الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق–كلية الطب البشري

دراسة القلب بالصدى القلبي (باستعمال تقنية الدوبلر النسيجي) تكشف عن أنماط متميزة لاضطراب سرعات العضلة القلبية حسب شدة الداء القلبي الإكليلي

Tissue Doppler echocardiography reveals distinct patterns of impaired myocardial velocities in different degrees of coronary artery disease

بحث علمي أعدّ لنيل درجة الماجيستير في أمراض القلب والأوعية الدموية

بإشراف: أ.د.علي خدام

برئاسة: أ.د.حسام الدين شبلي

إعداد د.صالح الحاتم

2014

فهرس المحتويات:

1.خناق الصدر المستقر

التعريف والفيزيولوجيا المرضية.....4

الوبائيات.....7

القصة الطبيعية والإنذار.....8

التشخيص والتقييم.....10

الأعراض والعلامات.....10

الفحوص المخبرية.....14

صورة الصدر البسيطة.....15

الاستقصاءات القلبية غير الغازية.....16

الاستقصاءات الغازية.....24

تقييم الخطورة لدى مرضى خناق الصدر المستقر.....25

2.لمحة فيزيولوجية عن الدورة القلبية.....30

3.تقنية الدوبلر النسيجي.....33

الدراسة العملية:

طرائق الدراسة.....36

مراحل الدراسة.....39

نتائج المرحلة الأولى.....40

نتائج المرحلة الثانية.....43

نتائج المرحلة الثالثة.....47

مناقشة النتائج.....49

المقارنة مع دراسات عالمية.....51

عيوب الدراسة.....53

الخلاصة السريرية والتوصيات.....54

قائمة المراجع.....55

1.خناق الصدر المستقر

1.1.التعريف والفيزيولوجيا المرضية:

يعتبر خناق الصدر المستقر متلازمة سريرية تتظاهر بحس عدم ارتياح في الصدر، الفك السفلي، الكتفين، الظهر، أو الذراعين، ويحرّض نموذجياً بالجهد الفيزيائي أو الشدة النفسية ويزول بالراحة أو استعمال النتروغليسيرين تحت اللسان. وبشكل أقل شيوعاً يمكن أن يراجع المريض بحس عدم ارتياح في منطقة الشرسوف.

ويعتبر ويليام هيبيردين William Heberden أول من استعمل مصطلح خناق صدر angina pectoris عام 1772 [1] ليصف المتلازمة السريرية التي يشكو فيها المريض من "حس اختناق" في الصدر محرض بالجهد الفيزيائي حيث لم تُعرف الآلية المرضية لهذه المتلازمة إلا بعد عدة سنوات[2]. حالياً يستعمل هذا المصطلح للألم الصدري الذي يسببه نقص التروية القلبية.

يعتبر التصلب العصيدي في الشرايين الإكليلية السبب الأكثر شيوعاً لنقص التروية القلبية، ويمكن أن يشكو المريض من أعراض خناقية في سياق اعتلال عضلة قلبية توسعي أو اعتلال عضلة قلبية ضخامي أو تضيق أبهري أو حالات قلبية نادرة أخرى دون وجود داء عصيدي في الشرايين الإكليلية.

يحدث إقفار العضلة القلبية بسبب عدم التوازن بين وارد العضلة القلبية من الأوكسجين الذي يزودها به الدوران الإكليلي وبين حاجة العضلة القلبية إليه.

يتعلق تزويد العضلة القلبية بالأوكسجين بمستوى إشباع الدم الشرياني بالأوكسجين وقدرة العضلة القلبية على استخلاص الأوكسجين من الدم الشرياني وكفاية الجريان الإكليلي الذي يعتمد على مقوية الشرينات الإكليلية ومساحة المقطع العرضي للشريان الإكليلي cross-sectional area، والعاملان الأخيران يمكن أن ينقصا بشكل مهم في حال وجود لويحة عصيدية داخل الشريان الإكليلي، وبالتالي يحدث عدم توازن بين كمية

الأوكسجين الذي تُزوّد به العضلة القلبية وبين الحاجة إليه في الظروف التي تزداد فيها حاجة العضلة القلبية للأوكسجين كما يحدث في الجهد نتيجة زيادة معدل ضربات القلب وقلوصية العضلة القلبية.

كما أن التفعيل الودي المحرض بالإقفار القلبي يزيد من شدة الإقفار والأعراض بعدة آليات أهمها زيادة استهلاك العضلة القلبية للأوكسجين وتقبض الشرايين الإكليلية.

وهكذا يبدأ شلال الإقفار ischemia cascade بسلسلة من الأحداث المتتالية تقود إلى اضطرابات استقلابية، افتراق التروية، اعتلال في الوظيفة الانقباضية والانبساطية مناطقي ثم معمم، تبدلات في تخطيط القلب الكهربائي، وسريرياً حدوث الألم الخناقي.

يعتبر الأدينوزين الذي يتحرر من العضلة القلبية المقفرة الوسيط الرئيسي في حدوث الخناق (الألم الصدري) من خلال تأثيره على مستقبلات A1 الموجودة في النهايات العصبية في القلب[3]. يتلو الإقفار اضطراب عكوس في قلوصية القلب يُعرف بالقلب المصدوم أو المذهول stunning heart.

تكرر نوب الإقفار والذهول stunning يقود إلى شكل مزمن لكنْ عكوس من اضطراب الوظيفة القلبية يعرف باسم القلب المشتّي hibernating heart. إنّ النوب الخناقية القصيرة التي تحدث تجعل القلب أكثر مقاومة للنوب الخناقية التالية وهذه تعتبر آلية دفاعية فعالة للقلب ذاته تجاه نقص التروية القلبية، ويعتقد أن السبب يعود إلى تجنيد الدوران الإكليلي الجانبي[4].

يمكن لخناق الصدر أن يكون صامتاً[5] في حال كان الإقفار لمدة قصيرة أو بشدة غير كافية لإحداث أذية للأعصاب القلبية الواردة، أو تثبيط الألم القلبي الإقفاري في مستوى النخاع الشوكي أو المستوى فوق النخاع الشوكي supraspinal level.

قد يراجع المريض في هذه الحالة بزلة تنفسية أو حس خفقان وهي تعتبر مكافئات خناقية angina equivalents. يعزى حدوث الزلة التنفسية في هذه الحالة إلى اضطراب مؤقت في الوظيفة الانقباضية والانبساطية للبطين الأيسر بسبب الإقفار أو قصور تاجي إقفاري عابر.

في معظم المرضى يكون السبب الرئيسي في حدوث خناق الصدر المستقر هو تضيق عصيدي في الشرايين الإكليلية. إن السرير الوعائي الإكليلي الطبيعي يستطيع أن ينقص مقاومته الوعائية بحيث يزيد الجريان الإكليلي خمسة إلى ستة أضعاف خلال الجهد الأعظمي.

إن نقص القطر العرضي للشرايين الإكليلية بسبب وجود لويحة عصيدية ينقص قدرة السرير الوعائي الإكليلي على إنقاص مقاومته الوعائية أثناء الجهد الشديد وبالتالي ينتج الإقفار والألم الصدري الخناقي تبعاً لدرجة التضيق الإكليلي وحاجة العضلة القلبية للأوكسجين.

في حال كان تضيق الشريان الإكليلي ≥40% من قطره الأصلي فإن الجريان الإكليلي الأعظمي يبقى طبيعياً أثناء الجهد، أما في حال تجاوز التضيق 50% من قطر الشريان الإكليلي الأصلي فإن الجريان الإكليلي يصبح غير كافٍ لتلبية الحاجات الاستقلابية للعضلة القلبية أثناء الجهد أو الشدة النفسية.[6،7]

من أجل نفس درجة التضيق الأكليلي يمكن لعتبة الإقفار أن تتأثر بعوامل أخرى منها درجة تطور الدوران الإكليلي الجانبي، المقوية الوعائية الإكليلية، وتراص الصفيحات.

إن سوء وظيفة البطانة الوعائية الإكليلية يمكن أن يلعب دوراً في حدوث الخناق كما يحدث في المتلازمة X، وفي أحوال نادرة يمكن أن يحدث الخناق نتيجة وجود جسر عضلي قلبي.[8]

تختلف عتبة الجهد التي يحدث عندها الألم الصدري لدى مرضى خناق الصدر المستقر من يوم لآخر وأحياناً أثناء اليوم نفسه، وينتج هذا التنوع في الأعراض عن درجات مختلفة من التقبض الوعائي مكان التضيق الإكليلي الحرج (تضيق حركي dynamic stenosis) وفي الدوران الإكليلي البعيد. وهذا يعتمد على عدة عوامل كدرجة حرارة المحيط والحالة الذهنية للمريض والتأثيرات الهرمونية العصبية.[9]

إن مرضى خناق الصدر المستقر لديهم خطورة لتطور متلازمة إكليلية حادة (خناق صدر غير مستقر، احتشاء عضلة قلبية دون تزحل وصلة ST، أو احتشاء عضلة قلبية مع تزحل وصلة ST للأعلى).

يتظاهر خناق الصدر غير المستقر بحدوث تدهور مفاجئ في الأعراض الخناقية حيث يزداد تواترها وتطول مدتها وتزداد شدتها ويمكن أن تحدث على جهد أقل أو على الراحة[10]. بينما يتظاهر احتشاء العضلة القلبية الحاد بألم صدري خناقي يستمر أكثر من ثلاثين دقيقة ويترافق مع نخر عضلي يمكن ملاحظته مخبرياً.[11]

يُعزى حدوث المتلازمة الإكليلية الحادة إلى حدوث تقرح أو تمزق في اللويحة العصيدية داخل الشريان الإكليلي يتلوه حدوث تجمع وتراص للصفيحات وبالتالي حدوث انسداد خثاري تام أو تحت تام في الشريان الإكليلي.

كما تحرر الصفيحات المفعلة مجموعة من الوسائط المقبضة وعائياً من خلال تأثيرها على الخلايا العضلية الملساء داخل السرير الوعائي الإكليلي.

إن الأهمية الهيموديناميكية للّويحة العصيدية قبل تقرحها تكون خفيفة حيث يكون قوامها شحم lipid مملوء بالخلايا الرغوية foam cells.

وقد بيّنت الدراسات الصدوية داخل الأوعية الإكليلية أنّ العصيدة التي لها قابلية لتمزق محفظتها (أو تعرف بالعصيدة الضعيفة vulnerable plaque) والتي تحتل ≥50% من قطر الشريان الإكليلي تسبق ويمكن أن تتنبّأ بحدوث متلازمة إكليلية حادة لاحقاً سببها عدم استقرار هذه العصيدة[12].

إن تفعيل الخلايا الالتهابية داخل اللويحة العصيدية يلعب دوراً مهماً في قدح زناد المتلازمة الإكليلية الحادة[13] حيث يؤدي إلى اضطراب استقرار اللويحة العصيدية وبالتالي حدوث تمزق أو تقرح فيها.

حديثاً يتم الاعتقاد بحدوث استجابة التهابية معممة تكون السبب في حدوث المتلازمة الإكليلية الحادة أكثر من مجرد وجود لويحة عصيدية ضعيفة وحسبْ.[14]

2.1.الوبائيات:

يعتمد تشخيص الخناق بشكل رئيسي على القصة السريرية وبالتالي هو تشخيص شخصي subjective وهذا يفسر صعوبة معرفة معدل الوقوع والانتشار له.

ولأسباب وبائية تم اعتماد الاستبيان القلبي الوعائي لمدرسة لندن للصحة والطب المداري London School of Hygiene and Tropical Medicine cardiovascular questionnaire والذي يعرف الخناق بأنه الم صدري يوصف كحس ضغط أو ثقل يحرض بالجهد ويتوضع خلف القص أو في الصدر الأيسر والذراع اليسرى ويزول خلال عشرة دقائق من الراحة.[15] ويقسم هذا الاستبيان الأعراض إلى خناق مؤكد وخناق محتمل[16] ويعتبر هذا الاستبيان أداة مسح وليس أداة تشخيص.

إن معدل انتشار الخناق في المجتمع يزداد بشكل حاد مع تقدم العمر لدى الجنسين من (0.1–1)% لدى النساء بعمر (45–54)سنة إلى (10–15)% لدى النساء بعمر (65–74)سنة، بينما تزداد النسبة من (2–5)% لدى الرجال بعمر (45–54)سنة على (10–20)% لدى الرجال بعمر (65–74)سنة[17–22، 24، 25]. وبالتالي يمكن تقدير (20–40)ألف شخص لديهم خناق من كل مليون شخص في أوروبا.

أما معدل وقوع المرض فإن البيانات المتاحة تقترح معدل وقوع سنوي لخناق الصدر غير المختلط حوالي 5% في المجتمعات الغربية في الفئات العمرية أكبر من 40 سنة مع وجود فروق بين مختلف المناطق الجغرافية.[26–33]

3.1.القصة الطبيعية والإنذار:

بينت دراسة فرامينغهام[32،34] Framingham heart study أن معدل وقوع احتشاء عضلة قلبية غير قاتل أو وفاة بسبب داء قلبي إكليلي خلال السنتين التاليتين لتشخيص أول نوبة خناقية كان لدى الرجال 14.3% و′ 5.5% على الترتيب، ولدى النساء 6.2% و′ 3.8% على الترتيب.

يختلف إنذار خناق الصدر المستقر بين المرضى بشكل كبير يصل إلى عشرة أضعاف وهذا يعود إلى عوامل سريرية ووظيفية وتشريحية تختلف من مريض لآخر. ومن هنا تكمن أهمية التقييم الإنذاري كعنصر مهم في مقاربة مرضى خناق الصدر المستقر.

فمن جهة يتم معرفة المرضى الذين لديهم خطورة عالية لتطوير حوادث قلبية مستقبلية حيث يتم اقتراح إعادة التروية القلبية لديهم بطريقة غازية وبالتالي تحسين النتائج لديهم من خلال استقصاءات وعلاجات غازية

أكثر، ومن جهة أخرى يتم فصل المرضى الذين لديهم خطورة منخفضة حيث يتم تجنيبهم استقصاءات إضافية وتداخلات علاجية قد تكون غازية ولا ضرورة لها.

تزيد عوامل الخطورة التقليدية لنقص التروية القلبية[17، 35،37، 38] (ارتفاع توتر شرياني، فرط كولسترول الدم[38–41]، الداء السكري[42–47]، التدخين[17]) من خطورة خناق الصدر المستقر من خلال تأثيرها على ترقي المرض. وإن المعالجة المثالية يمكن أن تنقص من هذه المخاطر.

إن العوامل التي تتنبأ بالإنذار طويل الأمد لمرضى خناق الصدر المستقر تم ملاحظتها من خلال المتابعة طويلة الأمد لمجموعة كبيرة من المرضى في عدة دراسات عشوائية كانت تهدف إلى تقييم فعالية إعادة التروية عند هؤلاء المرضى[48،49]. ويمكن تلخيص العوامل التي تسيء إلى الإنذار:

1. تدني الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر.
2. تقدم عمر المريض.
3. زيادة عدد الشرايين الإكليلية المصابة.
4. الإصابات القريبة proximal lesions في الشرايين الإكليلية.
5. الآفات المضيّقة بشدة للشرايين الإكليلية.

وتعتبر وظيفة البطين الأيسر المشعر الأكثر أهمية في توقع البقيا لدى مرضى خناق الصدر المستقر والعامل الذي يتلوها أهمية هو شدة وتوزع التضيقات الإكليلية.

