جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الامراض الباطنة

الشعبة القلبية

أهمية تحميل الأتورفاستاتين قبل إجراء التداخل على الشرايين الإكليلية عند المرضى المعالجين بالستاتينات لمدة طويلة

Importance of Atorvastatin loading in patient on chronic statin therapy undergoing percutaneos coronary Intervention

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في أمراض القلب والأوعية الدموية

إشراف الأستاذ الدكتور

مروان شامية

برئاسة الأستاذ الدكتور

حسام الدين شبلي

إعداد الدكتور

صالح حيش

مخطط البحث

القسم النظري :

- مقدمة نظرية
- الدوران الإكليلي
- التصلب العصيدي
- الستاتينات

-التأثيرات المتعددة للستاتينات

-الآثار الجانبية للستاتينات

-الأتورفاستاتين

- أذية العضلة القلبية أثناء إجراء التداخل الإكليلي
  - تعريفها
  - العوامل المؤثرة عليها
  - وسائل تشخيصها
  - آلياتها
- طرق الوقاية من أذ يةالعضلة القلبية أثناء إجراء التداخل الإكليلي

القسم العملي :

- هدف البحث
- طرق ومكان وزمان الدراسة
- استمارة البحث
- نتائج الدراسة
- مناقشة النتائج
- المقارنة مع الدراسات العالمية
- الخلاصة
- التوصيات

المراجع

الدراسة النظرية

مقدمة نظـــــريّة :

- يشكل الداء القـلبي الإكليلي Cardiac heart Disease (CHD) السـبب الأول للوفيـات عند البالغين حيث يعتبرالداء الإكليلي مسـؤولاً عن ثلث الوفيات عند الأشخاص بعمر فوق 35 سـنة(1).على الرغم مـن تناقص معـدل الحدوث Incidence ومعـدل المواتة Mortality في البلدان المتقدمة .

- ويعزى سبب هذا التناقص بالدرجة الأولى إلى زيادة الوعي حول أهمية الوقاية الأولية والثانوية من عـوامل الخطـورة القلبية وبالدرجة الثانية إلى تحسن التداخلات العلاجية (1).

- وعلى خلاف ذلك فقد سجل تزايـد ملحـوظ في كل من معدل الحدوث ومعدل المواتة الناجمين عن الداء القلبي الإكليلي (CHD)في البلدان النامية ، ويفسر ذلك بتردّي الأحوال الاقتصادية والاجتماعية وغياب التأمين الصحي(1).

- يحدث الداء القـلبي الإكليلي بشكل رئيسي في الأشخاص بعد سنّ الـ 40، إلا أنـّه قد يحدث لدى الرجال والنساء بأعمـار أقل من ذلك،ولحسن الحظ فإنّ حدوثه ليس شائعاً في المرضى قبل سنّ الـ 45(2) .ولكن حدوثه _على أيّ حال _ يحمل نسبة مراضة مهمة، اضطرابات نفسية ومشاكل مالية واجتماعيّة للمريض ولذويه عندما يحدث المرض في سنّ الشباب(2).

الدوران الإكليلي (The coronary circulation) :

ينشأ الشريان الإكليلي الأيسر الرئيسي والإكليلي الأيمن من الجيبين الإكليلين الأيسر والأيمن بعد الدسام الأبهري مباشرةً .

الشريان الإكليلي الأيسر الرئيسي *يتفرع إلى:*

- **الشريان الأمامي النازل(LAD)** :الذي يسيرفي الميزابة الأمامية بين البطينين .
- **الشريان المنعكس (CX) :**الذي يسيرخلف القلب في الميزابة الأذينية البطينية .

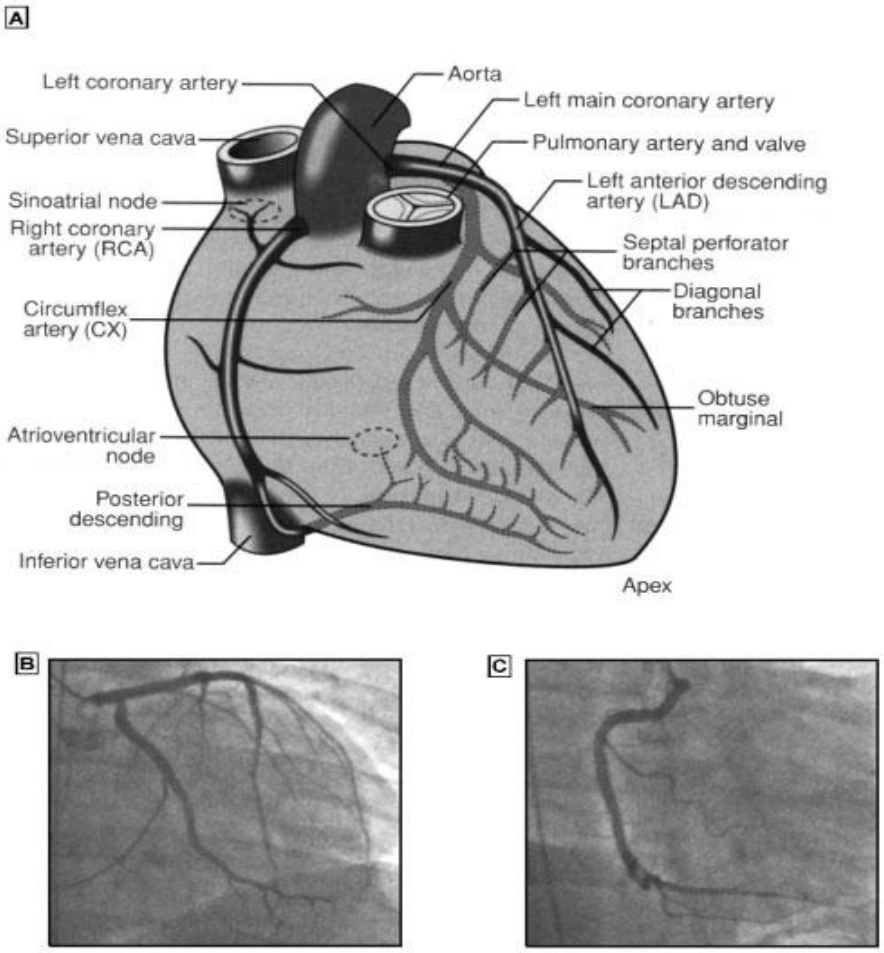
يعطي الـ LAD فروعاً مغذية للقسم الأمامي من الحجاب بين البطينين (الشرايين الثاقبة الحاجزية Septal Perforaforms) وللجدار الأمامي وقمة البطين الأيسر.

أما الشريان المنعكس (CX) فيعطي فروعاً هامشية تغذي الأجزاء الخلفية والوحشية والسفلية من البطين الأيسر.

الشريان الإكليلي الأيمن (RCA)

- يمرفي الثلم بين الأذين الأيمن والبطين الأيمن معطياً فروعاً مغذية للأذينة اليمنى والبطين الأيمن والوجه السفلي الخلفي للبطين الأيسر، ويعطي على الوجه الخلفي الشريان بين البطينات الخلفي.

- يغذي الشريان الإكليلي الأيمن العقدة الجيبية الأذينية (SA) في حوالي 60 % من الأفراد، والعقدة الأذينية البطينية (AV) في حوالي 90 % منهم. وبالتالي فإن انسداد الـRCA في قسمه الداني غالباًمايؤدي إلى بطء قلب جيبي،كما يمكن أن يسبب أيضاًحصارللتوصيل الكهربي للعقدة الأذينية البطينية ، ويؤدي الانسداد المفاجئ للشريان الإكليلي الأيمن RCA الناجم عن خثرة إكليلية إلى احتشاء في الجزء السفلي من البطين الأيسر،والبطين الأيمن في الغالب. أماالانسداد المفاجئ للشريان الأيسرالأمامي النازلLAD وللشريان المنعكس CX فسوف يسبب احتشاء في المناطق الموافقة من البطين الأيسر،ويكون انسدادالشريان الأيسرالرئيسي مميتاً في العادة.
- الجهازالوريدي يتبع بشكل رئيسي الشرايين الإكليلية، لكنه يصب في الجيب الإكليلي في الميزابة الأذينية البطينية الخلفية،ومن ثم في الأذينة اليمنى،وهناك جهازلمفاوي واسع يصب في الأوعية التي تتماشى مع الأوعية الإكليلية وتنتهي أخيراً في القناة الصدرية.



شرايين القلب الإكليلية

A:مخطط للمظهرالأمامي
B : تصويرموافق للأوعيةالإكليليةيبدي الشريان الإكليلي الأيسر
C:الشريان الإكليلي الأيمن

التصلب العصيدي (Atherosclerosis) :

- يتطور التصلب العصيدي عند الإنسان خلال فترة طويلة من الزمن (عدة عقود) ويمر خلال ذلك بفترات من الهدوء النسبي مع فترات من التطور السريع وبعد فترة طويلة من الزمن يصبح عرضيا إما بشكل مزمن كما يحدث في خناق الصدر الجهدي المستقر والعرج الوعائي المتقطع . أو بشكل حاد كما في إحتشاء العضلة القلبية والسكتة الدماغية أو الموت القلبي المفاجئ والذي من الممكن أن يكون العرض الأول له (4) .
- على الرغم من وجود عوامل جهازية تساهم في حدوث التصلب العصيدي إلا أنه يميل لإصابة أماكن معينة من الجسم مؤدياً لإحداث تظاهرات سريرية مختلفة تبعاً لأماكن الإصابة فعند إصابة الشرايين الإكليلية يؤدي إلى حدوث خناق الصدر أو إحتشاء العضلة القلبية وعندما يصيب الشرايين الدماغية يؤدي إلى نقص تروية دماغية عابر أو سكتة دماغية (4) .

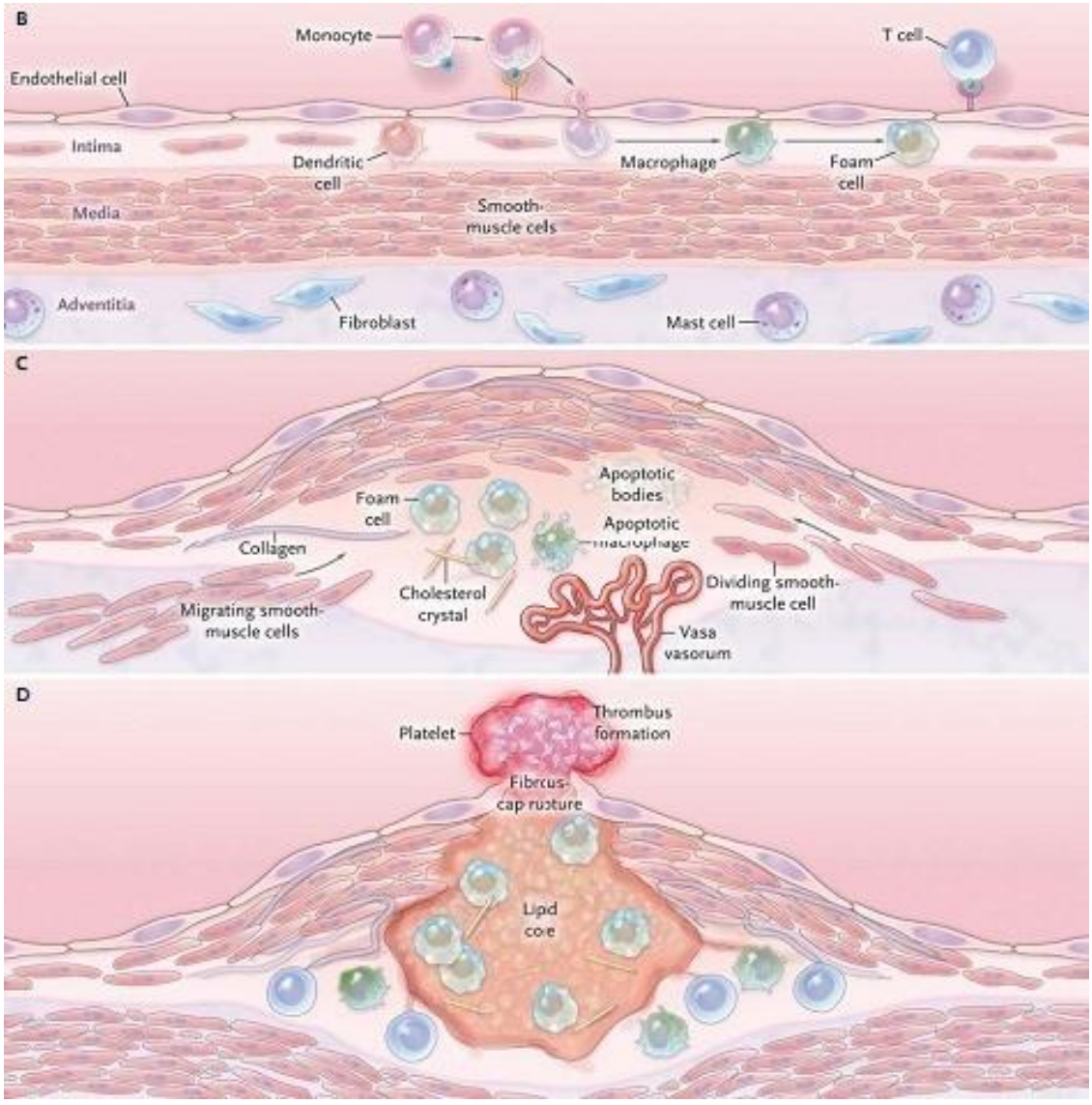
- حتى ضمن الشريان الواحد يميل التصلب العصيدي للحدوث بشكل قطعي مع الميل لإصابة أماكن معينة أكثر من غيرها فهناك أفضلية لإصابة أماكن التفرع الشرياني وأماكن اضطراب الجريان الدموي كما يحدث في القسم القريب من الشريان الأمامي النازل والقسم القريب من الشرايين الكلوية ومكان تفرع الشريان السباتي (4).
- من الممكن أن يسبب التصلب العصيدي أيضا إحداث إصابة بطانية غير سادة بشكل منتشر في الشرايين المصابة كما يمكن أن يؤدي إلى تطور أمهات دم على مستوى الشرايين المصابة (5) .

- يعتبرالتصلب العصيدي اضطرابا التهابيا مزمنا يصيب الجدارالشرياني و الذي يتطورعبرعقود كإستجابة للمؤثرات الحيوية الناجمة عن عوامل الخطورة (5).

- يبدأ التعصد كتغير نوعي في الخلايا البطانية السليمة عندما تكون عرضة للتأكسد والتغيرات الميكانيكية و المنبهات الكيمياحيوية (التدخين ،ارتفاع التوتر الشرياني ،اضطراب الشحوم) والعوامل الإلتهابية .وجميع هذه المؤثرات تعدل في نفوذية الخلايا البطانية وبالتالي تؤهب لدخول الخلايا الوحيدة من مجرى الدم إلى الطبقة تحت البطانية وكذلك دخول جزيئات الكولسترول الحاملة لـ(LDL) والتي تساهم في تشكيل اللويحة العصيدية . إن العملية الإلتهابية والعوامل التابعة لها تحرض على تكاثر الخلايا البطانية والخلايا العضلية الملساء وانتاج جزيئات النسيج خارج الخلوي وتشكيل القبعة الليفية فوق اللويحة العصيدية المتشكلة(6).

- تتوضع الخيوط الدهنية المكونة من الشحميات والبروتينات الشحمانية في الطبقة الباطنة للوعاء بينما تكون الطبقة الساترة لها سليمة ويشكل ذلك المرحلة المبكرة من التصلب العصيدي.

- في المراحل المتقدمة قد يحدث ترسب لليفين والصفيحات وتنخرفي النسيج مع تنمي أوعية جديدة.
- تتألف الصفيحات التصلبية المختلطة من الكولسترول والتكلس والنزف داخل الصفيحة التصلبية . وقد يتقرح السطح البطاني ويتخثرويسد الوعاء.



عوامل الخطورة لتطور الداء العصيدي :

التدخين :

- يشكل التدخين عامل الخطورة الأشيع لدى الشباب لتطور الداء العصيدي وهو أكثر العوامل قابلية للتعديل، وقد لوحظ أن 65-92% من الشباب الذين تطورلديهم إحتشاء هم مدخنون (7).
- تزداد خطورة إحتشاء العضلة القلبية في حال التدخين(أكثر من 20 سيجارة باليوم) 6 أضعاف لدى النساء و 3 أضعاف لدى الرجال عنه في حال عدم التدخين.
- هناك مايدعى بالتدخين السلبي (second hand smoking) والذي يؤدي إلى زيادة الإمراضية والمواتة بنسبة 20 % كما أثبتت ذلك الدراسات الوبائية (7).
- من جهة أخرى فإن خطورة تكرر الإحتشاء لدى المرضى الذين حدث لديهم احتشاء تنخفض بقدار 50% بعد سنة من الإقلاع عن التدخين ، وتتلاشى هذه الخطورة تماماً بعد سنتين (8) .
- بالإضافة إلى تأثيرات التدخين غير المرغوب بها على الضغط الشرياني، زيادة المقوية الودية ونقص تزويد العضلة القلبية بالأوكسجين فإن التدخين يؤثر على الخثار العصيدي Atherothrombosis بعدة آليات تؤدي إلى تسارع ترقي التصلب العصيدي (8).
- إن التدخين لفترة طويلة يزيد من أكسدة جزيئات الـ LDLكولسترول ، ويسيء إلى توسع الشرايين الإكليلية المعتمد على وظيفة البطانة Endothelium-dependent coronary artery vasodilatation.وهذا الأخير عائد إلى اضطراب الاصطناع الحيوي للـ NOبسبب سوء الوظيفة البطانية التالية للتعرض المزمن للتدخين(9).
- للتدخين تأثيرات على الإستتباب الدموي وتأثيرات التهابية حيث يزيد المستويات المصلية لكل من: الـCRP ،جزيئات التصاق الخلالية المنحلة soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) ،الفيبرونوجين ، والهوموسيستين .كما يزيد الارتصاص aggregation العفوي للصفيحات ، التصاق الوحيدات بالخلايا البطانية ونتيجة لذلك يضطرب إنتاج العوامل الحالة لليفين ، ومضادات التخثر المفرزة من البطانة مثل مفعلات البلاسمينوجين ذات النمط النسيجي ومثبطات عامل السبيل النسيجيtissue pathway factor inhibitor (9).

- مقارنة بغيرالمدخنين يملك المدخنون تأهباً أكثر للتشنج الإكليلي و نقصاً في عتبة اللانظميات البطينية(10).
- إن للتدخين علاقة مباشرة بكل من السكتات الدماغية الإقفارية ischemic stroke ، الموت المفاجئ ، تشكل أمهات الدم الأبهرية ، الداء الوعائي المحيطي العرضي. وهناك دلائل حديثة تشير_ وبشكل وثيق_ إلى ارتباط قوي بين التدخين والسكتات الدماغية النزفية والنزف تحت العنكبوتية(11).

ارتفاع الضغط الشرياني Hypertension:

- يعتبر ارتفاع الضغط الشرياني القاتل الصامت من عوامل الخطورة القلبية وحدوثه بازدياد مضطرد . وعلى الرغم من أن 68% من مرضى ارتفاع الضغط يعرفون مرضهم ، فإن 58% منهم فقط يتلقون علاجاً لمرضهم ، و 31% منهم يكون ضغطهم الشرياني مضبوطاً.وعلى العكس من اضطراب شحميات الدم فإن معدل حدوث ارتفاع الضغط الشرياني بازدياد ومعدل ضبطه العلاجي ضعيف مما يستدعي إنشاء بروتوكولات وبرامج وقائية هادفة.وقد قدر عدد مرضى ارتفاع الضغط عام 2000 بـ972 مليوناً(منهم 333مليوناً في الدول الصناعية المتقدمة ، و 639 مليوناً في البلدان النامية) وسيتجاوز عدد هم عام 2025 الـ 1.5 ملياراً .مما يطرح الأهمية القصوى لإعداد برامج التوعية والتثقيف(12.13).
- من تعقيدات ارتفاع الضغط الشرياني كعامل خطورة قلبي وعائي هو تبدل التعاريف المتبعة وفهم أن ارتفاع الضغط الشرياني الانقباضي وضغط النبض أكثر خطورة من ارتفاع الضغط الشرياني الانبساطي وهو بعكس ما تم تعلمه خلال العقود الماضية (14).
- إن ارتفاع الضغط الشرياني الانقباضي المعزول يملك -على الأقل- أهمية أكبر من ارتفاع الضغط الشرياني الانبساطي كعامل خطورة للحوادث القلبية الوعائية والسكتات الدماغية.وإن علاجه قد تم دعمه وخاصة في المسنين. لذلك يبدو ارتفاع الضغط الشرياني الانقباضي المعزول كحالة مرضية مستقلة ،تعكس نقصاً في مرونة الشرايين وليس بالضرورة أن يترافق بزيادة المقاومة المحيطية ، أوارتفاع الضغط الشرياني الوسطي(15،16).

القصة العائلية:

- تعد القصة العائلية عامل خطورة مستقل لتطور الداء القلبي الإكليلي وغالباً ما يملك الشباب الذين لديهم داء قلبي إكليلي قصة عائلية إيجابية للداء العصيدي المبكر.وإن ذراري المرضى الذين لديهم داء قلبي إكليلي مبكر أكثر عرضة لظهور عوامل خطورة قلبية أخرى مثل زيادة الوزن،ارتفاع المستويات المصلية لكل من الكولسترول ،السكر كما أنهم أكثر عرضة لأمراض الأوعية كسوء وظيفة البطانة و إصابات الشرايين السباتية .

