الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

مقارنة البرازوغريل مع الكلوبيدوغريل عند مرضى خناق الصدر غير المستقر ومرضى الإحتشاء بدون إرتفاع الوصلة **St.** المعالجين دوائيًا

PRASUGREL VERSUS CLOPIDOGREL IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANNGINA /NON-ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFRACTION MEDICALLY MANAGED.

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا "الماجستير"
في أمراض القلب والأوعية

برئاسة وإشراف
الأستاذ الدكتور
حسام الدين شبلي

إعداد طالب الدراسات العليا
د. أمجد عمر الصعيدي

2014م

القسم النظري

المقدمة:

إن مصطلح خناق الصدر (angina) مشتق من الكلمة اللاتينية (angere) والذي يعني إختنق وكان أول من وصفه هو الطبيب الإنكليزي Herberden William عام 1768.

خناق الصدر المستقر يتظاهر نمطيا" بعدم إرتياح عميق , غير محدد بشكل دقيق بالصدر, محرض بالجهد الفيزيائي أو التوتر العاطفي ويزول خلال 5–10 دقائق بالراحة أو النتروغليسيرين . بالمقابل فإن خناق الصدر غير المستقر يعرف على أنه خناق صدري أو معادلات خناقية مع واحد مما يلي : يحدث على الراحة أو على أقل جهد ويدوم أكثر من 20 دقيقة إذا لم يعالج بالنتروغليسيرين أو المسكنات , أو أن يكون شديد ويوصف على أنه ألم صريح , أو ان يحدث بنمط متزايد ومشتد كالألم الذي يوقظ المريض من النوم أو الذي يكون أكثر شدة وفترته أطول أو تكراره أكثر من نوبات الألم السابقة [1].

إن السبب الأشيع لخناق الصدر هو التصلب العصيدي الإكليلي والذي يؤدي مع التضيق الشديد في لمعة الشريان الإكليلي إلى نقص في الجريان الدموي وبالتالي نقص تروية بالعضلة القلبية.

الأسباب الأخرى تشمل الإنسداد في الشرايين الإكليلية نتيجة تشنج فيها أو إصابة بالأوعية الدقيقة بالعضلة القلبية , الخثرات الإكليلية والتشوهات الولادية في الشرايين الإكليلية.

إن نقص التروية يمكن أن يلاحظ في غياب تضيق بالشرايين الإكليلية نتيجة نقص تزويد العضلة القلبية بالأكسجين (فقر الدم – نقص الأكسجة أو هبوط بالضغط) أو الحالات التي تزيد الحاجة للأكسجين مثل (ضخامة البطين الأيسر ونوبات ارتفاع الضغط الشديدة أو التسرعات القلبية الشديدة)[1][2][3].

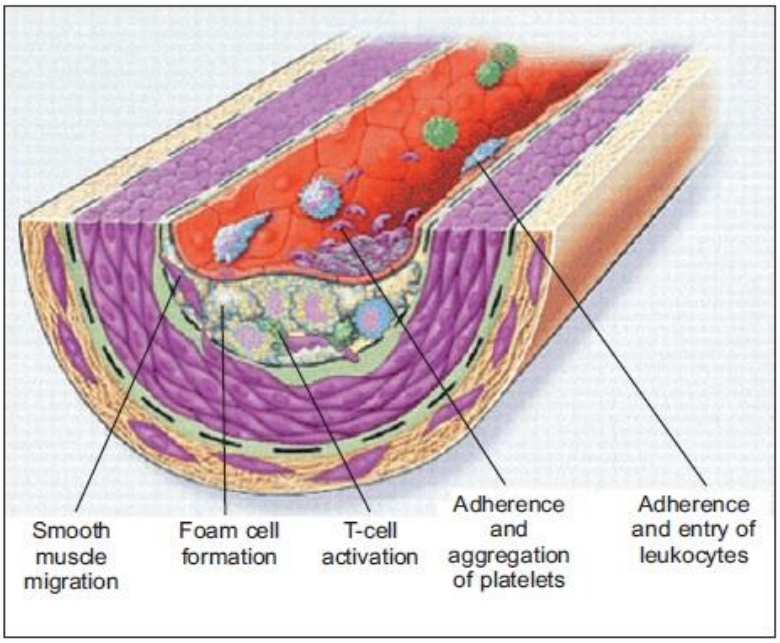
تكون العصيدة الشريانية:

- ✓ إن الآفات العصيدية الإكليلية هي لويحات تحتوي على الجزيئات الشحمية(lipidcontaining plaque) وتعرف أيضا بـ (atheroma)في بطانة الشرايين الإكليلية
- ✓ تكون العصيدة يكون ثانوياً لآليات متداخلة مفهومة بشكل جزئي حتى الآن وتشمل سوء وظيفة البطانة وتوضع الجزيئات الشحمية وتأكسدها (Oxidation) في جدار الشرايين الإكليلية والتي تغزى من قبل الخلايا الإلتهابية.
- ✓ قد تبدأ هذه التبدلات في أعمار صغيرة .
- ✓ إن سوء وظيفة البطانة يبدو أنه الخطوة الأولى في التصلب العصيدي,

و ينتج عن التأثيرات المؤذية للجذور الحرة الناتجة عن تدخين التبغ أو من الكولسترول منخفض الوزن الجزيئي (LDL) أو إرتفاع الضغط الشرياني، الداء السكري، العوامل الخامجة ، العوامل الوراثية أو من إجتماع عدد من هذه العوامل.

سوء الوظيفة البطانية يقود إلى زيادة نفوذية البطانة للـ (lipoproteins)وتراكم جزيئات البروتينات الشحمية منخفضة الوزن الجزيئي(LDL)فيها حيث تخضع للعديد من التعديلات الكيميائية أهمها الأكسدة (oxidation) مما يزيد من تفعيل جزيئات الإلتصاق الخلوية ويؤدي إلى انطلاق عوامل كيميائية (سيتوكينات) والتي تجذب الخلايا الإلتهابية (الوحيدات، البلعميات، الخلايا التائية) وتسهل هجرة الخلايا العضلية الملساء إلى البطانة من الطبقة المتوسطة[2-6-7-9].

- ✓ تتحول الخلايا البلعمية التي تحتوي على (LDL) إلى الخلايا الرغوية وتحرر سيتوكينات (Cytokines) وأنزيمات (كالجذور الحرة والميتالوبروتياز)بالإضافة للعوامل الجاذبة والمحرضة لإنقسام الخلايا العضلية الملساء,والتي تتكاثر وتفرز مواد خارج خلوية ,مما يزيد من حجم العصيدة والتليف ومن ثم التكلس ضمنها .
- ✓ تتجمع الخلايا الالتهابية والخلايا العضلية الملساء في الجدار الشرياني والشريط الشحمي والذي يمنو بالحجم ويميل إلى تكوين قلنسوة ليفية محيطة بالعصيدة.
- ✓ مع ازدياد العصيدة بالحجم فإنها تضيق اللمعة وتؤدي لنقص تروية قلبية.



تطور العصيدة العوامل المساهمة في تكون العصيدة الشريانية

إختلاطات التصلب العصيدي:

1- التضيق الشرياني المزمن ويتظاهر بخناق الصدر المستقر والعرج المتقطع الوعائي.

2- تمزق العصيدة وحدوث خثار حاد ويتظاهر سريرياً بالمتلازمات الاكليلية الحادة.

تمزق العصيدة :

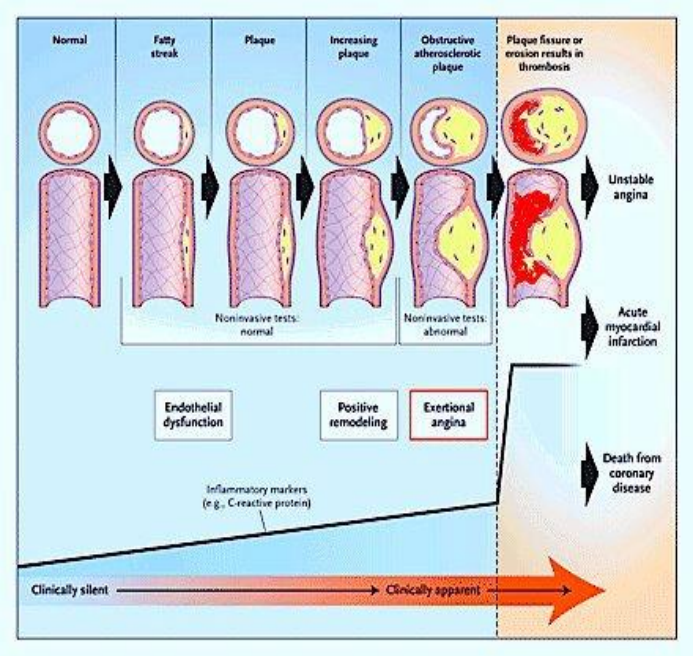
تعتبر العصائد مؤهبة للتمزق في حال كانت عالية المحتوى من الأنزيمات الحالة للبروتينات خارج الخلوية (البروتيناز) والتي تفرز من قبل البالعات والخلايا الناسجة ضمن العصيدة. يحدث التمزق عادة في محيط العصيدة في المنطقة الفاصلة بين العصيدة والمنطقة السليمة من جدار الشريان[12][175].

يحدث التمزق ومن ثم الخثار الاكليلي بشكل أكبر في ساعات الصباح الباكر، خاصة في فصل الشتاء وفي فترة الكوارث الطبيعية. يعود ذلك إلى عدد من المتغيرات الفيزيولوجية المرافقة لهذه الحالات وحالات الشدة النفسية، منها

مستويات الادرينالين في البلازما، مستويات الكورتيزول، فعالية مفعل البلازمينوجين النسيجي، الضغط الشرياني الانقباضي وسرعة القلب .

تمزق العصيدة يجعل المواد المولدة للخثار والموجودة في لب العصيدية الغني بالشحوم، يجعلها على تماس مع الدم ضمن لمعة الشريان، مما يسبب تفعيل الصفيحات و تفعيل شلال التخثر وتوليد الثرومبين .

إن نقص إنتاج أوكسيد الأزوت والبروستاسيكلين من قبل الخلايا البطانية المريضة يحرض حدوث تقبض وعائي وتفعيل الصفيحات. كما أن السيتوكينات الالتهابية تخفض من تعبير الثرومبوموديولين على سطح الخلايا البطانية مما يزيد من إنتاج الثرومبين، كما تحرض مثبط مفعل البلازمينوجين PAI-1 مما يثبط حل الخثرة .



شكل يوضح تطورالعصيدة الشريانية وتمزقها محدثة المتلازمة الإكليلية الحادة

المتلازمة الإكليلية الحادة:

التعريف :

حالة إسعافية تعبر عن الأعراض السريرية التي تتماشى مع نقص حاد في التروية القلبية وتشمل (الإحتشاء مع ارتفاع الوصلة (ST)أو انخفاض الوصلة للأسفل، مع موجة Q أو بدونها) وخناق الصدر غير المستقر (UA).

سيكون تركيزنا على خناق الصدر غير المستقر والاحتشاء بدون ارتفاع الوصلة (ST) كونها موضوع دراستنا.

خنـــاق الصـــدرغير المســـتقر والاحتشـــاء بـــدون ارتفـــاع الوصلة(st)(UA/NSTEMI):

أولا – التعريف:

هي جزء من المتلازمة الإكليلية الحادة وتترافق مع ألم صدري عادة , أو معادلات خناقية وهي حالة إسعافية تحتاج قبول في العناية المشددة القلبية , وتترافق مع خطورة عالية للموت من سبب قلبي وعودة الاحتشاء القلبي.

قد لا تكون دائماً تالية لمرض في الشرايين الإكليلية.

تعرف تخطيطياً على أنها تزحلات الوصلة (ST) نحو الأسفل أو انقلاب الموجة (T) مع أو بدون إيجابية الخمائر القلبية مع غياب ارتفاع الوصلة (ST).

نتيجة تصوير الشرايين الإكليلية تقترح أن أغلب حالات (UA/NSTMI) ناتجة عن تقرح أو تمزق بالعصيدة الشريانية مع حدثية خثارية تالية لذلك وتؤدي لنقص جريان في الشريان الإكليلي المصاب وبالتالي نقص تروية قلبية.

ثانيا – الآلية الإمراضية:

خمس آليات إمراضية يمكن أن تتداخل في تطوير الـ (UA/NSTEMI) وهي:

1–تمزق العصيدة الشريانية أو تقرحها مع تكون خثرة غير سادة (Thrombus) وهذه مسؤولة عن معظم حالات خناق الصدر غير المستقر والاحتشاء بدون ارتفاع الوصلة st .

2- إنسداد حركي (Dynamic) عائد إلى :

- تشنج في الشرايين الإكليلية تحت التامورية مثل خناق برينزميتال.
- إنسداد في الشرايين الصغيرة داخل العضلة القلبية.
- مقبضات وعائية موضعية مثل الثرومبوكسان (Thromboxan A2) المتحرر من الصفيحات.
- سوء الوظيفة البطانية للأوعية الإكليلية
- التحريض الودي مشتملاً البرد والكوكائين.

3- تضيق شديد في لمعة الشرايين الإكليلية الناتج عن التصلب العصيدي أو عود التضيق بعد التداخل عبر القثطرة وزرع شبكة.

4- الإلتهاب Inflammation.

5- خناق الصدر الثانوي والذي هو نقص تروية قلبية شديد عائد لازدياد حاجة العضلة القلبية للأكسجين أو نقص الوارد (الحمى – التسرع القلبي – فقر الدم – هبوط الضغط – ضخامة البطين الأيسر).

قد يكون لدى بعض المرضى تشارك لعدد من الآليات السابقة الذكر .

إن العديد من الدراسات دعمت دور الخثرة كسبب وآلية إمراضية في حدوث (UA/NSTEMI) مثل:

1-وجود الخثرات عند تشريح الجثث في الشرايين الإكليلية والتي تتوضع غالباً في مكان اللويحة العصيدة المتمزقة أو المقترحة [6].

2-وجود متكرر للخثرات الإكليلية عند إجراء تنظير للشرايين الإكليلية (Coronary angioscopy).

3-إثبات وجود الخثرات عند تصوير الشرايين الإكليلية بالقثطرة أو باستخدام الإيكو داخل الأوعية (IVUS).

4-التصوير المحوسب للشرايين الإكليلية

(Computed tomography angiography) :

أظهر عصائد متقرحة وتبدلات خثرة أو عصيدة متقرحة.

5- إرتفاع العديد من المشعرات المصلية التي تدل على فعالية الصفيحات أو تكون الفيبرين.

6- تحسن النتائج السريرية عند استخدام مضاد التصاق للصفيحات والمعالجة المضادة للخثار.

العوامل المساهمة في تكون الخثرة:

- **دور الصفيحات :**

تلعب الصفيحات الدور الأساسي في نقل اللويحة العصيدية من عصيدة مستقرة آمنة نحو آفة غير مستقرة.

إن تعرض العصيدة للتقرح أو التمزق يعرض اللحمة تحت البطانية الكولاجين (collagen) والعامل النسيجي (Tissue factor) للدم الجائل.

الخطوة الأولى في تكون الخثرة هو التصاق الصفيحات (Adhesion) بواسطة الغليكوبروتين (GP1b) والذي يرتبط إلى عامل فون ويلبريند (VWF).

والغليكوبروتينالرابع يرتبط مع الكولاجين .