إن وجود إصابة إكليلية مهمة في الجذع الرئيسي أو القسم القريب من الشريان الأمامي النازل أو وجود إصابة في ثلاثة شرايين كلها تحمل إنذاراً سيئاً للمريض واحتمال أعلى لحوادث قلبية مستقبلية.[50]

إن التداخل لإعادة التروية القلبية ينقص خطر الموت في مجموعات مختارة من المرضى[48]، كما ينقص من عدد النوب الإقفارية مستقبلاً (ACIP)[51]. ويمكن أن يحسّن وظيفة العضلة القلبية في بعض الحالات لدى المرضى عاليي الخطورة.[52،53]

وعلى أية حال فإن ترقي المرض وخطر حدوث نوب قلبية مهددة للحياة مستقبلاً لا يرتبط بالضرورة بمدى شدة التضيق عند تصوير الشرايين الإكليلية، فكما ذكرنا سابقاً فإن اللويحات العصيدية الضعيفة vulnerable plaques هي التي تملك قابلية أعلى للتمزق وبالتالي حدوث نوبة قلبية حادة، ومن هنا فإن خطر حدوث متلازمة إكليلية حادة له علاقة بشدة التضيق الذي تحدثه اللويحات العصيدية ومدى قابليتها للتقرح أو التمزق، ورغم الاهتمام البحثي الكبير بهذه المسألة إلا أن قدرتنا على تحديد اللويحات الضعيفة ما تزال محدودة.

4.1.التشخيص والتقييم:

إن تشخيص وتقييم مرضى خناق الصدر يشمل التقييم السريري والفحوص المخبرية وإجراء استقصاءات قلبية نوعية، وهذه الاستقصاءات قد تكون غازية أو غير غازية وتستعمل لتأكيد تشخيص الألم الخناقي لدى المريض، تأكيد أو استبعاد الحالات المرافقة أو عوامل مؤهبة أخرى، تقييم الخطورة، وتقييم مدى فعالية العلاج الدوائي.

بعض هذه الاستقصاءات يتم إجراؤها لكل المرضى بشكل روتيني والبعض الآخر يقتصر طلبها على حالات خاصة بعضها متاح للأطباء جميعاً وبعضها الآخر لا يزال متاح في المراكز البحثية فقط.

إن التقييم التشخيصي والتقييم الإنذاري يتمان معاً في الممارسة العملية وإن العديد من الاستقصاءات التي تستعمل في التشخيص تقدم معلومات إنذارية أيضاً.

1.4.1.الأعراض والعلامات:

تبقى القصة المرضية المفصلة حجر الزاوية في تشخيص خناق الصدر، ويمكن الاعتماد علها في معظم الحالات لوضع تشخيص دقيق، ويبقى الفحص السريري والاستقصاءات التشخيصية الأخرى ضرورية في تأكيد التشخيص وتحديد شدة المرض المستبطن.

يمتاز حس عدم الارتياح الذي يسببه خناق الصدر بأربع صفات رئيسية هي موقع الألم وكيفية تعبير المريض عنه ومدته وعلاقته بالجهد.

حيث يتوضع عادة في الصدر خلف القص ويمكن أن يحس به المريض في أي منطقة من الشرسوف وحتى الفك السفلي والأسنان، بين لوحي الكتف، أو في أيّ من الذراعين حتى المعصم والأصابع.

يصفه المريض بكونه حس ثقل أو ضغط أو عصر أو اختناق أو حرق، وتختلف شدته من مريض لآخر، ولا علاقة لشدة الألم الخناقي التي يذكرها المريض مع شدة الإصابة الإكليلية لديه.

يمكن للزلة التنفسية أن ترافق الألم الخناقي، وكذلك يمكن أن يترافق مع أعراض غير نوعية كالتعب وعدم تحمل الجهد أو الغثيان والإقياء، أو التململ وعدم الشعور بالراحة، أو التجشؤ، أو الشعور بالموت الوشيك.

مدة الألم تكون قصيرة (عادة أقل من عشرة دقائق) في معظم الحالات، وتبقى الصفة الأهم لهذا الألم هو تحرضه بالجهد أو الشدة النفسية.

تتدهور الأعراض بشكل كبير مع زيادة مستوى الجهد الذي يبذله المريض كالمشي صعوداً في طريق منحدر ويزول خلال بضع دقائق من زوال الجهد والراحة.

إن زيادة الأعراض بعد وجبة ثقيلة أو في ساعات الصباح الباكر يوجه نحو الطبيعة الخناقية للألم، وتزول الأعراض بشكل وصفي باستعمال النتروغليسيرين تحت اللسان أو مضغ كبسولات النيفيديبين.

لا يتصف الألم الصدري من منشأ غير خناقي بما سبق ذكره من صفات ويمكن أن يشمل نصف الصدر الأيسر لكنه يستمر ساعات إلى أيام ولا يرتاح عند استعمال النتروغليسرين (يستثنى من ذلك بعض حالات الألم الصدري الناتجة عن تشنج المري)، وقد يزداد الألم بالضغط على جدار الصدر.

يقسم الألم الصدري الخناقي إلى وصفي وغير وصفي كما هو موضح بالجدول1:

خناق وصفي(مؤكّد)	يتصف بمايلي: • حس عدم ارتياح خلف القص يستمر دقائق على الأقل. • يتحرض بالجهد أو الشدة النفسية. • يزول بالراحة و/أو استعمال النتروغليسيرين.
خناق غير وصفي (محتمل)	يتصف بصفتين مما سبق ذكره.
ألم صدري غير قلبي	لا يتصف بأي من الصفات أعلاه.

الجدول(1): يظهر التصنيف السريري للألم الصدري[54].

ومن المهم عند أخذ القصة المرضية تحديد المرضى الذين لديهم خناق صدر غير مستقر سببه حدوث تمزق في اللويحة العصيدية لأن لديهم خطورة عالية لتطور نوبة قلبية حادة خلال فترة قصيرة.

ويمكن أن يتظاهر خناق الصدر غير المستقر بواحدة من الحالات التالية:

1. خناق صدر على الراحة: ألم صدري خناقي وصفي على الراحة ويستمر فترة طويلة تصل حتى عشرين دقيقة.
2. خناق صدر مترقي بسرعة: خناق صدر مستقر بدأت أعراضه تزداد شدة ولمدة أطول ويحدث على جهد أقل من السابق خلال فترة أربعة أسابيع أو أقل.
3. خناق صدر لأول مرة: أعراض خناقية شديدة تحرضها الأعمال اليومية الاعتيادية للمريض يذكرها خلال الشهرين السابقين لفحصه الطبي.

من المفيد لدى مرضى خناق الصدر المستقر تصنيف شدة الأعراض التي يشكو منها المريض باستعمال نظام تصنيف كتصنيف الجمعية الكندية لأمراض القلب والأوعية[55] Canadian Cardiovascular Scociety Classification (الجدول2)، وهذا يفيد في تحديد السعة الوظيفية للمريض (قدرته على تحمل الجهد) ومراقبة الاستجابة للعلاج الدوائي المضاد للخناق.

إن تصنيف الجمعية الكندية واسع الانتشار، وهناك تصانيف أخرى معتمدة كمشعر ديوك Duke Spesific Activity Score[56] واستبيان الخناق لسيتل Seattle Angina Questionnaire[57]، ويعتقد أنها تملك قيمة إنذارية أعلى.[58]

التصنيف	عتبة الجهد المحرض للخناق
النمط I	"الأعمال الروتينية الاعتيادية لا تسبب أي ألم خناقي" يحدث الخناق مع الجهد الشديد أو المستمر لفترة طويلة.
النمط II	"تحدّد خفيف في أداء الأنشطة المعتادة لدى المريض" يتحرض الخناق على صعود الدرج بسرعة، صعود تلّة، تناول وجبة ثقيلة، المشي في جو بارد، الشدة العاطفية، أو يقتصر على ساعات الصباح الأولى التي تلي استيقاظ المريض.
النمط III	"تحدّد شديد في النشاط الفيزيائي للمريض" يحدث الخناق لدى المشي (100–300)متر على أرض مستوية، أو صعود الدرج لطابق واحد.
النمط IV	"عدم القدرة على أداء أي نشاط فيزيائي دون حدوث ألم صدري خناقي" أو "الم خناقي على الراحة".

الجدول(2): تصنيف شدة الخناق اعتماداً على توصيات الجمعية الكندية لأمراض القلب والأوعية.

يعتبر الفحص السريري مهماً في كشف عوامل الخطورة الأخرى المرافقة كارتفاع التوتر الشرياني، وفي كشف اضطرابات قلبية أخرى مرافقة كمرض قلبي صمامي أو اعتلال عضلة قلبية ضخامي.

كما يشمل الفحص السريري تقيمم مشعر كتلة الجسم BMI ومحيط الخصر لكشف وجود متلازمة استقلابية لدى المريض[59،60]، كما يشمل الفحص السريري كشف أية علامات لمرض وعائي غير إكليلي لا عرضي أو أية علامات لأمراض أخرى مرافقة.

لا يوجد علامات نوعية لخناق الصدر بالفحص السريري، ويمكن أثناء نوبة الخناق أو بعدها مباشرة سماع صوت ثالث أو رابع قلبي، أو سماع نفخة انقباضية تعبر عن قصور تاجي عابر بسبب الإقفار، وهي تبقى علامات غير نوعية.

2.4.1.الفحوص المخبرية:

تقسم التحاليل المخبرية إلى عدة مجموعات:

- تحاليل يتم إجراؤها تساعد في كشف أسباب محتملة أو مساهمة في حدوث الخناق كفقر الدم وفرط نشاط الدرق.
- تحاليل يتم إجراؤها لتقييم عوامل الخطورة لنقص التروية القلبية كفرط كولسترول الدم والداء السكري.
- تحاليل تفيد في تحديد الإنذار.

بعض التحاليل يتم إجراؤها بشكل روتيني لكلّ المرضى وبعض التحاليل يحتفظ بها للحالات التي يقدم فيها الفحص السريري أو القصة المرضية دلائل تشير إلى حالات مرضية معينة.

يمكن أن يقدم تعداد الدم الكامل (تعداد الكريات البيض وخضاب الدم) معلومات إنذارية مفيدة[61].

في حال كان المريض غير مستقر هيموديناميكياً يجب طلب عيار الخمائر القلبية (التروبونين و′ CKMB) لكشف وجود نخر قلبي مرافق للألم الصدري وفي حال إيجابيتها يتم تدبير المريض كمتلازمة إكليلية حادة.

سكر الدم الصباحي وشحوم الدم (شحوم ثلاثية، كولسترول صباحي، HDL،LDL) يجب إجراؤها عند كل المرضى الذين لديهم نقص تروية قلبية لتقييم عوامل الخطورة المرافقة ومعالجتها.

كما يجب إعادتها سنوياً لدى المرضى لتقييم فعالية العلاج ولدى المرضى غير السكريين لكشف أي تطور لداء سكري حديث.

يتم إجراء كرياتنين المصل لدى المرضى لتقييم الوظيفة الكلوية التي يمكن أن تضطرب بسبب عوامل الخطورة المرافقة المؤهبة لنقص التروية القلبية كارتفاع التوتر الشرياني والداء السكري[62–67]، وإن وجود قصور كلوي مرافق يسيء إلى إنذار مرضى الداء القلبي الإكليلي[68،69].

إن البدانة (ولا سيما عندما تكون جزءاً من المتلازمة الاستقلابية) فهي تنبئ بخطورة أعلى لحوادث قلبية إكليلية لدى مرضى خناق الصدر المستقر[59،60،70].

حديثاً وُجد أن الببتيد الدماغي المدر للصوديوم NT-BNP له قيمة تنبؤية مهمة في البقيا على المدى الطويل لدى مرضى خناق الصدر المستقر بشكل مستقل عن العمر ووظيفة البطين الأيسر وبقية عوامل الخطورة.[71]

3.4.1.صورة الصدر البسيطة:

تستعمل بشكل روتيني في تقييم المريض الذي يشتبه بوجود داء قلبي لديه، لكنها لا تقدم معلومات نوعية لدى مرضى خناق الصدر المستقر في التشخيص أو تقييم الخطورة. وهي تطلب فقط لدى المرضى الذين يُشكّ بوجود قصور قلب لديهم[72،73]، داء صمامي أو مرض رئوي.

إن وجود ضخامة قلبية أو احتقان رئوي أو توسع في الأذينات أو تكلسات قلبية كلها موجودات تسيء إلى الإنذار[74–79].

4.4.1.الاستقصاءات القلبية غير الغازية:

سنتحدث هنا عن الاستقصاءات التي تستعمل في تقييم مرضى الخناق وسنذكر التوصيات فيما يخص إجراءها للتشخيص وتقييم فعالية العلاج، أما دورها في تقييم مدى الخطورة لدى المريض فسنناقشه لاحقاً.

1.4.4.1.تخطيط القلب الكهربائي أثناء الراحة:

يجب إجراء تخطيط قلب على الراحة لدى كل المرضى الذين يُشكّ بوجود خناق صدر مستقر لديهم، ومن الشائع أن نجد تخطيط قلب طبيعي حتى في حالات الخناق الشديد وإن عدم وجود شذوذات فيه لا ينفي نقص التروية القلبية.

يمكن أن يكشف التخطيط عن علامات نقص تروية قلبية كعلامات احتشاء سابق أو اضطراب عود استقطاب.

ويفيد التخطيط في التشخيص التفريقي عند إجرائه أثناء نوبة الألم الصدري، حيث يمكن كشف تبدلات غير ثابتة في قطعة ST[80،81] أو كشف مرضية تأمورية هي سبب الألم الصدري.

يمكن لتخطيط القلب أن يظهر حصار غصن أيسر أو علامات ضخامة بطين أيسر أو لانظميات قلبية أو اضطرابات في النقل الكهربائي، وتفيد هذه المعلومات في كشف الآلية المسببة للألم الصدري أو في تحديد الاستقصاءات التالية الواجب إجراؤها وتوجيه دقّة العلاج. كما يفيد تخطيط القلب أثناء الراحة في تحديد درجة الخطورة.[82–84]

2.4.4.1.اختبار الجهد المترافق مع تخطيط القلب ECG Stress Test:

إن إجراء تخطيط قلب أثناء الجهد يكون أكثر حساسية ونوعية في كشف الإقفار القلبي من تخطيط القلب على الراحة.[85،86]

ونظراً لرخص هذا الاختبار وتوافره فهو يعتبر الاختبار الأمثل الذي يتم الاعتماد عليه لكشف الإقفار القلبي المحرض بالجهد في معظم المرضى الذين يشتبه بوجود خناق صدر مستقر لديهم. ويوجد العديد من التقارير والدراسات التي تناولت دور اختبار الجهد في تشخيص الداء الإكليلي[87–90].

باعتماد قيمة انحراف قطعة ST للأسفل <0.1ميللي فولت أو 1ملم لاعتبار الاختبار إيجابي فإن حساسية ونوعية الاختبار في كشف الداء القلبي الإكليلي تبلغ 68% و′ 77% على الترتيب.[91]

معظم التقارير هي من دراسات أُجريت على مرضى ليس لديهم شذوذات مهمة في تخطيط القلب على الراحة وغير موضوعين على العلاج المضاد للخناق أو تم إيقاف العلاج الدوائي قبل الاختبار.

وليس لهذا الاختبار أية قيمة تشخيصية إذا كان لدى المريض مظهر حصار غصن أيسر كامل على تخطيط القلب الكهربائي او متلازمة وولف باركنسون وايت WPW أو لديهم نظم ناظم خطا.

كذلك تكثر الإيجابية الكاذبة للاختبار بين المرضى الذين لديهم تبدلات تخطيطية تشير إلى ضخامة بطين أيسر، أو اضطرابات شاردية، أو اضطراب نقل داخل البطينات أو عند استعمال الديجوكسين. كما أن اختبار الجهد المصحوب بتخطيط القلب يكون أقل حساسية ونوعية لدى النساء.