اضطرابات شحميات الدم:

- يعتبر فرط كولسترول الدم شائعاً في المرضى الشباب ،ولكن حدوثه مماثل لما هو عليه في المرضى الأكبر سناً، وعند المقارنة بين الفئتين العمريتين من المرضى فإن فئة الشـــباب تميل لأن يكون لديها مســـــتويات منخفضة من الـHDLكولسترول(17).

- بشكل عام فإن كل ارتفاع 1 مغ/ دل في تركيز الـHDLكولسترول يقابله انخفاضاً في الخطورة القلبية الوعائية بمعدل 2-3%. وفي الحقيقة يميل المرضى الذين لديهم آفات إكليلية مثبتة بالتصـــــوير لأن يكون لديهم نقصاً في الـ HDLكولسترول أكثر من الارتفاع في الـ LDLكولسترول بحسب التعاريف المتبعة حالياً،وبحسب هذا المفـــهوم فإن جزيئات الـ HDLكولسترول تقوم بنقل الكولسترول من جدر الشرايين ، وتزيد من تقويض الكولسترول في المحيط .كما يمكن للـ HDLكولسترول أن يحمل إنظيمات مضادة للأكسدة تعمل على إنقاص أكسدة الفوسفوليبيدات في الآفات العصيديّة والتي تحرّض عملية التعصُّد atherogenesis.

- أظهرت إحدى الدراسات أن ارتفاع الشحوم الثلاثية في الدم هو الأكثر شيوعاً لدى مرضى الاحتشاء من فئة الشباب(17).
- على العكس من الدلائل التي تشير بقوّة إلى تورُّط الكولسترول في عمليّة التعـــصُّد atherogenesis فإن دور الشحوم الثلاثية Triglycerides موضع خلاف ، فقد أضيفَت العديد من الفرضيـات إلى هذا الارتباك منها أولاً أن مستوى الشحوم الثلاثية يختلف بشكل معاكس لمستوى

الـHDL كولسترول وبالتالي فإن إثبات دوره في العملية العصيدية و المراضة القلبية بشكل مستقل عن الـ HDLكولسترول هو أمرٌ محير، وثانياً أنّ مستوى الشحوم الثلاثية في الدم يعتمد بشكل حسّاس على الوجبات الطعامية ، وإنّ سحب عينة صيامية لعيارمستوى الشحوم الثلاثية يجنّب الوقوع في اختلافات القياس بعد الوجبات (18).

- على أيّة حال ، فإن أغلب الناس يكونوا في مرحلة ما بعد الطعام postprandial state معظم اليوم، لذلك فإن تعرّض جدر الشرايين إلى جزيئات الليبوبروتين الغنية بالشحوم الثلاثية مثل الـVLDL قد يشكل عاملاً محرّضاً للتصلب العصيدي atherosclerosis والذي غالباً ما يخفى علينا حين نجري عيار الشحوم الثلاثية في حالة الصيام(18).

الداء السكري و المقاومة للأنسولين:

- يصنّف الداء السكري والمقاومة على الأنسولين من بين عوامل الخطورة الكبرى للداء القلبي الوعائي ، وإنَّ وجود الداء السكري يعطي خطورة للعمر بمايعادل 15 سنة أكبر من أقرانه ، كما أنّ تأثيره أشد وأكبر من التدخين. يملك المرضى السكريون خطورةً قلبية وعائية 2-8 أضعاف أقرانـــهم من العرق نفسه، كما أنّ 75% من وفيّات المرضى السكريين تنجم من الداء الإكليلي (19،20).
- تعرّض المقاومة للأنسولين لوحدها لزيادة خطورة تطوّر قصور القلب الاحتقاني ، وربّما يشرح ذلك سبب ترافق البدانة مع هذه الاختلاط الوعائي، وأبعد من ذلك فإن الخطورة القلبية الوعائية تبدأ بالإزدياد قبل ظهور الداء السكري سريرياً بفترة طويلة كما تبيّن من أحد الدراسات(20).
- يترافق الداء السكري بإصابة الأوعية الدقيقة microvascular disease بينما تحرّض المقاومة للإنسولين التصلب العصيدي حتى قبل ظهور الداء السكري الصريح(20).

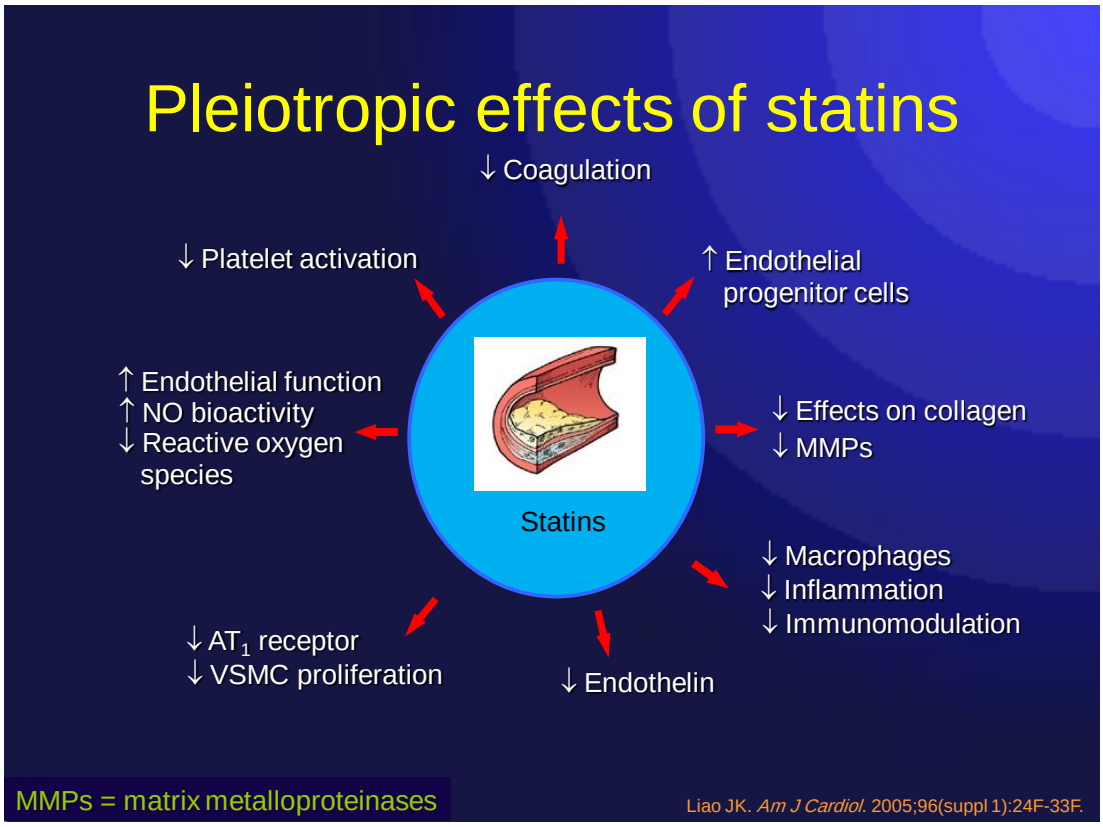
الهوموسيستئين Homocystiene :

- أظهرت الدراسات المستقبلية والدراسات المقطعية prospective and cross- sectional studies ارتباطاً وثيقاً بين فرط هوموسيستئين الدم والإصابة الباكرة بالتصلب العصيدي ،وغالباً ماترتبط الزيادة في تركيزه بنقـص الوارد من الفولات folate والفيتـــامين B12،إلا أنّ تعويـــــض هذين العنصـــرين لم يظهرأي فائدة (22).

الستاتينات Statins:

Hydroxy – methylglutaryl – coa reductase HMG-COA REDUCTAS inhibitors

التأثيرات المتعددة للستا تينا ت



1- التأثيرات المضادة للالتهاب:

- تساهم العملية الإلتهابية بشكل كبيرفي تطورالتصلب العصيدي و تشكل العصائد في الشرايين الاكليلية. حيث تم اكتشاف علاقة مباشرة بين زيادة مستوى العوامل الالتهابية المختلفة في الدوران مثل – IL6 CRP وبين شدة التصلب العصيدي . كما أن زيادة هذه العوامل تسيىء إلى إنذار مرضى الداء الإكليلي (23).
- تقوم الستاتينات بخفض مستويات CRP وهو أحد العوامل الإلتهابية الأكثر أهمية للإصابة بالحوادث الإكليلية وهذا التأثير للستاتينات مستقل عن تأثيرها الخافض للشحوم (24).
- بالإضافة إلى ذلك تقوم الستاتينات بتثنيط إفراز بعض السيتوكينات مثل (IL1, IL8 ,TNF)

2- التأثيرات المضادة للأكسدة :

- إن الجذور الأوكسجينية الحرة تساهم بشكل مباشر في انقاص NOوتزيد من سوء وظيفة البطانة الوعائية وإن LDLالمؤكسد يساهم في تشكيل الخلايا الرغوية وذلك بزيادة تجمع الكولسترول في الخلايا البالعة .
- تقوم الستاتينات بإنقاص الجذورالحرة الناتجة عن أكسدة الشحوم في البلازما وتزيد العوامل المضادة للأكسدة.

3- التأثيرات على وظيفة البطانة الوعائية : (27،28،29)

- إن إضطراب وظيفة البطانة الوعائية ينجم عن اختلال التوازن بين آليتن مسؤولتين عن توسيع الأوعية الدموية وتقلصها ، إن العامل المسؤول عن توسيع الأوعية مشتق من البطانة الوعائية وهونتريك أوكسيد NOأماالعامل المسؤول عن تقبيض الأوعية هو **اندوثيلين -1 (INDOTEILIN -1) .**

تأثيرالستاتينات علىnitric oxid NO (27،28)

- يلعبNO دورالوقاية من الإصابة بأمراض القلب الاكليلية وذلك بتأثيره الموسع للأوعية وبتأثيره المعدل لعملية الالتهابية والمثبط لتفعيل الصفحات والكريات البيض.
- بالإضافة إلى ذلك ينقص NO افراز البطانة لجزيئات الالتصاق وينقص من إفرازالعوامل الالتهابية مثل IL6-IL8.
- تم ملاحظة زيادة أفراز NO من البطانة الوعائية بعد ادخال الستاتينات وذلك في العديد من التجارب المختلفة . ويمكن توضيح ذلك بأن الستاتينات تقوم بتثبيط بروتينG والذي يقود إلى انقاص تحطم mRNAالمسؤول عن اصطناعNOفي الخلايا البطانية وبالتالي زيادة إنتاجNO.

تأثيرات الستاتينات على Endothelin (29)

- يتم اصطناع الإندوثيلين في الخلايا البطانية وله تأثيرمعاكس لـ NOحيث يحرض تقبيض الأوعية الدموية وتكاثرخلايا الأوعية وتنشيط الصفيحات وكما أن زيادة الإندوثيلين تعزز التصلب العصيدي .
- إن ادخال الستاتينات يقلل من افراز RNA الرسول المشفرلسليفة طليعةET-1 .

4– التأثيرات المضادة للخثار:

- تم التأكيد بشكل متكررأن الستاتينات تنقص مستوى عامل التروم بين المنشط والذي يبدأ شلال التخثربتفعيل العوامل (1X-X)وهذا التأثيرللستاتينات تم اثباته في الدراسات التجريبية .
- اعتماداًعلى الدراسات تم تحديد تأثيرالستاتينات على جزئ البروترومبين والفيبرينوجينA, معقد ثرومبين ومضادثرومبينIII كما تنقص الستاتينات تشكيل الثرومبين بشكل نوعي .
- ليس للستاتينات تأثير فقط على الخثارو لكن على حل الخثارأيضاًحيث أكدت تجارب سريريةأن ادخال الستاتينات يزيد من مستوى وفعالية واصطناع منشط البلاسمينوجين النسيجي (TPA)وبنفس الوقت ينقص مستوى وفعالية واصطناع مثبط البلاسمينوجين PA للكولسترول والشحوم الثلاثية.

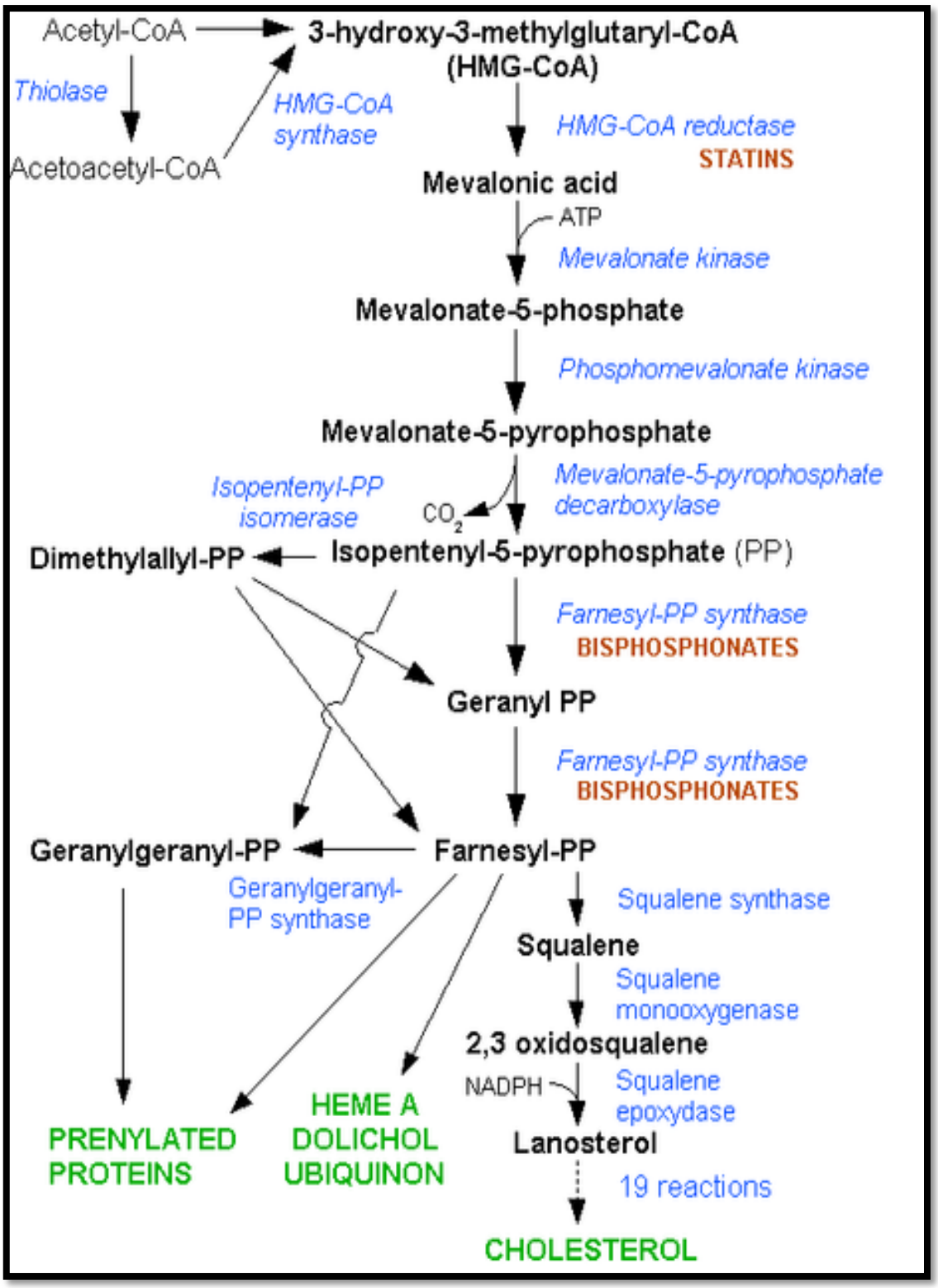
5-التأثير الخافض للكولسترول والشحوم الثلاثية:يتم ذلك من خلال:(30)

1-***<u>التثبيط التنافسي لإنزيم (HMG-COAREDUCTASE)</u>*** :

- الستاتينات تشابه إنزيم (HMG-COA REDUCTASE) على المستوى الجزيئي بحيث يأخذ مكانه في سلسلة اصطناع الكولسترول وبالتالي تنقص من انتاج (mevalonat) وهو الخطوة الثانية في شلال اصطناع الكولسترول .
- تحصر الستاتينات طريق اصطناع الكولسترول في الكبد وهذا التأثير هام جدا لأن معظم الكولسترول في الدوران الجهازي يأتي من الاصطناع الداخلي في الكبد أكثر من الكولسترول ذو المصدر الخارجي .

2-***<u>زيادة قبط(LDL) :</u>***

- تتحسس الخلايا الكبدية لنقص مستويات الكولسترول الكبدي وتحاول التعويض بزيادة اصطناع مستقبلات (LDL) لسحب كمية من الكولسترول من الدوران المحيطي .


Acetyl-CoA
3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA
(HMG-CoA)
Thiolase
HMG-CoA
synthase
Acetoacetyl-CoA
HMG-CoA reductase
STATINS
Mevalonic acid
ATP
Mevalonate kinase
Mevalonate-5-phosphate
Phosphomevalonate kinase
Mevalonate-5-pyrophosphate
Isopentenyl-PP
isomerase
CO2
Mevalonate-5-pyrophosphate
decarboxylase
Dimethylallyl-PP
Isopentenyl-5-pyrophosphate (PP)
Farnesyl-PP synthase
BISPHOSPHONATES
Geranyl PP
Farnesyl-PP synthase
BISPHOSPHONATES
Geranylgeranyl-PP
Farnesyl-PP
Geranylgeranyl-
PP synthase
Squalene synthase
Squalene
Squalene
monooxygenase
2,3 oxidosqualene
NADPH
Squalene
epoxydase
Lanosterol
19 reactions
CHOLESTEROL
PRENYLATED
PROTEINS
HEME A
DOLICHOL
UBIQUINON

التأثير على ال LDL

- تعتبر الستاتينات الأدوية الأكثر فعالية في تخفيض الكولسترول منخفض الكثافة LDL وذلك بنسبة تتراوح بين 30-60%(31).
- يعتبر الاتورفاستاتين والروزفاستاتين أكثر فعالية من بقية الستاتينات بتأثيرهما الخافض لل LDL، بينما يعتبر الفلوفاستاتيتن هو الأقل فعالية ولكن من ناحية أخرى يعتبر الأخير الأقل احداثاً للتداخلات الدوائية والسمية العضلية (32,33) .
- تجدر الاشارة الى وجود تأثير تآزري خافض للكولسترول عندما تستخد م الستاتينات بالمشاركة مع مستخلبات الحموض الصفراوية أ و مثبطات امتصاص الكوليسترول.

التأثير على HDL

- يبدو أن السيمفاستاتين بجرعة (40-80ملغ/يوم) اكثر فعالية من الأتورفاستاتين بجرعة (20-40ملغ/يوم)في زيادة المستوى المصلي ل HDL(32).
- يعتبر الروزوفاستاتين الاكثر فعالية(33).

التأثير على الشحوم الثلاثية

- يعتبر الاتورفاستاتين و الروزوفاستاتين أكثر فعالية من الستاتينات الاخرى بانقاص الشحوم الثلاثية وذلك بنسبة (14-33%) وهو تأثير معتمد على الجرعة كما أظهرت ذلك عدة دراسات(31,32,33).

الآثار الجانبية للستاتينات :

- الستاتينات عادة جيدة التحمل ،ولكن من أهم الآثار الجانبية التي قد تسببها هي الأذية الكبدية و أذية العضلات الهيكلية .
- ومن الواضح أن الستاتينات المحبة للدسم Lipophilic (simvastati, lovastatin atorvastatin,fluvastatin) أكثر إحداثاً للأذية من الستاتينات المحبة للماء (pravastatin and rosuvastatin).

الأذية العضلية :

- إن الممارسة السريرية تقترح أن الآثار الجانبية العضلية شائعة نوعاً ما الأمر الذي يتطلب أحياناً إيقاف الدواء.
- تتراوح الأذية العضلية من حدوث الآلام العضلية myalgias(2-11%) إلى التهاب العضلات myositis (0,5%) إلى الانحلال العضلي rhabdomyolysis (<0,1%) الذي قد يترافق مع القصور الكلوي الحاد (بسبب البيلة الميوغلوبينية myoglobinuria).

- المريض يمكن أن يعاني من الآلام العضلية دون أن ترتفع الخمائر العضلية في المصل(الكرياتين كينازCK creatine kinase).
- الأعراض العضلية عادة تبدأ خلال أسابيع لأشهر بعد البدء بالعلاج .
- عند وجود الأعراض السريرية فإن ارتفاع مستوى الكرياتين كيناز creatine kinas بسبب تناول الستاتينات أكثر من عشرة أضعاف الحد السوي هو استطباب لايقافه .
- الآلام العضلية ،الضعف العضلي ،ارتفاع الخمائر العضلية CK تبدأ بالزوال عادة خلال أيام لأسابيع بعد ايقاف الدواء .
- من الواضح أن البرافاستاتينPravastatin والفلوفاستاتين fluvastatin أقل احداثاً للأذية
- العضلية . لذا عند حدوث الأعراض العضلية فإنه يتوجب ايقافه و بعد زوال الأعراض فإن إعادة تجربة الستاتينات باستخدام البرافاستاتينPravastatin أوالفلوفاستاتين fluvastatin قد يكون مناسباً مع المراقبة الحذرة لعودة ظهور الأعراض العضلية .