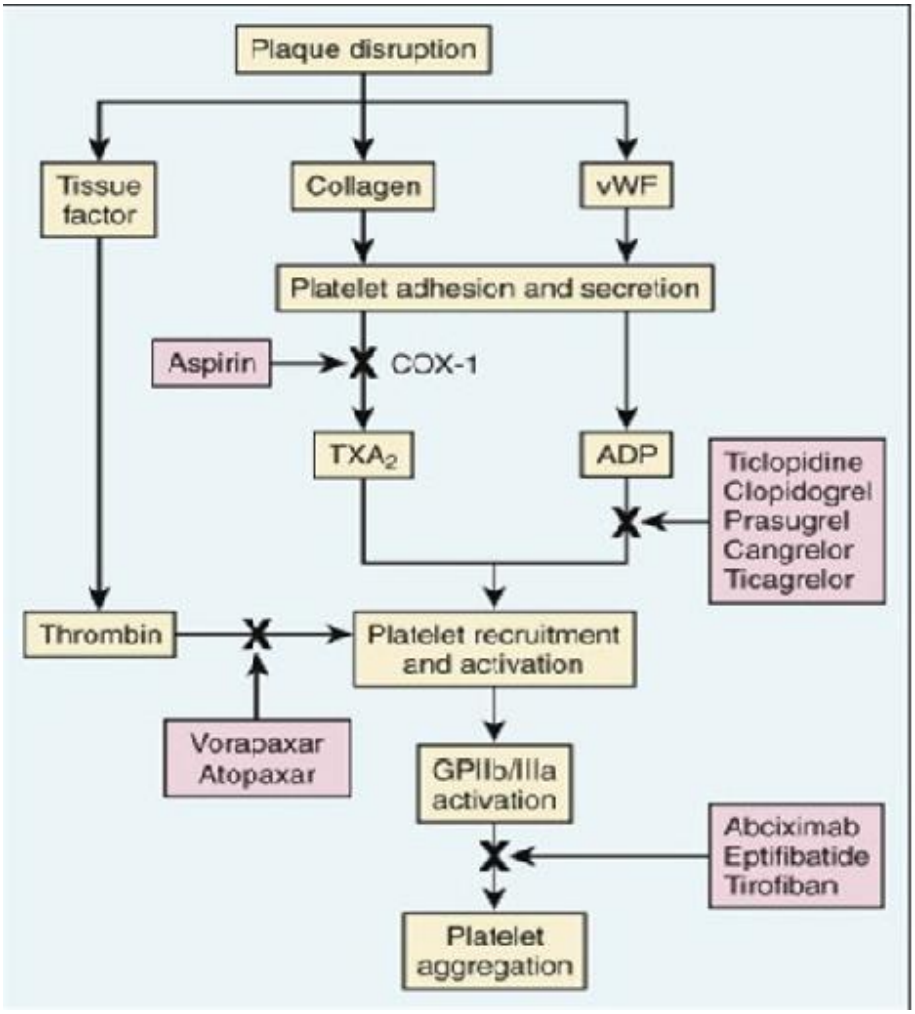
ثم يحدث تفعيل للصفيحات والذي يؤدي إلى:

1-تبدل شكل الصفيحات من قرص أملس إلى شائك مما يزيد مساحة سطحها.

2-تفعيل الصفيحات والذي يؤدي إلى تحرر الثرومبوكسان (A2) والسيروتونين والنورأدرنالين والأدينوزين دي فوسفات (ADP).

3- زيادة وضوح المستقبلات GP IIb/IIIa على سطح الصفيحات والتي تؤدي لتبدلات شكلية تساعد في ألفة الصفيحات للفيبرينوجين (Fibrinogen).

4- تكدس الصفيحات (aggregation) حيث تقوم جزيئات الكولاجين بربط الصفيحات مع بعضها لتشكل الخثرة الشريانية المكونة بشكل رئيسي من صفيحات + ألياف فيبرين.



يظهر من الشكل العوامل المساهمة في التصاق وتفعيل الصفيحات ودور المعالجات الدوائية في تثبيط كل منها.

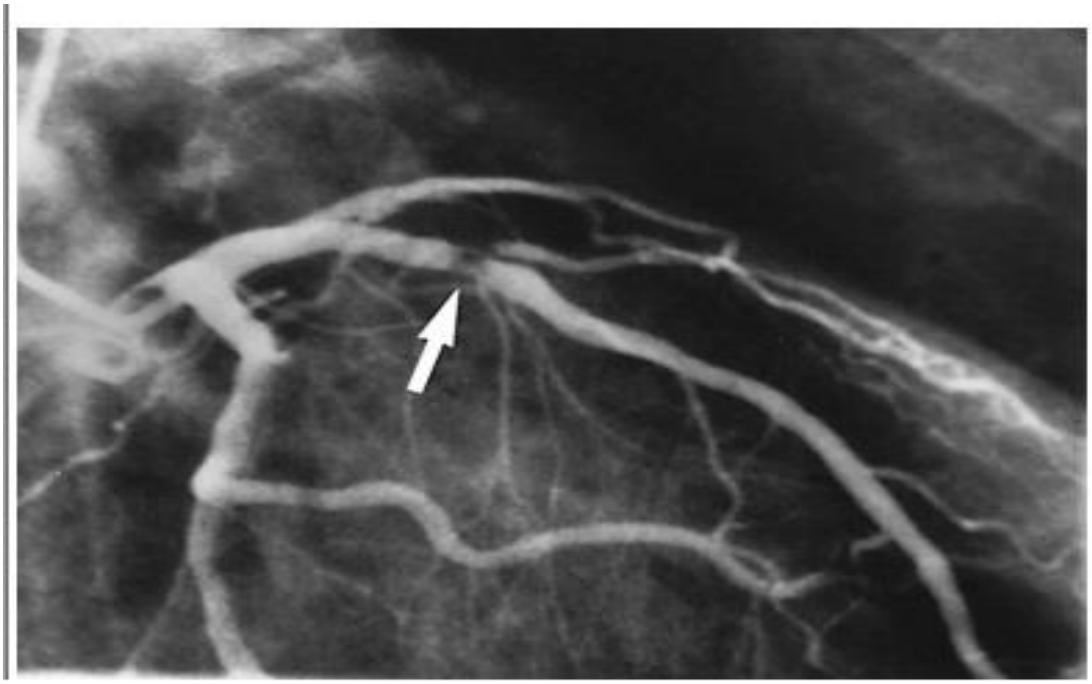
- **دور جملة التخثر :**

يؤدي تفعيل شلال التخثر إلى تشكيل الثرومبين والذي بدوره يحول الفيبرينوجين إلى فيبرين غير منحل. يحدث التخثر نتيجة عمل معقدات أنزيمية تحتوي على عوامل تخثر معتمدة على الفيتامين K، وتتوسط تفاعلات على سطح غشائي مكون من الفوسفوليبيد وبوجود شوارد الكالسيوم. تساهم في العملية ثلاثة معقدات أنزيمية : التيناز الخارجي extrinsic tenase، التيناز الداخلي intrinsic tenase و البروثرومبيناز|[6].

على الرغم من أن التيناز الخارجي هو من يبتدئ شلال التخثر في معظم الحالات، إلا أن سبيل التماس يلعب دوراً هاماً في بعض الحالات .

إن الأذية الوعائية تسبب تعرض العامل النسيجي والذي يرتبط بالعامل السابع ليشكلا معاً أنزيم التيناز الخارجي والذي بدوره يفعل العامل العاشر والعامل التاسع. يقوم العامل العاشر المفعل بالارتباط بالعامل الخامس المفعل لتشكيل أنزيم البروثرومبيناز والذي يحول البروثرومبين (العامل الثاني) إلى ثرومبين .أما العامل التاسع المفعل، فإنه يقوم بالارتباط بالعامل الثامن المفعل لتشكيل أنزيم التيناز الداخلي والذي يقوم أيضاً بتفعيل العامل العاشر.

نظراً لأن سرعة التيناز الداخلي في تفعيل العامل العاشر تتفوق بمقدار 50-100 مرة على سرعة التيناز الخارجي، فإن التيناز الداخلي يلعب دوراً هاماً في تضخيم كمية العامل العاشر ولاحقاً تكوين الثرومبين.



خثرة عند مريض 60 سنة يعاني خناق صدر غير مستقر تصوير الشرايين الإكليلية يبدي عدم امتلاء ضبابي يوحي بوجود خثرة في الشريان الأمامي النازل

التظاهرات السريرية:

منبين مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة النساء هناك نسبة (30–45%) يراجعون بخناق صدر غير مستقر ونسبة (25–30%) يتظاهرون بـ NSTEMI و (20%) يتظاهرون بـ STEMI"7".

ويميل مرضى الـ UA و NSTEMI أن يكونوا أكبر سناً مع معدل أعلى من سوابق الاحتشاء وخناق الصدر المستقر والداء السكري وإعادة التوعية عبر الجلد وآفات شريانية خارج قلبية مقارنة مع مرضى STEMI "7".

في الواقع 80% من المرضى مع UA و NSTEMI لديهم قصة مرض قلبي إكليلي قبل الحدثية الحادة "8".

الفحص السريري:

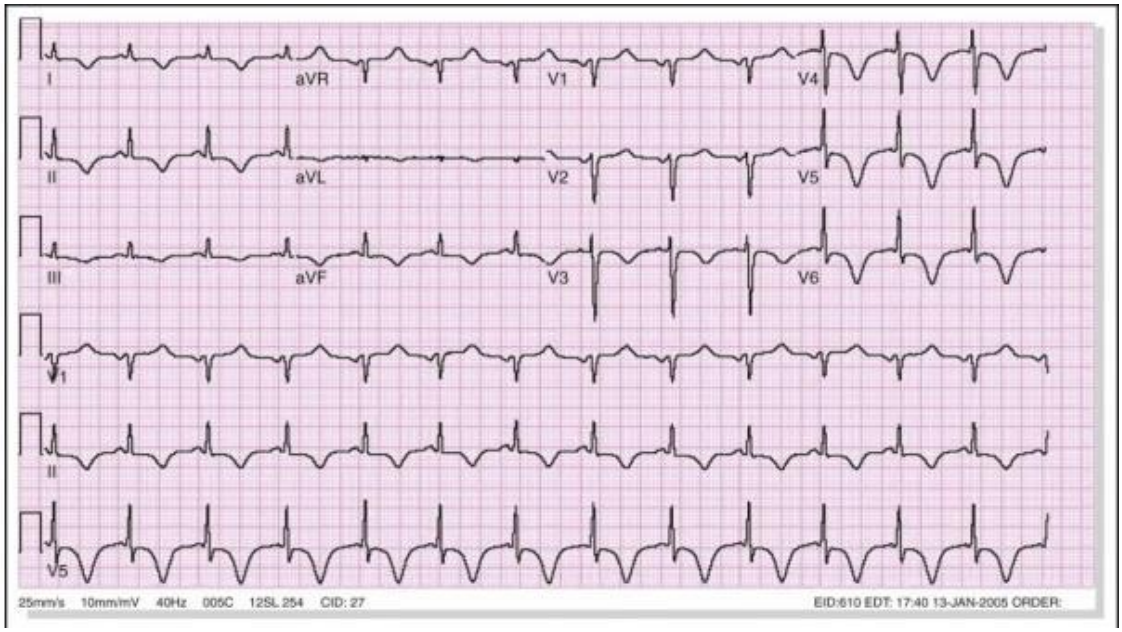
قد يكون الفحص السريري ضمن الحدود الطبيعية , وقد يدعم تشخيص نقص التروية القلبية. العلامات التي تقترح إقفار واسع في البطين الأيسر تشمل التعرق والشحوب والجلد البارد وتسرع القلب وهبوط الضغط بالإضافة إلى صوت قلبي ثالث أو رابع وخراخر بقاعدتي الرئتين.

تخطيط القلب الكهربائي:

يحدث عنده 50% من مرضى UA ومرضى NSTENI انخفاض بالوصلة ST أو ارتفاع عابر وتبدلات بالموجة T."9"

تزحلات "ST" الحديثة (أكثر من 0.1 ميلي فولت) قياس مفيد لنقص التروية والإنذار، عند توافر تخطيط قلب قبل الحدثية الحادة فإن تزحل أكثر من (0.05 ميلي فولت) يكون ذو حساسية جيدة بالرغم من أنه غير نوعي للخناق غير المستقر و NSTEMI"9" . التبدلات العابرة أقل من 20 دقيقة والتي تحدث تقريباً في (10%) من مرضى NSTEMI – UA تنبئ بخطورة عالية لحوادث قلبية مستقبلية.

تبدلات الموجة T حساسة ولكن غير نوعية لنقص التروية الحادة مالم تكن واضحة أي (أكثر من 0.3 ميلي فولت).



تخطيط قلب كهربائي يظهر إنقلابات عميقة متناظرة للموجة T
في الاتجاهات السفلية و الجانبية مع تزحل بالقطعة ST نحو الأسفل.

المراقبة المستمرة بالتخطيط: المراقبة المستمرة تفيد في أمرين:

1- إدراك اضطرابات النظم.

2- مراقبة تزحلات القطعة (ST) المعاود والتي تعتبر مشعراً قوياً لسوء الإنذار "[10]"

مشعرات النخر القلبي:

- ✓ لدى المرضى الذين لديهم أعراض تتماشى مع (UA/NSTEMI) فإن إرتفاع مشعرات النخر القلبي (CK . MB– التربونين T أو I) يحدد المرضى الذين لديهم (NSTEI).
- ✓ مع إستخدام التربونين والذي هو أكثر حساسية من (CK – MB) فإن نسبة متزايدة من المرضى يصنفون على أنهم (NSTEMI) وهذا يتوافق مع إنذار أسوأ، واستمرار ارتفاع التربونين بعد الحدثية القلبية الحادة يترافق مع نتائج سريرية أسوأ "[11 – 12]".
- ✓ بالرغم من الحساسية والدقة التشخيصية للتربونين هناك إيجابية خاطئة وجدت عند بعض المرضى الذين لديهم شرايين إكليلية سوية .هذه النتائج

المرتفعة قد تكون آتية من تشخيص بديل وليس متلازمة إكليلية حادة مثل قصور قلب إحتقاني. "13"

- ✓ إن المرضى الذين يحضرون بأعراض توجه نحو(UA-NSTEMI) والذين لديهم ارتفاع في التربونين بدون وجود تبدلات بالقطرة تدل على إصابات إكليلية لديهم بشكل نوعي إنذار أسوأ مقارنة مع المرضى ذوي الشرايين السوية وسلبي التربونين مع المتابعة لمدة ستة أشهر للموت والإحتشاء "14".

صورة الصدر: يمكن أن تفيد في تشخيص الإحتقان الرئوي أو وذمة الرئة والتي تكون أكثر تواتراً عند مرضى UA/NSTEMI والذين لديهم نقص تروية مهم بالعضلة القلبية أو لديهم سوء وظيفة بطين أيسر سابق.

إن وجود إحتقان رئوي عند مرضى (UA-NSTEMI)يعتبر من علامات سوء الإنذار .

التحاليل المخبرية:

- ✓ إن إجراء معايرة لشحوم الدم متضمناً HDL و LDL والشحوم الثلاثية مفيد في تحديد عامل خطورة هام قابل للتعديل قبل التخريج من المشفى ويجب أن يتم معايرتها عند القبول.
- ✓ عند أخذ عينة متأخرة يجب الانتباه أنه في (30–40%) من الحالات يكون الكولسترول الكلي والـ LDL أقل من القيم الحقيقية.
- ✓ البحث عن سبب ثانوي للـ NSTEMI-UA مثل تحري وظائف الدرق والخضاب قد يكون مناسباً لدى بعض المرضى "16".

الإختبارات غير الغازية:

تفيد في عدة أمور:

1- عند قدوم المريض لقسم الإسعاف لنفي أو إثبات داء الشرايين الإكليلية.

2- لتقييم بقاء الإقفار بعد البدء بالعلاج الدوائي ولتحديد الاستطبابات لعلاجات أخرى في المرضى المعالجين بشكل محافظ بالبدء.

3- تقييم وظيفة البطين الأيسر.

4- تصنيف المرضى حسب الخطورة.

تتضمن العلامات التي تدل على المرضى عاليي الخطورة وجود دليل على إقفار شديد أو اضطرابات نظم بطينية في تخطيط القلب المتكرر أو باختبار الجهد وسوء وظيفة العضلة القلبية على الراحة أو المحرضة بالجهد.

نوقش أمان استخدام اختبار الجهد الباكر عند مرضى NSTEMI-UAفي العديد من الدراسات السريرية واقترح أن اختبار الجهد الدوائي أو اختبار جهد محدد بالأعراض آمن بعد فترة 24 ساعة من إستقرار حالة المريض "16" .

مضادات إستطباب اختبار الجهد هي:

1 – إختبار الجهد الباكر أقل من 24 ساعة من حدوث الألم الصدري وخاصة إذا كان الألم مترافق مع تبدلات بالإيكو.

2 – علامات لعدم استقرار هيمو ديناميكي.

3 – اضطرابات النظم.

