfused rat heart: implications for cardiotoxicity. Cancer Res 1988; 48:4766.