- إن حدوث الاعتلال العضلي بسبب استخدام الستاتين لوحده غير شائع لكنه غالباً ما يحدث عندما يشارك الستاتين مع أحد مثبطات استقلابه أو مع أحد مثبطات جملة السيتوكروم P450 مما يسبب زيادة كبيرة في تركيزه ومن أهم هذه الأدوية المركبات المضادة للفطور من مجموعة الآزول أوالفيبرات و النياسين اللذان يعززان خطورة الاعتلال العضلي بدون زيادة تركيزه في المصل .
- عوامل متعددة أخرى تزيد خطورة الاعتلال العضلي الهيكلي منها :الداء الكبدي الانسدادي القصور الكلوي الحاد أو المزمن ،قصور الدرق ،العمرالمتقدم،الانتانات الشديدة .

الأذية الكبدية:

- لقد بينت الدراسات السريرية أن الستاتينات تحدث ارتفاعاً مستمراً في الخمائر الكبدية (الأمينو ترانسفراز aminotransferases) بمعدل 0,5-3% ويحدث هذا بصورة بدئية خلال الأشهر الثلاثة الأولى من العلاج و هو ارتفاع معتمد على الجرعة (dose dependent).
- دراسات عديدة عشوائية بينت أنه لا يوجد فرق هام في معدل ارتفاع الخمائر الكبدية عند المرضى المتناولين للستاتينات أو الدواء الغفل (34-36).
- هذه الحقائق وجدت في ثلاث دراسات أجريت على البرافاستاتين شملت 112ألف حيث وجد أنه لا فرق في معدل ارتفاع الخمائر الكبدية عند المرضى المتناولين للبرافاستاتين أو الدواء الغفل .

- لكن وعلى أية حال فإن التحاليل البيانية والتي شملت 35 دراسة عشوائية وجدت أن هناك خطورة شديدة لارتفاع الخمائر الكبدية عند المرضى المتناولين للستاتينات بمعدل 4,2 حالة عند كل 100 ألف مريض .
- دراسة حشدية كبيرة وجدت أن خطورة حدوث الأذية الكبدية متشابهة عند استخدام الأنواع المختلفة من الستاتينات مع كون الخطورة أعلى مع استخدام الفلوفاستاتين fluvastatin.
- جمعية الدواء و الأغذية الأمريكية أوصت بإختبار وظائف الكبد قبل وبعد 12 اسبوعاً من بدء العلاج بالستاتينات وعند أي زيادة الجرعة ومن ثم بصورة دورية .

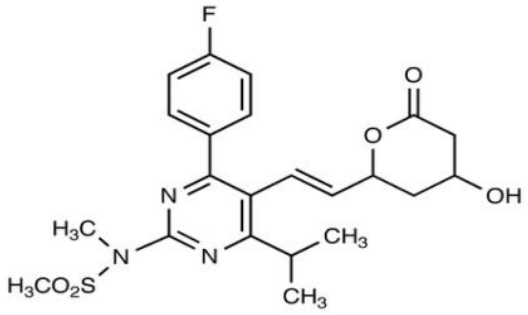
- و من الجدير ذكره أن هذه التوصية ناجمة عن الخبرة السريرية لذا فالبعض لا يؤكد على ضرورة المراقبة الروتينية لخمائر الكبد وإنما تجرى معايرة الخمائر الكبدية فقط عند وجود داء كبدي سابق أو عند تناول دواء آخر يحتمل أن يتداخل مع استقلاب المركب الستاتيني .
- والبعض يوصي بتغير الصنف الدوائي أو بخفض جرعة الستاتين عند المرضى الذين ارتفع مستوى الخمائر الكبدية (الألانين أمينو ترانسفرازALT) أكثر من ثلاثة أضعاف من الحد السوي بعد إجراء المعايرة للتأكد من ذلك لمرتين.

الداء السكري :

- يمكن للستاتينات أن يكون لها أثر على استقلاب السكر الأمر الذي يتطور لحدوث الداء السكري عند المرضى اللاسكريين أو أن يسبب اضطراب في ضبط السكر عند المرضى السكريين .
- الدراسات المستنتجة من الدراسات السريرية قدمت بيانات متضاربة فيما إذا الستاتينات كمجموعة تحسن استقلاب السكر أوأساءت له أو أن بعض الستاتينات أظهرت فائدة والأخرى أظهرت ضرراً .
- التحاليل البيانية أظهرت زيادة صغيرة إجمالية في خطورة تطور الداء السكري عند المرضى المعالجين بالستاتين (نسبة الأرجحية 1,09، 95% CI 1.02-1.17) وهذه النتائج مشابهة للنتائج المستخلصة من دراسة JUPITER
- كذلك فقد دلت البيانات أن خطورة تطور الداء السكري مشابهة بصورة كبيرة عند استخدام الستاتينات سواء" المحبة للدسم أو المحبة للماء .

الأتورفاستاتين

الأتورفاستاتين: هو مثبط نوعي تنافسي للإنزيم (HMG-COA) وهو الإنزيم الأساسي الذي يتحكم في معدل تحويل هيدروكسي ميثيل جلوتاريل A إلى ميفالونيت ، وهي مادة وسيطة في تكوين الاستيرولات بما فيه الكوليسترول.



- يقوم الأتورفاستاتين بخفض مستويات الكوليسترول والبروتينات الدهنية في البلازما عن طريق تثبيط الإنزيم (HMG-COA) وتثبيط تصنيع الكولسترول في الكبد وزيادة عدد مستقبلات البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة على سطح الخلايا الكبدية من أجل زيادة امتصاص وتمثيل البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة.
- الأتورفاستاتين يتم امتصاصه بسرعة بعد تناوله عن طريق الفم ، ويصل إلى أعلى تركيز في الدم خلال ساعة إلى ساعتين ، وتصل نسبة ارتباطه ببروتينات البلازما أكثر من 98%.
- الأتورفاستاتين يخضع للاستقلاب بشكل كبير عن طريق السايتكروم الكبدي CYP3A4(P450) إلى النواتج الفعّالة أورثو وبارا الهيدروكسيلية وتقدر بحوالي 70% من فعالية الإنزيم المثبط (HMG-COA) ريداكتاز الموجود في الدم.
- للأتورفاستاتين متوسط نصف العمر حوالي 14 ساعة ومع ذلك ربما يزداد من 20 – 30 ساعة وذلك بسبب النواتج الاستقلاب الفعّالة.
- الارتباط بالبروتين 88% .
- التوافر الحيوي 20%
- الاطراح : يطرح في البراز 90% بدون تغير .
- بداية التأثير خلال أسبوع واحد والتأثير الأعظمي يحدث خلال4 أسابيع.
- الجرعة الابتدائية المعتادة هي 10ملغ مرة واحدة في اليوم

- يجب تعديل الجرعة كل 2-4 أسابيع ، والجرعة القصوى التي يجوز تناولها هي 80 ملغ بمعدل مرة واحدة يومياً، ويمكن تناولها في أي وقت في اليوم (يفضل مساءً) كما يمكن تناولها قبل الطعام أو بعده.

موانع الاستعمال : لا يستخدم في:

أمراض الكبد.

الاعتلال العضلي.

للمرضى الذين يعانون من الحساسية لهذا المركب

أثناء الحمل أو الرضاعة.

المحاذير : يعطى بحذر لـ :

مرضى الكبد الفعال (ارتفاع إنزيمات الكبد أكثر من ثلاثة أضعاف الحد الأعلى الطبيعي).

الاعتلال العضلي (إرتفاع إنزيم الكرياتينين فوسفاتاز أكثر من عشرة أضعاف الحد الأعلى الطبيعي).

المرضى الذين يتناولون كميات كبيرة من المشروبات الكحولية.

التفاعلات الدوائية :

- استخدام الأتورفاستاتين المتزامن مع :

*الأميودارون :ربما تنقص من استقلاب الستاتينات (لذا يتوجب زيادة جرعة الستاتينات عند المشاركة).

* المضادات الحيوية من مجموعة الماكرولايد والمتضمنة الإريثرومايسين والكلاريثرومايسين: ربما يزيد تركيز الأتورفاستاتين في المصل(يجب أن لاتتجاوز الجرعة 20 ملغ /اليوم)

*حبوب منع الحمل : ربما يزيد تركيز نوريثيندرون و إيثينايل إسترادايول في المصل .

*ديجوكسين : ربما يزيد تركيز ديجوكسين في الدم بحوالي 20%.

*الدليتيازم و الفيراباميل : الأتورفاستاتين ربما تزيد من التركيز المصلي للدليتيازم والفيراباميل .

*سايكلوسبورين ومشتقات فيبريك أسيد: يزيد من مخاطر الاعتلال العضلي (يجب أن لا تتجاوز الجرعة 10 ملغ /اليوم).

*مضادات الحموضة : ربما يقلل من تركيز الأتورفاستاتين في مصل الدم.

*وارفارين : ربما ينقص بنسبة بسيطة زمن التخثر.

*النياسين، الجيمفيبروزيل، الكلوفيبريت ، السيميتيدين والسبيرونولاكتون : تزيد من مخاطر الاعتلال العضلي، القصور الكلوي الحاد، وتقلل تركيز أو فعالية هرمونات الجسم.

*مضادات الفطريات من مجموعة الآزول(الاتراكونازول –الكيتوكونازول): تزيد من المستوى المصلي للستاتينات .

أذية العضلة القلبية أثناء إجراء التداخل الإكليلي

مقدمة

- أصبح التداخل على الشرايين الإكليلية عبر الجلد الطريقة المفضلة لإعادة التروية عند مرضى الداء الإكليلي المستقرو مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة ، وقد أدت التطورات التقنية التي حدثت خلال العقدين الماضيين في التدخلات الإكليلية العلاجية إلى تحسن نتائج التداخلات وتناقص اختلاطاتها، وعلى الرغم من ذلك فإن 30% من المرضى اللذين يخضعون لتداخل إكليلي علاجي يحدث لديهم أذية في العضل القلبي تنتج عن التداخل بحد ذاته.

- مما لا شك فيه أن هذه الأذية المرافقة للتداخل الإكليلي تنقص من التأثيرات الإيجابية المفيدة لإعادة التروية الإكليلية .

- وقد مكنت معايرة الواسمات المصلية الأكثر حساسية ونوعية لأذية العضلة القلبية مثل (CKmbوالتروبونين I،T) من تحديد درجة أذية العضلة القلبية، كما يمكن تحديد ذلك بواسطة المرنان القلبي الذي يعتبر من الوسائل الحديثة القادرة على تحديد وجود وتقدير كمية النخر القلبي التالي لل PCI.

- إن تحديد المرضى الإكليلين الذين يملكون الخطورة الأكبر لحدوث الأذية في الفترة المحيطة بالتداخل يسمح لنا بتوجيه المعالجة واستخدام العلاجات الحديثة للحد من ظاهرة PMIأو على الأقل إنقاص المرضى اللذين تحدث لديهم هذه الظاهرة.

- على الرغم من أن المعالجة الدوائية المستخدمة غي علاج تضيقات الشرايين الإكليلية تفيد في تحسين الأعراض السريرية و النتائج الإنذارية ،إلا أن إعادة التوعية الإكليلية بإجراء تداخل عبر الجلد أوبإجراء مجازات إكليلية تبقى المقاربة الأفضل.

- لقد حدث تطور واسع وسريع في إجراء الرأب الوعائي عبر الجلد منذ وصف لأول مرة عام 1997،وأن تبدل ديموغرافية المرضى المرتبط بشكل أساسي بزيادة معدل الحياة المتوقع أدى إلى زيادة نسبة تواتر التداخلات الإكليلية المطبقة على المجموعات العمرية المتقدمة،حيث أدى تطور هذه التقنية والمرتبط باستخدام الشبكات الإكليلية والمعالجات الدوائية المساعدة إلى ارتفاع معدلات نجاح هذا الإجراء و انخفاض معدل عود التضيق .

- يجدر الذكر أن عدد التداخلات الإكليلية عبر الجلد ازداد في أوربا من 184000إلى 1001000تداخلاًخلال الفترة الممتدة ما بين عام 1992 إلى عام2006 (34,35).
- في أمريكا أجري حوالي1,3 مليون تداخل أكليلي عبر الجلد عام 2006 وقد زادت على 1.5 مليون تداخل عام 2010(36).

- من هذا التطور الحاصل في التداخل الإكليلي أصبح المرضى الأكبر سناً والآفات الإكليلية الأكثر تعقيداً قابلة للمعالجة ومناسبة لإجراء PCI.

- لقد أثبت أن التداخل عبر الجلد يؤدي لتحسين أعراض الداء الإكليلي ولكنه لا يحسن النتائج السريرية البعيدة .

- مما تجدر الإشارة إليه أن ثلث حالات رأب الأوعية الإكليلية عبر الجلد تترافق مع أذية هامة بالعضلة القلبية تعرف ب(PMI) (أذية العضلة القلبية في الفترة ما حول التداخل الإكليلي)والتي بدورها تترافق مع زيادة معدل الوفيات اللاحق (37).

- من هنا جاءت أهمية تحديد الخطورة المحتملة لإجراء التداخل الإكليلي وبالتالي تحديد مجموعة المرضى ذوي الميل الأكبر لحدوث PMIوبالتالي وضع الاستراتجيات التقنية والدوائية الممكنة للحد أو الإقلال من حدوثها .

تعريف أذية العضلة القلبية خلال التداخل الإكليلي

- عرفت التوصيات العالمية أذية العضلة القلبية المرتبط بإجراء الPCIبما يلي (38) :

ارتفاع بالواسمات المصلية القلبية (المفضل التروبونين القلبي)فوق الحد الأعلى الطبيعي على افتراض وجود قيمة أساسية طبيعية.

- عرفت التوصيات العالمية إحتشاءالعضلة القلبية المرتبط بإجراء الPCIبما يلي (38):

ارتفاع بالواسمات المصلية القلبية (المفضل التروبونين القلبي) اكثرمن 3اضعاف الحد الأعلى الطبيعي على افتراض وجود قيمة أساسية طبيعية .

- بتطبيق هذا التعريف قامت العديد من الدراسات التحليلية بتحديد أذية وإحتشاء العضلة القلبية في الفترة المحيطة بإجراء التداخل الإكليلي والخطورة المستقبلية اللاحقة (39).

العوامل المؤثرة على أذية العضلة القلبية في الفترة المحيطة بالتداخل

- يمكن تصنيف العوامل التي تؤثر على حدوث وتضخيم أذية العضلة القلبية في الفترة المحيطة بإجراء التداخل الإكليلي إلى ثلاث مجموعات :
  1. عوامل متعلقة بالمريض.
  2. عوامل متعلقة بالآفة .
  3. عوامل متعلقة بالتداخل .

إن تقييم هذه العوامل بشكل دقيق قبل التداخل يسمح بتقدير خطورة حدوث PMI .

أولا"– عوامل متعلقة بالمريض:

- تتضمن العوامل المتعلقة بالمريض والتي تترافق مع حدوث أعلى لأذية العضلة القلبية في الفترة المحيطة بالتداخل:
  1. العمر.
  2. داء إكليلي متعدد (40) .
  3. تصلب عصيدي جهازي (40).
  4. أذية كلوية سابقة (41).
  5. فقر الدم (42).
  6. ارتفاع البروتين الارتكاسي C قبل التداخل (43) .
  7. ارتفاع الكريات البيض قبل التداخل (44).

كذلك يعتبر المرضى الذين لديهم متلازمة إكليلية حادة مع ارتفاع في الخمائر القلبية هم على خطورة عالية لحدوث ال PMI .

- ولا بد من الإشارة إلا انه في حال إجراء تداخل إكليلي بدئي / Primary PCI / فإن أذية العضلة القلبية يمكن أن تحدث نتيجة أذية عودة التروية والتي تختلف آليتها عن آلية أذية العضلة القلبية في الPMI وبما أن كلا الأذيتين (أذية عودة التروية وPMI) تترافقان مع ارتفاع الخمائر القلبية فمن الصعب تمييز مقدار مساهمة كل من الآليتين في أذية العضلة القلبية .

ثانيا"– عوامل متعلقة بالآفة :

- تمتاز العصيدة الشريانية لمرضى المتلازمة الإكليلية الحادة بوجود نواة كولسترولية ضخمة ومحفظة ليفية رقيقة لذلك تدعى بالعصيدة غير المستقرة وذلك مقارنة بالعصيدة عند مرضى خناق الصدر المستقر حيث تكون محاطة بمحفظة ليفية ثخينة ، هذا ما يجعل العصيدة الغير مستقرة عند مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة أكثر عرضة وأكثر ميلاً للتعري والانكشاف خلال إجراء إعادة التوعية وهذا يزيد من حدوث الPMI في حال التداخل الإكليلي .

- يؤثر تعقد الآفة العصيدية وتشريح الشرايين الإكليلية على درجة حدوث أذية العضلة القلبية في الفترة المحيطة بالتداخل وذلك على الأرجح بسبب تطاول فترة و حدة المناورات بالقثطار وسلك الدليل الخاص بالتوسيع .

- إن درجة الحمل العصيدي وعدد الآفات وإصابة التفرع والتعرج والتكلس ،كل هذه الأمور يمكن أن تؤثر على أذية العضلة القلبية خلال إجراء التداخل الإكليلي PCI .

- يمكن أن ترتفع الخمائر القلبية خلال إجراء التداخل الإكليلي نتيجة الانصمام بالحطام العصيدي أونتيجة حدوث احتشاء مع ارتفاع وصلة ST أوبدون ارتفاع وصلة ST وتعتبر هذه المشاكل أشيع حدوثاً بعد إجراء تداخل على المجازات الإكليلية الوريدية مقارنة بالشرايين الإكليلية الأصلية (45) ، والتفسير المحتمل لذلك هو كون ضعف اللويحة العصيدية الموجودة في المجازات الوريدية و سهولة تفتتها و ترافقها مع الخثار وتفعيل الصفيحات أشيع منه في اللويحة العصيدية في الشرايين الإكليلية الأصلية ،كل هذه الصفات تجعل من اللويحة العصيدية في المجازات الوريدية المزروعة أكثر ميلا" للتفتت وبالتالي إحداث الصمات البعيدة خلال إجراء الPCI (46).

ثالثا"–عوامل متعلقة بالتداخل :

- إن حدوث ال PMI مع ارتفاع في الخمائر القلبية يكون أعلى بشكل واضح في حال استخدام بضع الشرايين الإكليلية atherectomy مقارنة بPCI الروتيني كما أظهرت بعض الدراسات (47) .
- يترافق فتح الشبكة تحت المثالي مع زيادة حدوث احتشاء العضلة القلبية بدون ارتفاع وصلة ST في الفترة المحيطة بالتداخل كما أظهرت إحدى الدراسات (48).
- كما ذكرت دراسة حديثة أن زيادة طول الشبكة يؤدي إلى زيادة تحرر الإنزيمات القلبية في الفترة المحيطة بالتداخل (49).

وسائل تشخيص أذية العضلة القلبية في الفترة ما حول التداخل الإكليلي

التبدلات التخطيطية:

- يتم أثناء إجراء التداخل الإكليلي تسجيل تخطيط سطحي مستمر،ولكن ما تجدر الإشارة إليه أن حساسية التخطيط السطحي في تسجيل الإقفار القلبي أثناء التداخل منخفضة وغير مرضية.

- وبالمقابل يعتبرالتخطيط وحيد القطب ضمن الشريان الإكليلي أكثر حساسية في التنبؤ بحدوث الإقفار القلبي أثناء التداخل الإكليلي فقد أظهرت بعض الدراسات أن حساسية ونوعية التخطيط وحيد القطب ضمن الشريان الإكليلي في التنبؤ بحدوث PMI هي 74% و95% بالترتيب (50).

- يظهر التخطيط السطحي تبدلات إقفارية عند 13% فقط من المرضى المثبت لديهم حدوث ال PMI بارتفاع الأنزيمات المصلية القلبية مقارنة مع 93% في مجموعة التخطيط ضمن الشريان الإكليلي .

الإنزيمات القلبية:

- استخدمت الواسمات القلبية المصلية بشكل واسع خلال العقدين الماضيين في تشخيص حدوث أذية العضلة القلبية في الفترة ما حول التداخل الإكليلي وتحديد القيمة الإنذارية لهذه الأذية .

- ولكن أغلب الدراسات ركزت على مرضى الداء الإكليلي المستقر والمخطط لإجراء تداخل الإكليلي لديهم ،وقد تضمنت بعض الدراسات مرضى الداء غير المستقر أيضاً

1-نظائر الكرياتين كيناز CKmb

- يحدث ارتفاع ال CKmb فوق الحد الطبيعي عند حوالي 30% من المرضى الخاضعين لرأب وعائي إكليلي انتخابي عبر الجلد (37).

- يعتبر ارتفاع CKmb بعد إجراء التداخل الإكليلي عبر الجلد ذو أهمية تشخيصية على حدوث الأذية القلبية ،وذو أهمية إنذاريةعلى المدى القريب والبعيد ،حيث قيمت العديد من الدراسات خلال العقدين الماضيين الأهمية الإنذارية لارتفاع المستويات المصلية للCK الكلية أو CKmb التالي لإجراء الPCI واستنتجت كل تحليلات البيانات المجراة لتقييم القيمة الإنذارية لتحرر ال CKmbخلال الPCI وجود زيادة متناسبة في الوفيات الباكرة والمتأخرة بزيادة تحرر ال CKmb في الفترة المحيطة بالتداخل (37) .

2-التروبونينات

- إن التربونين (T وI) تعتبر واسمات أكثر حساسية ونوعية لأذية العضلة القلبية من الCKmb .

- أثبت العديد من الدراسات من خلال تحليل بياناتها أن نسبة حدوث تحرر التروبونين في الفترة التالية لإجراء التداخل الإكليلي هي حوالي 33% من الحالات وقد ازداد معدل الوفيات بشكل هام بالترافق مع ارتفاع التروبونين بعد إجراء التداخل الإكليلي (4.4%مقابل3.3%) (51)

- ولكن الجدل ما يزال قائماً حول ما إذا كانت زيادة معدل الوفيات عند المرضى الذين حدث لديهم PMI هي بتأثير أوبفعل سببي لل PMI أو بسب استمرار العوامل المستبطنة التي أدت إلى حدوث PMI في الأصل (52).