تم مقارنة أنواع إختبارات الجهد المختلفة ووجد أن إختبار الجهد مع ومضان بالنظائر المشعة أو اختبار الجهد مع التصوير بالإيكو أكثر حساسة من اختبار مع تخطيط قلب فقط وتملك قيمة إنذارية أعلى.

أثبت إختبار الجهد مع الومضان فائدة مقارنة بالتكلفة فقط عند المرضى عاليي الخطورة.

هناك مقاربة مفيدة تقوم على تحديد الخيار الأنسب من الاستقصاءات غير الغازية حسب حالة كل مريض وحسب ماهو متوفر من استقصاءات بالمشفى والخبرات المتوافرة.

حيث يستطب اختبار الجهد العادي لمعظم المرضى عندما يكون التخطيط على الراحة فقير بالتبدلات النوعية للقطعة (ST).

وبوجود التبدلات يكون استخدام الومضان أو الإيكو مستطباً مع اختبار الجهد.

وفي حال كان المريض غير قادر على المشي للوصول إلى حجم عمل كافي يوفر إختبار الجهد الدوائي بديلاً مناسباً.

الإختبارات التصويرية:

- **ال(IVUS) وهو الأمواج الفوق صوتية داخل الأوعية :**

يعد أول تقنية تظهر تشريح اللويحة العصيدة المتمزقة مع زيادة إعادة التقولب الإيجابية.ويظهرمساحة أكبر للويحات العصيدة عند المرضى الذين لديهم حدثية إكليلية مؤخراً مقارنة بمرضى الداء المزمن المستقر.

- **التصوير الطبقي المحوسب الوعائي CTA :**

يمكن أن يظهر إعادة التقولب الإيجابية والكثافة الناقصة والتكلسات البقعيةللويحة المتمزقة . والمرضى الذين يراجعون الإسعاف وليس لديهم هذه المظاهر التصويرية يتم نفي المتلازمة الإكليلية لديهم بموثوقية عالية "[18–19]". كما يمكن للتصوير المقطعي المحوسب الوعائي مع الحقن أن يظهر اللويحة المؤهبة للتمزق"21".

ويمكن لهذه المقاربة في المستقبل أن تحدد المرضى الذين يستفيدون من التداخل الغازي للوقاية من تمزق العصيدة "21"

- **الرنين المغناطيسي القلبي بالزمن الثاني:**

Cardiac magnetic veganance imaging with T2 (CMR)

يفيد في تقييم سماكة جدر البطين الأيسر والإرواء القلبي كما يفيد وجود التعزيز المتأخر بتحديد المتلازمة الإكليلية الحادة والإحتشاء الحاد و المزمن.

\الموجودات في تصوير الشرايين الإكليلية:

أبدى المرضى في دراسة (TACTICS – TIMI 18) الذين تم اختيارهم عشوائياً لإجراء تصوير شرايين إكليلية من مرضى (NSTEMI – UA) النتائج التالية : 34% من المرضى كان لديهم تضيق هام (أكثر من 50% من قطر اللمعة) لثلاثة شرايين ,28% في شريانين، 26% في شريان وحيد، 13% ليس لديهم تضيق إكليلي مهم، 1% لديهم تضيق هام بالجذع الإكليلي الأيسر "[16]"

النساء والمرضى غير البيضمع (UA/NSTEMI) لديهم إصابات إكليلية أقلضمن مجموعة المرضى

ومرضى الـ NSTEMI لديهم إصابات إكليلية أشد مقارنة مع مرضى ال UA .

التصنيف السريري :

يصنف المرضى في ثلاثة مجموعات: (اعتماداً على الظرف السريرية للتظاهر)

1-خناق الصدر غير المستقر البدئي

2- خناق الصدر غير المستقر الثانوي (فقر الدم, نقص أكسجة ,هبوط ضغط)

3- خناق الصدر غير المستقر مابعد الاحتشاء.

يصنف المرضى كذلك بناءً على شدة الإقفار وهو يوفر قيمة إنذارية هامة ووجد أن خناق الصدر عل الراحة بعد الاحتشاء يحمل الإنذار الأسوأ.

تصنيف الخطورة عند مرضى خناق الصدر غير المستقر والاحتشاء دون تزحل الوصلة ST نحو الأعلى (UA/NSTEMI) :

إن خطورة تكرر حوادث نقص التروية تعتمد على وجود آفات عصيدية متعددة أكثر من الآفة المسؤولة عن الحالة الحادة.

لذلك مهما كانت مقاربتنا التداخلية شديدة لعلاج الآفة المسؤولة عن الأعراض الحالية سيبقى هناك عصائد تحرض نكس الأعراض.

إن نسبة المرضى مع لويحات عصيدة متعددة متقرحة يحاكي ارتفاع البروتين الارتكاسي C والذي هو مشعر إلتهابي.

وهذا يؤكد العلاقة بين الالتهاب والداء الإكليلي المنتشر مع نكس الحوادث القلبية الإكليلية خلال الأشهر والسنوات بعد الحالة الحادة.

- ✓ يستخدم مقياس TIMI لتحديد خطورة (الوفيات الكلية، الإحتشاء الحديث وعودة الإحتشاء أو نقص التروية الشديد التي يتطلب تداخلاً عاجلاً لإعادة التروية خلال 14 يوم من بداية الأعراض عند مرضى (UA/NSTEMI).

تعطى نقطة واحدة بكل متغير من المتغيرات التالية عند القبول.

- العمر $\geq$ 65 سنة
- وجود 3 عوامل خطورة قلبية وعائية أو أكثر.
- تضيق شريان إكليلي أكثر أو يساوي 50% مشخص بالقثطرة.
- ترحلات الوصلة ST عند القدوم.
- نوبتان خناقيتان أو أكثر خلال 24 ساعة السابقة

- استعمال الأسبرين خلال 7 أيام الماضية
- ارتفاع المشعرات الكيميائية الحيوية القلبية.

تكون الخطورة 4.7% إذا كان مجموع النقاط أقل أو يساوي1.

وترتفع إلى 40.9% إذا كان مجموع النقاط 6 أو 7 .

وهناك مقياس آخر للخطورة:

✓ **Global Registry of Acute coronary Event(GRACE)**

ويتضمن 8 عوامل مستقلة.

- العمر.
- تصنيف Killip.
- الضغط الشرياني الجهازي الإنقباضي .
- تزحلات الوصلة ST .
- توقف القلب عند القدوم .
- تركيز كرياتينين المصل .
- إرتفاع المشعرات الكيميائية الحيوية القلبية .
- سرعة القلب.

حيث يعطى نقاط لكل عامل متغير ثم يتم تجميعها وينبئ المجموع بنسبة الوفيات خلال الإستشفاء وكذلك ينبئ بنسبة الوفيات بعد سنة.

تصنيف Killip يعتمد على السريريات وهو موضح بالجدول:

Class	Exam Finding
I	No signs of heart failur
II	S3, Elevated Jvp Rales< 1/2 of posterior lung Fields
III	Overt Pulmonary edema
IV	Cardiac shock

✓ **تقييم الخطورة عند مرضى (NSTEMI) باستخدام الخمائر القلبية:**

يعرف مرضى NSTEMI بارتفاع مشعرات النخر القلبي (التربونين / CK-MB) ويكون الإنذار عندهم أسوأ على المدى البعيد. مما يلاحظ عند مرضى (UA)"[26]

وجد في العديد من الدراسات خطورة أعلى للإحتشاء أو نكس الاحتشاء حتى مع قيم صغيرة من إيجابية التربونين ."[11، 28]

✓ **البروتين الارتكاسي "C" عند مرضى UA/NESTEMi:**

إن ارتفاع البروتين الإرتكاسي "C" يترافق مع زيادة في خطورة الموت والاحتشاء والحاجة لإجراء إعادة التروية , حيث أن الـ (CRP) هو مشعر للطور الحاد فهو يرتفع بالاحتشاء مع أو بدون ارتفاع الوصلة ST.

لذلك مستوى CRP عند مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة أعلى بـ 5 مرات من المرضى الأسوياء "[25]

✓ **تعداد الكريات البيض:**

بينت العديد من الدراسات أن مرضى NSTEMI-UA مع ارتفاع تعداد الكريات البيض لديهم خطورة أعلى للوفيات ونكس الإحتشاء بشكل مستقل عن CRP"[32]".

بالإضافة لذلك هناك العديد من المشعرات المخبرية التي تقيم الخطورة عند مرضى (UA/NSTEMI) مثل البيروكسيداز النقوية والببتيد الأذيني الطارح للصوديوم والكرياتينين وسكر الدم [39-40] والـ (Thrombus precursor protein) الذي يدل على تكون الفيبرين غير المنحل "[41]".

✓ **المؤشرات السريرية لارتفاع الخطورة عند مرضى (UA/NSTEMI) :**

1-القصة المرضية:

- العمر أكثر من 70 سنة.
- الداء السكري.
- خناق صدر بعد احتشاء العضلة القلبية.
- داء وعائي محيطي.
- مرض وعائي دماغي سابق.

2-التظاهرات السريرية:

- ألم صدري حاد أو تحت حاد على الراحة.
- خناق الصدر الثانوي.
- قصور قلب أو هبوط ضغط.
- نوب ألم متكررة خلال فترة 24 ساعة السابقة.

3-تخطيطياً:

- تزحلات ST أكثر من 0.05 ميلي فولت.
- تبدلات الموجة T أكثر من 0.3 ميلي فولت.
- حصار غصن أيسر.

مخبرياً:

- ارتفاع التربونين T أو التربونين I أو CK-MB
- ارتفاع البروتين الإرتكاسي C أو الكريات البيض.
- ارتفاع تركيز الكرياتينين .
- ارتفاع سكر الدم أو الخضاب الغليكوزي .

4-في تصوير الشرايين الإكليلية:

- خثرة .
- إصابات عديدة في الشرايين الإكليلية .
- سوء وظيفة البطين الأيسر .

الإنذار:

مرضى UA لديهم وفيات على المدى القريب أقل بنسبة (1.5-2%) خلال 30 يوم من القبول نسبة لمرضى NSTEMI و STEMI.خطورة الوفيات الباكرة بين نمطي الإحتشاء متشابهة وتعادل (3-5%) وتتعلق خطورة الوفيات الباكرة عند مرضى (UA/NSTEMI) باتساع أذية العضلة القلبية والاضطراب الهيموديناميكي وهو أقل مما يشاهد عند مرضى (STEMI) وبالمقابل فإن النتائج على المدى البعيد للوفيات والحوادث غير القاتلة أسوأ عند مرضى (UA/NSTEMI) مقارنة مع مرضى (STEMI) وهي تعود

غالباً لأرجحية نكس المتلازمة الإكليلية الحادة عند مرضى (UA/NSTEMI) وإضافة للعمر المتقدم وانتشار الإصابات الإكليلية الأكبر ووجود احتشاء سابق والإمراضيات المرافقة كالداء السكري والقصور الكلوي.

المعالجة الدوائية:

أولا –التدابير العامة:

يجب قبول مرضى UA-NSTEMI عاليي الخطورة في وحدة عناية مشددة قلبية ومتوسطة عند المرضى منخفضي الخطورة.

ويجب توافر مراقبة مستمرة بالتخطيط عند هؤلاء المرضى (Telemetry)"[2]لكشف إضطرابات النظم السريعة والتبدلات في الوصلة ST والنقل الأذيني البطيني أو النقل داخل البطينات.

حركة المريض تكون حسب تحمله ومسموح به إذا كانت حالة المريض مستقرة بدون ألم صدري لمدة تزيد عن 12–24 ساعة.

وينصح بإعطاء الأكسجين عند المرضى مع زرقة أو خراخر واسعة بالساحتين الرئويتين أو إشباع الدم الشرياني بالأكسجين مادون 90% .

إنهاء الألم الصدري: هو الهدف الأول للعلاج ويستخدم لذلك النترات وحاصرات β وفي حال إستمرار الألم يعطى المورفين سلفات بجرعات وريدية 2–5 ملغ وتكرر كل (5–30 دقيقة)حتى زوال الألم .

مضادات استطباب المورفين هبوط الضغط والتحسن عليه وعندها يستبدل بالميبريدين (Meperidine).

يفيد المورفين كذلك كحال للقلق عند المريض وتأثيره الموسع الوعائي في حال عدم وجود هبوط ضغط حيث ينقص الحمل القبلي والذي يفيد بحالة الاحتقان الرئوي.

يعاكس تأثير المورفين باستخدام النالوكسونNaloxoneبجرعةوبدية (0.2 – 2 ملغ)[17]

- **النترات:**

موسعات وعائية تزيد من جريان الدم بالعضلة القلبية عن طريق توسيع الأوعية الإكليلية وتوسيع الشرينات والأوردة المحيطية مما يؤدي إلى إنقاص الحمل القبلي والبعدي وإنقاص توتر الجدار.

تعطى تحت اللسان أو بخاخ فموي بجرعة (0.3–0.6 ملغ)

وتكرر لثلاث مرات بفواصل 5 دقائق.

و في حال استمرار الألم الصدري يتم إعطاء النترات تسريب وريدي بجرعة (5 – 10 مكغ/د) وتزداد سرعة التسريب بمعدل 10 مكغ/د كل 3–5 دقائق حتى زوال الأعراض أو هبوط الضغط الإنقباضي مادون 100 ملم زئبقي أو الوصول لجرعة 200 مكغ/د. "2"

مضاد الإستطباب لها: هبوط الضغط واستخدام السيلدينافيل أو مثبطات 5 فوسفودي إستيراز خلال فترة 24–48 ساعة الماضية تسرع القلب الشديد أو بطء القلب أقل من 50 ضربة بالدقيقة .

بعد زوال الألم الصدري يمكن إعطاء النترات طويلة التأثير مع الحفاظ على فترة حرة من النترات كل يوم (8–10 ساعات) لمنع حدوث ظاهرة التحمل.

في دراسة (ISIS4) وجد أنه لاتأثير للنترات على الوفيات عند مرضى UA/NSTEMi"49" .

- **حاصرات β:** يجب أن يبدأ بها خلال 24 ساعة بعد الوصول للمشفى ويجب المتابعة بها بعد تخرج المريض بشرط عدم وجود مضاد إستطباب مثل :

1- أعراض قصور قلب .
2- دليل على حالة نقص نتاج قلبي .
3- خطورة عالية لصدمة قلبية .
4- مضاد استطباب نسبي لحاصرات β مثل (P – R ≤ 0.24 ثانية) ربو فعال –COPD فعَّال حصار درجة ثانية وحصار درجة ثالثة) "18" .
5- يمكن البدء عند مرضى قصور القلب بجرعات صغيرة من حاصرات β بشرط إستقرار حالتهم.

حاصرات β مع فعالية ودية يجب ألا تعطى عند مرضى UA/NSTEMI.

ثانيا –حاصرات قنوات الكالسيوم:

لها تأثير موسع وعائي وتخفض الضغط الدموي وبعضها مثل الدليتازيم والفيراباميل تنقص من سرعة القلب وقلوصية العضلة القلبية وفي بعض الدراسات تبين أنهم ينقصون من عود الاحتشاء "[52] .

يمكن استخدام حاصرات الكالسيوم لدى المرضى الذين استمرت لديهم الأعراض الخناقية رغم جرعات علاجية من النترات وحاصرات β،كذلك عند وجود مضاد استطباب لحاصرات β. وعند المرضى مع ارتفاع ضغط الدم الشرياني.

إن الـ (NiFidipin) قصير فترة التأثير والذي يسرع نظم القلب له تأثير مؤذٍ عند مرضى الإحتشاء الحاد عندما يضاف إلى حاصرات β. "[52]

يمكن استخدام حاصرات قنوات الكالسيوم مديدة فترة التأثير مثل الأملودبين أو الفيلودبين عند مرضى الإحتشاء والذين لديهم سوء وظيفة بطين أيسر بأمان "[53]

ثالثا – المعالجة المضادة للخثار:

- **المعالجة المضادة لالتصاق الصفيحات:**

تلعب المعالجة المضادة لالتصاق وتكدس الصفيحات عند مرضى UA/NSTEMI دور هام وتعتبر حجر أساس في معالجة هؤلاء المرضى.

أولاً– الأسبرين: يمنع الأسبرين إصطناع الـ Thromboxon A2 وذلك عن طريق تثبيط الـ سيكلو أوكسجيناز cox1بشكل غير عكوس.