إن تفسير نتائج هذا الاختبار تتطلب مقاربة بييز Bayesian approach، وهي تعتمد على تقدير الطبيب السريري لاحتمال وجود المرض لدى الفرد قبل الاختبار مع نتائج هذا الاختبار لدى الفرد لوضع احتمالية وجود المرض بعد الاختبار. وإن احتمالية وجود المرض لدى الفرد قبل الاختبار تتأثر بمعدل انتشار المرض بين المجموع السكاني قيد الدراسة والموجودات السريرية لدى المريض.[92]

تتأثر احتمالية وجود المرض لدى الفرد قبل الاختبار بعمر المريض وجنسه ثم تتعدل حسب الأعراض السريرية التي يشكو منها المريض، كل ذلك قبل اعتماد نتيجة الاختبار كدليل على احتمالية وجود المرض لدى المريض بعد الاختبار والجدول3 يوضح ذلك.

تزداد نسبة الإيجابية الكاذبة للاختبار بين المرضى الذين لديهم معدل انتشار منخفض للداء القلبي الإقفاري مقارنة مع المرضى الذين لديهم احتمال أعلى لحدوث الإقفار القلبي لديهم قبل إجراء الاختبار. مثلاً لدى المرضى الذكور الذين لديهم خناق محرض بالجهد سريرياً وتبدلات تخطيطية واضحة أثناء الألم فإن احتمال وجود إقفار قلبي لديهم عال قبل إجراء الاختبار (أكثر من 90%) وفي هذه الحالة لن يقدم اختبار الجهد أية معلومات إضافية في التشخيص ويمكن أن يقدم معلومات إنذارية فقط.

كذلك فإن العامل الآخر الذي يؤثر على الفعالية التشخيصية لهذا الاختبار هو تعريف النتيجة الإيجابية، إن تبدلات التخطيط التي تترافق مع إقفار قلبي هي تزحل قطعة ST نحو الأسفل أو الأعلى بشكل أفقي أو مائل (أكثر من 1ملم ولفترة 60–80ميللي ثانية بعد النقطة J) وخاصة عند ترافق هذه التبدلات مع ألم صدري خناقي في المراحل الأولى للاختبار ويستمر أكثر من ثلاثة دقائق بعد الاختبار. وإن زيادة عتبة النتيجة الإيجابية مثلاً لأكثر من 2ملم سوف يزيد نوعية الاختبار على حساب حساسيته.

إن حدوث هبوط في الضغط الانقباضي أو عدم استجابة الضغط للجهد وسماع نفخة انقباضية لقصور تاجي أو حدوث لانظميات بطينية كلها تشير إلى إقفار شديد في العضلة القلبية وتنبئ بإنذار سيء.

يجب طلب اختبار الجهد بعد تقييم سريري دقيق للأعراض وفحص سريري كامل مع إجراء تخطيط قلب على الراحة.[86،91]

الاختلاطات التي تحدث أثناء الاختبار قليلة أهمها حدوث لانظميات بطينية خطيرة أو احتشاء عضلة قلبية أو الوفاة ويبلغ معدلها 1:2500 .[93]

لا يطلب الاختبار بشكل روتيني للمرضى الذين لديهم تضيق أبهري شديد أو اعتلال عضلة قلبية ضخامي إلا في حالات خاصة جداً لتقييم السعة الوظيفية لديهم.

Table 4 Probability of coronary disease in symptomatic patients based on (a) age, gender, and symptom classification and (b) modified by exercise test results

(a) Pretest likelihood of CAD in symptomatic patients according to age and sex

Age (years)	Typical angina		Atypical angina		Non-anginal chest pain	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female
30–39	69.7 ± 3.2	25.8 ± 6.6	21.8 ± 2.4	4.2 ± 1.3	5.2 ± 0.8	0.8 ± 0.3
40–49	87.3 ± 1.0	55.2 ± 6.5	46.1 ± 1.8	13.3 ± 2.9	14.1 ± 1.3	2.8 ± 0.7
50–59	92.0 ± 0.6	79.4 ± 2.4	58.9 ± 1.5	32.4 ± 3.0	21.5 ± 1.7	8.4 ± 1.2
60–69	94.3 ± 0.4	90.1 ± 1.0	67.1 ± 1.3	54.4 ± 2.4	28.1 ± 1.9	18.6 ± 1.9

(b) CAD post-test likelihood (%) based on age, sex, symptom classification and exercise-induced electrocardiographic ST-segment depression

Age (years)	ST-depression (mV)	Typical angina		Atypical angina		Non-anginal chest pain		Asymptomatic	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
30–39	0.00–0.04	25	7	6	1	1	<1	<1	<1
	0.05–0.09	68	24	21	4	5	1	2	4
	0.00–0.14	83	42	38	9	10	2	4	<1
	0.00–0.19	91	59	55	15	19	3	7	1
	0.00–0.24	96	79	76	33	39	8	18	3
	>0.25	99	93	92	63	68	24	43	11
40–49	0.00–0.04	61	22	16	3	4	1	1	<1
	0.00–0.09	86	53	44	12	13	3	5	1
	0.00–0.14	94	72	64	25	26	6	11	2
	0.00–0.19	97	84	78	39	41	11	20	4
	0.00–0.24	99	93	91	63	65	24	39	10
	>0.25	>99	98	97	86	87	53	69	28
50–59	0.00–0.04	73	47	25	10	6	2	2	1
	0.00–0.09	91	78	57	31	20	8	9	3
	0.00–0.14	96	89	75	50	37	16	19	7
	0.00–0.19	98	94	86	67	53	28	31	12
	0.00–0.24	99	98	94	84	75	50	54	27
	>0.25	>99	99	98	95	91	78	81	56
60–69	0.00–0.04	79	69	32	21	8	5	3	2
	0.00–0.09	94	90	65	52	26	17	11	7
	0.00–0.14	97	95	81	72	45	33	23	15
	0.00–0.19	99	98	89	83	62	49	37	25
	0.00–0.24	99	99	96	93	81	72	61	47
	>0.25	>99	99	99	98	94	90	85	76

الجدول(3): احتمالية وجود داء قلبي إكليلي لدى المرضى العرضيين اعتمادا على: العمر والجنس وشدة الأعراض السريرية ومعدّلة حسب نتائج اختبار الجهد.

في بعض الحالات لا يمكن اعتماد نتيجة الاختبار:

- لم يحقق المريض 85% من النبض الهدف المتوقع (220–عمر المريض) مع غياب وجود أعراض سريرية أو تبدلات تخطيطية.
- إذا لم يستطع المريض إكمال الاختبار بسبب التعب الشديد أو مشاكل أخرى غير قلبية (رئوية أو مفصلية).
- التبدلات التخطيطية غير مقنعة.

وهنا يجب استئناف الدراسة باستقصاء آخر غير غازي لتأكيد التشخيص.

كما أن سلبية الاختبار لدى المرضى الذين يتناولون أدوية مضادة للخناق لا ينفي وجود إصابة إكليلية شديدة[86]، ولهذا يجب إيقاف العلاج لدى المرضى قبل إجراء الاختبار لهدف تشخيصي، وهي مناورة غير آمنة أحياناً.

يمكن لهذا الاختبار أن يقدم معلومات إنذارية مفيدة[94]، ولتقييم فعالية العلاج الدوائي الخناقي أو بعد عود التروية أو تقييم قدرة المريض على تحمل الجهد بعد ضبط الأعراض.

3.4.4.1.اختبار الجهد مصحوباً بتصوير القلب stress testing combined with cardiac imaging:

أكثر طرق التصوير القلبي شيوعاً هي إيكو القلب والتصوير الومضاني، وكلاهما يمكن إجراؤهما مع الجهد الفيزيائي أو إجراء اختبار جهد دوائي، وتم دراسة كلا الطريقتين خلال العقدين الماضيين لتحديد فوائدهما التشخيصية والإنذارية.

فوائد الاختبار:

- له قيمة تشخيصية أعلى من اختبار الجهد التقليدي في كشف نقص التروية القلبية كما يوضح الجدول(4).
- يفيد الاختبار في تحديد مواضع الإقفار القلبي.
- يفيد في تشخيص الخناق لدى المرضى الذين لا يمكن إجراء اختبار الجهد التقليدي لديهم (بسبب مشاكل هيكلية أو تنفسية، أو بسبب وجود تبدلات تخطيطية لديهم على الراحة تعيق تفسير التبدلات التخطيطية المرافقة لاختبار الجهد التقليدي).
- هو الاختبار المفضل لدى المرضى الذين لديهم سوابق قثطرة قلبية علاجية أو سوابق مجازات إكليلية لكونه قادراً على تحديد مكان الإقفار.

- وأحياناً يفيد هذا الاختبار في وضع استطباب التداخل لإعادة التروية في الآفات الإكليلية متوسطة الشدة عندما يكشف الاختبار عن إقفار مرافق للجهد موافق تشريحياً للشريان الإكليلي المتضيّق.[95]

إيكو القلب أثناء اختبار الجهد Exercise testing with echocardiography:

وهو بديل عن اختبار الجهد التقليدي، وسيلة استقصاء إضافية لتحديد مكان الإقفار في العضلة القلبية. يتم إجراء إيكو قلب أثناء الراحة ثم يتلوه إجراء الإيكو أثناء الجهد مع أخذ صور كافية في كل مرحلة من الاختبار وهذا قد يكون من الصعوبة بمكان.[96]

	Diagnosis of CAD	
	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Exercise ECG	68	77
Exercise echo	80–85	84–86
Exercise myocardial perfusion	85–90	70–75
Dobutamine stress echo	40–100	62–100
Vasodilator stress echo	56–92	87–100
Vasodilator stress myocardial perfusion	83–94	64–90

الجدول(4): يقارن بين الاسقصاءات غير الغازية المستعملة لدى مرضى خناق الصدر المستقر من حيث حساسية كل اختبار ونوعيته.

واعتماداً على دراسات عديدة فإن حساسية هذا الاختبار تُقدّر بـ(80–85)% ونوعيته بـ(84-86)%.[97-100] وتمّ تطوير هذا الاختبار من خلال تطوير تقنيات تساعد على تحديد أدق للحواف الشغافية باستعمال موادّ تزيد التباين contrast agents.

يسمح دوبلر الأنسجة Tissue Doppler بتقييم كمّي لحركة العضلة القلبية (سرعتها) ممّا يقلل من فروقات النتائج بين الفاحصين المختلفين كما يقلل من التحيز الشخصي لدى الفاحص في تفسير النتائج، وهي تزيد القوة التشخيصية لهذا الاختبار.

ويوجد حالياً دلائل على أن دوبلر الأنسجة سيحسن القيمة الإنذارية لهذا الاختبار لدى مرضى نقص التروية القلبية.[101]

اختبار الجهد الومضاني Exercise testing with myocardial perfusion scintigraphy:

أشيع الواسمات المستعملة هي التاليوم Th^{201} والتغنيسيوم Tc^{99}، حيث يتم استعمال جهاز SPECT لالتقاط صور للقلب تبين قبط مختلف مناطق القلب للواسم الشعاعي (والتي تعكس نسبياً مستوى الجريان الإكليلي فيها) أثناء إجراء الجهد.

وهنا تتميز مناطق الإقفار بقبط أقل للواسم الشعاعي أثناء الجهد مقارنة بالراحة، وإن زيادة قبط الواسم الشعاعي في الساحتين الرئويتين أثناء الجهد يشاهد في المرضى الذين لديهم إصابة إكليلية شديدة وشاملة مع تدني الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر أثناء الجهد.[102]

ويقدر وسطي حساسية الاختبار بـ(85–90)% ونوعيته بـ(70-75)% حسب دراسات عديدة.[99،100،103،104]

الاختبارات الدوائية Pharmacological stress testing:

يتم إجراء هذه الاختبارات لدى المرضى غير القادرين على إجراء الجهد الفيزيائي باستعمال مجموعتين من الأدوية:

1. تسريب أدوية ذات تأثير ودي ومفعولها قصير الأمد كالدوبيوتامين بجرعات مضبوطة تُزاد تدريجياً لتزيد استهلاك العضلة القلبية للأوكسجين وبالتالي تحاكي الأثر الفيزيولوجي للجهد الفيزيائي لدى المريض.
2. تسريب موسعات إكليلية (كالأدينوزين والديبيريدامول) تحدث فرقاً في التروية بين المناطق التي تروّى بشرايين إكليلية سليمة تستجيب لهذه الأدوية والمناطق التي تروّى بشرايين إكليلية متضيقة بشكل مهم حيث تستجيب بشكل أقل لهذه الأدوية وبالتالي تزيد التروية بشكل أقل أو تنقص ترويتها (متلازمة السرقة).

تعد هذه الاختبارات آمنة ويحتملها المريض بشكل جيد ونسبة حدوث الاختلاطات القلبية الخطيرة (بما فيها التسرع البطيني) تكون 1:1500 بالنسبة للديبيردامول و′ 1:300 بالنسبة للدوبيوتامين.[98،105،106،107]

ويمكن الاستفادة من الاختبارات الدوائية المصحوبة بتصوير القلب في تقييم عيوشية العضلة القلبية لدى بعض مرضى قصور القلب الذين يتوقف لديهم قرار إعادة التروية القلبية على وجود عيوشية في العضلة القلبية.[108،109]

أفضلية الإيكو المصحوب بالجهد على التصوير الومضاني أنه أكثر نوعية وقدرته على تقييم أشمل لتشريح القلب ووظيفته، وكلفته أقل وهو متاح أكثر للتطبيق، وعدم تعرض المريض أو الفاحص للإشعاع، ولكنه بالمقابل يحتاج إلى خبرة سريرية لدى الفاحص وصدوية جيدة لدى المريض (5–10% من المرضى لديهم صدوية متدنية تعيق إجراء الاختبار لديهم).

4.4.4.1.إيكو القلب أثناء الراحة Echocardiography at rest:

يفيد في كشف أو استبعاد آفات قلبية أخرى قد تكون السبب في الأعراض الخناقية كآفات الدسام الأبهري[110] أو اعتلال العضلة القلبية الضخامي[111]، كما يفيد في تقييم وظيفة البطين الأيسر[97].

يفيد الإيكو لأغراض تشخيصية بحتة عند سماع نفخة انقباضية[112–115]، عند وجود تبدلات تخطيطية تتوافق مع اعتلال العضلة القلبية[111–116] أو وجود احتشاء سابق[117،118]، أو وجود أعراض وعلامات لقصور القلب[119–124].