المرنان القلبي

- يستطيع المرنان القلبي تحديد مكان وشدة وامتداد أذية العضلة القلبية الواقعة في الفترة المحيطة بإجراء التداخل الإكليلي ،حيث يمكن عن طريق تحديد زيادة امتداد كثافة الإشارة في طور تعزيز الغادولينيوم المتأخر في الCMR تشخيص أذية العضلة القلبية التالي لل PCI مباشرة (53,54).

- أظهرت بعض الدراسات وجود علاقة واضحة وقوية بين احتشاء العضلة القلبية التالي لإجراء PCI والمحدد بواسطة CMR وبين ارتفاع التروبونين التالي لإجراء PCI وبالتالي يؤكد ذلك على أهمية استخدام ارتفاع التروبونين بعد ال PCI كعلامة واسمة لنخر العضل القلبي (55).

آليات أذية العضلة القلبية أثناء إجراء التداخل الإكليلي

تتضمن الآليات الأشيع لأذية العضلة القلبية خلال التداخل الإكليلي ما يلي :

- انسداد فرع جانبي
- انصمام بعيد
- اسباب أخرى:تسلخ ،خثار، norflow/slowflow ،انثقاب

صنف Herrman أذية العضلة القلبية في الفترة المحيطة بالتداخل إلى نمطين (56):

- ✓ النمط القريب (Proximal type)
- ✓ النمط البعيد (Distal type)

أولاً– النمط القريب (Proximal type)

- تحدث أذية العضلة القلبية في هذا النمط بشكل مجاور للقطعة الشريانية المعالجة ،ويعتبر انسداد الفرع الجانبي السبب الرئيسي لهذا النمط من الأذية والذي يمكن أن يحدث خلال نفخ البالون أو فتح الشبكة.

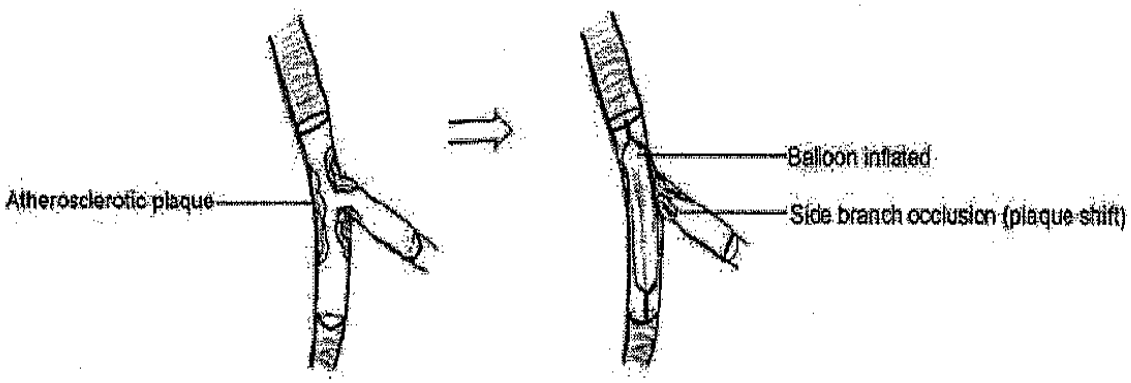
- تقدر نسبة وجود فرع جانبي مجاور لمنطقة الرأب الوعائي بحوالي 50% من الحالات وعلى الرغم من ذلك فإن العديد منها لا يتأثر .

- وقد سجل حدوث انسداد فرع جانبي في حوالي 12.5%-19% من الحالات التي زرعت فيها الشبكة عبر فرع جانبي كبير (>1ملم) (57)

- هناك خطورة عالية لحدوث انسداد بالفرع الجانبي الذي ينشأ من منطقة الإصابة الإكليلية خلال إجراء التداخل الإكليلي خاصة في حال وجود إصابة في فوهة الفرع الجانبي حيث تزداد نسبة تضيقه 5-10 أضعاف (57).

- ولا بد من الإشارة إلى أن معظم حالات الانسداد بالفرع الجانبي تحدث بعد إجراء توسيع تالي لزرع الشبكة ببالون عالي الضغط (57).

- من الآليات المفترضة لانسداد الفرع الجانبي (58، 59):
  - انحراف العصيدة باتجاه فوهة الفرع الجانبي.
  - تسلخ الشريان الإكليلي عند فوهة الفرع الجانبي.
  - تشكل خثار عند فوهة الفرع الجانبي .
  - الإنصمام العصيدي عند فوهة الفرع الجانبي .
  - تشنج فوهة الفرع الجانبي .

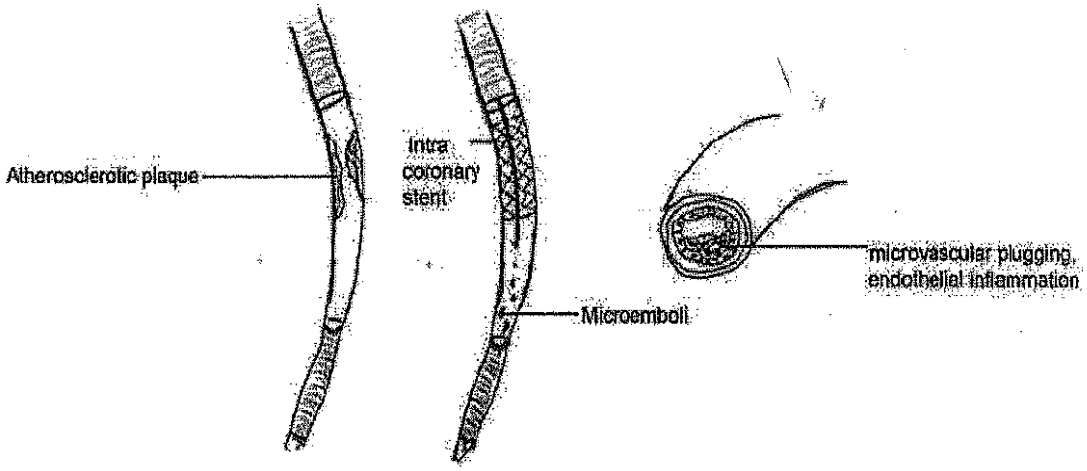


Type 1 PMI. Side branch occlusion through plaque shift

ثانياً – النمط البعيد (Distal type)

- يشكل هذا النمط 50%- 75% من حالات ال PMI وهو يحدث في منطقة التروية البعيدة للشريان المعالج ، ويعتبر تمزق اللويحة العصيدية ورض الوعاء الموضع السبب الرئيسي المؤدي للأذية البعيدة وما ينجم عنها من انسداد الأوعية النخابية و المجهرية على مستوى العضلة القلبية (56).

- تتضمن الآليات الكامنة وراء إحداث تمزق العصيدة الشريانية والرض الموضع وبالتالي الأذية البعيدة ما يلي :
  - الانصمام البعيد بالحطام العصيدي والحطام الخثري.
  - التفعيل الهرموني العصبي .
  - انسداد الأوعية المجهرية بالصفيحات والعدلات المفعلة .
  - تشكل الجذور الحرة والإلتهاب .



Type 2 PMI. Distal emboli, neuro-hormonal vascular response, microvascular plugging with activated platelets and neutrophils, and endothelial inflammation

أولاً- الانصمام البعيد بالحطام العصيدي والحطام الخثري:

- ساهمت التطورات الحديثة في الإستقصاءات التصويرية في فهم شكل وطريقة تكون العصيدة الشريانية ووصف حدوث الانصمام البعيد نتيجة تعرية العصيدة خلال إجراء الرأب الوعائي عبر الجلد لأول مرة عام 1980 .

- إن مقارنة توسع اللمعة التالي لرأب الوعاء بالبالون والذي يحدث بشكل رئيسي بسبب عودة توزع العصيدة وتسلخها مع توسع اللمعة التالي لزرع الشبكة والذي يحدث بشكل رئيسي بسبب عودة توزع العصيدة وتسلخها بالإضافة إلى تمدد الوعاء وانضغاط العصيدة (61.62).

- يتركب المركز النخري للعصيدة من أنسجة هشة من الخلايا الرغوية والنزف ضمن الجدار و/أو بلورات الكوليسترول والتي تفصل عن لمعة الوعاء بمحفظة ليفية رقيقة وبالتالي يجعل من السهل تحررها كصمات صغيرة خلال زرع الشبكة .

- كشفت الدراسات المجراة على استخدام المصفاة (Filter) بعد الآفة بأن الانصمام البعيد بالحطام العصيدي كثيراً ما يحدث خلال إجراء ال PCI (63).

- يرتبط الحمل العصيدي للآفة قبل التداخل بزيادة حدوث الPMI خلال التداخل والذي يرتبط بشدة ارتفاع الخمائر القلبية بعد التداخل .

- كلما كانت اللويحة العصيدية المشكلة للآفة ذات نخر مركزي أكبر كلما كانت خطورة تمزق العصيدة وحدوث الانصمام المجهري أكثر وبالتالي تحرر الخمائر القلبية خلال الإجراء (60).

- مكن تطور ال IVUS من تحديد الصفات النسيجية الباثولوجية للعصيدة عند الأحياء وقد مكن استخدام سلك الدوبلرمن الكشف المباشر لجسيمات صمية صغيرة والتي لا يمكن تحديدها وكشفها بالتصوير الوعائي العادي (64)

- وقد ذكرت Tanaka في دراسته التي ضمت مرضى لديهم متلازمة إكليلية حادة بدون ارتفاع وصلة ST خضعوا لإجراء تداخل إكليلي عاجل بأن تشقق الغطاء الليفي للعصيدة وحجم الدسم ضمن الآفة المشتبهة المحددان يرتبطان مع ظاهرة noreflow بعد إجراء التداخل عبر الجلد PCI (65).

ثانياً- التفعيل الهرموني العصبي:

- يعتقد أن تشنج الدوران المجهري ظاهرة هامة تحدث خلال التداخل الإكليلي حيث أظهرت دراسة Fischell حدوث تشنج وعائي بعد مكان الآفة المصححة بالرأب الوعائي وذلك بتحليل بيانات التصوير الشرياني الظليل (66) .

- ثبت أن المقبضات الوعائية الشديدة مثل السيروتونين والإندوتيلين والتي تتحرر من الصفيحات الفعالة تزداد بشكل هام في السرير الإكليلي البعيد خلال إجراء الPCI (67).

- ومما تجدر الإشارة إليه إلى أن التشنج المجهري الوعائي والذي يلعب دوراً هاماً في ظاهرة no reflow تشاهد بتواتر أكثر خلال إجراء التداخل الإكليلي الأولي (Primary PCI) (68) .

- ومما يدعم الآلية العصبية الهرمونية للتشنج الوعائي أن عدة دراسات أظهرت أن حصر مستقبلات ألفا الأدرينيجية والتي تضعف التشنج الإكليلي تزيد الجريان الدموي الإكليلي الإحتياطي خلال رأب الاوعية الإكليلية عبر الجلد (69,70) .

ثالثاً- انسداد الأوعية المجهرية بالصفيحات والعدلات المفعلة:

- خلال إجراء التداخل الإكليلي يؤدي تمزق العصيدة الشريانية لتعرض المادة العصيدية وعناصر النسيج الضام وبروتينات المطرق الخلوي تحت البطانة (الكولاجين، عامل فون ويلبراند VWF) للتيار الدموي (71).

- ترتبط الصفيحات مع الكولاجين وعامل VWF عبر مستقبلات خلوية خاصة (غليكوبروتين GPIb-Ix، GPIa /IIa،GPv1) وبالتالي تصبح مفعلة وبعدها يزول تحبب الصفيحات وتفرز مواد كيماوية وعوامل تخثر ومقبضات وعائية تحرض تجمع الصفيحات وتوالد الترومبين وتشنج الوعاء (72) .

- لقد ذكرت دراسات حدوث زيادة في تكدس الصفيحات خلال إجراءالPCI في الدم المأخوذ من الجيب الإكليلي (73).
- سجل Mahemuti في دراسة حديثة حدوث زيادة عابرة وهامة في مستويات العامل النسيجي بنسبة 14% وأجزاء البروترومبين1و2بنسبة 40% والعامل السابع المفعل بنسبة 31% بشكل تالٍ لرأب الوعاء على الرغم من عودة مستويات العوامل المذكورة إلى الطبيعي بعد فتح الشبكة (74).

- تكون أذية العضلة القلبية في الفترة المحيطة بإجراء التداخل أكثر تواتراً عند المرضى اللذين لديهم استجابة ضعيفة للمعالجة الثنائية المضادة للصفيحات المستدل عليها من تحرر التروبونين I(43%مقابل24%) . يؤدي تحرر العوامل الحيوية الكامنة مثل العامل النسيجي إلى خثار الأوعية المجهرية وحدوث ظاهرة on reflow عند تمزق العصيدة الشريانية عند إجراء ال PTCA وقد اثبت ذلك في دراسة Bonderman(75).

- كما أظهر وجود زيادة بمستويات عوامل التخثر في الدوران الإكليلي بعد إجراء ال PCI على الرغم من إعطاء الهيبارين بشكل كافي وملائم ، وقد ارتفعت مستويات العامل النسيجي في الدم المأخوذ من الجيب الإكليلي خلال 4 ساعات بعد إجراء PCI وتلاها حدوث زيادة في مستويات المعقد ترومبين –مضاد ترومبين III والذي يعتبر علامة ذات نوعية وحساسية لتوالد الترومبين وذلك في ال24ساعةالتالية لPTCA (76).

رابعاً- تشكل الجذور الحرة والإلتهاب:

- يشير ترافق الرأب الوعائي مع الزيادة في مستويات ألفاإيزوبروستان (PGF2) والألبومين المعدل بالإقفار (التي تترافق مع أذية الجذور الحرة)إلى أن الشدة التأكسدية oxidative stress هي آلية هامة في أذية العضلة القلبية في الفترة المحيطة بإجراء التداخل الإكليلي PMI(77).

- على أية حال فإن معظم الدراسات التي أجريت على الشدة التأكسدية أجريت على مرضى أجري لهم Primary PCI والعديد من هؤلاء المرضى لديهم شرايين مسدودة بشكل كامل مما يجعل الشدة التأكسدية في هذه الظروف عائدة لأذية عود التروية (78) .
- أظهرت العديد من الدراسات ارتفاعاً في مستوى المشعرات الالتهابية مثل الإنترلوكين 6- والبروتين الإرتكاسي C بعد إجراء الرأب الوعائي و ال PCI (79).

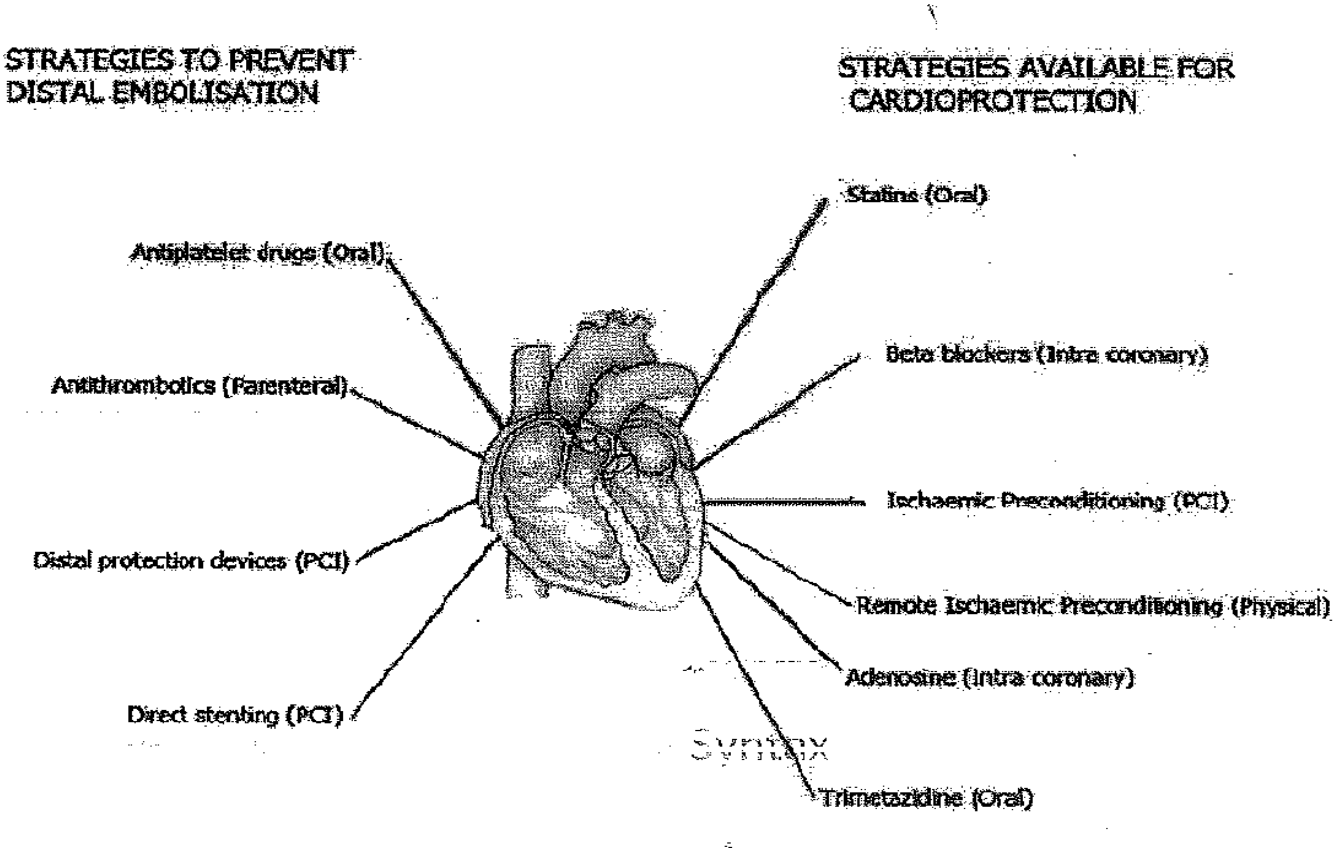
- أثبت Bonz أن مستويات المشعرات الالتهابية كانت أعلى عند المرضى الذين لديهم ارتفاعاً هاما" في مستوى التروبونين بعد إجراء ال PTCA وذلك مقارنة بالمرضى الذين ليس لديهم ارتفاع بمستوى التروبونين بعد إجراء التداخل مما يجعل الالتهاب واحدا"من آليات أذية العضلة القلبية في الفترة المحيطة بالتداخل PMI (80).

- أظهر Gach حدوث زيادة باكرة في تحرر واسمات العدلات (ميلوبيروكسيداز-لاكتوفيرين)عند المرضى الخاضعين لزراعة شبكات وعدم ازديادها عند إجراء تصوير الأوعية الإكليلية التشخيصي (81).

طرق الوقاية من أذية العضلة القلبية في الفترة ما حول التداخل الإكليلي

تقسم الاستراتيجيات الوقائية من ال PMI إلى ثلاثة مجموعات :

1) الوقاية من انسداد الفرع الجانبي .
2) الوقاية من الانصمام البعيد وخثار الأوعية المجهرية .
3) وقاية العضلة القلبية بالذات .



أولا"- الوقاية من انسداد الفرع الجانبي

- على الرغم من التقدم الواسع في استراتيجيات زراعة الشبكات على التفرعات (الفرع الرئيسي والفرع الجانبي)باستخدام الشبكات الدوائية بما يسمى Kissing stents بطرقه المختلفة (crush-culotte-.....) (82).

ولابد من الإشارة إلى أن هذه الطرق لم تظهر فائدة جيدة على المستوى البعيد.

- أثبتت دراسة BBC-ONEE بأن حدوث الاحتشاء بما في ذلك أذية العضلة القلبية في الفترة المحيطة بالتداخل كانت أعلى في الاستراتيجيات المعقدة لزراعة الشبكات (82) .
- من الناحية العملية يبدو أن اتباع الاستراتيجية البسيطة بإجراء زراعة شبكة على الشريان الرئيسي ومن ثم نفخ بالون أو زراعة شبكة على الفرع الجانبي حسب الحاجة هي الطريقة الأشيع والأفضل .

ثانيا- الوقاية من الانصمام البعيد وختار الأوعية المجهرية

- يتم ذلك باتباع العديد من التدابير الدوائية وغير الدوائية:

1- الأدوية المضادة لالتصاق الصفيحات

يلعب تفعيل الصفيحات الدور الرئيس في الآلية الإمراضية لأذية العضلة القلبية في الفترة المحيطة بالتداخل (PMI) .وتستخدم مضادات التصاق الصفيحات ومضادات التخثر كأدوية الخط الأول في الوقاية من أذية العضلة القلبية في الفترة المحيطة بالتداخل وذلك بتعطيل الوسط المحرض للخثار خلال التداخل الإكليلي وتخفيض أو تقليص أذية العضلة القلبية .

❖ الأسبرين

- عرف الأسبرين بأنه يملك تأثير واق من الإحتشاء في الفترة المحيطة بالتداخل لأكثر من 20سنة (83) ولكن لم تحدد الدراسات العشوائية جرعة التحميل المثالية من الأسبرين قبل إجراء PCI وعلى الرغم من ذلك اقترحت التعليمات الناظمة جرعة (75-325)ملغ للمرضى المعالجين معالجة طويلة الأمد بالأسبرين .