يدوم تأثيرالأسبرين طيلة فترة حياة الصفيحات كون تثبيطه للأنزيم السيكو أوكسيجيناز "CoX1" غير عكوس أي فترة (7–10 أيام).

أثبتت العديد من الدراسات الدور الواضح السريري للأسبرين عند مرضى UA/NSTEMI بالمرحلة الحادة ودوره في إنقاص النكس بالوقاية الثانوية ، وذلك بغض النظر عن الجرعة المستخدمة "[57] .

وتبدو الجرعات الصغيرة (75–81ملغ)فعالة وتحدث تأثيراً أقل من التخريش المعدي المعوي أو النزف مقارنة مع الجرعات الكبيرة طبعاً بعد جرعة تحميل بدئية (162ملغ ← 325ملغ) في المرحلة الحادة.

وضعت دراسة OASIS7 بشكل عشوائي المرضى على جرعة عالية من الأسبرين (300 – 325 ملغ) مقارنة مع جرعات منخفضة (75 – 100 ملغ) من الأسبرين وجرعات عالية من الكلوبيروغريل مقارنة مع جرعات نظامية لمدة 30 يوم.

ووجدت من خلال النتائج التمهيدية أنه لافرق في خطورة الموت من سبب قلبي أو احتشاء قلبي أو حادث وعائي دماغي احتشائي ولا إختلاف في نسبة النزوف الكبيرة بين مجموعتي الدراسة.

مضادات استطباب الأسبرين: الحساسية – النزف الفعال – اضطراب وظيفة الصفيحات الإضطرابات الهضمية مع المعالجة المديدة .

إن المرضى مع عدم تحمل الأسبرين أو مضاد إستطباب له فإن الكلوبيدوغريل يعتبر بديلاً مناسباً."[2]

_ المقاومة على الأسبرين: يمكن أن تحدث خلال المعالجة المزمنة (59 – 58) يشكل المرضى مع مقاومة على الأسبرين نسبة (2–8%) ويبدو أن لهم ميل لنكس الحوادث القلبية "[60]".

تعود المقاومة على الأسبرين غالباً إلى سوء مطاوعة المريض وأسباب أخرى مثل سوء الامتصاص – التداخل الدوائي مع "IbuproFen" و CoX2 RNAm over expression.

ثانياً – حاصرات مستقبلات الأدينوزين دي فوسفات(ADP):

تعمل هذه المجموعة على منع ارتباط ال ADP على مستقبلاته على الصفيحات p2y12 , وبالتالي تمنع تفعيل الصفيحات .

وتقسم إلى:

1– **الثينوبيريدينات Theinopyridin :** وتضم التيكلوبيدين والكلوبيدوغريل والبرازوغريل .

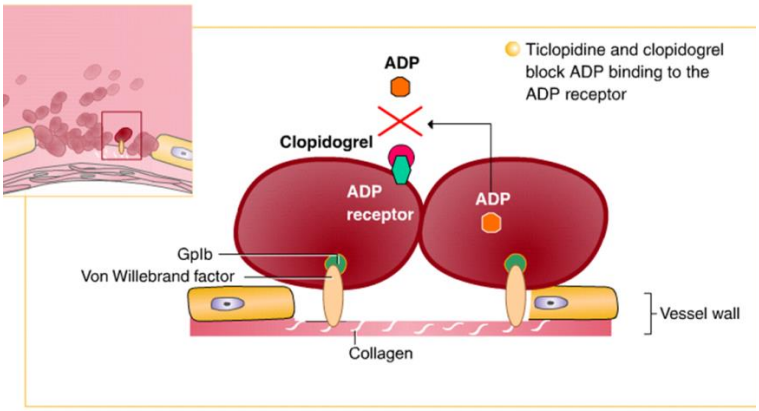
2- **(Non Thienopyridine)** وتضم cangrelor والـ Ticagrelor.

أولا -التينوبيريدينات: وهي طلائع تتحول في الكبد عن طريق نظام السيتوكروم "P450" لأشكال فعالة.هذه المستقلبات الفعالة تثبط التجمع الصفيحي عن طريق حصر غير عكوس لمستقبلات ADP على الصفيحات (P2y12).

- **التكلوبيدين** :وهو الدواء الأول من هذه المجموعة والذي يمنع ال ADP من الارتباط على مستقبلاته على الصفيحات وبالتالي تثبيطها , من تأثيراته الجانبية نقص المحببات ونقص بالعدلات وفرفرية نقص الصفيحات الخثارية TTP مما أدى الى الحد من استخدامه .

- **الكلوبيدوغريل :**

ألية تأثيره نفس ألية التيكلوبيدين عن طريق تثبيط ارتباط جزيئات (ADP) مع مستقبلاتها على الصفيحات لكنه منع بشكل كبير الاضطرابات الدموية المترافقة مع استخدام التيكلوبيدين والذي هو الدواء الأول من هذه الزمرة.



ألية تأثير الكلوبيدوغريل

إن المشاركة مابين الكلوبيدوغريل والأسبرين فعالة مثل استخدام التيكلوبيدين مع الأسبرين في الوقاية من الخثار على الشبكة "[57].

بعد امتصاص الكلوبيدوغريل فإن 85% منه يحدث عليه عملية هدرلة بواسطة أنزيم الاستيراز (Esterases) ويصبح غير فعال.

ماتبقى منه يحول في الكبد عن طريق السيتوكروم P450 بعملية أكسدة (Oxidazition) إلى مستقلبات فعالة.

درست إضافة الكلوبيدوغريل إلى الأسبرين في معالجة مرضى UA/NSTEMI في دراسة Curetrialحيث كانت جرعة الأسبرين المستخدمة (75 – 325 ملغ) مع الهيبارين غير المجزأ UFHأو الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي LMWH.

أعطي المرضى كلوبيدوغريل بجرعة 300 ملغ تحميل متبوعة بـ 75 ملغ يومياً.

ووجد نقص نسبتة 20% بالموت من سبب قلبي والاحتشاء والنشبة مقارنة مع الأسبرين لوحده، عند كلا المرضى منخفضي الخطورة وعاليي الخطورة.

وكذلك في حال استخدام المعالجة الدوائية فقط أو التداخلية بالقثطرة والمجازات الإكليلية "CABG"[62].

- الفائدة من استخدام المعالجة الثنائية بالأسبرين مع الكلوبيدوغريل عند هؤلاء المرضى أدت لتوصية classIبتوصيات الجمعية الأمريكية لأمراض القلب للعلاج بالكلوبيدوغريل قبل ال Pci[66].

هناك استراتيجيتان سائدتان للبدء بالكلوبيدوغريل عند مرضى UA/NSTEMI.

1–البدء بالكلوبيدوغريل عند وصول المريض للمشفى

2–التأخر باستخدامه حتى إجراء تصوير شرايين إكليلية بالقثطرة.

المعالجة الباكرة أتاحت فرصة إنقاص نسبة حوادث نقص التروية الباكرة وتوفر الفائدة من المعالجة ماقبل القثطرة ولكن مع خطورة لازدياد النزف عند المرضى الذين سيجرون (CABG).

على الرغم من خطورة النزف تبقى فائدة المعالجة الباكرة ذات قيمة أكبر [68].

جرعة التحميل (300 – 600 ملغ) من الكلوبيدوغريل ثم جرعة صيانة 75 ملغ يومياً.

البدء بجرعة 75 ملغ يومياً تؤدي للوصول للهدف من تثبيط الصفيحات بعد 3–5 أيام بينما جرعة تحميل 300 ملغ توصل للهدف خلال 4–6 ساعات "استخدام جرعة (600 ملغ) تحتاج إلى 2 ساعة للوصول للهدف [69] .

دعت بعض الدراسات استخدام جرعة أعلى من الكلوبيدوغريل لمدة أسبوع وأعلى من الأسبرين لمدة شهر مقارنة مع الجرعات المنخفضة عند معالجة مرضى UA/NSTEMI المعالجين تداخلياً.

هناك عدد من المرضى لديهم إستجابة ضعيفة على الكلوبيدوغريل وهم أكثر إنتشاراً مابين المرضى السكريين والبدينين وذوي العمر المتقدم وأنماط وراثية من السيتوكروم "P450" [75].

ويتعرض هؤلاء المرضى لخطورة أعلى من الحوادث القلبية مشتملة الخثار على الشبكة والإحتشاء الحاد [76 – 78].

يمكن عند هؤلاء المرضى رفع جرعة الصيانة من الكلوبيدوغريل إلى 150 ملغ/ اليوم أو التبديل إلى البرازوغريل 10 ملغ/اليوم.

أو إضافة مثبط إنتقائي لمثبطات الفوسفودي إستيراز "cilostazol".

كما ذكر سابقاً أن الثينوبريدينات يجب أن تحول عن طريق أنزيمات السيتوكروم "P450" لمستقلبات فعالة وهذه المستقلبات الفعالة هي التي تمارس التأثير المثبط للصفيحات [61], التبدلات الجينية في هذه الأنزيمات تتداخل في هذا التحول الحيوي بالتالي حصر مستقبلات P2Y12.

الأنزيم (CyP2C19) هام في هذا التحول الحيوي للثينوبيدينات.

والتعددية الشكلية فيه تحدث تقريباً عند ثلث المرضى البيض وأكثر تواتراً عند الأسيويين وبالتالي ينتج عنها نقص بالفعالية المثبطة للصفيحات ونتائج سريرية سلبية [81] .

التبدلات الجينية في السيتوكروم لاتؤثر على المستويات الفعالة من مستقلبات البرازوغريل لذلك يعتبر خياراً علاجياً بديل عن الكلوبيدوغريل ويمكن استخدام الـ (Ticagrelor) كبديل أيضاً.

- **البرازوغريل:** ثينوبيريدين مشابه للتيكلوبيدين والكلوبيدوغريل يثبط بشكل غير عكوس مستقبلات الـ P2y12 على الصفيحات وبالتالي تثبط تكدس الصفيحات.

على الرغم من تشابه الكلوبيدوغريل والبرازوغريل بالتاثر المثبط لالتصاق الصفيحات فان البرازوغريل ذو فعالية تفوق الكلوبدوغريل للاسباب التالية :

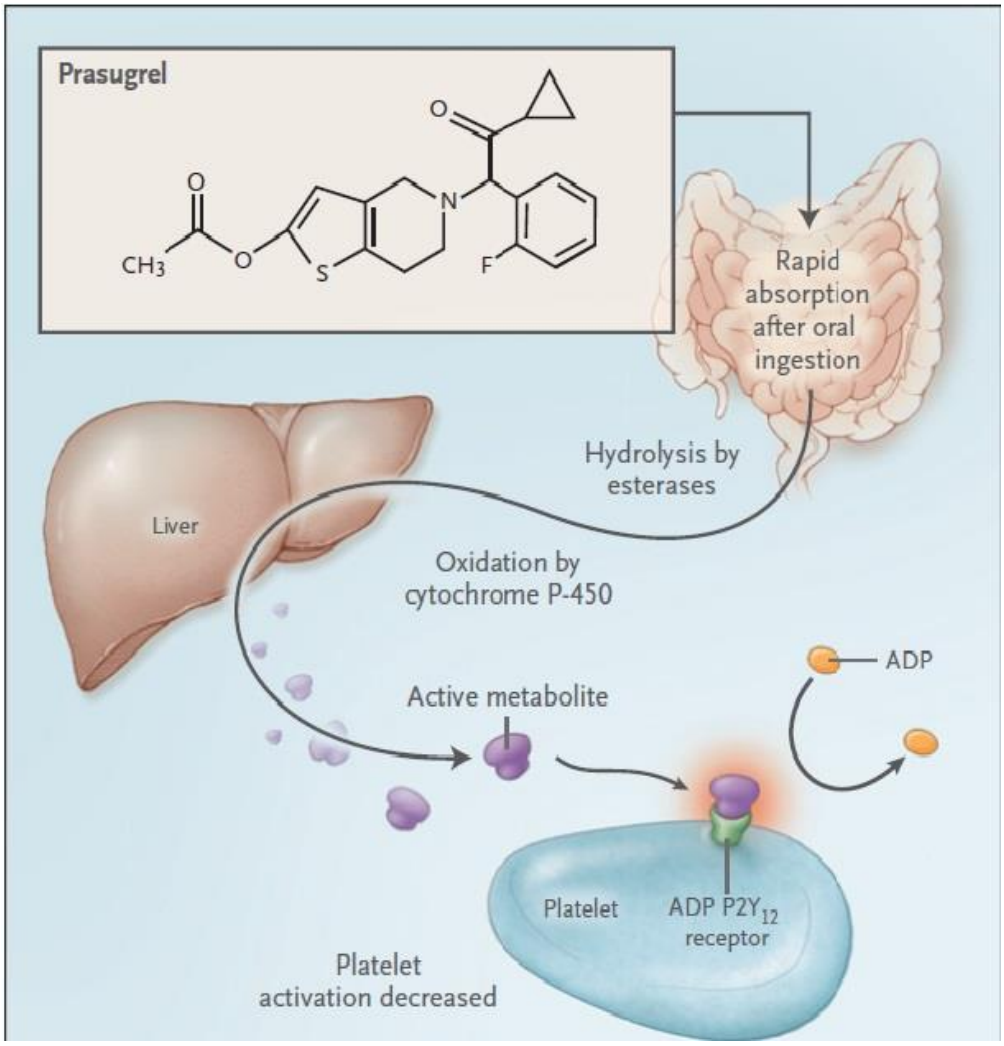
1.الامتصاص المعوي السريع و الكامل له بعد التحميل .

2.يتحول 85 % من جرعة الكلوبيدوغريل إلى مستقلبات غير فعالة بعد امتصاصه.

3.الفترة التي يحتاجها البرازوغريل للوصول لذروة تأثيرة هي ساعة واحدة في حين أن الكلوبيدوغريل يحتاج إلى وقت أكبر يتعلق بجرعة التحميل ووسطيا 4 ساعات .

4.يستقلب إلى أشكاله الفعالةعبر الانزيمات بشكل أكثر فعالية من الكلوبيدوغريل.

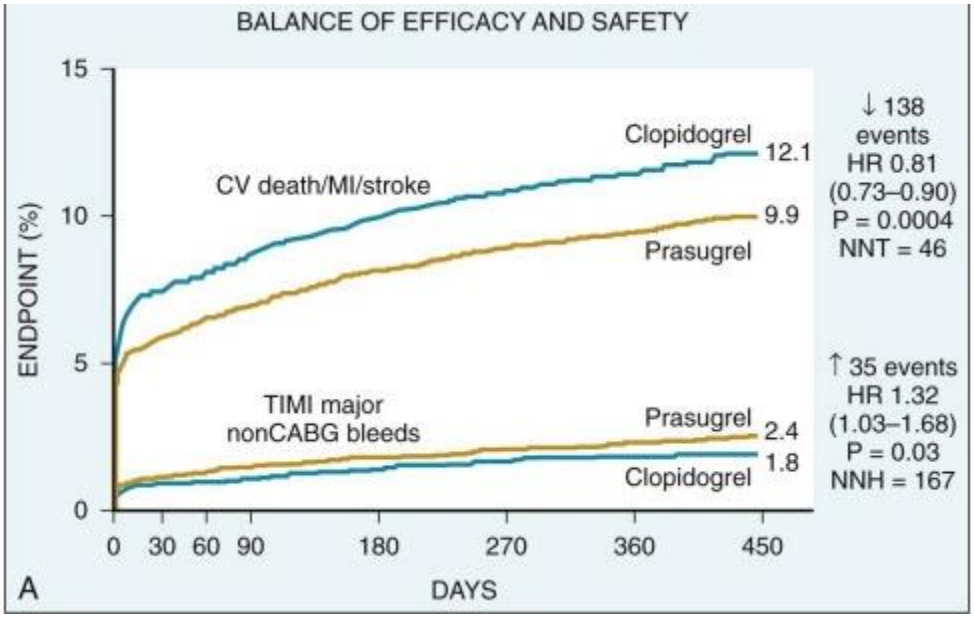
5.التبدلات الجينية في السيتوكروم p450 لاتؤثر على فعالية البرازوغريل في حين تؤثر بشكل مهم على فعالية الكلوبيدوغريل .