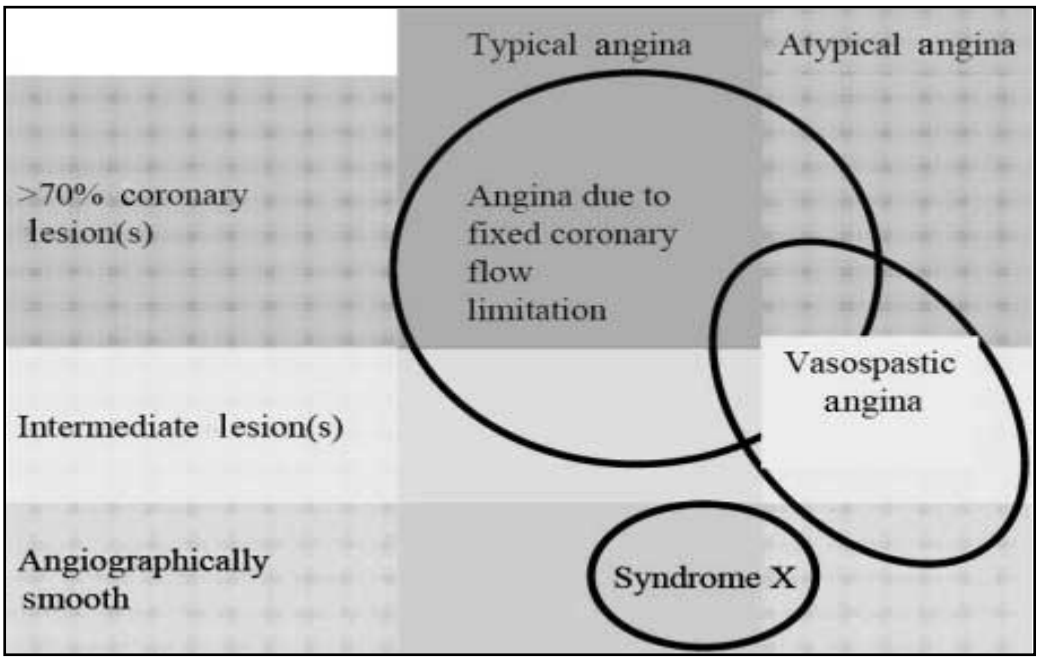
وقد بينت عدة دراسات وجود علاقة بين قصور القلب الانبساطي ووجود قصة إقفار لدى المريض بما فيها الأعراض الخناقية.[125]

5.4.1.الاستقصاءات الغازية لتقييم مرضى خناق الصدر المستقر:

تعتبر جزءاً من تقييم مرضى خناق الصدر المستقر لتأكيد التشخيص ووضع خطة العلاج، كما تلعب دوراً مهماً في دراسة المرضى الناجين من توقف قلب مفاجئ أو بعد حدوث لانظميات بطينية خطيرة مهددة للحياة حيث من المهم جداً في هذه الحالات تأكيد أو نفي وجود داء إكليلي لديهم لوضع خطة التدبير المناسبة[126،127].

تقدم القثطرة القلبية التشخيصية معلومات موثوقة عن التشريح الإكليلي لدى المرضى والآفات العصيدية الموجودة لديه وشدتها ومدى إمكانية تطبيق خيارات إعادة التروية لدى المريض كعلاج للأعراض الخناقية وتحسيناً في الإنذار لدى المريض، وهذا ما لا تستطيع الاختبارات غير الغازية تقديمه.

وقد تم تطوير تقنيات القثطرة القلبية لتصبح أكثر أماناً وتقدر نسبة الاختلاطات في القثطرة التشخيصية بـ1-2% من الحالات بينما تبلغ نسبة الوفاة أو حدوث نشبة دماغية أو احتشاء عضلة قلبية 0.1-0.2%.[128]



الشكل(1): مخطط يظهر العلاقة بين موجودات التصوير الإكليلي والأعراض السريرية.

5.1.تقييم الخطورة لدى مرضى خناق الصدر المستقر:

إن الإنذار طويل الأمد لمرضى خناق الصدر المستقر مختلف، وهناك خيارات علاجية عديدة تتراوح من ضبط للأعراض السريرية البسيطة إلى تداخلات علاجية مكلفة لتحسين الإنذار لدى المريض.

عند مناقشة تقييم الخطورة لدى مرضى خناق الصدر المستقر فإن الخطورة يقصد بها خطر حدوث الوفاة بسبب قلبي وعائي وأحياناً يتوسع التعريف ليقصد به خطر حدوث أية حالات قلبية إكليلية خطيرة كاحتشاء العضلة القلبية أو قصور قلب متقدم.

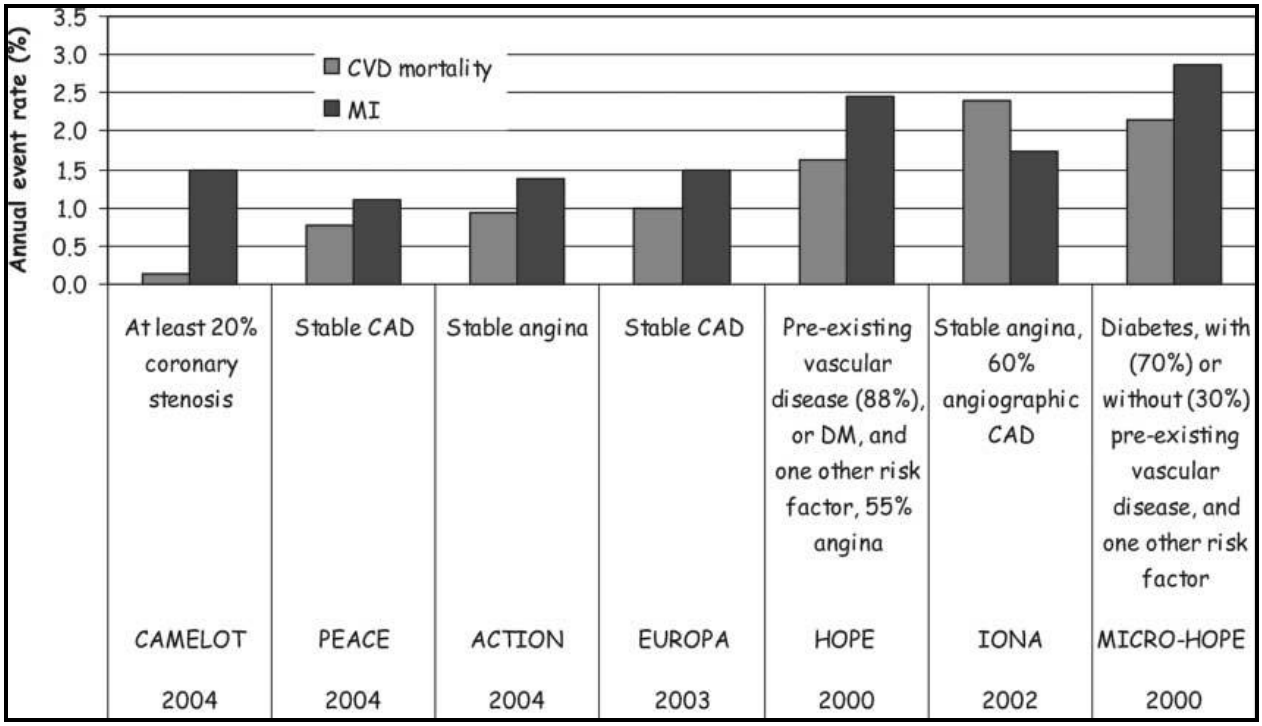
إن تقييم الخطورة لدى مرضى خناق الصدر المستقر يفيد بأمرين:

1) تحديد الإنذار وبالتالي الإجابة على استفسارات المرضى أنفسهم عن إنذار المرض وخطورته أو أسئلة ذويهم أو الجهة المهنية التي يعمل لديها المريض أو أسئلة الزملاء الأطباء من اختصاصات مختلفة الذين يتابعون حالات مرضية أخرى مرافقة لدى المريض لضبط خياراتهم العلاجية.

2) اختيار الخطة العلاجية المثلى للمريض.

بالنسبة لبعض الخيارات العلاجية وتحديداً خيار إعادة التروية أو العلاج الدوائي المكثّف فإنها تلعب دوراً في تحسين الإنذار لدى المرضى عاليي الخطورة فقط، وهذا يحتّم تحديد هذه المجموعة من المرضى باكراً ما أمكن أثناء تقييم خناق الصدر المستقر، وحالياً لا يوجد مقياس واضح ومتفق عليه لتقييم الخطورة لدى كل مرضى خناق الصدر المستقر ولذلك يتم الاعتماد على أربعة مفاتيح أساسية في تقييم الخطورة وهي:

1. التقييم السريري.
2. نتائج اختبار الجهد الذي يخضع له المريض.
3. وظيفة البطين الأيسر.
4. مدى شدة وانتشار الآفات الإكليلية بعد إجراء قثطرة تشخيصية لدى المريض.



الشكل(2): يوضح معدل الوقوع السنوي للوفاة لسبب قلبي وعائي ومعدل حدوث احتشاء عضلة قلبية في بعض التجارب السريرية المجراة على مرضى خناق الصدر المستقر:

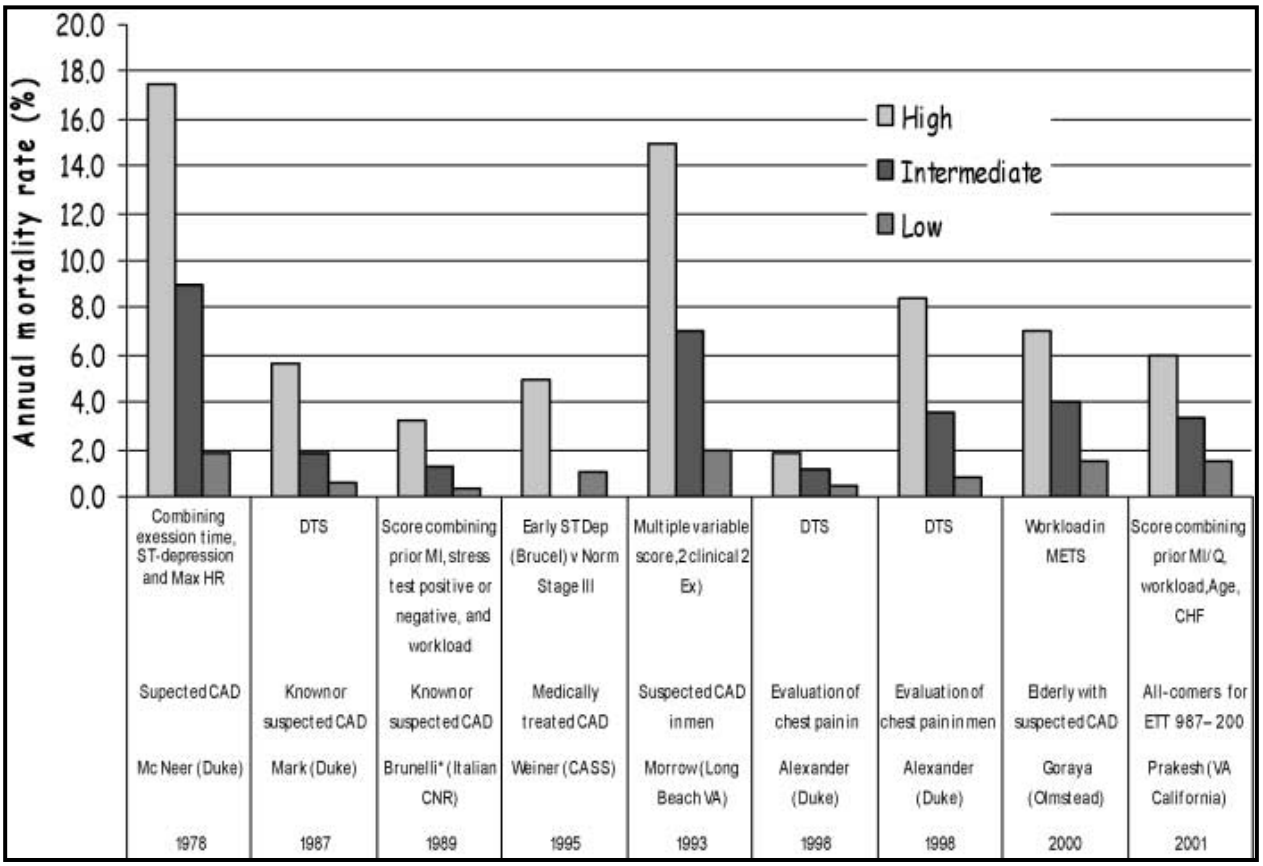
CAMELOT[134]، PEACE[131]، ACTION[135]، EUROPA[133]، HOPE[132]، IONA[130]، and MICRO-HOPE.[129]

علماً أنه لا داعي لإجراء القثطرة القلبية لكل مرضى خناق الصدر المستقر، كالمرضى الذين يكونون منخفضي الخطورة بعد التقييم السريري وإجراء الاختبارات غير الغازية لديهم.

وليس بالضرورة أن يتم تقييم المريض بالترتيب السابق، فالمريض الذي لديه خناق شديد سريرياً ولديه احتمالية عالية قبل الاختبار للداء القلبي الإكليلي ولديه علامة خطورة سريرياً كأعراض وعلامات قصور قلب، يتم الانتقال لديه فوراً لإجراء قثطرة قلبية تشخيصية وسبر التشريح الإكليلي عنده، يليها اختبار عيوشية للعضلة القلبية لتحديد خيارات إعادة الإرواء لدى المريض.

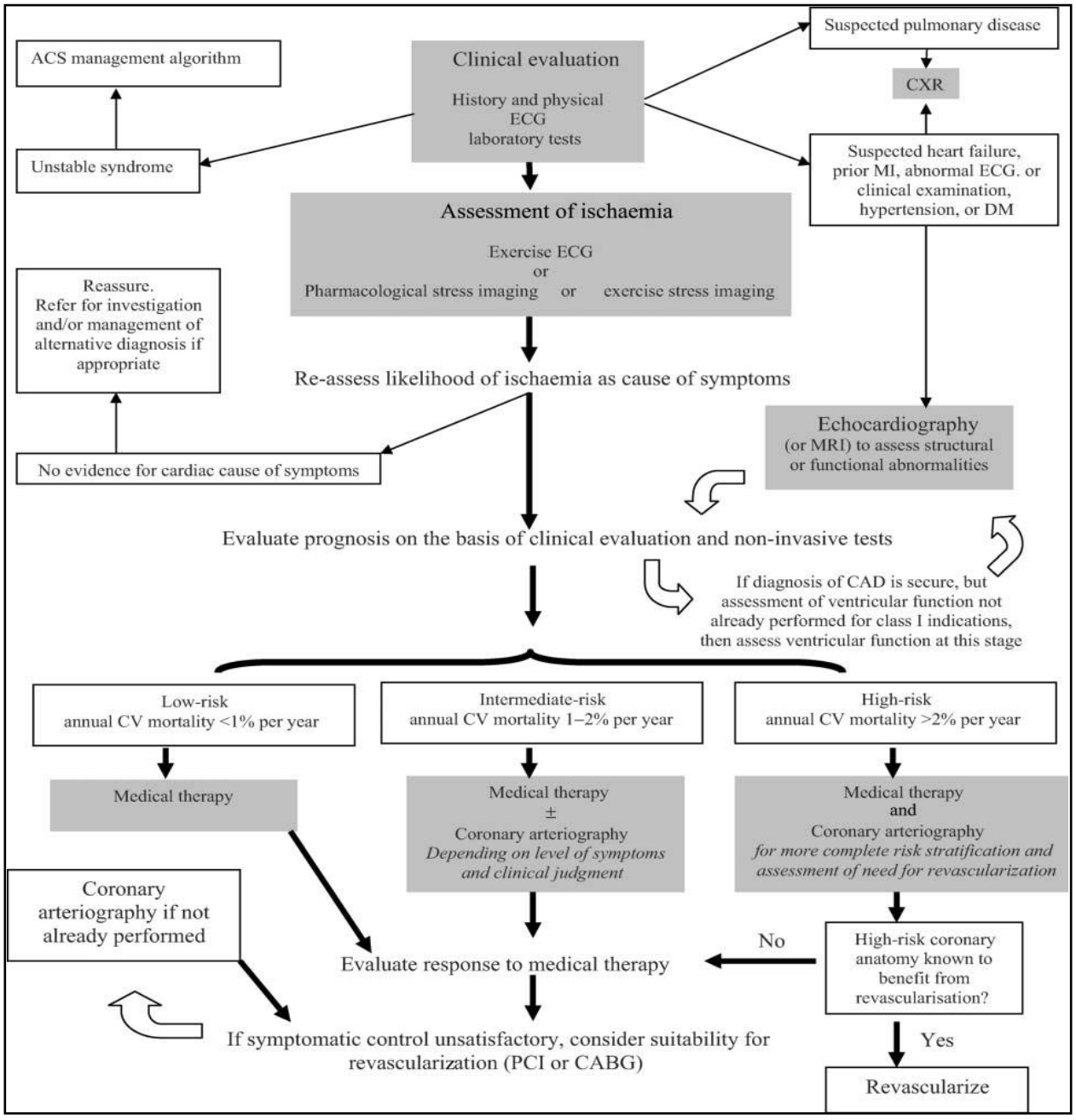
إن تقييم الخطورة لدى مرضى خناق الصدر المستقر يكون هرمياً حيث يبدأ بالتقييم السريري لكل المرضى يليه لدى معظم المرضى إجراء الاختبارات غير الغازية لتقييم الإقفار القلبي ووظيفة العضلة القلبية، وأخيراً إجراء التصوير الإكليلي عند مرضى مختارين.