- إن الحاجة لمعالجة إضافية لالتصا ق الصفيحات في الPCI هي بسبب كون الأسبرين مثبط ضعيف نسبيا" لوظيفة الصفيحات وتوجد نسبة عالية للمقاومة عليه في المجتمع تفوق ال 24% (84).

❖ ثيوبريدينات

- ترتبط مستقلبات هذه العناصر بشكل غير عكوس مع مسقبلات ADP (P2Y12) وهكذا تثبط تفعيل مستقبلات GPIIb\IIIa المتواسط بالADP وبالتالي تضعف تكدس الصفيحات (85).
- اعتمد الكلوبيدوغريل كخيار المعالجة بعد تفوقه على التيكلوبيدين وذلك بسبب امانه وتحمله.
- ان دراسة ARMYDA2 أقترحت بأن جرعة تحميل 600ملغ من الكلوبيدوغريل آمنة وأكثر فعالية في إنقاص حدوث الاحتشاء في الفترة المحيطة بالتداخل مقارنة بجرعة تحميل 300ملغ (86).
- وقد وجد أن البرازوغريل لا توجد مقاومة عليه أو عدم استجابة ولكن يبقى دوره بإنقاص الPMI غير مؤكد حتى الآن (87).

❖ مثبطات الغليكوبروتين GP IIb/IIIa :

- تلتصق الصفيحات بالكولاجين وعامل VW عبر مستقبلات غليكوبروتينية غشائية وبذلك تصبح الصفيحات مفعلة وتلعب المستقبلات الغليكوبروتينية الدور الرئيس في تكدس الصفيحات .
- تتوافر حاليا" ثلاث أدوية وريدية مثبطة لمستقبلات الغليكوبروتين GP IIb/IIIa هي :

Eptifibatide،Tirofiban،Abciximab

- أظهر تحليل البيانات لنتائج العديد من الدراسات أن مثبطات مستقبلات الغليكوبروتين أنقصت حدوث الاحتشاء في الأيام السبعة الأولى التالية للتداخل مقارنة بمجموعة الشاهد (4.31%مقابل6.97%).(88)
- كما أظهر تحليل البيانات للمقارنة بين الفعالية النسبية لهثبطات مستقبلات الغليكوبروتين أن الابسيكسماب أحدث نقصا"هاما"في الإحتشاء التالي للتداخل من 8.51%إلى4.3%وذلك مقارنة بالتيروفيبان والإيبتيفيباتيد حيث أظهر كليهما نقصا"غير هام في حدوث الاحتشاء من6.9%إلى5.9% (89) .
- على أية حال فإن مثبطات الغليكوبروتين تزيد من خطورة النزف وقد تناقص دورها كثيرا"بعد استخدام جرعة التحميل من الكلوبيدوغريل أو البرازوغريل ومع تزايد استخدام البيفالوريدين .

❖ مضادات الخثار:

- لقد كان الهيبارين غير المجزأ المعالجة السائدة المضادة للخثار عند بداية الPTCA وما يزال حتى الآن مستخدما"في معظم التداخلات ،وقد تم تقييم مضادات الخثار الأخرى مثل الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي (LMWH)ومثبطات الهيبارين المباشرة (بيفالدرين) والفوندابارينوكس في السنوات الماضية .
- على أية حال لا توجد دراسة عشوائية تظهر تناقصا"بالاحتشاء في الفترة المحيطة بالتداخل الانتخابي بأي من مضادات الخثار المذكورة أعلاه .

❖ وسائل تقنية بعيدة:

- توجد في الممارسة طريقتين تقنيتين للوقاية البعيدة من الصمات هما:

1-المصفاة (Filter)

2-الرشف (aspiration)

يبدو أن المصفاة مفيدة عند استخدامها أثناء التداخل على المجازات الوريدية ولكنها لا تستخدم بشكل روتيني عبد إجراء التداخل على الشرايين الإكليلية الأصلية .

- أظهرت بعض الدراسات أن استخدام وسائل الحماية البعيدة من الصمات في التداخلات المجراة على المجازات الوريدية مع أوبدون مثبطات الغليكوبروتين ينقص بشكل هام حدوث احتشاء العضلة القلبية (8.6%مقابل14.7) وظاهرة no reflow (3%مقابل 9%) مع نقص نسبي في خطورة الMACE بمقدار 42%خلال 30 يوم (90)

❖ وسائل تقنية قريبة :

- تستخدم هذه الوسائل كبديل عن عدم توفر وسائل الحماية البعيدة في التداخلات المجراة على المجازات الإكليلية .
- أظهرت بعض الدراسات أن استخدام وسائل الحماية القريبة من الصمات في التداخلات المجراة على المجازات الوريدية لم تكن اقل كفاءة من الوسائل البعيدة في إنقاص حدوث الموت أواحتشاء العضلة القلبية أو إعادة توسيع الوعاء المستهدف خلال 30يوم ،
كما أظهرت أن حدوث أذية العضلة القلبية حول التداخل كانت بشكل متشابه بين طريقتي الوقاية القريبة والبعيدة (91).

❖ زرع الشبكة المباشر:

- أثبت Nageh في دراسة عشوائية أجريت على 311 مريض أن زرع الشبكة المباشر بدون توسيع سابق بالبالون قد أنقص مستويات التروبونين I بعد التداخل بأربع وعشرين ساعة (92).
- كما أظهرت دراسة حديثة أن زرع الشبكة المباشر عند مرضى خناق الصدر المستقر ترافق مع تناقص سوء وظيفة الدوران المجهري المحدث بال PCI عند مقارنته بالتوسيع المترافق بالبالون (93).
- لكن يبدو أن هذا الموضوع بحاجة لإجراء مزيد من الدراسات لتقييم فائدة زرع الشبكات المباشر في إنقاص حدوث الPMI .
- أظهر أحد تحليل البيانات قارن بين الزرع المباشر للشبكة والتوسيع المسبق بالبالون عدم وجود فائدة على مستوى الMACE مع وجود ميل لكنه غير مهم تجاه إنقاص الإحتشاء المبكر والموت بعد PCI لصالح الزرع المباشر (94) .
- لا بد من الإشارة إلى أن استراتيجية الزرع المباشر تحتاج آفات أقل تعقيدا"والتي يكون فيها حدوث ال PMI أقل توقعا" .

ثالثا- وقاية العضلة القلبية بالذات:

- تهدف معظم العلاجات الدوائية والمطبقة خلال ال PCI إلى الحفاظ على سلوكية الشريان الإكليلي وبالتالي الحفاظ على العضل القلبي ومن هذه العلاجات مضادات التصاق الصفيحات ومضادات الخثار .
- في حال تطورظاهرة no reflow يمكن إعطاء الموسعات الإكليلية مثل الأدينوزين أوحاصرات الكلس أو النترات ضمن الدوران الإكليلي بقصد تحسين إعادة تروية العضلة القلبية والحفاظ على الدوران المجهري .
- لقد ظهرت العديد من الاستراتيجيات الدوائية والتقنية التي تزيد من مقاومة العضلة القلبية للتأثير الضار للPMI وهي :

❖ الستاتينات :

- تمتلك هذه الأدوية بعض التأثيرات المفيدة بالإضافة لتأثيرها الخافض للشحوم وتتضمن هذه التأثيرات المفيدة وغير الخافضة للدسم ما يلي :

1. تحسين وظيفة الخلايا البطانية .
2. إنقاص التصاق الصفيحات .
3. إنقاص الشدة التأكسدية .
4. زيادة استقرار اللويحة العصيدية .

- أظهرت دراسة ARMYDA ودراسة NAPLES II أن المعالجة بالستاتين قبل التداخل تنقص من حدوث الPMI في حالة الPCI الانتخابي مقارنة بمجموعة الشاهد (95,96). .
- كما أظهر كلا"من الاتورفاستاتين والروزوفاستاتين القدرة على إنقاص الPMI وذلك عند مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة الخاضعين لإجراء تداخل إكليلي عاجل مقارنة بمجموعة الشاهد (97,98) .
- وأظهرت دراسة ARMYDA –RECAPTURE أن إعادة تحميل الاتورفاستاتين عند المرضى المعالجين مسبقا" بالاتورفاستاتين قد ترافق مع حدوث أقل لارتفاع الخمائر القلبية بعد التداخل مع ملاحظة أن مرضى خناق الصدر المستقر لم يستفيدوا من إعادة تحميل الاتورفاستاتين (99).
- وقد أظهر تحليل البيانات لعدة دراسات لتقييم دور المعالجة السابقة للستاتين على أذية العضلة القلبية في الفترة المحيطة بالتداخل أن معدل الحدوث كان 9% في مجموعة الستاتين مقارنة ب17.5%في مجموعة الشاهد (100).

❖ حاصرات بيتا :

- أظهر Wang أن إعطاء البروبرانولول ضمن الشريان الإكليلي بجرعة 15مكغ/كغ قبل نفخ البالون أنقص من حدوث ارتفاع الخمائر القلبية بعد التداخل مقارنة بمجموعة الشاهد (12.5%مقابل21.5%) (101).
- حقق إعطاء حاصر بيتا ضمن الشريان الإكليلي مع مثبطات مستقبلات GPIIb/IIIa تناقصا"هاما"بارتفاع CKmb بعد التداخل مقارنة بالدواء الغفل .وهذا ما يشير لوجود فائدة إضافية من مشاركة حاصرات بيتا مع مثبطات مستقبلات GPIIb/IIIa (102).
- وقد اقترح أن هذه التأثيرات المفيدة للبرانولول تعود إلى إنقاص حاجة العضلة القلبية من الأوكسجين .

❖ الأدينوزين :

- إن نصف العمر الحيوي للأدينوزين في الدم هو أقل من 10ثوان ، إن تطبيق الأدينوزين عبر الوريد أو ضمن الشريان الإكليلي يؤدي إلى تأثير مبيغ والذي يستخدم لقياس الجريان الجزئي الاحتياطي FFR خلال ال PCI (103).
- أظهر Desmet في دراسة عشوائية صغيرة ضمت 28مريضا" أعطي الأدينوزين فيها تسريبا" ضمن الشريان الإكليلي لمدة 10دقائق تلاها نفخ البالون لمدة 90 ثانية ،نقصاً هاماً في ارتفاع الخمائر القلبية في الفترة المحيطة بالتداخل (104) .
- وأظهرLee في دراسة عشوائية أخرى ضمت 62 مريضا"خضعوا لإجراء تداخل إكليلي تناقصا" في ارتفاع الخمائر القلبية في الفترة المحيطة بالتداخل بعد إعطاء جرعة 50مكغ من الادينوزين ضمن الشريان الإكليلي وذلك مقارنة بمجموعة الشاهد .
- ولكن لا بد من الإشارة إلى أننا بحاجة إلى دراسات أكبر لإثبات فائدة الأدينوزين في وقاية العضلة القلبية أثناء التداخل الإكليلي وجدوى اعتماده بشكل روتيني .

❖ تريميتازيدين :

- هو دواء مضاد للخناق استقلابي يحرف آلية الاستقلاب في الخلية القلبية من أكسدة المواد الدسمة إلى أكسدة الغلوكوزمما يتيح استخداما"أفضل للغلوكوز،يزيد احتياطي الجريان الإكليلي ويعاكس كل الاضطرابات الاستقلابية في الخلية القلبية الإقفارية (تراكم الجذور الحرة السامة تراكم البروتونات)وبالتالي يحمي غشاء الخلية القلبية .
- أظهرت دراسة عشوائية ضمت 266 مريضا"أن إعطاء جرعة تحميل من التريميتازيدين 60ملغ قبل 30 دقيقة من التداخل قد أحدث نقصا"هاما"في مستويات التروبونين I بعد التوسيع مقارنة بمجموعة الشاهد (105).

❖ عوامل دوائية حديثة :

- تتوافر حاليا"أدوية جديدة من مضادات التصاق الصفيحات (التيكاغريلور Ticagrelor والكانغريلورGangrelor) ومن مضادات الخثار (مضادات الترومبين المباشرة مثل البيفالوريدين) ،ربما تعد هذه الأدوية بوقاية أفضل للعضلة القلبية من الPMI .
- كما يعتبر السيكلوسبورين A بتأثيره المضعف لنفوذية المتقدرات الخلوية وحفاظه على وظيفة هذه المتقدرات في خلايا العضلة القلبية عامل دوائي هام واعد بتأثير حامٍ للعضلة القلبية وقد أظهر دور السيكلوسبورين A في إنقاص أذية عود التروية في حال التداخل الإكليلي الأولي (106).

❖ استراتيجيات تقنية :

- يشير مصطلح التأقلم الإقفاري إلى ظاهرة داخلية واقية للعضلة القلبية حيث تحرض نوب قصيرة من الإقفار غير الخطير للعضلة القلبية آليات وقاية وحماية من أذية اقفارية خطيرة وطويلة ، إن الآلية الأساسية لهذه الظاهرة غير مفهومة بشكل واضح حتى الآن وتحتاج إلى تقييم شامل (107).
- وقد درس Laskey تأثير تكيف العضلة القلبية مع الإقفار على 150 مريض قسموا عشوائيا"إلى مجموعتين (مجموعة الدراسة ومجموعة الشاهد) خلال إجراء الPCI حيث تم نفخ البالون لمدة 90 ثانية لمرتين متتاليتين وبفاصل 5دقائق حيث سجل نقصا"هاما"في ارتفاع الCKmb بين المجموعتين (7.1% مقابل25%) (108).

الدراسة العملية

عنوان البحث : أهمية تحميل الأتورفاستاتين قبل إجراء التداخل على الشرايين الإكليلية عبر الجلد عند المرضى المعالجين بمركبات الستاتين لمدة طويلة .

خلفية البحث وأهميته :

تعتبر الأمراض القلبية الوعائية السبب الرئيسي للإمراضية والوفيات في العالم فهي مسؤولة عن 30%من الوفيات العالمية ،وهذه النسبة في تصاعد مستمر مع ازدياد أعداد مرضى القلب والأوعية .

وأمام هذا التصاعد فإن العديد من الدراسات والتجارب ركزت على طرق الوقاية الأولية والثانوية من الداء الإكليلي .

وبعد تتطور وسائل التشخيص وتنوع طرق العلاج وخاصة التداخل الغازي عبر الجلد وزرع الشبكات بأنواعها المختلفة ،برزت أهمية الحفاظ على نفوذية الشبكات والحد من المضاعفات والأذيات القلبية أثناء التداخل على الشرايين الإكليلية عبر الجلد .

هدف البحث :

1-معرفة مدى الإستفادة من جرعة التحميل العالية من مستحضر ال Atorvastatin قبل إجراء التداخل على الشرايين الإكليلية عبر الجلد عند المرضى المعالجين بمركبات الستاتين لمدة طويلة .

2-محاولة وضع استراتيجية ثابتة للتعامل مع كافة المرضى الذين هم بحاجة لإجراء التداخل على الشرايين الإكليلية عبر الجلد .

المواد وطرق و زمان ومكان الدراسة :

تصميم الدراسة :دراسة مراقبة حشدية مستقبلية .

زمان الدراسة :من 2010/12/1 إلى2011/12/1 .

مكان الدراسة :مستشفى المواساة الجامعي ، مستشفى جراحة القلب الجامعي .

طرق الدراسة :الحصول على بيانات مرضى خناق الصدر المستقر وغير المستقر المقبولين في المشافي المذكورة على شكل استبيان يضم العديد من المتغيرات والمقبولين لإجراء التداخل على الشرايين الإكليلية عبر الجلد لأول مرة والموضوعين على معالجة مزمنة بالستاتين.

تم توزيع المرضى المقبولين في الدراسة إلى مجموعتين :

المجموعة الأولى :تم تحميل مرضاها 80 ملغ من الأتورفاستاتين قبل إجراء التداخل ب12 ساعة و40 ملغ قبل ساعتين تقريبا" ووضعوا على علاج 40ملغ لمدة شهر بعد التداخل على الأقل .

المجموعة الثانية :مجموعة الشاهد (دون جرعة التحميل) .

علما" أن هذا التقسيم لا يتعارض مع أخلاقيات البحث العلمي كونه لا توجد توصيات عالمية بإعطاء أو عدم إعطاء جرعة التحميل آخذين بعين الاعتبار موافقة كل مريض على حدى بتطبيق أوعدم تطبيق ذلك .

متابعة المرضى مخبريا"بإجراء التروبونين T بعد 24 ساعة تقريبا" وسريريا"خلال 30 يوم من إجراء التداخل الإكليلي وذلك لبيان حدوث أي من مما يلي :

1-الموت القلبي المفاجئ .

2-إحتشاء العضلة القلبية .

3-عودة التداخل على الوعاء الهدف بسبب عودة التضيق .

إجراء الدراسة الإحصائية لبيان فائدة جرعة التحميل العالية من مستحضر ال Atorvastatin في إنقاص الحوادث القلبية الوعائية بعد إجراء التداخل عبر الجلد .

معايير الاستبعاد:

1-مرضى اعتلال العضلة القلبية مع EF<30% .

2-مرضى القصور الكلوي الحاد أوالمزمن .

3-مرضى القصور الكبدي الحاد أوالمزمن (خمائر الكبد أكثر من 3أضعاف الطبيعي) .

4-سوابق مرض عضلي .

5-المرضى الذين حدث لديهم انسداد فرع صغير <2ملم .

6-المرضى الذين حدث لديهم أحد الاختلاطات الميكانيكية أو فشل لديهم إتمام التوسيع وزرع الشبكة .

7-المرضى الذين لديهم ارتفاع التروبونين T قبل إجراء التداخل .

استمارة البحث :

اسم المريض: ..... العمر: ..... الجنس : ..... الهاتف :..... التدخين :.....

السوابق المرضية :

السكري : ..... ارتفاع التوتر الشرياني :..... سوابق قلبية :..... قصور كلوي: ..... قصور كبدي : ..... مرض عضلي :.....

السوابق الدوائية :الستاتينات /نمطها ومدتها/ ..... الأسبرين :..... كلوبيدوغريل:.....

حاصرات بيتا: ..... حاصرات الأنزيم أوالمستقبل:..... النترات:.....

الشكوى والقصة المرضية الحالية :.....

الموجودات المخبرية قبل التداخل :تعداد البيض : ..... الخضاب:..... البولة الدموية :.....

الكرياتينين :..... CPK:.... سكر الدم:..... AST:.....

ALT :..... .... LDL:.....

الإيكو القلبي قبل التداخل :.....

الموجودات التخطيطية:.....

نتيجة القثطرة القلبية والتداخل العلاجي:.....

نتيجة التروبونين T بعد التداخل :.....

المتابعة السريرية خلال30 يوم من التداخل : .....

طريقةونتائج الدراسة

دراستنا دراسة مراقبة مستقبلية ضمت فقط المرضى الموضوعين على معالجة مزمنة بالستاتينات لمدة أكثر من 30 يوم بما يتوافق مع معايير الاشتمال المذكورة سابقا" .

بلغ إجمالي عدد المرضى 498 مريض .

عدد المرضى المستبعدين بالدراسة السريرية والمخبرية الأولية للمرضى كانوا 187 مريض منهم 125 لم يكونوا على معالجة بالستاتين أوكانوا على معالجة غير كافية (أقل من 30يوم) و56مريض كان لديهم اضطراب شديد بالوظيفة القلبية EF <30% و6مرضى لديهم قصور كلوي مزمن (Cr>3ملغ/دل) .

عدد المرضى المقبولين مبدئيا"311مريض والذين تلقوا أو لم يتلقوا تحميل الستاتين (80ملغ قبل 12ساعة ثم 40ملغ قبل التداخل ب2ساعة تقريبا") .

بعد التصوير الإكليلي 114 مريض لم يجرى لهم تداخل اكليلي منهم74مريض تركوا للمعالجة الدوائية و40مريض حولوا لإجراء المجازات الإكليلية .

ثم تم استبعاد 9مرضى بسبب إيجابية التروبونين T و3مرضى بسبب حدوث اختلاط ميكانيكي أثناء التداخل .

وبذلك كان عدد المرضى الداخلين بشكل نهائي بالدراسة 185 مريض موزعين على مجموعتي الدراسة .

كل التداخلات المجراة كانت ناجحة وقياسية (معرفة بأن التضيق الباقي بعد التوسيع أقل من 30%)ومعالجين بالأسبرين وتم تحميلهم كلوبيدوغريل وفق التوصيات .