مراحل تكون المستقلبات الفعالة للبرازوغريل واليه تأثيره

وضعت دراسة (Triton Timi 38) عشوائياً (10074) مريض UA - NSTEMi والذين أجري لهم قثطرة قلبية على جرعة تحميل من البرازوغريل 60 ملغ متبوعة بـ 10 ملغ يومياً أو على الكلوبيدوغريل بجرعة تحميل 300 ملغ متبوعة بـ 75 ملغ يومياً.

وتبين في الدراسة تناقص في نقطة النهاية الأولية للدراسة (الموت من سبب قلبي والاحتشاء والنشبة) بشكل نوعي عند المرضى الذين وضع لهم شبكة إكليلية عند استخدام للبرازوغريل بنسبة 9.9% مع البرازوغريل و 12.1% مع الكلوبيدوغريل مع قيمة p تساوي 0,0004 والخثار على الشبكة نقص بمقدار النصف مقارنة مع الكلوبيدوغريل سواء الشبكة المعدنية أو الدوائية "[79].



مقارنة فعالية الكلوبيدوغريل مع البرازوغريل ومقارنة الأمان

بينهم في دراسة Triton-TIMI-38

وبشكل غير مفاجئ التثبيط الأعلى للصفيحات مع البرازوغريل ترافق مع خطورة نزف أكثر.

في دراسة Trition 38 كان هناك وقوع نسبي أعلى للنزف الغير خطير عند استخدام البرازوغريل.

خطر النزف كان أعلى عند المرضى المتقدمين بالعمر (أكثر من 75 سنة) لذلك يحدد استخدام البرازوغريل عندهم بالمرضى عاليي الخطورة.

وكذلك كان النزف أعلى عند المرضى ذوي الوزن الأقل من 60 كغ.

وينصح بعدم استخدام البرازوغريل عند هؤلاء المرضى إلا عند المرضى عاليي الخطورة وتخفض الجرعة إلى (5 ملغ).

البرازوغريل مضاد استطباب مطلق عند المرضى مع قصة نشبة دماغية عابرة أو احتشاء دماغي . "79"

ويجب إيقافه قبل الجراحة بأسبوع.

ثانياً –Non Theinopyriden :

- **Ticagrilor:**

هو مثبط عكوس للمستقبلات P2Y12 على الصفيحات "88–89".

بالرغم من تواجد مستقلبات فعالة له لكن فعاليتها مشابهة للدواء الأصلي وكلاهما يطرح في الصفراء.

وجد أن الفعالية العظمى من هذا الدواء عند المرضى الذين تلقوا معالجات سابقة بالكلوبيدوغريل والمرضى المعالجين وفق الاستراتيجيات الغير غازية والمرضى مع STEMI.

عند المقارنة بين الكلوبيدوغريل وال Ticagrelor لم يكن هناك فرق واضح في النزوف الكبيرة ولكن مع ازدياد بالنزوف الغيرمترافقة مع إجراء مجازات إكليلية عند المرضى المستخدمين لـ (Ticagrelor) و ازدياد في النزف الصغيرة عندهم أيضاً, وترافق الـ Ticagrelor مع نوبات من الزلة التنفسية والتوقفات البطينية تفوق 5 ثواني.

ونظراً للتأثير العكوس لذلك يمكن البدء به عند الوصول للمشفى ويتابع به عند المرضى مع المعالجة الدوائية أو التداخلية (PCi) ويوقف عند المرضى المنصوحين بإجراء مجازات إكليلية مع إمكانية إجرائها خلال 48 – 72 ساعة.

- **Cangrelor:** مثبط للمستقبلات P2Y12 وريدي نصف عمره 3–5 دقائق.

ثالثا – مثبطات الغليكوبرتين (GP2b- 3a) :

هذه المستحضرات تحصر الطريق الأخير لتجمع الصفيحات المتواسط بالفيبرنيوجين ثلاث مستحضرات من هذه الزمرة متوافرة حالياً.

(Tirofiban – eptifibatide – abciximab)

تم المصادقة على abciximab عند المرضى الذين لديهم ACS والذين سيجرون Pci.

- كل المستحضرات الثلاثة تعطى وريدياً بجرعة تحميل ثم تسريب.
- عند إيقاف التسريب فإن فعالية تثبيط الصفيحات وخطورة النزف تخمد بشكل مباشر.

أثبتت العديد من الدراسات فعالية مثبطات Gp2b/3a في معالجة المرضى الذين يراجعون بـ UA/NSTEM1 "92".

مشاركة الـ Tirofiban مع الأسبرين والهيبارين تنقص بشكل نوعي نسبة الموت و الاحتشاء ونقص التروية المعند خلال 7 أيام مقارنة مع الهيبارين والأسبرين فقط عند مرضى (UA- NSTEMI).

ولكن وجد خلال الدراسات ازدياد نسبة الوفيات عند استخدام الـ Abciximab عند مرضى UA - NSTEMI المعالجين دوائياً فقط.

إن فائدة استخدام مثبطات الغليكوبروتين GP2b/3a تبدو أعلى عند مرضى NSTEMi-UA عاليي الخطورة مع تزحلات بالوصلة STوإرتفاع التربونين والداء السكري(94–93).

نظراً لأن هذه المجموعات الفرعية لديها خطورة أعلى لتكون الخثرات بالشرايين الإكليلية.

يترافق استخدام مثبطات Gp2b/3a مع ازدياد نسبة النزوف الكبيرة "92".

توقيت استخدامها ينقسم لاتجاهين أحدهما يبدأ به عند القبول والآخر يفضل استخدامه بالقثطرة وتوصيات الجمعية الأمريكية توافق على كل الاتجاهين "2".

مضادات الخثار(Anti Coagulant) :

أولاً – الهيبارين غير المجزأ:

يعتبر حجر الزاوية في علاج مرضى UA/ NSTEMI
ويجب إضافته باكراً ما أمكن عند وصول المريض للمشفى حيث وجد بالدراسات تراجع نسبة الوفيات والاحتشاء عند استخدام الهيبارين غير المجزأ مع الأسبرين مقارنة بالأسبرين لوحده ."[87]

الاختلاف في استجابة المرضى للهيبارين غير المجزأ يعود إلى ارتباطه مع عوامل البلازما والبروتينات المطلقة من قبل الصفيحات والاختلافات الجنينية للهيبارين يوصى بمراقبة الـ (activated Partial thromboplastin time)(APTT) عند استخدام الهيبارين غير المجزأ والهدف مابين 50–70 ثانية أو 1.5–2.5 ضعف أكثر من الشاهد.

الجرعة حسب التوصيات الجمعية الأمريكية 60 وحدة/كغ دفش وريدي وبعدها 12 وحدة /كغ/ ساعة كتسريب ومراقبة APTT كل 6 ساعات حتى الوصول على القيمة الهدف وبعدها كل 12–24 ساعة وتعدل الجرعة حسب النتائج.

أهم التأثيرات الجانبية النزف ونقص الصفيحات المحرض بالهيبارين وتخلخل العظام.

نقص الصفيحات المحرض بالهيبارين:HIT

يقصد به النمط الثاني المحرض مناعياً.

تقدر نسبة حدوث نقص الصفيحات بحوالي 1–5% من جميع المرضى المتعرضين للهيبارين. ومن هؤلاء يقدر أن 25–50% سيتطور لديهم اختلاطات خثارية.

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

يسمى حالياً هذ االنمط : نقص الصفيحات غير المناعي المترافق مع الهيبارين.

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

عادة ما يكون تعداد الصفيحات بين 50–80 ألف/ملم مكعب، ويحدث عادةً بعد مضي 5–14 يوم على البدء بالهيبارين. أحياناً، عند وجود الأضداد مسبقاً نتيجة تعرض حديث للهيبارين، فإن نقص الصفيحات يتطور خلال دقائق أو ساعات بعد البدء بالعلاج. أحياناً أخرى، يمكن أن يتأخر نقص الصفيحات حتى 3 أسابيع، أي إلى الوقت الذي يكون فيه العلاج قد أوقف. بعد إيقاف الهيبارين، يبدأ تعداد الصفيحات بالارتفاع خلال 2–3 أيام، ويعود للطبيعي خلال 4–10 أيام. أما الأضداد فإنها تستغرق حوالي 2–3 أشهر لتزول من الدوران.

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

إن تشخيص هذه المتلازمة هو تشخيصاً سريرياً .

المميعات الأخرى المستخدمة في حالات HIT هي مضادات الثرومبين المباشرة : Lepirudin ، Argatroban كما يمكن استخدام الفوندابارينوكس.

أما نقل الصفيحات، فهو ممنوع لأنه يفاقم من المشكلة ويزيد من إمكانية الخثارات. لكن يمكن دراسة إمكانية نقل الصفيحات في حال النزوف الشديدة أو التداخلات الجراحية.

ثانياً – الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي:

تمارس تأثيرها كما الهيبارين من خلال الارتباط بالانتيثرومبين .لكن نظرا لأن وزن الجزيئات أقل (حوالي 17 سكاريد) فإن قدرتها على تثبيط الترومبين أقل من الهيبارين لذلك فإن نسبة (فعالية مضادة للعامل العاشر : فعالية مضادة للعامل الثاني) تتراوح من2 :1 الى 4: 1.

للهيبارين منخفض الوزن الجزيئي العديد من نقاط القوة نسبة للهيبارين غير المجزأ:

1- فعاليتها المضادة للعامل العاشر المفعل تثبط تكون الترومبين بشكل أكثر فعالية "[101]" .
2- تحدث تثبيط أقوى للسبيل المتواسط بالعامل النسيجي ولاتعدل بعوامل الصفيحات (العامل الصفيحي الرابع) "[101]" .
3- التوافر الحيوي العالي يسمح بإعطائها تحت الجلد "[100]" .
4- حدوث نقص الصفيحات المحرض بالهيبارين أقل من الهيبارين غير المجزأ.
5- ترتبط بنسبة أقل ببروتينات البلاسما وبالتالي تأثيرها أكثر ثباتاً من الهيبارين غير المجزأ.

الجرعة القياسية منه 1ملغ/كغ تحت الجلد كل 12 ساعة وجرعة وحيدة للمرضى مع تصفية كلوية أقل من 30%.

ثالثاً – الفوندابارينوكس "Fondaparinux"

وهو عديد سكريد خماسي وهو مثبط غير مباشر للعامل العاشر المفعل ويحتاج لوجود (مضاد الترومبين) لعمله.

دراسة (OASIS-5) قارنت الـ Fondaparinux بجرعة 2.5 ملغ تحت الجلد مع جرعة قياسية من الإينوكسابارين عند المرضى عاليي الخطورة مع(UA-NSTEMI)ووجدت أن نسبة الوفيات والاحتشاء ونقص التروية المعند خلال 9 أيام متشابهة ولكن نسبة النزوف الكبيرة انخفضت بشكل ملحوظ مع الفوندابارينوكس إلى حوالي النصف.

ولكن عند المرضى المجرى لهم تداخل إكليلي عبر الجلد وجد زيادة في نسبة الخثار المتعلق بالقثاطرة , ويوصى بإضافة (UFH) وقتإجراء القثطرة.[107]

لذلك فإن Fondaparinox بديل عند مرضىUA/ NSTEMi ويترافق مع خطورة منخفضة للنزف ومستطب خاصة عند المرضى مع خطورة عالية للنزوف.

رابعا – مثبطات الترومبين المباشرة:

مثبطات الترومبين المباشرة لها فائدة وتفوق على الهيبارينات والـ Fondaparinox بأنها لا تحتاج إلى مضاد الترومبين من أجل عملها ويمكنها تثبيط الترومبين المرتبط بالخثرة.

و لا تتداخل مع بروتينات البلازما مما يوفر تثبيط ثابت للخثار ولاتؤدي لنقص صفيحات.

وتضم عدة أدوية (Lepirudin, ximelagatran, argatroban, bivallirudin, hirudin)

الاستطباب الموصى به لاستخدام (argatroban & Lepirudin) بشكل أساسي هو كمضاد للخثار عند مرضى نقص الصفيحات المحرض بالهيبارينHIT.

خامساً – الوارفارين:

إن استخدام الوارفارين مع الأسبرين عند مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة أكثر فائدة من استخدام الأسبرين وحده ولكن مع زيادة النزوف الخطيرة. "111–112"

ونظراً للفائدة المتساوية باستخدام الكلوبيدوغريل مع الأسبرين نسبة للوارفارين وعدم الحاجة لمراقبة الـ (INR) والاستخدام المتكرر للتداخل الإكليلي عبر الجلد وزرع الشبكات فإن استخدام الكلوبيدوغريل مع الأسبرين مثبت وأفضل من الوارفارين.

ويبقى استبطاب الوارفارين عند مرضى خناق الصدر غير المستقر و NSTEMI الذين لم يزرع لديهم شبكات إكليلية هو الرجفان الأذيني وسوء وظيفة بطين أيسر شديدة.

المشاركة الثلاثية بين الأسبرين والوارفارين والكلوبيدوغريل عند مرضى (NSTEMI) بعد تركيب شبكة ووجود رجفان أذيني أو استطباب آخر للوارفارينممكن ولكن مع استخدام جرعة صغيرة من الأسبرين (75 – 81 ملغ/اليوم) والوارفارين

يعاير بدقة بحيث يكون ال INR (2–2.5) ويستخدم الكلوبيدوغريل للفترة الموصى بها فقط "2" .

سادساً: مثبطات العامل العاشر المفعل Factor(xa) inhibitor:

الـ Rivaroxaban هو الدواء الأول المتوفر من مثبطات العامل العاشر المفعل الفموية إن استخدامه مع الأسبرين ترافق مع نقص في حدوث الموت والاحتشاء والنشبة ولكن مع ازدياد واضح في النزوف كما ظهر في دراسة(Atias-Acs) المجراة عند مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة.

ثالثا –تثبيط محور الرنين – أنجيوتنسين – ألدوستيرون:

يجب استعمال مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE)لفترة غير محددة للمرضى (UA/NSTENI) بوجود قصور قلب أو LVEFأقل من 40% أو ارتفاع ضغط شرياني أو داء سكري مالم يكن هناك مضاد استطباب.

تعطى حاصرات مستقبلات الألدوستيرون لكل مرضى UA/NSTEMIالذين لديهم تصفية كلوية أكثر من 30 مل/د وبوتاسيوم المصل أقل من 5 ممول/ل والذين يتلقون جرعات علاجية من مثبطات (ACE) والوظيفة أقل من 40% ولديهم قصور قلب عرضي أو داء سكري.

رابعا –تدبير اضطراب الشحوم:

يجب إعطاء الستاتينات عند مرضى (UA / NSTEMI)بغض النظر عن مستويات (LDL-C)وتعديل الحمية بما في ذلك المرضى الذين أعيدت التوعية لديهم ويجب البدء بها قبل تخريج المريض من المشفى.

في مرضى UA/NSTEMIالذين مستويات LDL-Cأكثر أو يساوي 100 ملغ/دل يجب البدء بالمعالجة الخافضة للكولسترول أو تكثيفها حتى يصبح أقل من 100ملغ/دل ومن المنصوح به أن يصبح أقل من 70 ملغ/دل.

خامسا –الفعالية الفيزيائية:

يجب تحديد الفعالية الفيزيائية ضمن المشفى ومن المفيد الأخذ بعين الاعتبار القصة السريرية واختبار الجهد لتقدير الجهد الذي ينصح به المريض.

اختيار الاستراتيجية العلاجية البدئية (محافظة أم غازية):

تستطب الاستراتيجية الغازية الباكرة (تصوير الشرايين الإكليلية بقصد إعادة التوعية عند مرضى UA/NSTEMi الذين لديهم خناق معند رغم العلاج الدوائي أو عدم استقرار هيموديناميكي أو كهربائي أو عمد المرضى المستقرين ولكن هناك خطورة لتدهور سريري (عند عدم وجود مضاد استطباب أو حالات مرضية خطيرة مرافقة)

- يفضل التداخل الغازي الباكر خلال 24 – 48 ساعة من القبول بدلاً من تأخيره عند مرضى UA/ NSTEMi ذوي الخطورة العالية والمستقرين في البداية.
- عند النساء مع موجودات منخفضة الخطورة تفضل الاستراتيجية المحافظة .
- يجب أن يكون هناك ميل لتصوير الشرايين الإكليلية عند مرضى UA / NSTEMi بعد عملية المجازات الإكليلية بسبب الاحتمالات التشريحية العديدة التي يمكن أن تسبب معاودة الإقفار عند هؤلاء المرضى.