ويوضح الشكل(3) التقييم الإنذاري لمرضى خناق الصدر اعتماداً على الموجودات السريرية وموجودات اختبار الجهد[136–143].



الشكل(3): يوضح التقييم الإنذاري اعتماداً على الموجودات السريرية ونتائج اختبار الجهد[136–143].

ويوضح الشكل(4) لوغاريتم التقييم الأولي لمريض يراجع بأعراض سريرية تقترح وجود خناق صدري بينما يوضح الجدول(5) التوصيات الحالية للاستقصاءات المجراة لمرضى خناق الصدر المستقر.



الشكل(4): يوضح المقاربة الأولية للمريض الذي يراجع بأعراض سريرية تقترح وجود الخناق لديه.

Table 7 Summary of recommendations for routine non-invasive investigations in evaluation of stable angina

Test	For Diagnosis		For Prognosis	
	Class of recommendation	Level of evidence	Class of recommendation	Level of evidence
Laboratory tests				
Full blood count, creatinine	I	C	I	B
Fasting glucose	I	B	I	B
Fasting lipid profile	I	B	I	B
Hs-C-reactive protein, homocysteine, lp(a), apoA, and apoB	IIb	B	IIb	B
ECG				
Initial evaluation	I	C	I	B
During episode of angina	I	B		
Routine periodic ECG on successive visits	IIb	C	IIb	C
Ambulatory ECG monitoring				
Suspected arrhythmia	I	B		
Suspected vasopastic angina	IIa	C		
In suspected angina with normal exercise test	IIa	C		
CXR				
Suspected heart failure or abnormal cardiac auscultation	I	B	I	B
Suspected significant pulmonary disease	I	B		
Echocardiogram				
Suspected heart failure, abnormal auscultation, abnormal ECG, Qwaves, BBB, and marked ST changes	I	B	I	B
Previous MI			I	B
Hypertension or diabetes mellitus	I	C	I	B/C
Intermediate or low-risk patient not due to have alternative assessment of LV function			IIa	C
Exercise ECG				
First line for initial evaluation, unless unable to exercise/ECG not evaluable	I	B	I	B
Patients with known CAD and significant deterioration in symptoms			I	B
Routine periodic testing once angina controlled	IIb	C	IIb	C
Exercise imaging technique (echo or radionucleotide)				
Initial evaluation in patients with uninterpretable ECG	I	B	I	B
Patients with non-conclusive exercise test (but adequate exercise tolerance)	I	B	I	B
Angina post-revascularization	IIa	B	IIa	B
To identify location of ischaemia in planning revascularization	IIa	B		
Assessment of functional severity of intermediate lesions on arteriography	IIa	C		
Pharmacological stress imaging technique				
Patients unable to exercise	I	B	I	B
Patients with non-conclusive exercise test due to poor exercise tolerance	I	B	I	B
To evaluate myocardial viability	IIa	B		
Other indications as for exercise imaging where local facilities favour pharmacological rather than exercise stress	IIa	B	IIa	B
Non-invasive CT arteriography				
Patients with low probability of disease and non-conclusive or positive stress test	IIb	C		

الجدول(5): يوضح التوصيات الحالية لإجراء الاستقصاءات غير الغازية لدى مرضى خناق الصدر المستقر التي تفيد في التشخيص والإنذار.

من المراجعة السابقة والموجزة لخناق الصدر المستقر يتبين أن الاعتماد الأولي للتقييم يكون على التقييم السريري واختبار الجهد، بينما لا يفيد إيكو القلب أثناء الراحة إلا في استبعاد أمراض قلبية أخرى مرافقة وتقييم الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر.

ونظراً لتطور تقنيات تصوير القلب باستعمال الأمواج فوق الصوتية في العقدين الأخيرين ولاسيما تقنية الدوبلر النسيجي، وبما أن الدراسات أثبتت دورها في الكشف المبكر عن اضطراب الوظيفة الانقباضية والانبساطية، كانت فكرة دراستنا في كشف التغيرات التي يحدثها نقص التروية القلبية على مشعرات الدوبلر النسيجي التي تقيّم الوظيفة الانقباضية والانبساطية للبطين الأيسر لاسيما لدى المرضى الذين لديهم إيكو قلب تقليدي طبيعي ويشكون من ألم صدري خناقي على الجهد.

ثم دراسة مدى علاقة هذه التغيرات في مشعرات الدوبلر النسيجي مع زيادة عدد الشرايين الإكليلية المصابة.

وبالتالي الإجابة على السؤال التالي: هل لتقنية الدوبلر النسيجي التي يتم إجراؤها لدى مريض خناق الصدر المستقر على الراحة دور تشخيصي وإنذاري في التنبؤ بعدد الشرايين الإكليلية المصابة وبالتالي توجيه خطة العلاج وتحسين الإنذار وتجنب الاختلاطات القلبية الخطيرة لمرضى خناق الصدر المستقر؟

وسنورد هنا تذكرة فيزيولوجية بالدورة القلبية تليها لمحة موجزة عن تقنية الدوبلر النسيجي قبل ذكر القسم العملي للدراسة والنتائج التي وصلنا إليها.

2.لمحة فيزيولوجية عن الدورة القلبية:

إن عملية امتلاء البطين الأيسر بالدم وتفريغه هي عملية معقدة، ولكن تقسم الدورة القلبية عموماً إلى مرحلتي انقباض وانبساط لتسمح بالقياسات السريرية لشدة المرض.

1.2.مرحلة الانبساط:

يعرف الانبساط سريرياً بأنه الفترة ما بين انغلاق الدسام الأبهري (نهاية الانقباض) وانغلاق الدسم التاجي (نهاية الانبساط). بينما تعتبر مرحلة الانقباض متساوي الحجوم من انغلاق الدسام التاجي وحتى انفتاح الدسام الأبهري كجزء من مرحلة الانقباض.

ويقسم الانبساط إلى أربع مراحل هي:

1. الارتخاء متساوي الحجوم.
2. الامتلاء الانبساطي الباكر السريع.
3. مرحلة الركودة Diastasis.
4. الامتلاء الانبساطي المتأخر بسبب الانقباض الأذيني.

ينخفض ضغط البطين الأيسر أثناء مرحلة الارتخاء متساوي الحجوم بشكل سريع بعد انغلاق الدسام الأبهري، وفي اللحظة التي يصبح فيها هذا الضغط أقل من ضغط الأذينة اليسرى ينفتح الدسام التاجي وتبدأ المرحلة الثانية من الانبساط حيث ينتقل الدم بسرعة من الأذينة اليسرى إلى البطين الأيسر، ويكون الانفتاح الأعظمي لوريقات التاجي خلال 100ملثا من بداية انفتاح الدسام التاجي عند الأشخاص الطبيعيين.

يرتفع الضغط داخل البطين الأيسر مع امتلائه بالدم وعندما يساوي الضغط داخل الأذينة اليسرى تبدأ المرحلة الثالثة من الانبساط وهي مرحلة الركودة حيث يبقى الدسام التاجي نصف مفتوح مع حركة قليلة للدم بين الجوفين، ويختلف طول هذه الفترة حسب معدل ضربات القلب حيث ينخفض مع زيادة عدد ضربات القلب.

ومع الانقباض الأذيني تبدأ المرحلة الرابعة من الانبساط حيث يتجاوز الضغط داخل الأذينة اليسرى مثيله داخل البطين الأيسر فينفتح الدسام التاجي من جديد بشكل أعظمي وتبدأ الدفقة الثانية من الدم باتجاه البطين الأيسر. ويساهم الانقباض الأذيني عادة بـ20% من الامتلاء البطيني أثناء الانبساط لدى الأفراد الطبيعيين.

أهم مشعرات الوظيفة الانبساطية سريرياً هي:

1. الاسترخاء البطيني relaxation.
2. مطاوعة العضلة القلبية.
3. ضغوط الامتلاء.

يحدث استرخاء البطين الأيسر في مرحلة الاسترخاء متساوي الحجوم وفي فترة الامتلاء الانبساطي الباكر، وهو عملية فعالة تحتاج إلى الطاقة، وهذا يفسر اضطرابه المبكر لدى مرضى نقص التروية القلبية.

يقصد بالمطاوعة نسبة التغير في الحجم إلى التغير في الضغط، وتتأثر من جهة بحجم البطين وشكله ومن جهة أخرى بسلامة العضلة القلبية بحدّ ذاتها.

يقصد بضغوط الامتلاء الانبساطي ضغط نهاية الانبساط داخل البطين الأيسر LVEDP والضغط الوسطي داخل الأذينة اليسرى أثناء مرحلة الانبساط LAP.

2.2.مرحلة الانقباض:

ويعرف بأنه المرحلة من انغلاق الدسام التاجي إلى انغلاق الدسام الأبهري، ويتضمن مرحلتين هما:

1. مرحلة الانقباض متساوي الحجوم: يزول خلالها استقطاب الألياف العضلية في البطين الأيسر وتدخل شوارد الكلس إليها ويحدث تقاصر في الميوزين–أكتين، ويرتفع الضغط بسرعة داخل البطين الأيسر مع المحافظة على حجمه.
2. مرحلة القذف: تبدأ عندما يتجاوز الضغط داخل البطين الأيسر ضغط الشريان الأبهري حيث ينفتح الدسام الأبهري ويبدأ تدفق الدم باتجاه الشريان الأبهري.

يحدث الانقباض البطيني بـ:

1. الاتجاه الطولي longitudinal direction: تتحرك القاعدة باتجاه القمة.

2. الاتجاه القطري radial direction: تسمك جدران البطين.

3. الاتجاه العرضي circumferential direction: ينقص حجم الجوف عمودياً على المحور الطولي للبطين.

4. وأخيراً تدور القمة والقاعدة باتجاهين متعاكسين أثناء الانقباض مما يؤدي إلى حركة لولبية تسمى العصر torsion.

3.تقنية الدوبلر النسيجي:

يسجل الدوبلر النسيجي حركة النسيج أو البنى الأخرى التي تملك سرعة أقل من سرعة الجريان الدموي، حيث يسجل الدوبلر التقليدي سرعة حركة الكريات الحمر التي تكون أعلى من 20سم/ثا وحتى 800سم/ثانية في حال وجود داء صمامي.

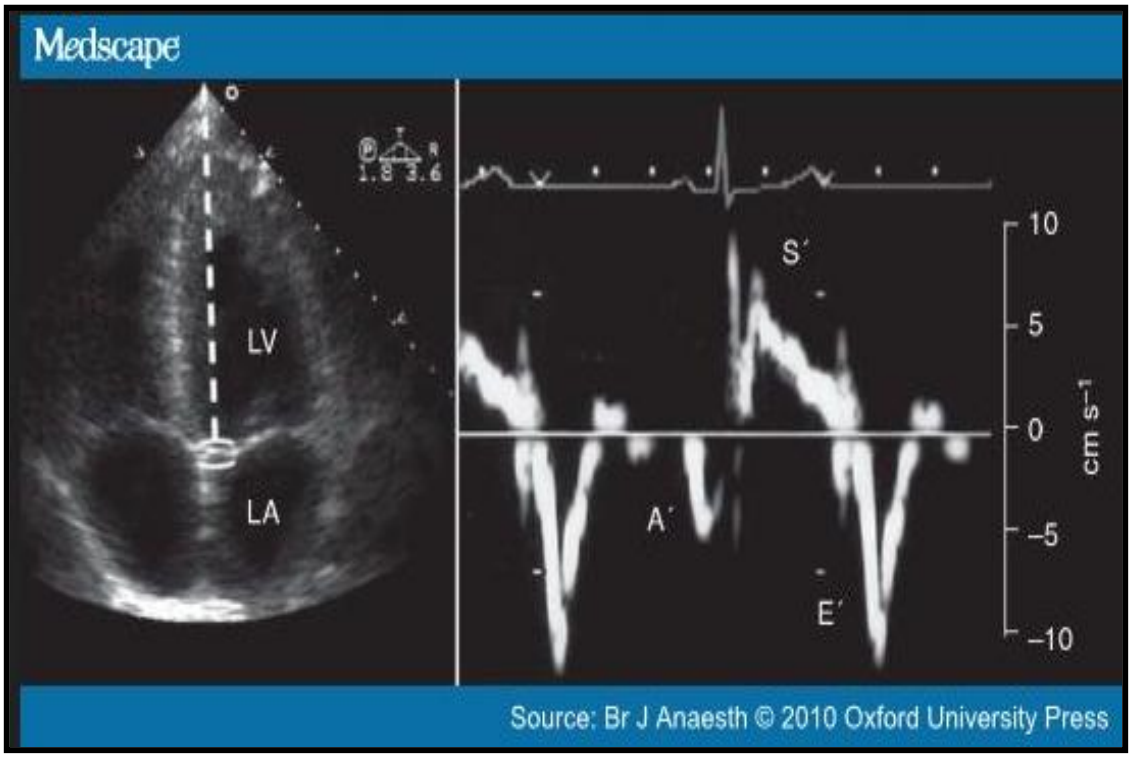
لكن النسيج القلبي يتحرك بسرعات أقل من 30سم/ثانية، ولذلك تم تطوير تقنية الدوبلر النبضي التقليدي ليكون قادراً على قياس السرعات المنخفضة للنسيج القلبي وتجاهل السرعات العالية للجريان الدموي.

ويوضح الشكل(5) الموجات التي يتم تسجيلها بالدوبلر النسيجي في مستوى حلقة التاجي وهي:

1. **الموجة s′**: وتعبر عن الأداء الانقباضي للبطين الأيسر.

2. **الموجة e′**: وتعبر عن الأداء الانبساطي للبطين الأيسر بداية الانبساط.

3. **الموجة a′**: وتعبر عن الأداء الانبساطي للبطين الأيسر في مرحلة متأخرة من الانبساط تتوافق مع الانقباض الأذيني.



الشكل(5): يوضح موجات الدوبلر النسيجي في سوية الدسام التاجي.

وتعتبر تقنية الدوبلر النسيجي تقنية سهلة ورخيصة وغير غازية في تقييم الوظيفة الانقباضية والانبساطية للبطين الأيسر، كما أُثبتت قيمتها الإنذارية لدى مجمل السكان[144،145] ولدى المرضى الذين لديهم داء قلبي وعائي.[146–151]

وقد أثبتت دراسات عديدة قدرة الدوبلر النسيجي في كشف اضطراب الوظيفة الانقباضية[152.153] والانبساطية[23] في المناطق المقفرة من العضلة القلبية، وبالتالي فلهذه التقنية دور تشخيصي لدى المرضى الذين يُشك بوجود داء قلبي إكليلي مزمن لديهم.

ونظراً لكون الداء القلبي الإكليلي هو داء مترقي مع درجات متفاوتة من حيث الشدة، فمن الضروري معرفة كيفية تأثر حركة البطين الأيسر التي يتم تقييمها بالدوبلر النسيجي مع درجات مختلفة الشدة من الداء القلبي الإكليلي.