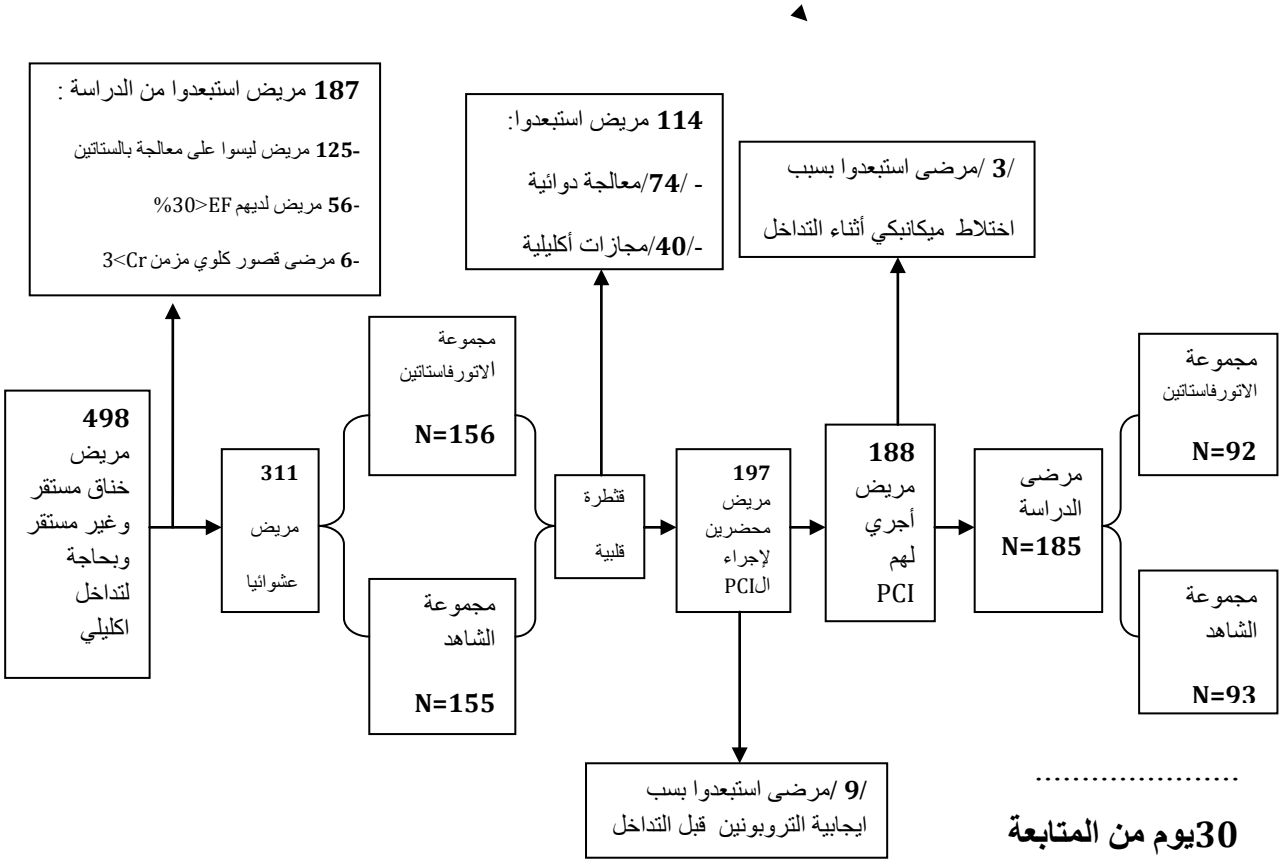
بعد التداخل كل المرضى وضعوا على معالجة بالأسبرين والكلوبيدوغريل حسب التوصيات ونوع الشبكة المزروعة وجرعة 40ملغ من الأتورفاستاتين بغض النظر عن التوزيع بين المجموعتين وبصرف النظر عن نمط الستاتين السابق وقيمة LDL السابقة .

تم إجراء التروبونين T لكل المرضى الداخلين بشكل نهائي بعد حوالي 18-24 ساعة من التداخل .

ثم تمت المتابعة السريرية لمدة شهر من خلال زيارات للعيادة القلبية أومتابعة هاتفية لكل المرضى .

نقطة النهاية للدراسة كانت بعد 30يوم من المتابعة لتبيان حدوث أي من الحوادث القلبية الكبرى (الموت القلبي ،إحتشاء العضلة القلبية ، إعادة تروية الوعاء الهدف) .

عرف إحتشاء العضلة القلبية حول التداخل بارتفاع الخمائر القلبية أكثر من ثلاثة أضعاف الحد الأعلى الطبيعي بعد التداخل .



مخطط تمثيلي للمرضى الداخلين بالدراسة

تم تحديد الملامح السريرية و المخبرية والدوائية للمرضى المقبولين في الدراسة وفق الجدول التالي :

الصفات	الأتورفاستاتين (n=92)	الشاهد (n=93)	P valu
الجنس الذكري	(76)70	(67)63	0.16
العمر (سنوات)	9±56	10±55	0.88
الداء السكري	(32)30	(38)36	0.50
ارتفاع التوتر الشرياني	(64)59	(66)62	0.82
التدخين	(65)60	(61)57	0.57
سوابق احتشاء	(30)28	(27)26	0.63
سوابق مجازات	(10)9	(9)8	0.85
% EF	7±52	6±53	0.27
Cr ملغ/دل	0.3±1.1	0.35±1.2	0.33
LDL ملغ/دل	8±114	7±117	0.46
مدة العلاج (أشهر)	1.5±4	1±4	0.73
نمط الستاتين			
أتورفاستاتين	(76)70	(70)66	0.31
روزوفاستاتين	(13)12	(15)14	0.27
برافاستاتين	(11)10	(14)13	0.42
معالجات أخرى			
أسبرين	(100)92	(99)92	1
كاوبيدوغريل	(79)73	(80)75	0.93
حاصرات بيتا	(86)80	(90)84	0.78
حاصرات الأنزيم/مستقبل	(50)46	(55)52	0.49

يلاحظ من الجدول السابق ما يلي :

- وجود توزع متقارب بين المجموعتين من ناحية الجنس والعمر ودون فارق إحصائي هام .
- وجود توزع متقارب بين المجموعتين من ناحية السوابق المرضية (الداء السكري ،ارتفاع التوتر الشرياني ،إحتشاء ،مجازات إكليلية) ودون فارق احصائي هام .
- وجود توزع متقارب بين المجموعتين من ناحية العلاج بالستاتين من حيث نمطه ومدة العلاج مع ملاحظة أن المرضى الموضوعين على الأتورفاستاتين شكلوا النسبة الأعلى من بين المرضى وكذلك من حيث ضبط الLDL وكذلك من حيث العلاجات الدوائية الأخرى ودون فارق احصائي هام .

يبين الجدول التالي ملامح التداخل الإكليلي لمجموعتي الدراسة (مجموعة الأتورفاستاتين ومجموعة الشاهد) :

الصفات	الأتورفاستاتين(n=92)	الشاهد (n=93)	P value
الوعاء الأمامي النازل المنعكس الأيمن المجازة أكثرمن وعاء	 (48)45 (33)31 (30)28 (1)1 (14)13	 (40)38 (30)28 (37)35 (2)2 (10)10	 0.16 0.62 0.19 0.66 0.58
تفرع-بالون	(2)2	(1)1	0.66
طول الشبكة	5.8±20.1	5.2±19.4	0.69
قطر الشبكة	0.5±2.9	0.7±2.9	0.96
زرع شبكة مباشرة	(71)66	(67)63	0.51
ضغط نفخ الشبكة	3±16	3±17	0.92
شبكة دوائية	(34)32	(38)36	0.61
بالون عالي الضغط	(24)22	(20)18	0.67
مضادات الخثار هيبارين هيبارين منخفض الوزن	 (92)85 (8)7	 (90)84 (10)9	 0.84 0.81

يلاحظ من الجدول السابق ما يلي :

- وجود توزع متقارب بين المجموعتين من حيث الوعاء الهدف دون وجود فارق احصائي هام .
- وجود توزع متقارب بين المجموعتين من حيث طول وقطرونوع وضغط نفخ الشبكة وزرع شبكة مباشرة و استخدام بالون عالي الضغط ودون وجود فارق احصائي هام .
- وجود توزع متقارب بين المجموعتين من حيث مضاد الخثار المستخدم مع نسبة أعلى للهيبارين ودون فارق احصائي هام .

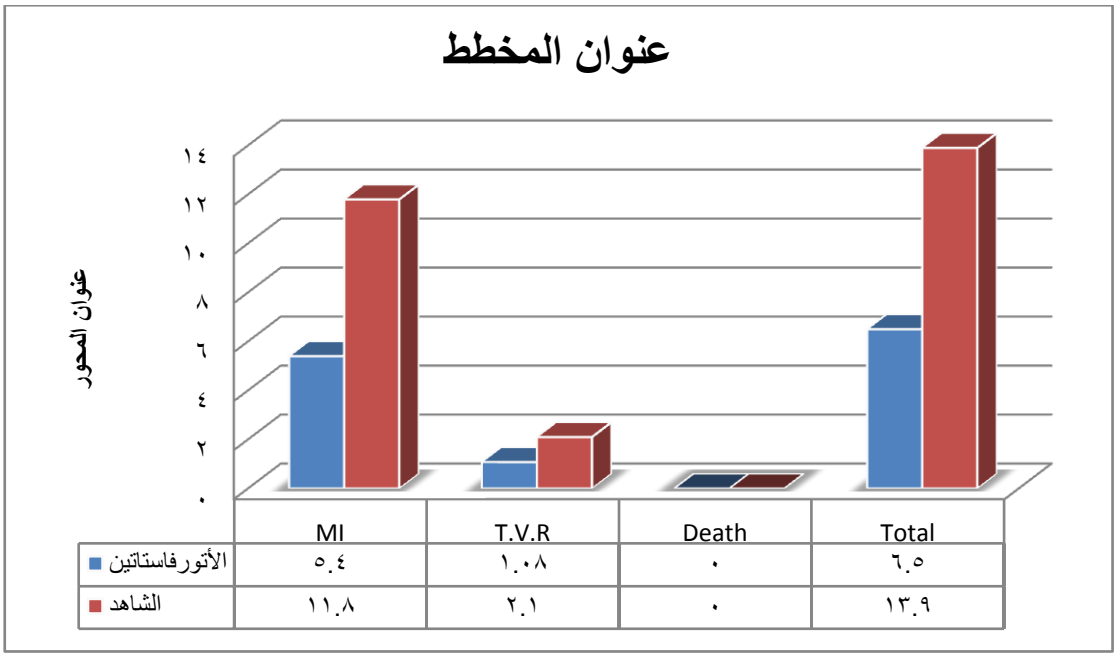
لابد من الذكر أن كافة التداخلات الإكليلية كانت ناجحة في كلتا مجموعتي الدراسة ، ولم يحدث أي انسداد لأي فرع جانبي >mm2 خلال التداخل .

كافة المرضى تلقوا الأتورفاستاتين حسب تصميم الدراسة قبل التداخل وكافة العلاجات الأخرى قبل وبعد التداخل وحسب التوصيات العالمية .

يوضح الجدول التالي المقارنة بين مجموعتي الدراسة تبعا"لتطور الأحداث القلبية خلال 30يوم من المتابعة :

الحدث القلبي	مجموعة الأتورفاستاتين (n=92)	مجموعة الشاهد (n=93)	P value
MI	(5.4)5	(11.8)11	**0.06**
TVR	(1.08)1	(2.1)2	NS
Death	0	0	-
Total MACE	(6.5)6	(13.9)13	**0.041**

يلاحظ من الجدول السابق أن الحوادث القلبية الكبرى (احتشاء عضلة القلبية ،الحاجة لإعادة التداخل الإكليلي ،الموت القلبي) كانت أكثر وضوحا" في مجموعة الشاهد منها في مجموعة الأتورفاستاتين (6.5% مقابل13.9%) وذلك خلال المتابعة لمدة 30يوم .



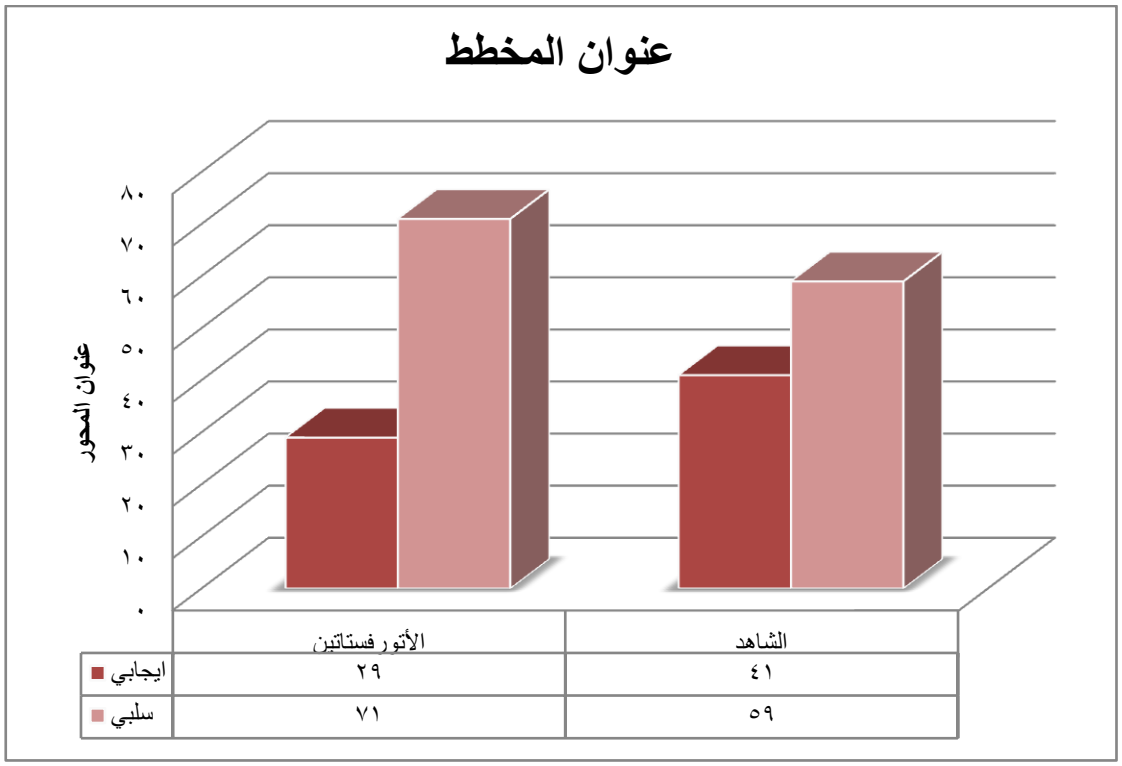
وبالنظر لكل حدث قلبي على حدة نجد أن أهمية تحميل الأتورفاستاتين قبل التداخل الإكليلي عبر الجلد ظهرت بشكل أكثر وضوحا" في إنقاص احتشاء العضلة القلبية الحاد (5.4% مقابل11.8%) بينما لم تظهر هذه الأهمية في انقاص الوفيات القلبية أو الحاجة لإعادة التداخل الإكليلي وربما هذا عائد لصغر حجم العينة المدروسة ولقصر فترة المراقبة .

يوضح الجدول التالي المقارنة بين مجموعتي الدراسة تبعا"لارتفاع التروبونين T بعد إجراء التداخل :

التروبونين T	الأتورفاستاتين (n=92)	الشاهد(n=93)	P value
إيجابي	(29)26	(41)38	**0.045**
سلبي	(71)66	(59)55	0.062

يلاحظ من الجدول السابق ما يلي :

- إن نسبة ارتفاع التروبونين T بعد إجراء التداخل الإكليلي كانت أقل بمجموعة الأتورفاستاتين منها بمجموعة الشاهد (29% مقابل 41%) مع دلالة احصائية هامة .
- إن تحميل الأتورفاستاتين قدم فائدة هامة بإنقاص ارتفاع التروبونين T بعد إجراء التداخل الإكليلي وبالتالي انقاص أذية العضلة القلبية في الفترة ما حول التداخل الإكليلي .

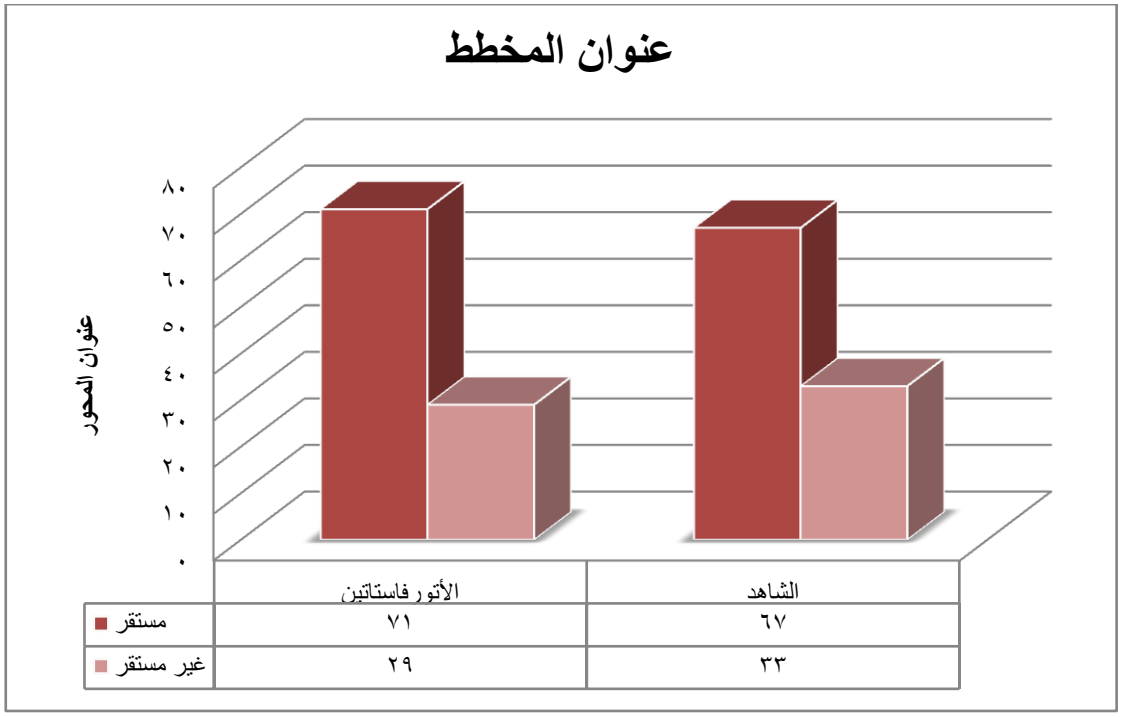


يوضح الجدول التالي المقارنة بين مجموعتي الدراسة تبعا"لنمط الإصابة الإكليلية السريرية :

الإصابة السريرية	الأتورفاستاتين (n=92)	الشاهد (n=93)	P value
خناق مستقر	(71)66	(67)63	0.56
خناق غير مستقر	(29)26	(33)30	0.46

يلاحظ من الجدول السابق ما يلي :

- وجود توزع متقارب بين المجموعتين من حيث خناق الصدر المستقر وغير المستقر ودون فارق احصائي هام .
- كانت نسبة مرضى خناق الصدر المستقر أعلى من نسبة مرضى الخناق غير المستقر في مجموعة الأتورفاستاتين وكذلك في مجموعة الشاهد .

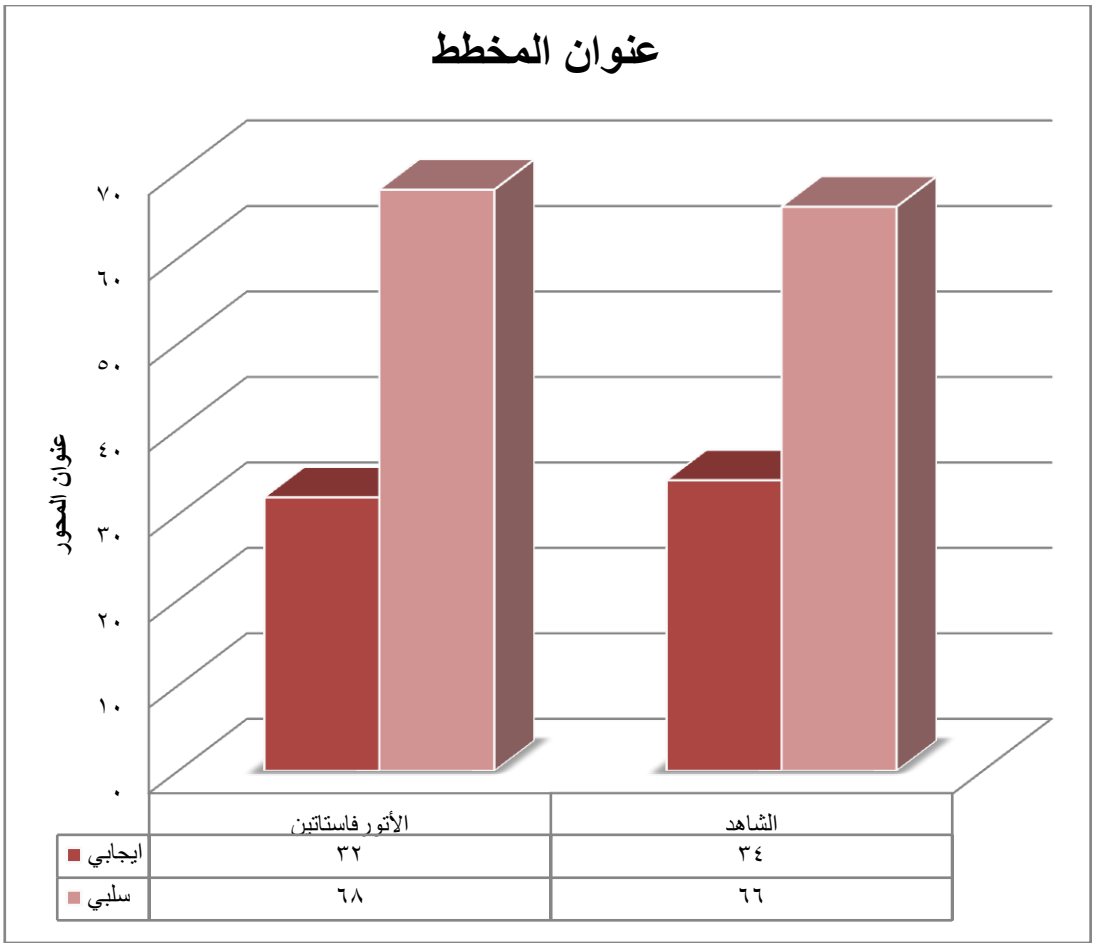


يوضح الجدول التالي المقارنة بين مجموعتي الدراسة تبعا"لارتفاع التروبونين T عند مرضى خناق الصدر المستقر :

التروبونين T	الأتورفاستاتين (n=66)	الشاهد(n=63)	P value
إيجابي	(32)21	(34)22	0.37
سلبي	(68)45	(66)41	0.44

يلاحظ من الجدول السابق ما يلي :

- وجود توزع متقارب بين مجموعتي الدراسة من مرضى خناق الصدر المستقرمن حيث ارتفاع التروبونين T (32% مقابل 34%) ودون فارق احصائي هام .
- إن مرضى خناق الصدر المستقر لم يستفيدوا من تحميل الأتورفاستاتين قبل التداخل الإكليلي في انقاص نسبة ارتفاع التروبونين T بعد التداخل .