تفضل الإستراتيجية الغازية في حال:

1- الإقفار المتكرر على الراحة أو بأقل جهد بالرغم من العلاج الدوائي المكثف.
2- ارتفاع المشعرات الحيوية القلبية (التروبونين).
3- الانخفاض الحديث للوصلة ST.
4- أعراض وعلامات قصور قلب أو قصور دسام تاجي حديث أو متفاقم.
5- موجودات عالية الخطورة في الاختبارات غير الغازية.
6- عدم الاستقرار الهيموديناميكي.
7- التسرع البطيني المستمر.
8- وجود قصة تداخل إكليلي عبر الجلد خلال الشهور الستة الماضية.
9- سوابق عملية مجازات إكليلية.
10- خطورة عالية حسب مقاييس TIMI أو GRACE
11- تدني الوظيفة الإنقباضية للبطين الأيسر EF< 40%.

تفضل الاستراتيجية المحافظة في حال:

1 – خطورة منخفضة حسب مقاييس TIMI أو GRACE

2 – تفضيل المريض والطبيب بغياب علامات الخطورة العالية.

عند إجراء تصوير الأوعية الإكليلية التشخيصي لمرضى UA / NSTEMI نكون أمام أحد الاستراتيجيات التالية في التدبير:

1– العلاج الدوائي:

- إذا كان هناك إصابات إكليلية (داء إكليلي):

✓ يتابع الأسبرين

✓ يعطى الكلوبيدوغريل بجرعة تحميل إن لم يكن أعطي سابقاً.

✓ توقف مثبطات GP IIb / IIIa إن تم البدء بها قبل التصوير الإكليلي.

✓ يتابع الـ UFH لمدة 48 ساعة على الأقل أو حتى تخريج المريض، أما Enoxaparin و Fondaparinux فتعطى مدة الاستشفاء (8 أيام على الأكثر) ويوقف الـ Bivalirudin أو يتابع بجرعة 0.25 مغ/كغ/سا لمدة 72 ساعة حسب خيار الطبيب.

- لايوجد داء إكليلي (تضيقات إكليلية) هامة:

معالجة مضادة للصفيحات ومضادة للتخثر حسب اختيار الطبيب.

2– تم إجراء PCI:

✓ يتابع الأسبرين

✓ يعطى الكلوبيدوغريل بجرعة تحميل إن لم يكن قد أعطي سابقاً

✓ البدء بمثبطات GP IIb/ IIIa وريدياً إن لم يكن تم البدء بها قبل التصوير الإكليلي خصوصاً عند إيجابية التروبونين والمرضى عالي الخطورة.

✓ إيقاف مضادات التخثر بعد الـ PCI غير المختلط.

3– تقرر إجراء CABG:

✓ متابعة الأسبرين

- ✓ توقف الثينوبيريدينات في حال إمكانية تأجيل الجراحة، إيقاف الكلوبيدوغريل قبل 5 أيام على الأقل والبرازوغريل قبل 7 أيام على الأقل ما لم تكن هناك حاجة لإبقائها أو أن الفائدة منها تفوق خطورة النزف.
- ✓ توقف مثبطات GP IIb/ IIIa الوريدية (Tirofiban, Eptifibatide) قبل 4 ساعات من الجراحة.
- ✓ يتابع الهيبارين بجرعات تختلف حسب الممارسة المعتمدة في المركز.
- ✓ يوقف الـ Enoxaparin قبل 12 – 24 ساعة قبل الجراحة، ويوقف Fondaparinux قبل 24 ساعة ويوقف الـ Bivalirudin قبل 3 ساعات من الـ CABG.

الدراسة العملية

1– أهمية البحث وخلفيته العلمية:

إن التصلب العصيدي هو السبب الرئيسي للداء الإكليلي وإن هذا الأخير هو السبب الرئيسي للوفيات من منشأ قلبي وعائي[1].

تلعب المعالجة المضادة لالتصاق الصفيحات دوراً هاماً في خفض نسبة الاختلاطات في سياق المتلازمة الإكليلية الحادة وذلك عن طريق تثبيط تكدس الصفيحات.

إن المشاركة بين الأسبرين والكوبيدوغريل لعبت دوراً هام في إنقاص نسبة النكس والوفيات.

ولكن مع استخدام مركبات التينوبيريدين الحديثة (البرازوغريل) كانت قوة تثبيط الصفيحات أكبر مقارنة مع الكلوبيدوغريل مع نتائج أفضل بالنسبة للنكس والوفيات.

إن الحل الأمثل لمرضى خناق الصدر غير المستقر والاحتشاء بدون ارتفاع الوصلة ST عاليي الخطورة هو إجراء قثطرة إكليلية ثم اختيار المعالجة التالية بزرع شبكة أو مجازات إكليلية ولكن وبسبب الصعوبات المادية (غياب التأمين الصحي) لا يمكن اتخاذ الإجراءات السابقة لبعض المرضى الذي يشكلون جزء من مرضى دراستنا.

2 – هدف الدراسة:

مقارنة البرازوغريل مع الكلوبيدوغريل عند مرضى خناق الصدر غير المستقر والاحتشاء بدون ارتفاع الوصلة ST من حيث تخفيض نسبة الوفيات من منشأ قلبي والاحتشاء غير القاتل. والحوادث الوعائية الدماغية وخفض نسبة النزوف.

3 – طرق وتصميم الدراسة:

هي دراسة تداخلية عشوائية مستقبلية معماة، تشمل المرضى المقبولين في وحدة العناية المشددة القلبية والعناية المتوسطة في الطابق الخامس في مشفى المواساة الجامعي بتشخيص خناق صدر غير مستقر واحتشاء بدون ارتفاع الوصلة (ST) المعالجين دوائياً.

وذلك في الفترة خلال عامي 2012 – 2013

يدخل في الدراسة المرضى الذين يحققون معايير القبول والذين تتم معالجتهم بشكل دوائي وذلك بشرط عدم وجود أي من معايير الاستبعاد المذكورة لاحقاً.

تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين أساسيتين:

1- مجموعة أعطيت جرعة تحميل من البرازوغريل 30 ملغ وجرعة صيانة 10 ملغ يومياً مع جرعة أسبرين 100 ملغ يومياً.

2- مجموعة أعطيت جرعة تحميل من الكلوبيدوغريل 300 ملغ وجرعة صيانة 75 ملغ مع جرعة أسبرين 100 ملغ يومياً.

تم متابعة المرضى خلال وجودهم في المشفى وخلال شهر من التخرج خلال هذا الشهر يوضع المريض على الأدوية القلبية الأخرى وفق التوصيات المتبعة (الأسبرين، حاصرات مستقبلات β، مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين، الستاتينات) إلا في حال وجود مضاد إستطباب.

3 – معايير الإشتمال:

1- أعراض سريرية موجهة نحو متلازمة إكليلية حادة.

2- تزحل الوصلة (ST) للأسفل أكثر من 1ملم دون ارتفاع الخمائر القلبية.

3- ارتفاع الخمائر القلبية دون تبدلات تخطيطية.

4 – معايير الاستبعاد:

1- قثطرة قلبية أو مجازات إكليلية كعلاج للحالة.

2- مرضى الإحتشاء مع ارتفاع الوصلة (ST) مع أو بدون تطبيق ستربتوكيناز.

3- صدمة قلبية أو اضطرابات نظم بطينية معندة، قصور قلب درجة (4) خلال فترة 24 ساعة الماضية.

4- أعراض خناقية مستمرة رغم العلاج الدوائي

5- قصة حادث وعائي دماغي إحتشائي أو نزفي أو نشبة عابرة أو ورم دماغي أو تشوه وعائي أو أم دم دماغية.

6- خطورة عالية للنزف، نقص صفيحات أقل من 100 ألف أو INR أكثر من 1.5 إن أجري.

7- المرضى الذين يتلقون مضادات التهاب غير ستيروئيدية قبل أو خلال فترة الدراسة.

8- المرضى الذين لا يمكن إعطاءهم الأسبرين لحساسية أو سبب هضمي أو حساسية على التينوبيريدين.

9- الخضاب أقل من 10 غ/ دل.

10- مرضى القصور الكلوي.

11- المرضى الذين يتلقون مضادات التخثر الفموية خلال فترة الدراسة.

12- المرضى فوق 75 سنة من العمر والوزن أقل من 60 كغ.

نقطة النهاية لدراسة فعالية الدواء:

1-الوفاة من سبب قلبي.

2- عودة احتشاء قلبي غير قاتل.

3- حادث وعائي دماغي غير قاتل .

عودة الاحتشاء يعرف كما يلي:

- عودة الأعراض الخناقية مع استمرارها أكثر من 20 دقيقة.
- مع ارتفاع الخمائر القلبية أو عودة ارتفاعها عن قيمته السابقة عند المرضى ذوي الارتفاع الأولي.
- مع أو بدون تبدلات تخطيطية.

نقطة النهاية لدراسة أمان الدراسة:

حدوث:

- نزف كبير .
- نزف مهدد للحياة .

- نزف صغير .

النزف الكبير: نزف داخل القحف أو النزف الواضح سريرياً مع هبوط الخضاب أكثر من 5غ/دل.

النزف المهدد للحياة: هو النزف الكبير والذي كان مميتاً أو النزف داخل القحف العرضي أو الذي أدى إلى هبوط ضغط استدعى استخدام دواعم وريدية أو تداخل جراحي أو نقل أكثر من 5 وحدات دم خلال 24 ساعة.

النزف الصغير : هو النزف الواضح سريريا مع هبوط بالخضاب غير هام من الناحية الحياتية .

الدراسة الإحصائية:

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

تم التعبير عن المتغيرات الإسمية على شكل نسبة مئوية ومن ثم استخدام اختبار X^2 (chi-square).

تم التعبير عن المتغيرات الكمية بحساب كل من المتوسط الحسابي والانحراف المعياري ومن ثم اختبار .T-test

الاستبيان

الاسم: ..... العمر: .....سنة رقم الهاتف.....

تاريخ القبول: ..... الجنس ذكر أنثى

عوامل الخطورة القلبية:

التدخين مدخن غير مدخن

داء سكري يوجد لا يوجد

ارتفاع توتر شرياني يوجد لا يوجد

قصة عائلية يوجد لا يوجد

فرط كولسترول الدم يوجد لا يوجد

سوابق نقص تروية قلبية يوجد لا يوجد

الدواء المختارحسب التعشية: برازوغريل كلوبيدوغريل

الموجودات التخطيطية عند القبول: يوجد لا يوجد

الخمائر القلبية: إيجابية سلبية

الأدوية منذ القبول وحتى 30 يوم: الأسبرين حاصرات مستقبلات β

ARB/ACES الستاتينات

الوفاة من سبب قلبي

عودة احتشاء غير قاتل

حادث وعائي دماغي غير قاتل

نزف كبير نزف مهدد للحياة نزف صغير

الموافقة المستنيرة

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

- في حال موافقتم على الاشتراك في هذه الدراسة سيتم إعطاؤك أحد الدوائين (كلوبيدوغريل – برازوغريل).
- إن هذين الدواءين يتبعان لمجموعة دوائية واحدة هي الأدوية المضادة لتكدس الصفيحات التي تشكل جزءاً من الأدوية التي تعطى في المشفى لمريض المتلازمة الإكليلية الحادة وإن إعطاء أحدهما يغني عن الآخر.
- لكلا الدوائين فعالية مثبتة عند مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة. ولكن البرازوغريل قد يزيد من نسبة النزوف نسبة للدواء الآخر.
- سيتم الإطلاع على معلومات ملفكم الطبي من قبل الأطباء والباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المشفى.
- لن يتم نشر أية معلومات ذات طابع شخصي.
- لن يترتب عليك اية تكاليف أو مكافآت مادية سواء وافقت أم لم توافق على المشاركة في الدراسة.
- أخيراً في حال عدم موافقتكم على الاشتراك في الدراسة لن يؤثر ذلك على تدبير مرضكم خلال إقامتكم في المشفى وسيتم اعتماد الخطة العلاجية المتبعة تقليدياً في المشفى.

اسم المشارك.....

التوقيع: .....

النتائج:

- تحليل العينة المدروسة:

شملت الدراسة 192 مريض موزعين على كلتا مجموعتي الدراسة على الشكل التالي:

94 مريض ضمن مجموعة الكلوبيدوغريل و 98 مريض ضمن مجموعة البرازوغريل.

أولاً: توزع المرضى حسب الخصائص الديموغرافية والسريرية في مجموعتي الدراسة.

الخصائص	مجموعة الكلوبيدوغريل N =94	مجموعة البرازوغريل N =98	القيمة P
العمر (سنة)	57 ± 8.5	55 ±8.1	0.10
الذكور	64 (68.1)	68 (69.4)	0.45
الداء السكري	51 (54.2)	47(47.9)	0.18
فرط التوتر الشرياني	60 (63.8)	62(63.3)	0.21
فرط كولسترول الدم	28(29.8)	32 (32.7)	0.72
التدخين الحالي	56 (59.6)	54 (55.1)	0.50
القصة العائلية	11 (11.7)	15 (15.3)	0.33
سوابق نقص تروية قلبية	26(27.7)	22 (22.4)	0.42
التبدلات التخطيطة عند القبول	51 (54.2)	47 (47.9)	0.72

نلاحظ من الجدول السابق

وجود توزع متقارب بين مجموعتي الدراسة من كافة النواحي الديموغرافية دون وجود فارق إحصائي هام.

ثانياُ: توزع المرضى تبعاً للمعالجات الدوائية عند القبول وخلال فترة الدراسة.

اسم الدواء	مجموعة الكلوبيدوغريل N = 94	مجموعة البرازوغريل N = 98	القيمة P
الأسبرين	(100) 94	(100) 98	1
حاصرات β	(72.3) 68	(79.6) 78	0.45
حاصرات الخميرة أو حاصرات المستقبلات)	(69.1) 65	(70.4) 69	0.66
الستاتينات)	(93.6) 88	(95.9) 94	0.86
حاصرات الكالسيوم	(21.3) 20	(27.6) 27	0.20
الهيبارينات	(100) 94	(100) 98	1

نلاحظ من الجدول السابق وجود توزع متقارب بين مجموعتي الدراسة من ناحية المعالجات الدوائية خلال فترة القبول وخلال فترة الدراسة دون وجود فارق إحصائي هام.

ثالثاً: توزع المرضى حسب المعطيات السريرية عند القبول

المعطيات السريرية	مجموعة الكلوبيدوغريل N = 94	مجموعة البرازوغريل N = 98	القيمة P
NSTEMI	(65.9) 62	(66.3) 65	0.45
U.A	(34.1) 32	(33.7) 33	0.42

نلاحظ من الجدول السابق توزع متقارب بين مجموعتي الدراسة من ناحية المعطيات السريرية دون فارق إحصائي هام.

نتائج وتحليل نسب حدوث نقطة النهاية الأولية لدراسة فعالية الدواء خلال 30 يوم:

1-الوفاة من سبب قلبي:

حدث عند 5 مرضى من مجموعة الكلوبيدوغريل (أي عند 5.3% من المرضى) مقابل 4 مرضى من مجموعة البرازوغريل (أي عند4.1% من المرضى) مع القيم p = 0.46

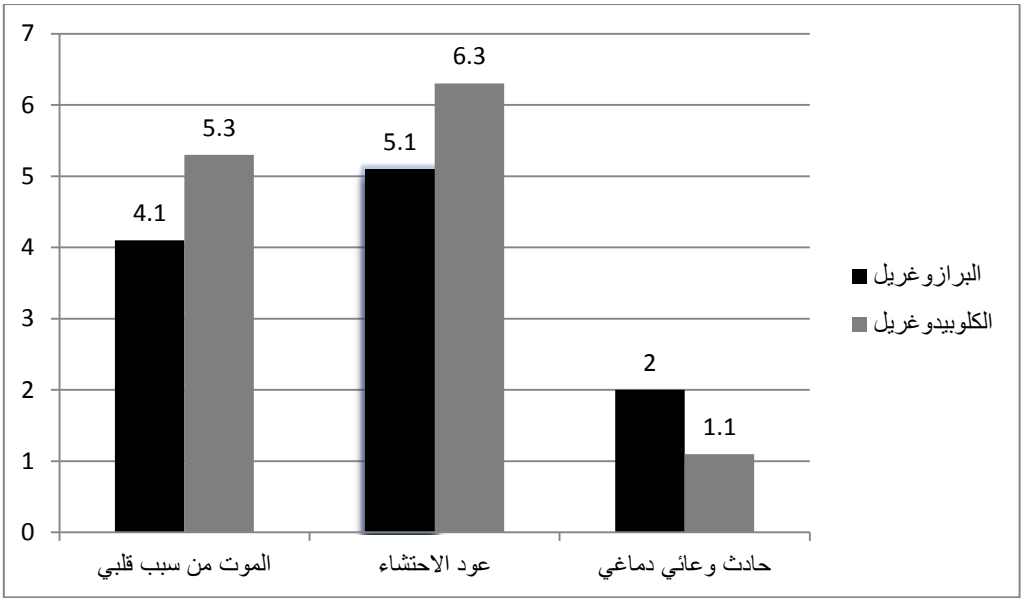
2 – حدوث عود احتشاء العضلة القلبية غير القاتل:

حدث عند 6 مرضى من مجموعة الكلوبيدوغريل (أي عند 6.3% من المرضى) مقابل 5 مرضى من مجموعة البرازوغريل (أي عند 5.1% من المرضى) مع قيمة p = 0.24.