ويوضح الجدول التالي سرعات مختلف موجات الدوبلر النسيجي في مختلف مناطق العضلة القلبية عند الأناس الطبيعيين:

	Segment			
MEASURE	SEPTUM	LATERAL	INFERIOR	ANTERIOR
S wave, cm/sec				
Basal	5.97 ± 1.14	6.26 ± 2.44	6.52 ± 1.31	6.44 ± 2.32
Mid	6.29 ± 1.89	4.48 ± 0.92	5.21 ± 2.79	5.1 ± 1.16
Apical	4.42 ± 2.3	4.81 ± 1.97	2.97 ± 1.14	3.8 ± 2.66
E wave, cm/sec				
Basal	7.91 ± 2.16	8.54 ± 2.77	9.01 ± 2.44	8.09 ± 2.48
Mid	8.39 ± 2.5	6.85 ± 1.86	6.82 ± 3.16	7.22 ± 2.04
Apical	6.03 ± 2.95	6.74 ± 2.58	4.76 ± 1.94	4.52 ± 2.95
A wave, cm/sec				
Basal	5.99 ± 1.73	3.77 ± 1.95	5.84 ± 2.06	3.86 ± 1.75
Mid	4.87 ± 2.14	4.9 ± 1.72	2.62 ± 1.84	4.78 ± 1.7
Apical	2.69 ± 1.93	3.77 ± 2.1	3.08 ± 1.54	1.69 ± 1.45

A = late diastolic velocity; E = early diastolic velocity; S = systolic velocity.

Modified from Sun JP, Popovic ZB, Greenberg NL, et al: Noninvasive quantification of regional myocardial function using Doppler-derived velocity, displacement, strain rate, and strain in healthy volunteers: Effects of aging. J Am Soc Echocardiogr 17:132, 2004.

الجدول(6): سرعات موجات الدوبلر النسيجي في مناطق مختلفة من العضلة القلبية.

الدراسة العملية

طرائق الدراسة: تم اختيار عينة الدراسة من المرضى المراجعين للعيادة القلبية في مستشفى المواساة والأسد الجامعيين ولديهم احتمال سريري لوجود خناق صدر مستقر لديهم.

تم استبعاد المرضى الذين لديهم:

- تدني في الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر (EF<50%).
- احتشاء عضلة قلبية سابق.
- قصور قلب.
- داء قلبي صمامي.
- لانظميات.
- اضطراب نقل داخل البطينات.

تم أخذ قصة مرضية مفصّلة لجميع المرضى الذين دخلوا في الدراسة، مع إجراء فحص سريري شامل، تلاه إجراء تحاليل مخبرية رئيسية لسكر الدم الصيامي، الكولسترول الكلي، HDL، LDL، والشحوم الثلاثية.

كان مجموع المرضى الذين دخلوا بالدراسة بعد الاستبعاد 102مريض، حيث تم أخذ قصة مرضية مفصّلة لجميع المرضى الذين دخلوا في الدراسة، مع إجراء فحص سريري شامل، تلاه إجراء تحاليل مخبرية رئيسية لسكر الدم الصيامي، الكولسترول الكلي، HDL، LDL، والشحوم الثلاثية.

ثم تم إجراء إيكو دوبلر للقلب لكل مريض مع دراسة بالدوبلر النسيجي، حيث تم استعمال تقنية الـM-mode في المقطع الطولي جانب القص لقياس أبعاد أجواف القلب وفي حال صعوبة الحصول على المقطع يتم الاعتماد على المنظر ثنائي البعد.

كما تم استعمال الدوبلر النبضي في المقطع رباعي الأجواف لتسجيل سرعات الجريان عبر التاجي بوضع العينة sample بين ذروتي وريقات التاجي، حيث تم تسجيل السرعة العظمى للامتلاء الانبساطي للبطين

الأيسر الباكرة E وأثناء الانقباض الأذيني A، كما تم حساب زمن الانحدار DT للموجة T قم حساب النسبة E/A.

تم استعمال تقنية الدوبلر النسيجي في المقطع رباعي الأجواف وثنائي الجوف والمقطع القمي ذو المحور الطويل (المقطع ثلاثي الجوف). حيث تم قياس السرعات التالية:

1. سرعة حلقة التاجي الانقباضية ś.
2. سرعة حلقة التاجي بداية الانبساط é.
3. سرعة حلقة التاجي نهاية الانبساط á.

لكلّ مريض في مواقع ستة لحلقة التاجي تقسم البطين الأيسر إلى ست مناطق هي الحجاب بين البطينين والجدار الجانبي والجدار السفلي والجدار الأمامي والجدار الخلفي والجدار الأمامي الحجابي.

التصوير الوعائي الإكليلي:

بعد إجراء إيكو القلب تم إجراء تصوير وعائي إكليلي للمرضى، حيث اعتبرنا التضيق الإكليلي مهماً عندما يكون:

- التضيق >70% في أحد الشريانيين الإكليلية الثلاثة (الأمامي النازل أو المنعكس أو الإكليلي الأيمن).
- التضيق >50% في الجذع الرئيسي LM.

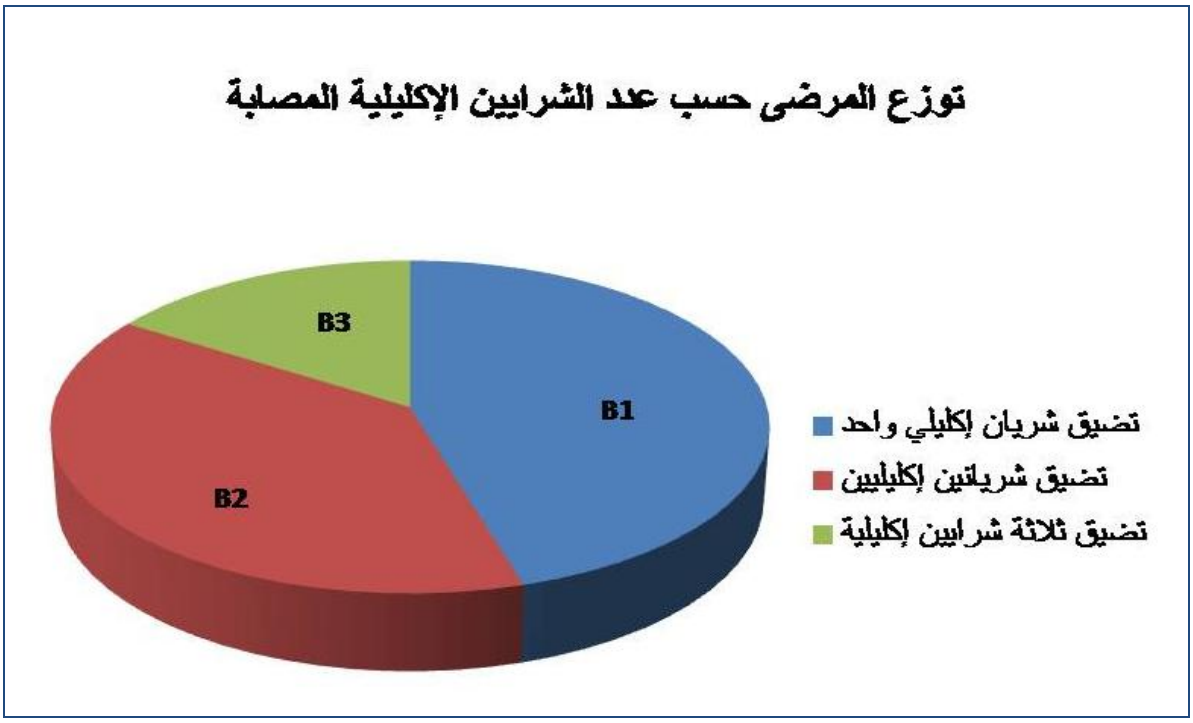
وتم تقسيم المرضى حسب نتائج القثطرة إلى مجموعتين:

1. **المجموعة A:** تمثل مجموعة الشاهد وتضم المرضى الذين ليس لديهم تضيقات إكليلية مهمة وكان عددهم 58مريض.
2. **المجموعة B:** وتضم المرضى الذين لديهم تضيقات إكليلية مهمة وكان عددهم 44مريض.

كما تقسيم مرضى المجموعة B إلى ثلاث مجموعات فرعية كالتالي:

1. **المجموعةB1 (إصابة شريان إكليلي واحد):** تضم المرضى الذين لديهم تضيق >70% في الشريان الأمامي النازل وكان عددهم 20مريض.
2. **المجموعةB2 (إصابة شريانين إكليليين):** تضم المرضى الذين لديهم تضيق >70% في الشريان الأمامي النازل والشريان المنعكس، أو المرضى الذين لديهم تضيق >50% في الجذع الرئيسي LM ، وتضم 17مريضاً.
3. ***المجموعةB3 (إصابة ثلاثة شرايين إكليلية):*** تضم المرضى الذين لديهم تضيق >70% في الشريان الأمامي النازل والشريان المنعكس والشريان الإكليلي الأيمن، أو تضيق >50% في الجذع الرئيسي و تضيق >70% في الشريان الإكليلي الأيمن، وتضم 7مرضى.

ويوضح ذلك الشكل(6) التالي:



مراحل الدراسة:

- تم في المرحلة الأولى مقارنة نتائج الإيكو التقليدي ومشعرات الدوبلر النسيجي بين المجموعة A (مجموعة الشاهد) والمجموعة B.
- تم في المرحلة الثانية دراسة علاقة السرعات الثلاثة المقاسة بالدوبلر النسيجي مع عدد الشرايين الإكليلية المصابة.
- تم في المرحلة الثالثة مقارنة السرعة الانقباضية s′ المقاسة بالدوبلر النسيجي لكل منطقة من المناطق الست للبطين الأيسر المذكورة سابقاً في كل من المجموعات B3،B2،B1 مع مجموعة الشاهد ، كما تم إجراء نفس المقارنة لقيمة السرعة بداية الانبساط e′.

نتائج الدراسة العملية:

المرحلة الأولى:

يبين الجدول التالي مقارنة الموجودات السريرية بين مجموعة المرضى B وبين مجموعة الشاهد A:

الموجودات السريرية	المجموعة A	المجموعة B	P value
عدد المرضى	58 مريض	44 مريض	
العمر	8.2 ± 58	7.5 ± 60	0.2
الذكور: عدد (نسبة مئوية)	38 (%66)	26 (%59)	0.5
BMI: (كغ/م^2)	2.1 ± 25.8	1.9 ± 26.5	0.08
ارتفاع توتر شرياني: عدد (نسبة مئوية)	21 (%36)	15 (%34)	0.82
داء سكري: عدد (نسبة مئوية)	19 (%32)	22 (%50)	0.08
التدخين			
مدخن سابق: عدد (نسبة مئوية)	10 (%17)	8 (%18)	0.902
مدخن حالي: عدد (نسبة مئوية)	30 (%51)	24 (%54)	0.77
اضطراب شحوم الدم: عدد (نسبة مئوية)	16 (%27)	18 (%40)	0.11
وجود قصة عائلية: عدد (نسبة مئوية)	15 (%25)	17 (%38)	0.16

نلاحظ عدم وجود فرق إحصائي مهم بين المجموعتين في أيٍّ من عوامل الخطورة لنقص التروية القلبية.

نتائج الإيكو دوبلر والدوبلر النسيجي:

يبين الجدول التالي مقارنة نتائج الإيكو دوبلر بين المجموعتين A و ′B:

	المجموعة A	المجموعة B	P value
LVEF (%)	5.4 ± 60	3.9 ± 56	0.95
IVSd (سم)	0.11 ± 0.9	0.12 ± 0.93	0.2
LVId (سم)	0.33 ± 4.8	0.48 ± 4.92	0.16
LVPWd (سم)	0.16 ± 0.87	0.11 ± 0.9	0.26
قطر LA (سم)	0.41 ± 3.6	0.45 ± 3.7	0.25
موجة E (م/ثا)	0.15 ± 0.62	0.93 ± 0.59	0.88
موجة A (م/ثا)	0.17 ± 0.61	0.12 ±0.63	0.73
نسبة E/A	0.32 ± 1.1	0.51 ± 0.94	0.072

LVEF: الجزء المقذوف للبطين الأيسر، **IVSd:** سماكة الحجاب بين البطينين نهاية الانبساط، **LVId:** قطر البطين الأيسر نهاية الانبساط، **LVPWd:** سماكة الجدار الخلفي للبطين الأيسر نهاية الانبساط، LA: الأذينة اليسرى، E: السرعة العظمى الباكرة للامتلاء البطيني أثناء الانبساط، A: السرعة العظمى للامتلاء البطيني أثناء الانقباض الأذيني.

نلاحظ عدم وجود فرق مهم إحصائياً في موجودات التصوير بالإيكو دوبلر القلبي بين مجموعة المرضى ومجموعة الشاهد.

يبين الجدول التالي مقارنة نتائج الدوبلر النسيجي بين المجموعتين A و′ B:

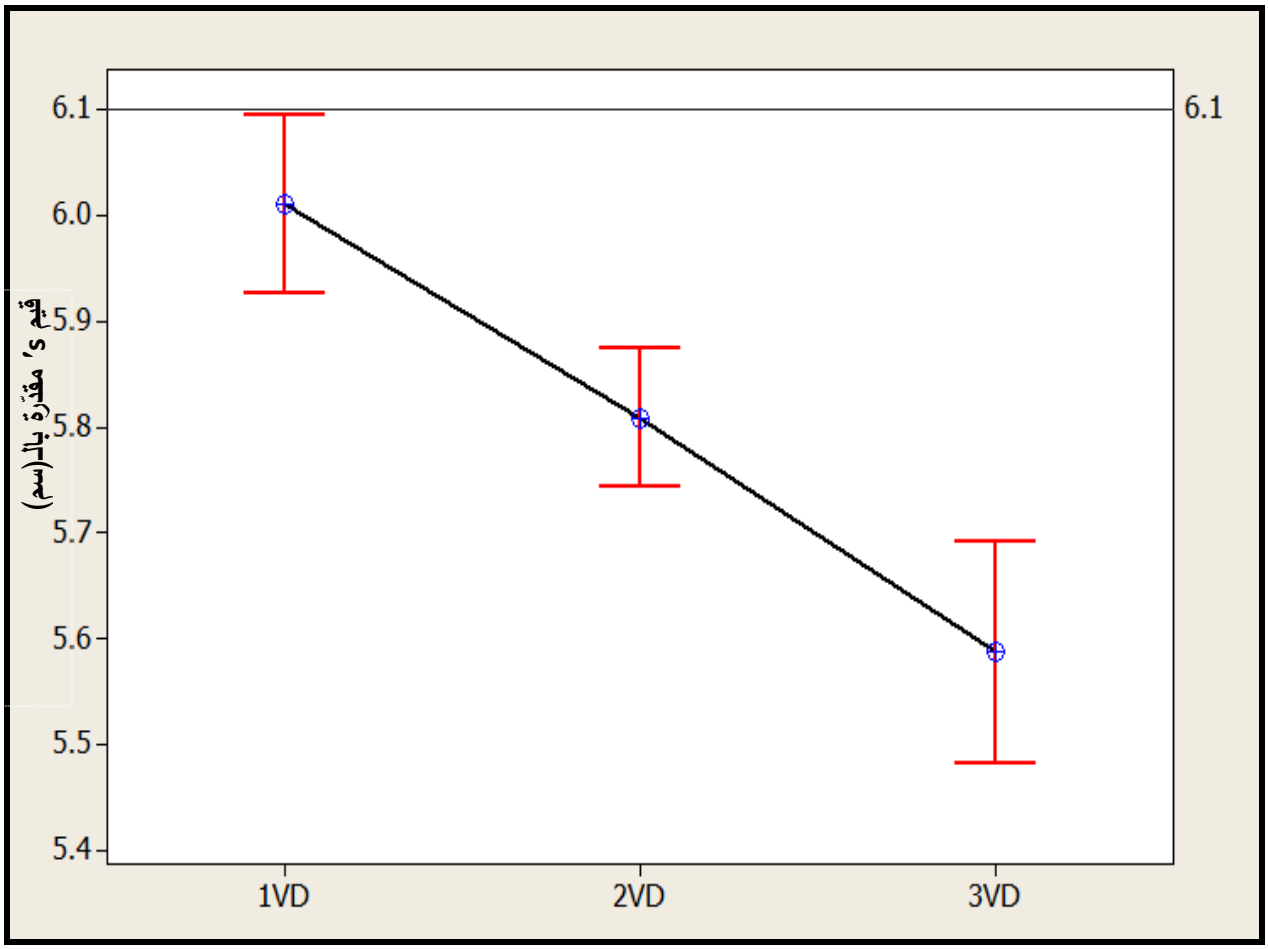
	المجموعة A	المجموعة B	P value
موجة S′ (سم/ثا)	0.32 ± 6.1	0.21 ± 5.87	0.0001
موجة e′ (سم/ثا)	1.23 ± 6.84	0.25 ± 6.17	0.0001
موجة a′ (سم/ثا)	1.2 ± 7.15	0.28 ± 7.21	0.714
نسبة E/e´	0.92 ± 8.92	1.27 ± 9.46	0.035

S′: السرعة الانقباضية، e′: السرعة بداية الانبساط، a′: السرعة أثناء الانقباض الأذيني.