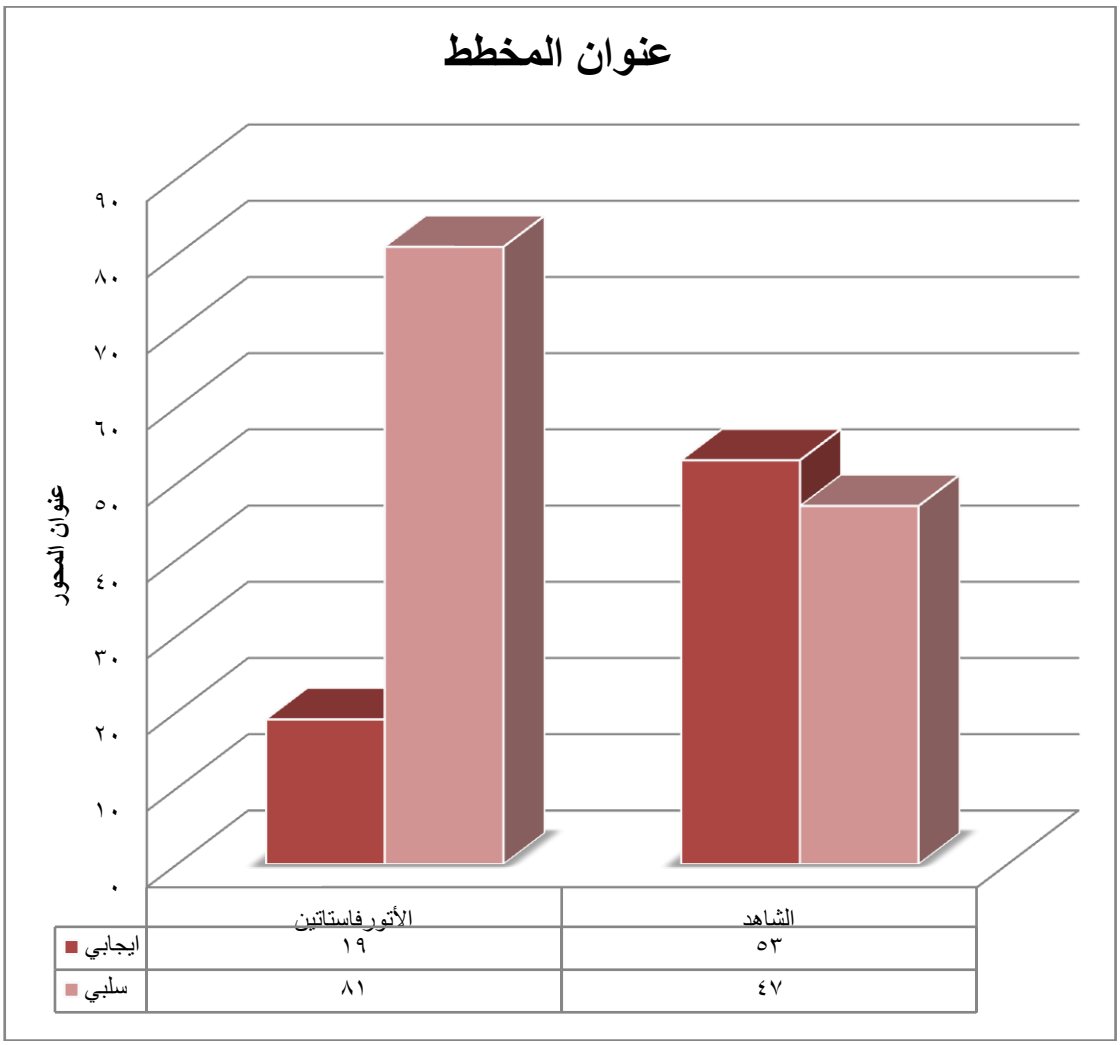


يوضح الجدول التالي المقارنة بين مجموعتي الدراسة تبعا"لارتفاع التروبونين T عند مرضى خناق الصدرغير المستقر :

التروبونين T	الأتورفاستاتين (n=26)	الشاهد (n=30)	P value
إيجابي	(19)5	(53)16	**0.038**
سلبي	(81)21	(47)14	**0.042**

يلاحظ من الجدول السابق ما يلي :

- وجود فارق هام بين مجموعتي الدراسة عند مرضى خناق الصدر غير المستقر (19% مقابل 53%)من حيث ارتفاع التروبونين T بعد التداخل مع قيمة احصائية هامة .
- إن مرضى خناق الصدر غير المستقر استفادوا من تحميل الأتورفاستاتين قبل التداخل الإكليلي في انقاص نسبة ارتفاع التروبونين T بعد التداخل .

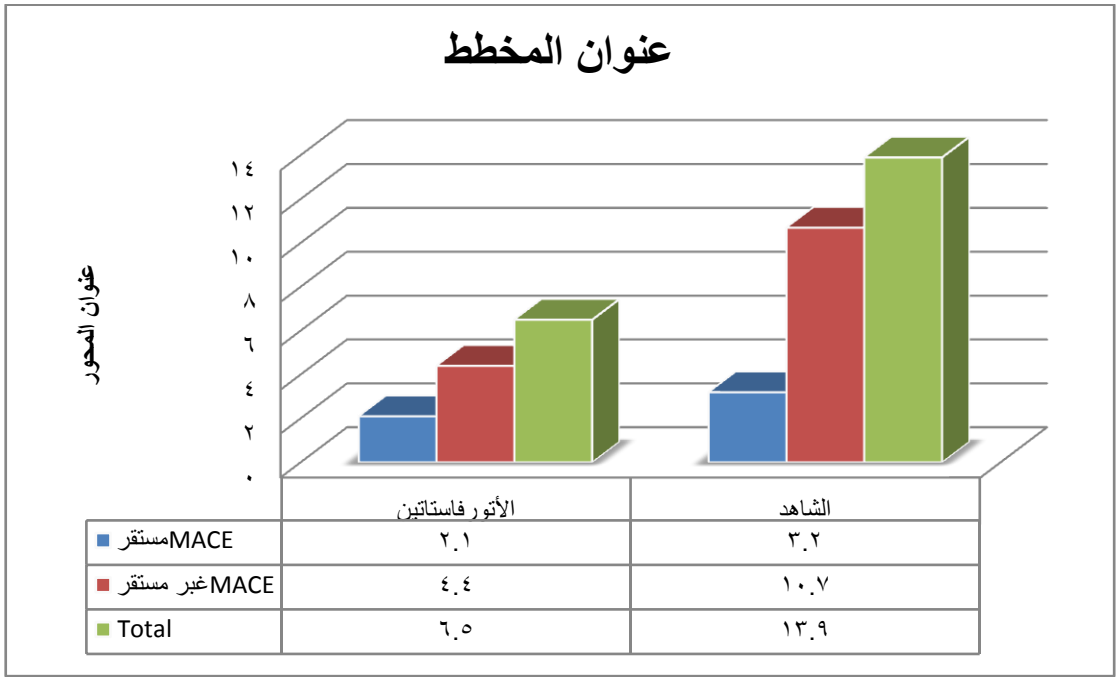


يوضح الجدول التالي المقارنة بين مجموعتي الدراسة تبعا"للحوادث القلبية الكبرى ونمط الإصابة السريرية:

P value	الشاهد (n=93)	الأتورفاستاتين(n=92)	MACE-نمط الإصابة
0.23	(3.2)3	(2.1)2	MACE/ مستقر
0.05	(10.7)10	(4.4)4	MACE/ غيرمستقر
0.07	(13.9)13	(6.5)6	Total MACE

يلاحظ من الجدول السابق ما يلي :

- وجود توزع متقارب بين مجموعتي الدراسة من حيث وقوع الحوادث القلبية الكبرى عند مرضى خناق الصدر المستقر ودون فارق احصائي هام .
- وجود فارق هام بين مجموعتي الدراسة من حيث وقوع الحوادث القلبية الكبرى عند مرضى خناق الصدرغير المستقر مع فارق احصائي هام .
- إن تحميل الأتورفاستاتين أظهر فائدة هامة في انقاص الحوادث القلبية بشكل عام وعند مرضى خناق الصدر غير المستقر بشكل خاص بينما لم تظهر هذه الفائدة بشكل واضح عند مرضى خناق الصدر المستقر .



مناقشة النتائج

- أجريت الدراسة على **185**مريض محضرين لإجراء الPCI بكامل التوصيات تم تقسيمهم لمجموعتين :
الأولى ضمت **92**مريض تم إعطاءهم **80**ملغ من الأتورفاستاتين قبل **12**ساعة من التداخل و**40**ملغ قبل حوالي **2**ساعة تقريبا".
الثانية هي مجموعة شاهد ضمت **93**مريض لم يتم إعطاءها الجرعات السابقة .

- وجود توزع متقارب بين المجموعتين من ناحية الجنس والعمرو من ناحية السوابق المرضية (الداء السكري ،ارتفاع التوتر الشرياني ،إحتشاء ،مجازات إكليلية) ودون فارق احصائي هام .

- وجود توزع متقارب بين المجموعتين من ناحية العلاج بالستاتين من حيث نمطه ومدة العلاج مع ملاحظة أن المرضى الموضوعين على الأتورفاستاتين شكلوا النسبة الأعلى من بين المرضى وكذلك من حيث ضبط الLDL وكذلك من حيث العلاجات الدوائية الأخرى ودون فارق احصائي هام .

- وجود توزع متقارب بين المجموعتين من حيث الوعاء الهدف ومن حيث طول وقطرونوع وضغط نفخ الشبكة من ثم استخدام بالون عالي الضغط ومن حيث مضاد الخثار المستخدم مع نسبة أعلى للهيبارين ودون فارق احصائي هام .

وإن للتقارب بين المجموعتين من حيث الصفات السريرية والمعطيات المخبرية والسوابق المرضية وإجراءات التداخل الإكليلي أهمية في إظهار دور الستاتين كعامل إنذاري مستقل بين المجموعتين .

- وجود توزع متقارب بين المجموعتين من حيث خناق الصدر المستقر (**71**% مقابل **67**%) وغير المستقر (**29**% مقابل**33**%) مع ملاحظة أن نسبة مرضى خناق الصدر المستقر أعلى من نسبة مرضى الخناق غير المستقر في مجموعة الأتورفاستاتين (**71**%مقابل**29**%) وكذلك في مجموعة الشاهد (**67**% مقابل **33**%) .

- إن نسبة ارتفاع التروبونين T بعد إجراء التداخل الإكليلي كانت أقل بمجموعة الأتورفاستاتين منها بمجموعة الشاهد (**29**% مقابل **41**%) وهذا يدل على أن تحميل الأتورفاستاتين قدم فائدة هامة بإنقاص ارتفاع التروبونين T بعد إجراء التداخل الإكليلي وبالتالي انقاص أذية العضلة القلبية في الفترة ما حول التداخل الإكليلي وهذه الفائدة أكثر وضوحا" في مرضى خناق الصدر غير المستقر مقارنة بمرضى خناق الصدر المستقر الذين لم يظهروا فرقا احصائيا" في نسبة ارتفاع التروبونين T بين المجموعتين .

- بالنسبة للحوادث القلبية الكبرى (احتشاء عضلة القلبية ،الحاجة لإعادة التداخل الإكليلي ،الموت القلبي) كانت أكثر وضوحا" في مجموعة الشاهد منها في مجموعة الأتورفاستاتين (**6.5%** مقابل **17.2%**) وذلك خلال فترة المراقبة/ **30**يوم / .

وبالنظر لكل حدث قلبي على حدة نجد أن أهمية تحميل الأتورفاستاتين قبل التداخل الإكليلي عبر الجلد ظهرت بشكل أكثر وضوحا" في إنقاص احتشاء العضلة القلبية الحاد (**5.4**% مقابل **15**%) بينما لم تظهر هذه الأهمية في انقاص الوفيات القلبية أو الحاجة لإعادة التداخل الإكليلي

وربما هذا عائد لصغر حجم العينة المدروسة ولقصر فترة المراقبة .

- وبدراسة العلاقة بين الحوادث القلبية الكبرى ونمط الإصابة السريرية بين مجموعتي الدراسة وجد أن تحميل الأتورفاستاتين أظهر فائدة هامة في انقاص الحوادث القلبية بشكل عام وعند مرضى خناق الصدر غير المستقر بشكل خاص بينما لم تظهر هذه الفائدة بشكل واضح عند مرضى خناق الصدر المستقر.

المقارنة مع الدراسات العالمية

ستتم مقارنة دراستنا مع دراسة **ARMYDA-RECAPURE** التي أجريت في أربع مراكز ايطالية وضمت (**383**) مريض .

اتبعنا في دراستنا نفس نظام التحميل المتبع في الدراسة الإيطالية من حيث جرعة ووقت تحميل الأتورفاستاتين .

ضمت الدراسة الإيطالية (**383**) مريض مقسمة على مجموعتين :مجموعة الأتورفاستاتين ضمت (**192**) مريض ومجموعة الشاهد وضمت (**191**) مريض .

كذلك ضمت دراستنا مجموعتين :مجموعة الأتورفاستاتين ضمت (**92**)مريض ومجموعة الشاهد وضمت (**93**) مريض .

دراستنا مماثلة للدراسة الإيطالية من حيث عشوائية اختيار المرضى ونظام تحميل الأتورفاستاتين وكذلك الأدوية القلبية الأخرى .

تختلف دراستنا باستبعاد مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة ذوي التروبونين الإيجابي (NSTEMI) حيث شملت فقط مرضى خناق الصدر المستقر وغير المستقر .

يوضح الجدول التالي المقارنة بين دراستنا والدراسة العالمية من حيث الملامح السريرية والمخبرية :

الصفات	دراستنا (185)		دراسة ARMYDA- (383)	
	الأتورفاستاتين(92)	الشاهد (93)	الأتورفاستاتين(192)	الشاهد(191)
الجنس – ذكر	76)70	(67)63	(76)145	(84)160
العمر	9±56	10±55	10±66	11±66
السكري	(32)30	(38)36	(37)70	(35)67
الضغط	(64)59	(66)62	(77)148	(84)160
التدخين	(65)60	(61)57	(20)38	(27)52
سوابق احتشاء	(30)28	(27)26	(32)62	(36)69
سوابق مجازات	(10)9	(9)8	(8)16	(9)18
%EF	7±52	7±53	7±54	8±55
Crملغ/دل	1.1±0.3	1.2±0.35	1.02±0.31	1.06±0.30
LDLملغ/دل	114±8	117±7	92±16	93±17
مدة العلاج	4±1.5	4±1	9.1±8.6	9.2±9.2
نمط الستاتين أتورفاستاتين سيمفاستاتين روزفاستاتين برافاستاتين	(76)70 - (13)12 (11)10	(70)66 - (15)14 (14)13	(55)107 (34)65 (7)13 (4)7	(55)104 (32)62 (8)16 (5)9

يلاحظ من الجدول السابق مايلي :

- إن أعمار التداخل في مجموعتي دراستنا أقل منها في الدراسة الإيطالية وكذلك بالنسبة المدخنين بينما كانت نسبة وجود ارتفاع التوتر الشرياني أعلى في الدراسة العالمية منها في دراستنا .
- وجود تقارب بين مجموعتي الدراستين في نسبة وجود السكري وسوابق الإحتشاء والمجازات ووظيفة البطين الأيسر والكرياتينين .
- إن مدة العلاج بالستاتينات أقل منها في مجموعتنا وكذلك نسبة **LDL** وربما هذا عائد لقصر فترة العلاج وعدم الالتزام الدقيق بالعلاج وتدني المستوى الاقتصادي والوعي الصحي .
- اختلاف أنماط الستاتين المستخدمة بين الدراستين مع عدم استخدام السيمفاستاتين في دراستنا وجوده بنسبة استخدام تقارب 35% في الدراسة العالمية .

يوضح الجدول التالي المقارنة بين دراستنا والدراسة العالمية من حيث معطيات التداخل الإكليلي

الصفات	دراستنا (185)		الدراسة العالمية (383)	
	الأتورفاستاتين(92)	الشاهد(93)	الأتورفاستاتين (192)	الشاهد(191)
الوعاء			231	228
الجذع الرئيسي	-	-	(1)2	(1)2
الأمامي النازل	(48)45	(40)38	(42)98	(45)103
المنعكس	(33)31	(30)28	(29)67	(24)56
الأيمن	(30)28	(37)35	(27)61	(27)61
مجازة	(1)1	(2)2	(1)3	(3)6
أكثر من وعاء	(14)13	(10)10	(18)34	(18)34
تفرع-بالون	(2)2	(1)1	(3)5	(3)5
طول الشبكة	20.1±5.8	19.4±5.2	16.8±7.2	17.1±7.7
قطر الشبكة	3±0.5	3±0.7	2.9±0.6	2.9±0.5
زرع شبكة مباشرة	(71)66	(67)63	(41)79	(39)74
شبكة دوائية	(34)32	(38)36	(32)63	(36)69
ضغط نفخ الشبكة	16±3	17±3	13±3.9	13±3.6
بالون عالي الضغط	(24)22	(20)18	(38)73	(39)75
مضادات الخثار				
هيبارين	(92)85	(90)84	(90)173	(89)170
هيبارين منخفض الوزن	(8)7	(10)9	-	-
بيفاليردين	-	-	(10)19	(11)21

يلاحظ من الجدول السابق ما يلي :

- وجود تقارب بين مجموعتي دراستنا ومجموعتي دراسة المقارنة من حيث توزع الأوعية الهدف التي تم التداخل عليها ومن حيث طول وقطرونمط الشبكة .
- يلاحظ أن ضغط النفخ في دراستنا كان أعلى بقليل وعدد حالات زرع الشبكة المباشر كان أعلى بشكل واضح (**71**% و**67**%) في دراستنا مقابل (**41**% و**39**%)في دراسة المقارنة .
- كان استخدام الهيبارين متقارب بين الدراستين بينما استخدم الهيبارين منخفض الوزن الجزيئ في دراستنا بحالات محدودة ولم يستخدم في دراسة المقارنة وبالعكس استخدم البيفالريدين بدراسة المقارنة ولم يستخدم في دراستنا .

يوضح الجدول التالي المقارنة بين دراستنا والدراسة العالمية من حيث تطور الأحداث القلبية خلال 30يوم من المتابعة :

الحدث القلبي	دراستنا (n=185)		دراسة المقارنة (n=383)	
	الأتورفاستاتين(92)	الشاهد(93)	الاتورفاستاتين(192)	الشاهد(191)
MI	(5.4)5	(11.8)11	(3.7)7	(8.9)17
TVR	(1.08)1	(2.1)2	0	(0.5)1
Death	0	0	0	(0.5)1
TotalMACE	(6.5)6	(13.9)13	(3.7)7	(9.4)18

يلاحظ من الجدول السابق ما يلي :

- نسبة تطور الأحداث القلبية في دراستنا أعلى منها في دراسة المقارنة ولكن كان إحتشاء العضلة القلبية يشكل النسبة الأعلى من الحوادث القلبية في كلا الدراستين .

الخلاصة :

خلاصة القول أن تحميل الأتورفاستاتين قبل إجراء التداخل على الشرايين الإكليلية قد نجح في إنقاص ارتفاع التروبونين T بعد التداخل الإكليلي كما ساعد في إنقاص تطور الحوادث القلبية الكبرى بشكل عام وفي إنقاص إحتشاء العضلة القلبية بشكل خاص وذلك خلال 30 يوم من المتابعة .

كما تجدر الإشارة إلى أن أهمية تحميل الأتورفاستاتين قبل إجراء التداخل على الشرايين الإكليلية سواء" من حيث إنقاص ارتفاع التروبونين T بعد التداخل الإكليلي أو إنقاص تطور الحوادث القلبية الكبرى خلال فترة المتابعة كانت أكثر وضوحا"عند مرضى خناق الصدر غير المستقر مقارنة بمرضى خناق الصدر المستقر الذين لم يحصلوا على هكذا فائدة .

التوصيات :

1 -تحميل كافة المرضى المحضرين لإجراء الPCI أو المحتمل إجراء التداخل لديهم الأتورفاستاتين وفق جرعة التحميل المذكورة وخاصة مرضى خناق الصدر غير المستقر لما له من أهمية في إنقاص ارتفاع التروبونينT وبالتالي الإنقاص من أذية العضلة القلبية في الفترة ما حول التداخل الاكليلي ومن ثم إنقاص نسبة الحوادث القلبية الكبرى في الفترة اللاحقة .
2 -التأكيد على أهمية العلاج بالستاتينات قبل وبعد التداخل لما لها من فوائد هامة في استقرار العصيدة الشريانية .
3 -محاولة إجراء دراسات أخرى أكثر عددا"وتفصيلا"من حيث نمط الإصابة السريرية لتحديد أكثر هذه المجموعات فائدة من تحميل الأتورفاستاتين قبل إجراء التداخل الإكليلي .

المراجع

1. Braunwald: Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine 6th ed

Copyright © 2007 W.B Saunders Company.

2.Rabih R Azar,Coronary heart disease and myocardial infarction in young men and women, Up to Date 17.1, 2009.