3 – الحادث الوعائي الدماغي غير القاتل:

حدث عند 1 مريض من مرضى الكلوبيدوغريل (أي نسبة 1.1% من المرضى) مقابل 2 مريض من مجموعة البرازوغريل (أي عند 2% من المرضى) مع قيمة p = 0.21

نقطة النهاية	مرضى الكلوبيدوغريل N = 94	مرضى البرازوغريل N = 98	القيمة P
الموت من سبب قلبي	5 (5.3)	4 (4.1)	0.46
عود الاحتشاء	6 (6.3)	5 (5.1)	0.24
حادث وعائي دماغي	1 (1.1)	2 (2)	0.21



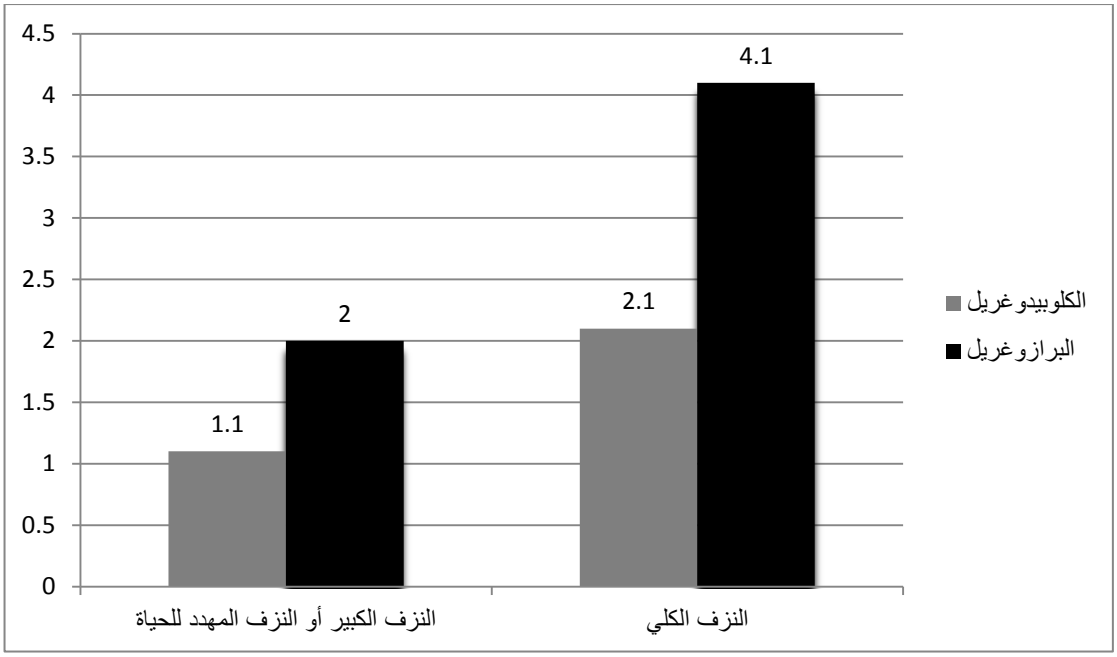
نستنتج من خلال النتائج السابقة:

ضمن مرضى خناق الصدر غير المستقر والاحتشاء بدون ارتفاع الوصلة St المعالجين دوائياً:

إن البرازوغريل لم ينقص بشكل نوعي من نقطة النهاية لفعالية الدواء (الموت من سبب قلبي –احتشاء العضلة القلبية غير القاتل– الحادث الوعائي الدماغي غير القاتل) بالمقارنة مع البرازوغريل خلال فترة المراقبة التي تستمر 30 يوم من القبول. حيث أن نقطة النهاية الأولية لفعالية الدواء حدثت بنسبة 11.2% في مجموعة مرضى البرازوغريل وحدثت بنسبة 12.8% في مجموعة مرضى الكلوبيدوغريل مع قيمة P = 0.23 وهي غير هامة إحصائيا .

نتائج وتحليل نسبة حدوث نقطة النهاية الأولية لدراسة أمان الدواء:

نقطة النهاية	مجموعة الكلوبيدوغريل N = 94	مجموعة البرازوغريل N = 98	القيمة P
النزف الكبير أو النزف المهدد للحياة	1 (1.1)	2 (2)	0.27
النزف الكلي	2 (2.1)	4 (4.1)	0.01



نلاحظ من الجدول السابق أن:

1 – النزف الكبير والنزف المهدد للحياة:

حدث عند 1مريض من مجموعة الكلوبيدوغريل بنسبة 1.1% ,هذا المريض إحتاج لدواعم وريدية ونقل دم 4 وحدات .

مقابل 2 مريض من مجموعة البرازوغريل بنسبة 2.9% مع قيمة p = 0.27 منهم مريض احتاج لدواعم وريدية ونقل دم ومريض آخر حدث لديه نزف داخل القحف عرضي.

2 – مجمل النزوف الكلية (الكبيرة والمهددة للحياة و الصغيرة)

حدث لدى 2 مريض من مجموعة الكلوبيدوغريل نزف بغض النظر عند شدته بنسبة 2.1% مقابل 4 مرضى من مجموعة البرازوغريل بنسبة 4.1% مع قيمة P = 0.01 وهي قيمة هامة إحصائيا .

وبذلك نجد أن نسبة النزوف الكبيرة أو المهددة للحياة لدى مرضى خناق الصدر غير المستقر أو الاحتشاء بدون ارتفاع الوصلة St حدثت بشكل متقارب بين مجموعتي الدراسة.

وأن مجمل النزوف لدى مجموعتي الدراسة كانت أعلى عند المرضى المعالجين بالبرازوغريل بنسبة 4.1% مقابل 2.1% عند المرضى المعالجين بالكلوبيدوغريل مع قيمة P = 0.01 .

المناقشة:

أجريت هذه الدراسة السريرية العشوائية المعماة للمقارنة بين تأثير البرازوغريل والكلوبيدوغريل عندما يستعملان كجزء من الخطة العلاجية لمرضى خناق الصدر غير المستقر ومرضى الإحتشاء دون ارتفاع الوصلة (St) المعالجين دوائياً.

شملت الدراسة 192 مريض تم توزيعهم عشوائياً إلى مجموعة أعطيت البرازوغريل ومجموعة أخرى أعطيت الكلوبيدوغريل وقد كانت الخصائص الديموغرافية والسريرية والعلاجية الأخرى متشابهة بين مجموعتي الدراسة دون فروق إحصائية هامة مما ساعد بإبراز الفوارق (إن وجدت) بين الدوائين .

لقد بينت هذه النتائج أنه لايوجد فارق إحصائي هام بين استخدام البرازوغريل أو الكلوبيدوغريل من حيث الوفيات من سبب قلبي أو حدوث احتشاء غير مميت أو الحادث الوعائي الدماغي عير المميت حيث كانت القيمة P =0.23 .

ولم تبدي هذه الدراسة فارق إحصائي مهم من حيث حدوث النزوف الكبيرة أو النزوف المهددة للحياة بين مجموعتي الدراسة حيث كانت القيمةP = 0.27وتوضح التأثير المضاد لالتصاق الصفيحات الأشد مع البرازوغريل عند مقارنة مجمل النزوف (الكبيرة والمهددة للحياة والصغيرة) بين مجموعتي الدراسة حيث كانت 2.1% عند مرضى الكلوبيدوغريل مقابل4.1% عند مرضى البرازوغريل مع قيمة P = 0.01 وهي قيمة هامة إحصائيا بسبب إرتفاع نسبة المرضى الذين حدث لديهم نزوف صغيرة عند استخدامهم للبرازوغريل مقارنة مع المرضى الذين وضعوا على الكلوبيدوغريل .

المقارنة مع الدراسة العالمية:

أجريت الدراسة العالمية تحت اسم (Trilogy – ACS) وشملت 9326 مريض وهي دراسة متعددة المراكز تمت في 52 بلد وتم متابعة المرضى لمدة 30 شهر.

وتم نشر نتائجها في المجلة الطبية البريطانية (NEjM) في أغسطس 2012.

	الدراسة المحلية	الدراسة العالمية Trilogy - ACS
الوفيات من سبب قلبي		
معدل الحدوث عند مجموعة الكلوبيدوغريل	5.3	4.9
معدل الحدوث عند مجموعة البرازوغريل	4.1	4.6
القيمة P	0.46	0.48
الاحتشاء غير المميت		
مجموعة الكلوبيدوغريل	6.3	6.7
مجموعة البرازوغريل	5.1	6
القيمة P	0.24	0.21
الحادث الوعائي الدماغي غير القاتل		
مجموعة الكلوبيدوغريل	1.1	1.3
مجموعة البرازوغريل	2	0.9
القيمة P	0.12	0.08
النزف الكبير أو النزف المهدد للحياة		
مجموعة الكلوبيدوغريل	1.1	0.8
مجموعة البرازوغريل	2	1.1
القيمة P	0.12	0.27
مجمل النزوف الكلية		
مجموعة الكلوبيدوغريل	2.1	1.9
مجموعة البرازوغريل	4.1	1.3
القيمة p	0.01	0.02

التوصيات :

1.إجراء دراسات مستقبلية على عدد أكبر من المرضى ولفترة مراقبة أطول .

2.توسيع المجموعات المدروسة لتشمل مرضى الاحتشاء الحاد مع ارتفاع الوصلة st وكذلك المرضى الذين تم إجراء إعادة التروية لديهم سواء بحالات الخثرة أو بالتداخل الإكليلي .

3–إجراء دراسات على مرضى خناق الصدر غير المستقر ومرضى الإحتشاء دون إرتفاع الوصلة st بإستخدام جرعات أعلى من البرازوغريل (60 ملغ) .

References

1. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al: Heart disease and stroke statistics—2009 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119:480.
2. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non–ST-elevation myocardial infarction: Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2007; 116:803.
3. Giugliano RP, Braunwald E: The year in non–ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am CollCardiol* 2009; 54:1544.
4. Braunwald E: Unstable angina: An etiologic approach to management. *Circulation* 1998; 98:2219.
5. Ong P, Athanasiadis A, Hill S, et al: Coronary artery spasm as a frequent cause of acute coronary syndrome: The CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients with Acute Coronary Syndrome) study. *J Am CollCardiol* 2008; 52:523.
6. Davies MJ: The composition of coronary-artery plaques. *N Engl J Med* 1997; 336:1312.
7. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, et al: Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1999; 341:226.
8. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al: Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003; 290:898.
9. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, et al: The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non–Q wave myocardial infarction: Results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *J Am CollCardiol* 1997; 30:133.
10. Scirica BM, Morrow DA, Budaj A, et al: Ischemia detected on continuous electrocardiography following acute coronary syndrome: Observations from the MERLIN-TIMI 36 trial. *J Am CollCardiol* 2009; 53:1411.

Biomarkers
11. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, et al: Ability of minor elevations of troponin I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non–ST elevation myocardial infarction: Results from a randomized trial. *JAMA* 2001; 286:2405.
12. Eggers KM, Lagerqvist B, Venge P, et al: Persistent cardiac troponin I elevation in stabilized patients after an episode of ACS predicts long-term mortality. *Circulation* 2007; 116:1907.
13. Fleming SM, O'Byrne L, Finn J, et al: False-positive cardiac troponin I in a routine clinical population. *Am J Cardiol* 2002; 89:1212.
14. Dokainish H, Pillai M, Murphy S, et al: Prognostic implications of elevated troponin in patients with suspected acute coronary syndromes but no epicardial coronary disease. *J Am CollCardiol* 2005; 45:19.
15. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al: Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344:1879.
16. Braunwald E: Unstable angina: A classification. *Circulation* 1989; 80:410.

17. Karha J, Cannon CP, Murphy S, et al: Safety of stress testing following an acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2004; 94:1534.
18. Hollander JE, Chang AM, Shofer F, et al: Coronary computed tomographic angiography for rapid discharge of low-risk patients with potential acute coronary syndromes. *Ann Emerg Med* 2009; 53:295.
19. Hoffman U, Bamberg F, Chae CU, et al: Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain. *J Am CollCardiol* 2009; 53:1642.
20. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, et al: Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am CollCardiol* 2009; 54:49.
21. Braunwald E: Noninvasive detection of vulnerable coronary plaques: Locking the barn door before the horse is stolen. *J Am CollCardiol* 2009; 54:58.
22. Cury RC, Shash K, Nagurney JT, et al: Cardiac magnetic resonance with T2-weighted imaging improves detection of patients with acute coronary syndrome in the emergency department. *Circulation* 2008; 118:837.
23. Zairis MN, Papadaki OA, Manousakis SJ, et al: C-reactive protein and multiple complex coronary artery plaques in patients with primary unstable angina. *Atherosclerosis* 2002; 164:355.

Management
24. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, et al: The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non–ST segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2004; 141:186.
25. Westerhout CM, Fu Y, Lauer MS, et al: Short- and long-term risk stratification in acute coronary syndromes: The added value of quantitative ST-segment depression and multiple biomarkers. *J Am CollCardiol* 2006; 48:939.
26. Kleiman N, Lakkis N, Cannon C, et al: Prospective analysis of creatine kinase muscle-brain fraction and comparison with troponin T to predict cardiac risk and benefit of an invasive strategy in patients with non–ST elevation acute coronary syndromes. *J Am CollCardiol* 2002; 40:1044.
27. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al: Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335:1342.
28. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, et al: Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: The ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006; 295:1531.
29. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al: C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: A TIMI 11A substudy. *J Am CollCardiol* 1998; 31:1460.
30. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, et al: Clinical relevance of C-reactive protein during follow-up of patients with acute coronary syndromes in the Aggrastat-to-Zocor Trial. *Circulation* 2006; 114:281.
30a. de Lemos JA, Morrow DA, Sabatine MS, et al: Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 107:690.
31. Ray KK, Morrow DA, Sabatine MS, et al: Long-term prognostic value of neopterin: A novel marker of monocyte activation in patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2007; 115:3071.

32. Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, et al: Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: A TACTICS-TIMI 18 substudy. *J Am CollCardiol* 2002; 40:1761.
33. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, et al: Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 108:1440.
34. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, et al: Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002; 347:5.
35. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al: The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345:1014.
36. Omland T, de Lemos JA, Morrow DA, et al: Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2002; 89:463.
37. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, et al: Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non–ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am CollCardiol* 2003; 41:1264.
38. Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA, et al: Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *J Am CollCardiol* 2003; 42:1535.
39. Bhadriraju S, Ray KK, DeFranco AC, et al: Association between blood glucose and long-term mortality in patients with acute coronary syndromes in the OPUS-TIMI 16 trial. *Am J Cardiol* 2006; 97:1573.
40. Ray KK, Cannon CP, Morrow DA, et al: Synergistic relationship between hyperglycemia and inflammation with respect to clinical outcomes in non–ST elevation acute coronary syndromes: Analyses from OPUS-TIMI 16 and TACTICS-TIMI 18. *Eur Heart J* 2007; 28:806.
41. Mega JL, Morrow DA, de Lemos JA, et al: Thrombus precursor protein and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *J Am CollCardiol* 2008; 51:2422.
42. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al: Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. *Circulation* 2000; 101:2557.
43. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al: The TIMI risk score for unstable angina/non–ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284:835.
44. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al: Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003; 163:2345.
45. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos J, et al: Multimarker approach to risk stratification in non–ST elevation acute coronary syndromes: Simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002; 105:1760.
46. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, et al: Effect of the addition of propranolol to therapy with nifedipine for unstable angina: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 1986; 73:331.
47. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al: Baseline risk of major bleeding in non–ST-segment elevation myocardial infarction: The CRUSADE bleeding score. *Circulation* 2009; 119:1873.

48. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, et al: Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non–ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2009; 294:3108.
49. ISIS-4 : (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group): Randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345:669.
50. Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al: Beta-blockade during and after myocardial infarction: An overview of the randomized trials. *ProgCardiovasc Dis* 1985; 27:335.
51. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al: Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: Randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1622.
52. The Multicenter DiltiazemPostinfarction Trial Research Group : The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 319:385.
53. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, et al: Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. *Circulation* 1997; 96:856.
54. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al: Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359:2417.
55. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al: Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: The CAMELOT study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2217.
56. Antithrombotic Trialists' Collaboration : Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71.
57. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, et al: Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am CollCardiol* 2002; 39:9.
58. Patrono C, Rocca B: Aspirin, 110 years later. *J ThrombHaemost* 2009; 7(Suppl 1):258.
59. Frelinger 3rd AL, Furman MI, Linden MD, et al: Residual arachidonic acid–induced platelet activation via an adenosine diphosphate–dependent but cyclooxygenase-1– and cyclooxygenase-2–independent pathway: A 700-patient study of aspirin resistance. *Circulation* 2006; 113:2888.
60. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, et al: Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105:1650.
61. Cattaneo M: New P2Y12 blockers. *J ThrombHaemost* 2009; 7(Suppl 1):262.
62. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators : Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345:494.
63. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, et al: Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 107:966.
64. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al: Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358:527.
65. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al: Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial

infarction treated with fibrinolytics: The PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005; 294:1224.
66. Smith Jr SC, Feldman TE, Hirshfeld Jr JW, et al: ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention—Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am CollCardiol* 2006; 47:216.
67. Fox KAA, Mehta SR, Peters R, et al: Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non–ST-elevation acute coronary syndrome: The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) trial. *Circulation* 2004; 110:1202.
68. Berger JS, Frye CB, Harshaw Q, et al: Impact of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes requiring coronary artery bypass surgery: A multicenter analysis. *J Am CollCardiol* 2008; 52:1693.
69. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, et al: A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndromes: The ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation, and Ongoing Necrosis) trial. *J Am CollCardiol* 2006; 48:931.
70. Patti G, Colonna G, Pasceri V, et al: Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: Results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2005; 111:2099.
71. OASIS 7. Mehta S, presented at the European Society of Cardiology, Barcelona, 2009.
72. Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, et al: The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting. *J Am CollCardiol* 2005; 45:1392.
73. Erlinge D, Varenhorst C, Braun OO, et al: Patients with poor responsiveness to thienopyridine treatment or with diabetes have lower levels of circulating active metabolite, but their platelets respond normally to active metabolite added ex vivo. *J Am CollCardiol* 2008; 52:1968.
74. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, et al: Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention. The Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation* 2007; 116:2923.
75. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al: Relationship between aspirin and clopidogrel responses in acute coronary syndrome and clinical predictors of non response. *Thromb Res* 2009; 123:597.
76. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al: Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109:3171.
77. Marcucci R, Gori AM, Paniccia R, et al: Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: A 12-month follow-up. *Circulation* 2009; 119:237.

78. van Werkum JW, Heestermans AA, Zomer AC, et al: Predictors of coronary stent thrombosis: The Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am CollCardiol* 2009; 53:1399.
79. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001.
80. Han Y, Li Y, Wang S, et al: Cilostazol in addition to aspirin and clopidogrel improves long-term outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: A randomized, controlled study. *Am Heart J* 2009; 157:733.
81. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al: Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360:354.
82. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al: Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360:363.
83. Collet J-P, Hulot J-S, Pena A, et al: Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: A cohort study. *Lancet* 2009; 373:309.
84. Sibbing D, Stegherr J, Latz W, et al: Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2009; 30:916.
85. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, et al: Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am CollCardiol* 2008; 51:1925.
86. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al: Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel. Relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation* 2009; 119:2553.
87. Montalescot MM, Wiviott SD, Braunwald E, et al: Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38. *Double-blind, randomized controlled trial. Lancet* 2009; 373:723.
88. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, et al: Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: A double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006; 27:1038.
89. Wallentin L: P2Y12 inhibitors: Differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *Eur Heart J* 2009; 30:1964.
90. Storey RF, Husted S, Harrington RA, et al: Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y12 receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am CollCardiol* 2007; 50:1852.
91. Wallentin L, Becker R, Budaj A, et al: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045.
92. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al: Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: A meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002; 359:189.
93. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, et al: Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: The ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006; 295:1531.
94. Giugliano RP, White JA, Bode C, et al: Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360:2176.

95. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, et al: Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: The ACUITY Timing trial. *JAMA* 2007; 297:591.
96. Fung AY, Saw J, Starovoytov A, et al: Abbreviated infusion of eptifibatide after successful coronary intervention: The BRIEF-PCI (Brief Infusion of Eptifibatide Following Percutaneous Coronary Intervention) randomized trial. *J Am CollCardiol* 2009; 53:837.
97. Theroux P, Ouimet H, McCans J, et al: Aspirin, heparin or both to treat unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319:1105.
98. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, et al: Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: A meta-analysis. *Lancet* 2000; 355:1936.
99. Rich JD, Maraganore JM, Young E, et al: Heparin resistance in acute coronary syndromes. *J Thromb Thrombolysis* 2007; 23:93.
100. Warkentin TE, Kelton JG: Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001; 344:1286.
101. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al: Heparin and low-molecular-weight heparin: Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001; 119:64S.
102. Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA, et al: Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: A meta-analysis. *Eur Heart J* 2007; 28:2077.
103. Blazing MA, de Lemos JA, White HD, et al: Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:55.
104. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, et al: Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: Primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004; 292:45.
105. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al: Enoxaparin versus unfractionated heparin in patients treated with tirofiban, aspirin and an early conservative initial management strategy: Results from the A phase of the A-to-Z trial. *Eur Heart J* 2004; 25:1688.
106. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al: Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 354:1464.
107. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al: Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: The OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006; 295:1519.
108. Direct Thrombin Inhibitor Trialists' Collaborative Group : Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: Principal results of a meta-analysis based on individual patients' data. *Lancet* 2002; 359:294.
109. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al: Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355:2203.
110. Kastrati A, Neumann F-J, Mehilli J, et al: Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008; 359:688.
111. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al: Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347:969.

112. van Es RF, Jonker JJC, Verheugt FWA, et al: Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): A randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:109.
113. Mega J, Braunwald E, Mohanavelu S, et al: Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS–TIMI 46): A randomized, double blind, phase II trial. *Lancet* 2009; 374:29.
114. APPRAISE Steering Committee and Investigators : Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: Results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009; 119:2877.
115. Becker RC, Smyth S: The evolution of platelet-directed pharmacotherapy. *J ThrombHaemost* 2009; 7:266.
116. Chakalamannil S, Wang Y, Greenlee WJ, et al: Discovery of a novel, orally active himbacine-based thrombin receptor antagonist (SCH 530348) with potent antiplatelet activity. *J Med Chem* 2008; 51:3061.
117. Smuth SS, Woulfe DS, Weitz CG, et al: G-protein coupled receptors as signaling targets for antiplatelet therapy. *ArteriosclerThrombVascBiol* 2009; 29:449.
118. Becker RC, Moliterno DJ, Jennings LK, et al: Safety and tolerability of SCH 530348 in patients undergoing non-urgent percutaneous coronary intervention: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase II study. *Lancet* 2009; 373:919.
119. Morrow DA, Scirica BM, Fox KA, et al: Evaluation of a novel antiplatelet agent for secondary prevention in patients with a history of atherosclerotic disease: Design and rationale for the Thrombin-Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events (TRA 2 P)–TIMI 50 trial. *Am Heart J* 2009; 158:335.
120. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, et al: Early invasive vs. conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non–ST-segment elevation myocardial infarction. A meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:71.
121. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, et al: Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: A meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am CollCardiol* 2006; 48:1319.
122. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, et al: 5-Year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non–ST-elevation acute coronary syndrome: A follow-up study. *Lancet* 2006; 368:998.
123. Mahoney EM, Jurkovitz CT, Chu H, et al: Cost and cost-effectiveness of an early invasive versus conservative strategy for the treatment of unstable angina and non–ST elevation myocardial infarction. *JAMA* 2002; 288:1851.
124. Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC, et al: 5-Year outcome of an interventional strategy in non–ST-elevation acute coronary syndrome: The British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet* 2005; 366:914.
125. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al: Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005; 353:1095.
126. Bauer T, Koeth O, Junger C, et al: Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome in elderly patients with non–ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28:2873.
127. Charytan DM, Wallentin L, Lagerqvist B, et al: Early angiography in patients with chronic kidney disease: A collaborative systematic review. *Clin J Am SocNephrol* 2009; 4:1032.
128. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, et al: Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment (“cooling-off” strategy) before intervention in patients

with unstable coronary syndromes: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:1593.
129. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al: Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360:2165.
130. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al: Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349:1893.
131. Heart Protection Study Collaborative Group : MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7.
132. Tonkin AM, Colquhoun D, Emberson J, et al: Effects of pravastatin in 3260 patients with unstable angina: Results from the LIPID study. *Lancet* 2000; 356:1871.
133. Hulten E, Jackson JL, Douglas K, et al: The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166:1814.
134. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495.
135. Ray KK, Cannon CP, McCabe C, et al: Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: Results from the PROVE IT–TIMI 22 Trial. *J Am CollCardiol* 2005; 46:1405.
136. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, et al: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110:227.
137. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al: Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am CollCardiol* 2006; 48:438.
138. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, et al: Efficacy of atorvastatin reload in patients 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 CollCardiol* 2009; 54:558.
139. Fonarow GC: In-hospital initiation of statins: Taking advantage of the "teachable moment.". *Cleve Clin J Med* 2003; 70:502.504
140. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267.
141. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, et al: Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: A randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296:64.
142. Fox KA, Steg PG, Eagle KA, et al: Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *JAMA* 2007; 297:1892.
143. Tricoci P, Roe MT, Mulgund J, et al: Clopidogrel to treat patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndromes after hospital discharge. *Arch Intern Med* 2006; 166:806.
144. Peterson ED, Roe MT, Mulgund J, et al: Association between hospital process performance and outcomes among patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2006; 295:1912.
145. Roe MT, Peterson ED, Newby LK, et al: The influence of risk status on guideline adherence for patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2006; 151:1205.

146. Cannon CP, O'Gara PT: *Goals, design and implementation of critical pathways in cardiology*. In: Cannon CP, O'Gara PT, ed. *Critical Pathways in Cardiology*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:3-6.
147. Califf RM, Peterson ED, Gibbons RJ, et al: Integrating quality into the cycle of therapeutic development. *J Am CollCardiol* 2002; 40:1895.
148. Cannon CP, Hand MH, Bahr R, et al: Critical pathways for management of patients with acute coronary syndromes: An assessment by the National Heart Attack Alert Program. *Am Heart J* 2002; 143:777.
149. Eagle KA, Montoye CK, Riba AL, et al: Guideline-based standardized care is associated with substantially lower mortality in Medicare patients with acute myocardial infarction: The American College of Cardiology's Guidelines Applied in Practice (GAP) Projects in Michigan. *J Am CollCardiol* 2005; 46:1242.

Prinzmetal Variant Angina
150. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, et al: A variant form of angina pectoris. *Am J Med* 1959; 27:375.
151. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Uraoka T: Did the widespread use of long-acting calcium antagonists decrease the occurrence of variant angina?. *Chest* 2003; 124:2074.
152. Mayer S, Hillis LD: Prinzmetal's variant angina. *ClinCardiol* 1998; 21:243.
153. Okumura K, Osanai T, Kosugi T, et al: Enhanced phospholipase C activity in the cultured skin fibroblast obtained from patients with coronary spastic angina: Possible role for enhanced vasoconstrictor response. *J Am CollCardiol* 2000; 36:1847.
154. Hung MJ, Cherng WJ, Yang NI, et al: Relation of high-sensitivity C-reactive protein level with coronary vasospastic angina pectoris in patients without hemodynamically significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; 96:1484.
155. Park JS, Zhang SY, Jo SH, et al: Common adrenergic receptor polymorphisms as novel risk factors for vasospastic angina. *Am Heart J* 2006; 151:864.
156. Sakata K, Miura F, Sugino H, et al: Assessment of regional sympathetic nerve activity in vasospastic angina: Analysis of iodine 123–labeled metaiodobenzylguanidinescintigraphy. *Am Heart J* 1997; 133:484.
157. Kawano H, Motoyama T, Yasue H, et al: Endothelial function fluctuates with diurnal variation in the frequency of ischemic episodes in patients with variant angina. *J Am CollCardiol* 2002; 40:266.
158. Abe M, Yoshida A, Otsuka Y: Intractable Prinzmetal's angina three months after implantation of sirolimus-eluting stent. *J Invasive Cardiol* 2008; 20:E306.
159. Lip GY, Gupta J, Khan MM, Singh SP: Recurrent myocardial infarction with angina and normal coronary arteries. *Int J Cardiol* 1995; 51:65.
160. Ledakowicz-Polak A, Ptaszynski P, Polak L, Zielinska M: Prinzmetal's variant angina associated with severe heart rhythm disturbances and syncope: A therapeutic dilemma. *Cardiol J* 2009; 16:269.
161. Hung M-J, Cheng CW, Yang NI, et al: Coronary vasospasm–induced acute coronary syndrome complicated by life-threatening cardia arrhythmias in patients without hemodynamically significant coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2007; 117:37.
162. Meisel SR, Mazur A, Chetboun I, et al: Usefulness of implantable cardioverter-defibrillators in refractory variant angina pectoris complicated by ventricular fibrillation in patients with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 2002; 89:1114.

163. Crea F: Variant angina in patients without obstructive coronary atherosclerosis: A benign form of spasm. *Eur Heart J* 1996; 17:980.
164. Ahooja V, Thetai D: Multivessel coronary vasospasm mimicking triple-vessel obstructive coronary artery disease. *J Invasive Cardiol* 2007; 19:E178.
165. Hirano Y, Uehara H, Nakamura H, et al: Diagnosis of vasospastic angina: Comparison of hyperventilation and cold-pressor stress echocardiography, hyperventilation and cold-pressor stress coronary angiography, and coronary angiography with intracoronary injection of acetylcholine. *Int J Cardiol* 2007; 116:331.
166. Nakao K, Ohgushi M, Yoshimura M, et al: Hyperventilation as a specific test for diagnosis of coronary artery spasm. *Am J Cardiol* 1997; 80:545.
167. Antman E, Muller J, Goldberg S, et al: Nifedipine therapy for coronary artery spasm. Experience in 127 patients. *N Engl J Med* 1980; 302:1269.
168. De Cesare N, Cozzi S, Apostolo A, et al: Facilitation of coronary spasm by propranolol in Prinzmetal's angina: Fact or unproven extrapolation?. *Coron Artery Dis* 1994; 5:323.
169. Petrov D, Sardowski S, Gesheva M: "Silent" Prinzmetal's ST elevation related to atenolol overdose. *J Emerg Med* 2007; 33:123.
170. Tzivoni D, Keren A, Benhorin J, et al: Prazosin therapy for refractory variant angina. *Am Heart J* 1983; 105:262.
171. Kaski JC: Management of vasospastic angina—role of nicorandil. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995; 9(Suppl 2):221.
172. Al-Sayegh A, Shukkur AM, Akbar M: Automatic implantable cardioverter defibrillator for the treatment of ventricular fibrillation following coronary artery spasm: A case report. *Angiology* 2007; 58:122.
173. Tashiro H, Shimokawa H, Koyanagi S, Takeshita A: Clinical characteristics of patients with spontaneous remission of variant angina. *JpnCirc J* 1993; 57:117.
174. Bory M, Pierron F, Panagides D, et al: Coronary artery spasm in patients with normal or near normal coronary arteries. Long-term follow-up of 277 patients. *Eur Heart J* 1996; 17:1015.

175.2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force onPractice Guidelines, 176.Trilogy-acs