نلاحظ تناقص في قيمة الموجة s′ والموجة e′ والنسبة E/e´ بشكل مهم إحصائياً عند وجود تضيقات إكليلية مهمة.

المرحلة الثانية من الدراسة العملية:

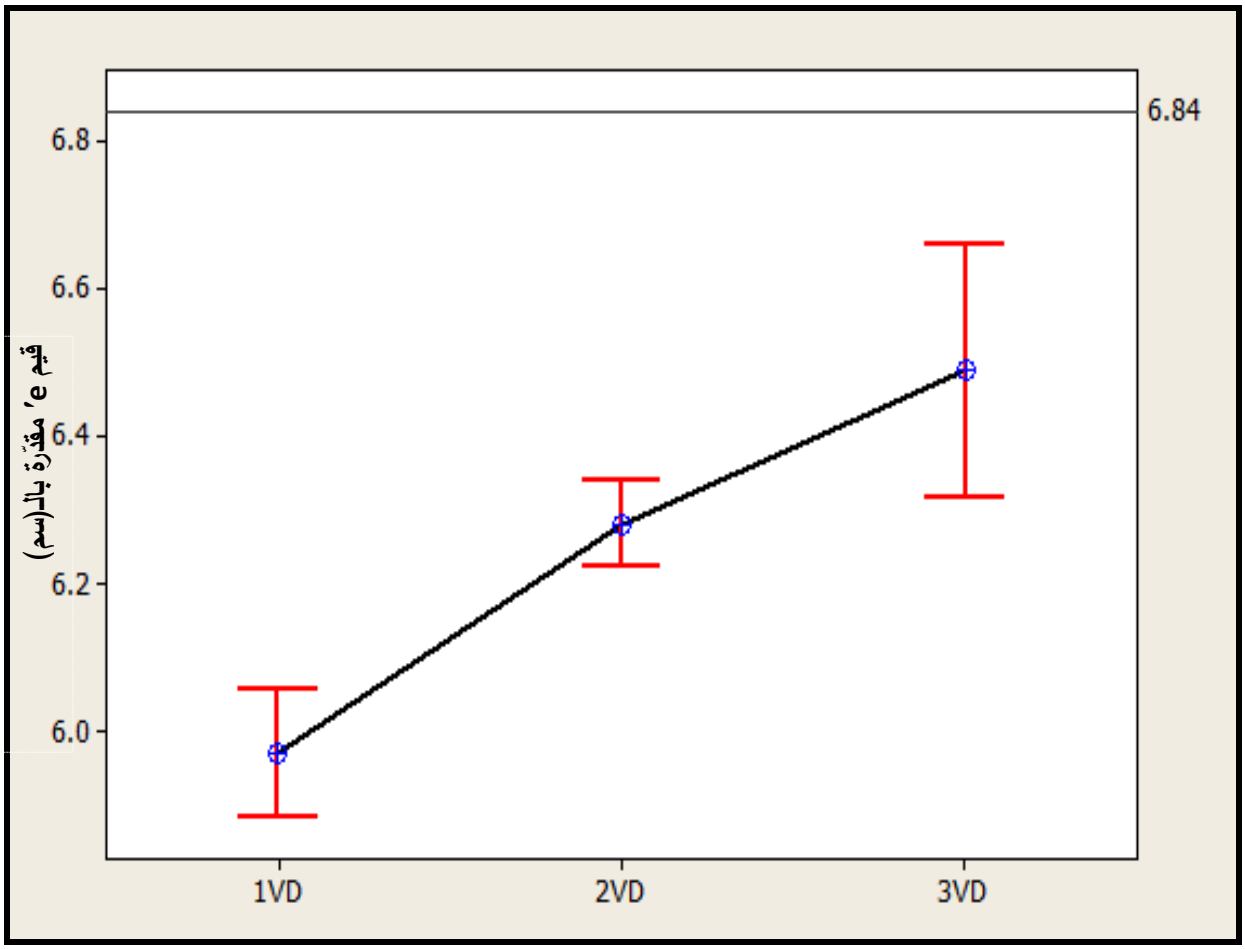
العلاقة بين السرعة الانقباضية s′ لحلقة التاجي وشدة الإصابة الإكليلية:



مخطط(1) يظهر العلاقة بين قيمة s′ وعدد الشرايين الإكليلية المصابة، s′: متوسط السرعة الانقباضية لحلقة التاجي، 1VD: شريان إكليلي واحد مصاب، 2VD: شريانين إكليليين مصابين، 3VD: ثلاثة شرايين إكليلية مصابة.

لوحظ وجود ارتباط سلبي بين قيمة هذه السرعة المقاسة بتقنية الدوبلر النسيجي وعدد الشرايين الإكليلية المصابة (قيمة معامل الارتباط 0.7- مع P value < 0.05). أي يزداد اضطراب الوظيفة الانقباضية مع زيادة عدد الشرايين الإكليلية المصابة.

العلاقة بين سرعة حلقة التاجي بداية الانبساط e′ وشدة الإصابة الإكليلية:

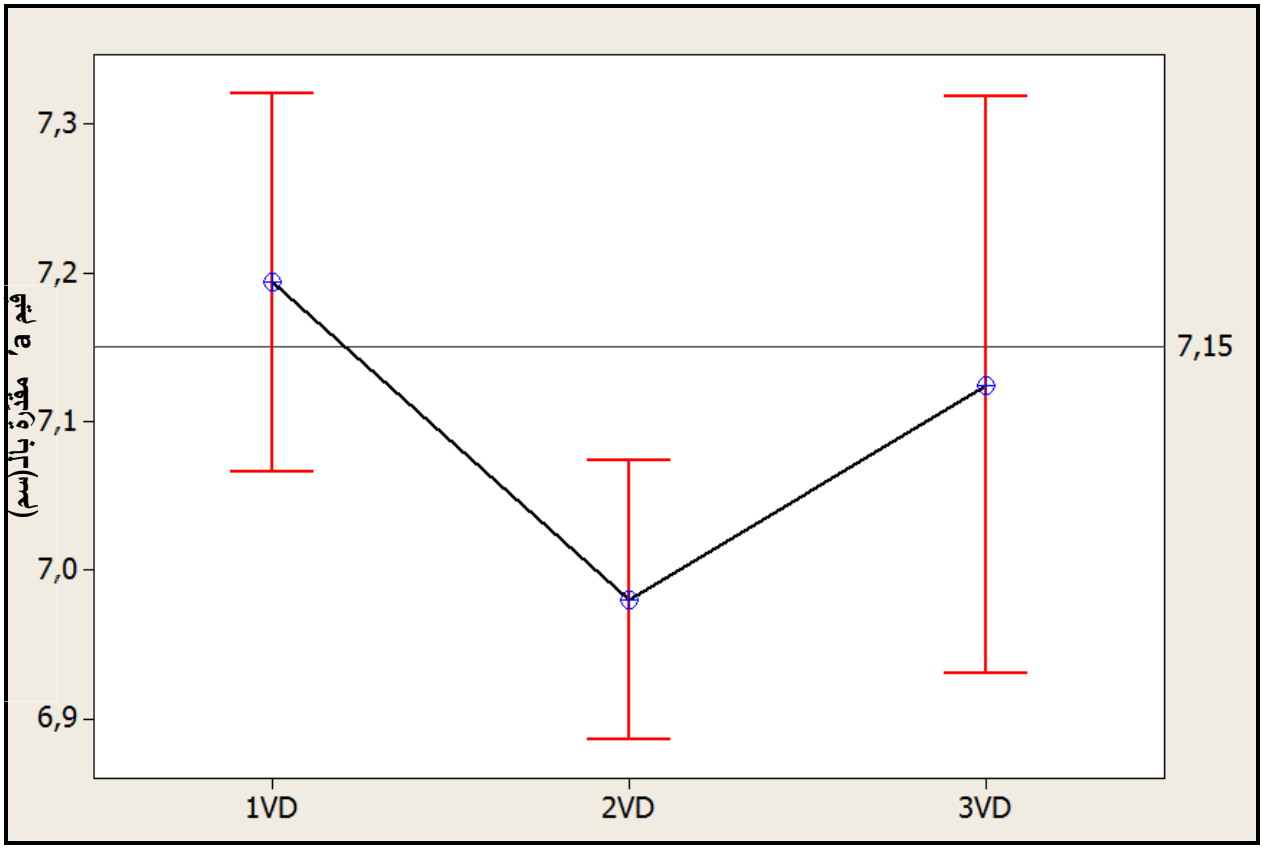


مخطط(2) يظهر العلاقة بين قيمة e′ وعدد الشرايين الإكليلية المصابة، e′: متوسط سرعة حلقة التاجي بداية الانبساط، 1VD: شريان إكليلي واحد مصاب، 2VD: شريانين إكليليين مصابين، 3VD: ثلاثة شرايين إكليلية مصابة.

لوحظ وجود ارتباط إيجابي بين قيمة هذه السرعة المقدرة بالدوبلر النسيجي وعدد الشرايين الإكليلية المصابة (قيمة معامل الارتباط 0.78 مع P value < 0.05).

نلاحظ تراجع الأداء الانبساطي الباكر للبطين الأيسر في المجموعتين B2،B1 واقترابها من قيم مجموعة الشاهد في المجموعة B3.

العلاقة بين سرعة حلقة التاجي نهاية الانبساط a′ وشدة الإصابة الإكليلية:



مخطط(3) يظهر العلاقة بين قيمة a′ وعدد الشرايين الإكليلية المصابة، a′: متوسط سرعة حلقة التاجي نهاية الانبساط، 1VD: شريان إكليلي واحد مصاب، 2VD: شريانين إكليليين مصابين، 3VD: ثلاثة شرايين إكليلية مصابة.

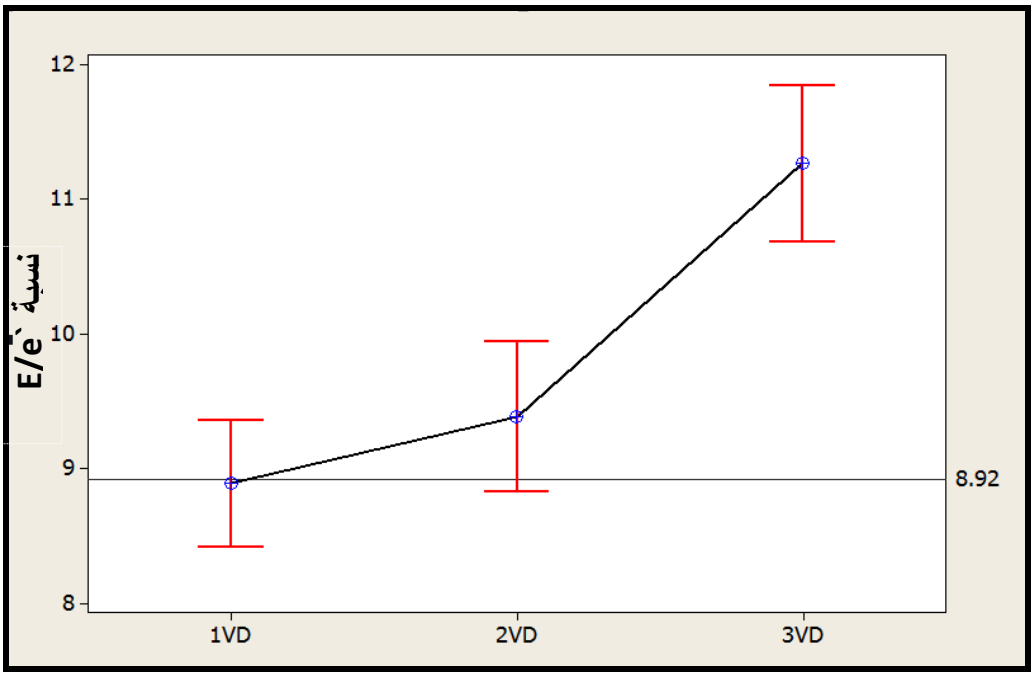
لوحظ عدم وجود ارتباط خطي بين قيمة هذه السرعة المقاسة بتقنية الدوبلر النسيجي وعدد الشرايين الإكليلية المصابة.

نلاحظ زيادة معاوضة في قيمة الموجة a′ (التي تصف الأداء الانبساطي للبطين الأيسر في مرحلة متأخرة من الانبساط) لدى مرضى المجموعة B1 بينما تنقص لدى مرضى المجموعة B3،B2.

نلاحظ مما سبق أن زيادة قيمة الموجة s′ مع نقص قيمة الموجة e′ لدى مرضى المجموعة B1 (شريان إكليلي واحد متضيق) يجعل لديهم النسبة e`/a تنقص بشكل مهم إحصائياً (0.95 ± 0.22 مقابل 0.83 ± 0.18 مع P value<0.02).

العلاقة بين نسبة E/e` وشدة الإصابة الإكليلية:

لوحظ وجود ارتباط إيجابي بين هذه النسبة وعدد الشرايين الإكليلية المصابة (قيمة معامل الارتباط 0.6 مع قيمة P value < 0.05). أي يزداد اضطراب الوظيفة الانبساطية الإجمالية للبطين الأيسر مع زيادة عدد الشرايين الإكليلية المصابة.