3.Cardiovascular Physiology Concepts . Coronary Circulation Anatomy and Blood Flow . Richard E. Klabunde , PhD 2007 .

4-Castelli WP. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 1996; 124:S1

5-Michos ED, Nasir K, Braunstein JB, Rumberger JA, Budoff MJ, Post WS, et al. Framinghamrisk equation underestimates subclinical atherosclerosis risk in asymptomaticwomen. *Atherosclerosis* 2006; 184: 201–206.

6.Faxon DP; American Heart Association: Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology. Circulation 2004;109:2617.

7.Njolstad, I, Arnesen, E, Lund-Larsen, PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. Circulation 1996; 93:450.

8.Wilhelmsson, C, Vedin, JA, Elmfeldt, D, et al. Smoking and myocardial infarction. Lancet 1975; 1:415

9. Elizabeth Jackson,Ira S Ockene, Cardiovascular risk of smoking and benefits of smoking

cessation. Up to Date 17.1, 2009

10.Paul M. Ridker, Peter Libby. Risk Factors for Atherothrombotic Disease. Braunwald's Heart Disease: A Textbook ofCardiovascular Medicine, 8th ed. Copyright © 2007.

11. Bazzano LA, He J, Muntner P, et al: Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease inthe United States. *Ann Intern Med* 2003; 138:891.

12. Hajjar I, Kotchen TA: Trends in prevalence, awareness, treatment, and controlof hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003; 290:199.

13. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al: Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 Europeancountries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289:2363.

14. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al: Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365:217.

15. Chaudhry SI, Krumholz HM, Foody JM: Systolic hypertension in olderpersons. *JAMA* 2004; 292:1074.

16. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al: Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1291.

17. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D: Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 2003; 138:10.

18. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary ofThe Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatmentof High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486.

19.Nasir K, Michos 14. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al: Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365:217.

20. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, et al: Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:1129.

21. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, et al: Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2005; 294:334

22.Toole, JF, Malinow, MR, Chambless, LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitami Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomizedcontrolled trial. JAMA 2004; 291:565.

23-Cushman M, ArnoldAM,Psaty BM,Manolio TA, Kuller LH, Burke GL, et al. C-reactiveprotein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women:the cardiovascular health study. *Circulation* 2005; 112: 25–31.

24-Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronaryheart disease in the MRFIT nested case-control study.Multiple Risk Factor InterventionTrial. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 537–547.

25.Tsiara S, Elisaf M, Mikhailidis DP. Early vascular benefits of statin therapy CurrMedRes Opin 2003;19(6):540-56 .

26-Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP . Reduced susceptibilityof low density lipoprotein (LDto lipid peroxidation after fluvastatin therapy isassociated with the hypocholesterolemic effect of the drug and its binding to the LDLAtherosclerosis 1997;128(1):11-8

27.Kalinowski L, Dobrucki IT, Malinski T. Cerivastatin potentiates nitric oxide releaseand enos expression through inhibition of isoprenoids synthesis. J Physiol Pharmacol 534; 2002585-95

28.Kalinowski L, Dobrucki LW, Brovkovych V, Malinski T. Increased nitric oxidebioavailability in endothelial cells contributes to the pleiotropic effect of cerivastatinCirculation 2002;105(8):933-8

29.Kalinowski L, Dobrucki LW, Brovkovych V, Malinski T. Increased nitric oxidebioavailability in endothelial cells contributes to the pleiotropic effect of cerivastatinCirculation 2002;105(8):933

30 .Fuhrman B, Koren L, Volkova N, Keidar S, Hayek T, Aviram M. Atorvastatin therapyin hypercholesterolemic patients suppresses cellular uptake of oxidized-LDL bydifferentiating monocytes. Atherosclerosis 2002;164(1):179-85.

31-Jonfs‹P.Kafonek:S;Laurora;I;et al fortheCURVES Investigators.Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin,pravastatin,lovastatin,and fluvastatin in patiants with hypercholesterolemia (theCURVESstudy).Am J Cardiol 1998;81:582.

32-Rosenson,RS,Rosuvastatin:a new inhibitor of HMG-coA reductase for the treatment of dyslipidymia.Expert Rev cardiovasc Ther 2003;1:495.

33-Jones,PH,Davidson,MH,Stein,EA,et al.Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin ,simvastatin ,and pravastatin across doses(STELLER*Trial).AM J Cardiol 2003;92:152.

34-Cook S ,Walker A,Hugli O ,Tongi M,Meier B.Percutaneos coronary intervention Europe:prevalence,numerical estimatic,andprojection based on data up to 2004.Clin Res Cardiol 2007;96:375-382.

35-Moschovitis A,Cook S,Meier B. Percutaneos coronary intervention in Europe in 2006. Eurointervention 2010;6;189-194.

36-American Heart Association.HeartDisease and Stroke Statistics-2009Update.&2009, American Heart Association.

37-Ioannidis JP, Karvouni E,Katrisis DG.Mortality risk conferred by small elevations of creatine kinase-MB isoenzyme after Percutaneos coronary intervention .J Am Coll Cardiol2003;42:1406-1411.

38-Thygesen K,Alpert JS,White HD.Universal definition of myocardial infraction.Eur Heart J 2007;28:2525-2538.

39-Testa L,Van Gaal WJ,Biondi Zoccai GG,Agostoni P,Latini RA,Bedogni F,Porto I,Banning AP.Myocardial infraction after Percutaneos coronary intervention:a meta-analysis of troponin elevation applying the new universal difintion.QJM2009;102:369-378.

40.Kini A,Marmar JD,Kini S,Danagas G,Cocke TP,Wallenstein S,Brown E,Ambrose JA,Sharma SK,Creatine Kinase-MB elevation after coronary intervention correlates with diffuse atherosclerosis,and low-to-medium level has a benign clinical course:implications for early discharge after coronary intervention J Amcoll Cardiol1999;34:663-671.

41.Marso SP,Gimple LW,Philbrick JT,Di Marco jp,Effictiveness of coronary intervention to prevent recurrent coronary events in patiants on chronic hemodialysis.Am J Cardiol1998;82:378-38.

42.McKechnie RS,Smith D,Montoye C,Kline-Rogers E,O,Donell MJ,DeFranco AC,Meengs WL,McNamara R,McGinnity JG,Patel k,Share D,Riba A,Khanal S,Moscucci M.Prognostic implication of anemia on in-hospital outcomes after coronary intervention.Circulation 2004;110:271-277.

43.Goldberg A,Gruberg L,Roguin A,Petcherski S,Rimer A,Markiewics W,Beyar R,Aronson D,Preprocedurral C-reactive protein levels predict myocardial necrosis after successful coronary stenting in patiants with stable angina.Am Heart J2006;151;1265-1270.

44.Gurm HS,Bhatt DL,Gupta R,Ellis SG,Topol EJ,Lauer MS.Preprocedural white blood cell count and death after percutaneus coronary intervention.Am Heart J2003;146:692-698.

45.Roffi M,Percutaneus intervention of saphenous vein graft .ACC Cur J Rev2004;13;45-48.

46.Maunter SL,Maunter GC,Hunsberg SA,Roberts WC.Comparison of comp-osition of atherosclerotic plaque ih saphenous veins used as aortcoronary in native coronary arteries in the same men.Am J Cardiol1992;70:1380-1387.

47.Topol EJ,Leya F,Pinkerton CA,Hofling B,Simonton CA,Masden RR,Serrut PW.A comparision of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with artery disease.The CAVENT Study Group. N Engl J Med1993;329:221-227.

48.Cutlip DE,Leon MB,Ho KK,Gordon PC,Diver DJ,Pompa JJ,Kuntz RE,Baim DS, Acute and nine month clinical outcomes after ‹supoptimal‹ coronary stenting:results from theSTent Antithrobotic Regimen Study(STARS)registry. J Am Coll Cardiol 1999;34:698-706.

49.Hoole SP,Heck PM,Sharple L,Dutka DP,West NE.Coronary stent length predicts PCI-indused cardiac myonecrosis Ccron Artery Dis2010;21:312-317.

50.Balian V,Galli M,Marcassa C,Cechen G,Child M,Barlocco F,Filppini G,Michi R,Intracoronary ST-segment shift soon after elective percutaneous coronary intervention accurately predicts periprcedural myocardial injury.circulation2006;114:1948-1954.

51.Nienhuis MB,Ottervanger JP,Bilo HJ,Dikkeschei BD,Zijlsra . Prognostic value of troponin after elective percutaneous coronary intervention :a meta-analysis .Catheter Cardiovasc Interv 2008;71:318-324.

52.Bhatt DJ,Topol EJ,Does creatinine kinase-MB elevation after percutaneous coronary intervention predict outcomes in2005 ?Periprocedural cardiac enzyme elevation predict adverse outcomes.Circulation2005;112:906-915.

53.Thiele H,Kappl MJ,Conradi S,Niebour J,Hambrecht R,Schuler G,Reoroducibility of chronic andacute infract size measurement by delayed enhancementmagnetic resonance imaging.J Am Coll Cardiol 2006;47:1641-1645.

54.Ingkanisorn WP,Rhoads KL,Alteras AH,Kellman P,Arai AE. Gadolinium delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance correlate with clinical measure of myocardial infraction.J Am Coll Cardiol2004;43:2253-2259.

55.Selvanayagam JB,Porto I,Channon K,Petersen SE,Francis JM,Banning AP.Troponin elevation elevation after percutaneous coronary intervention directly represent

The extent of irreversible myocardial injury:insight from cardiovascular magnetic resonance imaging .Circulation2005;111:1027-1032.

56.Herrmann J.Peri-procedural myocardial injury:2005update.Eur Heart J2005;26:2493-2519.

57.Aliabadi D,Tilli FV,Bowers TR,Benzuly KH,Safian RD,Goldstein JA,Grinse CL,O,Neill WW.Incidence and angiographic predictors of side branch occlusion following high-pressure intracoronary stenting .AM J Cardiol 1997;80:994-997.

58.Meier B,Gruentzig AR,King SB III,Douglas JS, Jr,Hollman j,Ischinger T,Galan K.Risk of side branch occlusion during coronary angioplasty.AM J Cardiol1984;53:10-14.

59.Arora RR,Raymond RE,Dimas AP,Bhadwar K,Simpfendorfer C. Side branch occlusion during coronary angioplasty :incidence,angiographic characteristics,andoutcome.Catheter Cardiovasc Diagan 1989;18:210-212.

60.Bose D,vonBirgelen C,Zhou XY,Schmermund A,Philipp S,Sack S,Erebl R.Impact of atherosclerotic plaque composition on coronary microembolization during percutaneous coronary intervention .Basic Res Cardiol 2008;103:287-297.

61.Ahmad JM,Mintz GS,Weissman NJ,Lansky AJ,Kent KM. Mechanism of luman enlargement during intracoronary stent implantation :an intravascular ultrasound study .Circulation 2000;102:7-10.

62.Mintz GA,Pichard AD,Kent KM, Satler LF,Leon MB.Axial plaque redistribution as a mechanism of percutaneous transluminal coronary angioplasty .AM J Cardiol 1996;427-430.

63.Grube E,Gerckens U, Yeung AC, Rowold S, Yadav JS,Stertzer S .Prevention of distal emblization during coronary angioplasty in saphenous vein grafts and native vessels using porous filter protection .Circulation 2001;104:2436-2441.

64.Kume T,Akasaka T,Kawamoto T ,Okura H,Sukmawan R,Yoshida K. Measurment of the thickness of the fibrous cap by optical coherence tomography .Am Heart J 2006;152:755-el-4.

65.Tanaka A,Imanishi T,Kitabata H,Kubo T,Takarada S,Kuroi A, Ishbashi,Hitrata K ,Akasaka T.Lipid-rich plaque and myocardial perfusion after scuccessful stenting in patient with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome:an optical coherence tomography study .Eur Heart J 2009;30:1348-1355.

66.Fischell TA,Derby G, Tse TM ,Coronary artery vasoconstriction routinely occurs after percotaneous teansluminal coronary angioplasty .Aquantitive aretrographic analysis .Circulation 1988;78:1323-1334.

67.Salloum J,Tharpe C,Vaughan D,Zhao DX.Release and eliminiation of soluble vasoactive factors during percutaneous coronary intervention of saphenous vein graft:analysis using the PercuSurgeGuardWire distal protection device.J Ivasive Cardiol 2005;17:575-579.

68.Rezkella SH,Kloner RA.No-reflow phenomenon.Circulation 2002;105:656-662.

69.Gregorini L,Marco J,Kozakova M, Bossi IM,Di Mario I,Heusch G.Postischemic left ventricular dysfunction is abolished by alpha-adregenic blocking agents .Jam coll cardiol1998;32:992-1001.

70.Gregorini L,Marco J,Bernis M,Cassagneau B,Pomidossi G,Fajadet J, The alpha-1adrenergic blocking agent urapidil counteracts post rotational atheroectomy'elastic recoil' weher nitrates have failed.Am J Cardiol 1997;79:1100-1103.

71.Kereiakes DJ,Gurbel PA. Peri-procedural platelet function and inhibition in percutaneous coronary intervention .JACC Cardiovasc Interv 2008;1:111-112.

72.Nelken NA,Soifer SJ, O'Keefe J,Vu TK,Coughlin SR, Thrombin receptor expression

Innormal and atherosclerotic human arteries.J Clin Invest 1992;90:1614-1621.

73.Gasperetti CM, Gonias SL, Gimple LW,Power ER. Platelet activation during coronary angioplasty in human .Circulation 1993;88:2728-2734.

74.Mahemuti A,Meneveau N,Seronde MF,Ecaront F, Bassand JP.Early changes in local hemostasis activation following percutaneous coronary intervention in stable angina patients :a comparsion between drug-eluting and bare-metal stents.J Thromb Thrombolysis 2009;28:333-341.

75.Boderman D,Teml A,Jakowitsch J,Sperker ,Lass H,Galogar DH,Lang IM.Coronary no-reflow is caused by shedding of active tissue factor from dissected atheroletic plaque.Blood 2002;99:1794-1800.

76.Mizuno O,Hojo Y, Ikeda U,Fujikawa H,Shimada K.Assessment of coagulation and platelet activation in coronary sinus blood induced by transcatheter coronary intervention for narrowing of the left anterior desending coronary artery .Am J Cardiol 2000;85:154-160.

77.Juliano L,Pratico D,Grego C,Violi F,Angioplasty increases coronary sinus F2-isoprostaneformation:evidence for in vivo oxidative stress during PTCA.J Am Coll Cardiol 2001;37:76-80.

78.Sanches-Margalet V,Cubero JM,Martin-Romero C,Cubero J,Goberna R.Inflam-matory response to coronary stent implantation in patients with unstable angina.Clin Chem Lab Med 2002;40:769-774.

79.Saleh N,Svane B,Jensen J,Hansson LO,Nordin M.Stent implantation ,but not pathogen burden ,is associated with plasma C-reactive protein and interlukin-6 level after percutaneous coronary intervention in patients with stable angina pectoris .Am Heart J 2005;149:876-882.

80.Bonz AW,Lengenfelder B,Jacobs M,Voelker W.Cytokine response after percutaneous coronary intervention in stable angina :effect of selective glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonism .Am Heart 2003;145:693-699.

81.Gach O,Biemer C,Nys M,Deby-dupont G,Legrand V.Early release of neutrophil markers of activation after stenting in patient with unstable angina .CoronArtery Dis 2005;16:59-65.

82.Hildick-smith D,de Belder AJ,Cooter N,Clayton TC, Cotton JM,Thomas MR,Henderson RA,Stables RH.Randomized trial of simple versus complex drug-eluting stenting for bifurcation lesions:the British Coronary Study :old new,and evolving strategies. Circulation 2010;121:1235-1243.

83.Lembo NJ, Black AJ,Mufson LH,Douglas JS JR,King SBIII.Effect of pretreatment with aspirin versus aspirin puls dipyridamole in the preventation of restenosis after percutaneous transluminal coronart angioplasty .Am J Cardiol 1990;65:422-426.

84.Hovens MM,Snoep JD,van der Bom JG,Huisman MV,Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin :a systematic review.Am Heart J 2007;153-181.

85.Quninn MJ,Fitzgeald DJ.Ticlopidine and clopidogrel.Circulation 1999;100:1667-1672.

86.Patti G,Colonna G,Pasceri V,Pepe LL,Di Sciascio G.Randomized trial of high loading dose of clopidgrel for reduction of periprocedural infraction in patients undergoing coronary intervention :result from ARMYDA-2(Antiplatelet therapy for reduction of myocardial Damage during Angioplasty)study .Circulation 2005;111:2099-2106.

87.Weerakkody GJ,Jakubowski JA,Brandt JT,Winters KJ.Greater inhibition of platelet aggregation and reduced response variability with prasugrel versus clopidogrel:an integrated analysis.J Cardiovasc Pharmacol Ther 2007;12:205-212.

88.Labinaz M,Ho C,Banerjee S,Martin J,Mensinkai.Meta- analysis of clinical efficacy and bleeding risk with intervenous glycoproteinIIb/IIIa antagonists for percutaneous coronary intervention .Can J Cardiol2007;23:963-970.

89.Brown DL,Fann CS,Chang CJ. Meta-analysis of effectiveness and safety of abciximab versus eptifibatide or tirofiban in percutaneous coronary intervention .Am J Cardiol 2001;87:537-541.

90.Baim DS,Wahr D,George B,Leon MB,Kaya U,Ho KK,Kuntz RE.Randomized trial of a distal embolic protection device during percutaneous intervention of saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. Circulation 2002;105:1285-1290.

91.Mauri L,Cox D,Wahr J,Tay SW,Jonas M,Rogers C.The PROXIMAL trial :proximal protection during sapgenous vein graft intervention using the Proxis Embolic Protection System :a randomized,prospective, multicenter clinical trial.J Am Coll Cardiol2007;50:1442-1449.

92.Nageh T,Thomas MR,Sherwood RA,Harris BM,Wainwright RJ.Direct stenting may limit myocardial injury during percutaneous coronary intervention.J Invasive cardiol2003;15:115-118.

93.Cuisset T,Hamilos M,Sarma J,Sarno G,Barbato E,Wijns W,Bruyne.Direct stenting for stable angina pectoris is associated with reduced periprocedural microcirculatory injury compared with stenting after pre-dilation .J AmColl Cardiol 2008;51:1060-1065.

94.Burzotta F,Trani C,Parti F,Homan M,Sabatier R,CreaF.Comparison of outcomes(early and sixmonth)of direct stenting with conventional stenting (a meta-analysis of ten randomized trials).Am JCardiol2003;91:790-796.

95.Pasceri V,Patti G,Nusca A,Richichi G.Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damageduring coronary intervention :result from the ARMYDA(Atorvastatin forReduction of Mtocardial Damage during Angioplasty)study.Circulation 2004;110:674-678.

96.Briguori C,Visconti G,Facaccio A,Golia B,Chieffo A,Colombo A.A Novel Aproaches for Preventing or Limiting Events(Naples)II Trial Impact of a Single High Dose of Atorvastatin on Periprocedural Myocardial Infraction .J Am Coll Cardiol 2009;54:215.

97.Patti G,Pasceri V,Colonna G,Miglionico M,Montinaro A,DiSciascio A.Atorvastatin pretreatment improves outcome in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention.results of the ARMYDA-ACS randomized trial.J Am Coll Cardiol2007;49:1272-1278.

98.Yun KH,Jeong MH,Oh SK,Yoo NJ,Ahn YK,Jeong JW.The beneficial effect of high loading dose of rosuvastatin before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome.Int J Cardial2009;137:246-251.

99.Di Sciascio G,Patti G,Colonna G,Montinaro A.Efficacy of atorvastatin reload on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention :results of the ARMYDA-RECAPTURE(Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty)Randomized Trial.J Am Coll Cardiol2009;54:558-565.

100.Meria R,Reddy NK, Wang FW,Uretsky BF,Birnbaum Y.Meta- analysis of reports on the effect of statin treatment before percutaneous coronary intervention on periprocedural myonecrosis.Am J Cardiol2007;100:770-776.

101.Wang FW,Osman A,Otero J,Afzal A,Uretsky BF.Distal myocardial protection during percutaneous coronary intervention with an intracoronary beta-blocker.Circulation 2003;107:2914-2919.

102.Uretsky BF ,Birnbaum Y,Osman A,Lui C,Lev E,Kumar D,Wang FW. Distal myocardial protection intervention with intracoronary beta-blocker when added to a Gp IIb/IIIa platelet receptor during percutaneous coronary intervention improves clinical outcome.Catheter Cardiovasc Interv2008;72:488-497.

103.Di Segni E,Higano ST,Holmes DR Jr,Lennon R,Lerman A.Incremental doses of intracoronary adenosine for the assessment of coronary velocity reserve for clinical decision making.Catheter cardiovasc Interv 2001;54:34-40.

104.Desmet WJ,Dens J, Coussment P,Van deWF.Does adenosine prevent myocardial micronecrosis following percutaneous coronary intervention ? The ADELINE pilot trial.Adenosine Limit myocardial Necrosis.Heart 2002;88:293-295.

105.Bonello L,Sbragia P,Amabile N,Com O,Levy S,Paganelli F.Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention .Heart 2007;93:703-707.

106.Piot C, Croisille P,Staat P,Thibault H,Rioufol G,Mewton N,Cung TT,Macia C,Raczka F,Gahide G,Revel D,Ovize.Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infraction .N Engl J Med2008;359:473-481.

107.Hausenloy DJ.Signalling pathways in ischaemic postconditioning.Thromb Haemost2009;101:626-634.

108.Laskey WK.Beneficial impact ofpreconditioning during PTCA on creatine kinase release.Circulation1999;99:2085-2089.