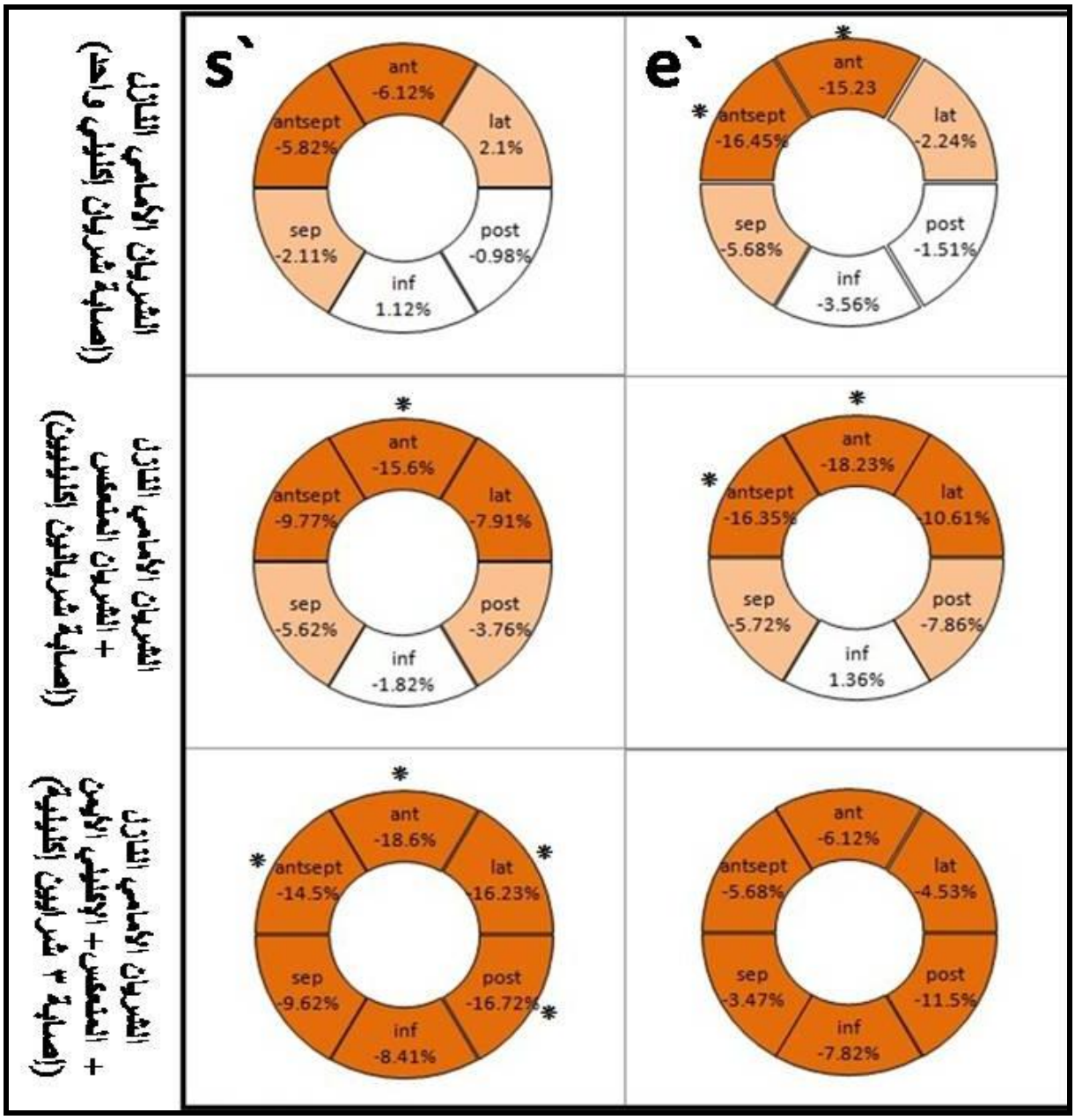
مخطط(4) يظهر العلاقة بين نسبة E/e` وعدد الشرايين الإكليلية المصابة، e': متوسط سرعة حلقة التاجي بداية الانبساط، E: سرعة الجريان عبر الدسام التاجي بداية الانبساط، 1VD: شريان إكليلي واحد مصاب، 2VD: شريانين إكليليين مصابين، 3VD: ثلاثة شرايين إكليلية مصابة.

المرحلة الثالثة من الدراسة العملية:

تم مقارنة كل مريض من مرضى المجموعات الثلاث B1،B2 ،B3 مع مريض من مجموعة الشاهد A يشبهه بالعمر والجنس والـBMI ووجود داء سكري أو ارتفاع توتر شرياني أو عدم وجوده، حيث تم حساب الفرق النسبي relative differnce لكل من السرعة s′ والسرعة e′ بين المريضين وذلك لكل منطقة من مناطق البطين الأيسر الست (الحجاب بين البطينين، الجدار الأمامي، الجدار السفلي، الجدار الخلفي، الجدار الجانبي، الجدار الأمامي الحجابي).

ويمثل الشكل(7) نتائج المرحلة الثالثة من الدراسة العملية حيث:

1. نلاحظ أن حركة الجدار الانقباضية في المناطق المعرضة للإقفار والتي تمت دراستها بواسطة الموجة s′ أقل مما هي في مجموعة الشاهد، وذلك في المجموعات الثلاث B1;B2;B3، لكن قيمتها كانت منخفضة بشكل مهم إحصائياً لدى المرضى الذين لديهم ثلاثة شرايين إكليلية متضيقة وفي الجدار الأمامي فقط للمرضى الذين لديهم شريانين إكليليين متضيقين.
2. نلاحظ أن الموجة e′ التي تقيس حركة الجدار الانبساطية تنقص بشكل مهم إحصائياً في المنطقة الأمامية والأمامية الحجابية من البطين الأيسر لدى المرضى الذين لديهم شريان إكليلي واحد متضيق أو شريانين إكليليين متضيقين.



الشكل(7) تم تقسيم البطين الأيسر إلى ستة مناطق جدارية هي الجدار الأمامي ant، الجدار الجانبي lat، الجدار الخلفي post، الجدار السفلي inf، الحجاب بين البطينين sep، الجدار الأمامي الحجابي antsept، كما تم حساب الفرق النسبي (ممثلاً بنسبة مئوية) لمتوسط قيمة `s وقيمة `e لكل منطقة من هذه المناطق الست عن قيمها المقابلة لدى مجموعة الشاهد. تم تلوين المناطق التي يروّيها الشريان الإكليلي المتضيق بلون برتقالي، بينما تم تلوين المناطق التي يحتمل أن يشترك في ترويتها الشريان الإكليلي المتضيق بلون برتقالي فاتح. تم تعليم المناطق التي تختلف عن مجموعة الشاهد بشكل مهم إحصائياً (0.05>P value) بوضع علامة نجمة (*) بجانبها. `s: سرعة حلقة التاجي الانقباضية، `e: سرعة حلقة التاجي بداية الانبساط.

مناقشة النتائج:

يحدث في المراحل المبكرة من الداء القلبي الإقفاري سوء وظيفة انبساطية باكر في المناطق المقفرة (يتمثل بنقص في قيمة الموجة e′) مع زيادة معاوضة في امتلاء البطين الأيسر المتأخر أثناء الانقباض الأذيني (يتمثل بزيادة قيمة الموجة a′).

ومع تقدم الإقفار يحدث سوء وظيفة انبساطية معمم (يتمثل بزيادة قيمة النسبة E/e`)، ونقص في المعاوضة التي كان يؤديها الانقباض الأذيني نهاية الانبساط.

يلي ذلك حدوث تراجع في الوظيفة الانقباضية في المناطق المقفرة وفي الوظيفة الانقباضية الإجمالية للبطين الأيسر (تتمثل بنقص في قيمة الموجة s′).

ويعزى نقص الوظيفة الانبساطية في المناطق المقفرة بشكل مبكر إلى اضطراب في الاسترخاء القلبي في المناطق المقفرة كونه عملية فعالة تحتاج إلى الطاقة[154] ولذلك فهو يتأثر بالإقفار باكراً.

وهناك أدلة تشير إلى أن تكرر الإقفار يسبب تغيرات بنيوية في العضلة القلبية في مناطق الإقفار تؤدي اضطراب في حركة جدر البطين الأيسر في مرحلة الانبساط الباكر وهذا يشرح قدرة الدوبلر النسيجي على ملاحظة مناطق الإقفار حتى أثناء الراحة[156-155].

ويبدو أن التراجع المهم في قيم e′ في المناطق المقفرة لدى المرضى الذين لديهم تضيق مهم في شريان إكليلي واحد أو شريانين إكليليين كما لو تم تصحيحه لدى المرضى الذين لديهم تضيقات مهمة في ثلاثة شريانين إكليلية وربما يكون السبب ارتفاع ضغط الامتلاء داخل البطين الأيسر كلما ساءت وظيفته الانبساطية.

إن سوء حركة جدر البطين الأيسر بداية الانبساط في المناطق المقفرة يكون واضحاً في الجدار الأمامي والأمامي الجانبي في المرضى الذين لديهم تضيق في شريان إكليلي واحد (الأمامي النازل) أو شريانين إكليليين (الأمامي النازل والمنعكس) وهذا يعني أن القطع التي تقع في مركز المنطقة المعرضة للإقفار هي

الأكثر تأثراً به. بينما المناطق المحيطة يمكن أن تكون لها تروية مرافقة من فروع إكليلية غير متضيقة، كذلك من المثبت أن الإقفار المتكرر أو المزمن يحرض تشكل تروية جانبية .[158-157] أي أن هذه الروافد الجانبية هي المسؤولة عن تروية المناطق المحيطة بمركز الإقفار وبالتالي يفسر قلة تأثرها مقارنة بالمناطق المركزية.

تنقص قيمة الموجة e′ في المرضى الذين لديهم تضيق مهم في شريان إكليلي واحد، وتعاوضها زيادة في قيمة الموجة a′ وبالتالي نقص مهم إحصائياً بالنسبة e`/a مقارنة بمجموعة الشاهد، ومع زيادة شدة الداء الإكليلي نفقد هذه المعاوضة بالتوازي مع تراجع الوظيفة الانبساطية الإجمالية للبطين الأيسر.

والتفسير المحتمل هو أن البطين الأيسر الذي اضطرب استرخاؤه بداية الانبساط في المراحل المبكرة من الإقفار لا يزال مطاوعاً وبالتالي فإن البطين لم يتوسع لحده الأعظم قبيل الانقباض الاذيني وهذا يزيد من تأثير الانقباض الأذيني في امتلاء البطين الأيسر الانبساطي (زيادة قيمة a′).

ومع تقدم الإقفار تنقص مطاوعة البطين الأيسر بسبب التغيرات البنيوية المسببة بالإقفار المتكرر وبالتالي زيادة في الحمل القبلي وزيادة في الامتلاء البطيني بداية الانبساط رغم تعطل الاسترخاء. وفي الهذه المرحلة وبسبب الامتلاء الباكر الانبساطي السريع للبطين الأيسر ونقص المطاوعة تنقص المعاوضة في نهاية الانبساط التي كان يقدمها الانقباض الأذيني وتنقص قيمة الموجة a′ بشكل واضح (وهذا مانجده في المجموعة B2).

إن النسبة E/e` تعكس الوظيفة الانبساطية الإجمالية للبطين الأيسر ولها علاقة مهمة مع الحمل القبلي للبطين الأيسر[160-159]، وقد وجدنا في دراستنا أن هذه النسبة تزداد بشكل خطي مع زيادة عدد الشرايين الإكليلية المصابة.

من هنا وبالمقارنة مع الاستجابة الأكثر تعقيداً للموجتين e′ و a′ مع تقدم شدة الداء القلبي الإقفاري، نجد أن النسبة E/e` أسهل تفسيراً، ولكن ليس بالضرورة أن تعطينا معلومات أكثر من باقي المشعرات الانبساطية.

بالرغم من كون الجزء المقذوف يكون طبيعياً بالإيكو التقليدي لدى مرضى الدراسة فإن الانقباض الطولاني للبطين الأيسر المقدّر بالموجة s′ يبدو متأثراً في المناطق المقفرة في المجموعات الثلاث B1،B2 ،B3 مقارنة بمجموعة الشاهد (الشكل7).

كما أن الوظيفة الانقباضية الإجمالية تنقص مع زيادة شدة الإصابة الإكليلية، لكنّ نقص الأداء الانقباضي الطولاني المقدر بالموجة s′ (سواء الإجمالي أو المناطقي) لم يكن ذو أهمية إحصائية إلا عند تضيق ثلاثة شرايين إكليلية، وهذا يقترح أن تراجع حركة جدر البطين الأيسر الانقباضية الطولانية كان واضحاً كان واضحاً عند تضيق ثلاثة شرايين إكليلية.

إن تراجع الأداء الانقباضي الطولاني للبطين الأيسر يمكن أن يعاوض بزيادة في الانقباض وفق المحور القطري radial direction.[161] وهذا يمكن أن يفسر بقاء الجزء المقذوف EF طبيعياً في المراحل المبكرة من الإقفار.

إن اضطراب الوظيفة الانبساطية يسبق اضطراب الوظيفة الانقباضية إذا تم تقديرها بحساب الجزء المقذوف للبطين الأيسر EF ولكن نتائج دراستنا تظهر أن اضطراب الوظيفة الانقباضية مقدرة بالأداء الطولاني الانقباضي (الموجة s′) يمكن كشفها في المراحل المتوسطة بين اضطراب الوظيفة الانبساطية وتراجع قيمة الجزء المقذوف EF.

المقارنة مع دراسات عالمية:

حسب معرفتنا توجد دراسة واحدة تناولت تقييم العضلة القلبية بالدوبلر النسيجي لدى مرضى خناق الصدر المستقر ودرست قيم السرعات المختلفة للعضلة القلبية وعلاقتها مع شدة الإقفار، وهي دراسة Sorren Hoffman وأصدقائه التي تم إجراؤها في الدنمارك في مشفيين جامعيين هما مشفى جينتوفتي Gentofte ومشفى هيلبيرك Haelberk وتم نشر نتائجها في المجلة الأوروبية لإيكو القلب عام 2010.

ويبين الجدول التالي مقارنة دراستنا مع هذه الدراسة ومقارنة النتائج:

	دراستنا	الدراسة الدنماركية
عدد المرضى	102مريض	82مريض
عدد المرضى في مجموعة التضيقات الإكليلية	44مريض	47مريض
عدد المرضى الذين لديهم تضيق مهم في شريان إكليلي واحد	20مريض	18مريض
عدد المرضى الذين لديهم تضيق مهم في شريانين إكليليين	17مريض	14مريض
عدد المرضى الذين لديهم تضيق مهم في ثلاثة شرايين إكليلية	7مرضى	15مريض
مقارنة عوامل الخطورة بين مجموعة المرضى ومجموعة الشاهد*	لم نجد فرقاً مهماً إحصائياً في أي من عوامل الخطورة	يوجد فرق مهم إحصائياً بالنسبة لارتفاع كولسترول الدم
مقارنة نتائج إيكو القلب التقليدي	لا يوجد فرق مهم إحصائياً بين المجموعتين	لا يوجد فرق مهم إحصائياً بين المجموعتين
قيمة الموجة e′ *	تنقص بشكل مهم إحصائياً في مجموعة المرضى	لا يوجد فرق مهم إحصائياً بين المجموعتين
قيمة الموجة s′	تنقص بشكل مهم إحصائياً في مجموعة المرضى	تنقص بشكل مهم إحصائياً في مجموعة المرضى
قيمة النسبة E/e`	تزداد بشكل مهم إحصائياً في مجموعة المرضى	تزداد بشكل مهم إحصائياً في مجموعة المرضى

وقد رأينا في نتائج دراستنا أن قيمة الموجة e′ لدى المرضى الذين لديهم تضيق مهم في ثلاثة شرايين إكليلية تقترب من قيمها لدى مرضى مجموعة الشاهد، وربما يكون اختلاف نسبة هؤلاء المرضى بالنسبة لعدد المرضى الإجمالي بين الدراستين هو السبب الذي يعزى إليه عدم وجود فرق إحصائي مهم في الدراسة الدنماركية.

وقد تطابقت نتائج دراسة علاقة مشعرات الدوبلر النسيجي مع زيادة عدد الشرايين الإكليلية في كلا الدراستين.

عيوب الدراسة:

1. إن اضطراب حركة جدار البطين الأيسر يمكن أن تحدث بسبب عوامل أخرى غير الإقفار كالداء السكري والجنس وارتفاع التوتر الشرياني والعمر والتليف واضطراب النقل داخل البطينات، ولتجنب تأثير أكثر هذه العوامل أهمية تم مقارنة كل مريض مع مريض شاهد يماثله بالعمر والجنس والحالة المرضية من حيث الداء السكري وارتفاع التوتر الشرياني.
2. إن وجود تضيق إكليلي مهم في أحد الشرايين الإكليلية ومكتشف بالقثطرة لا يترافق بالضرورة مع إقفار في المنطقة التي يرويها الشريان، وبالعكس فإن الإقفار القلبي يمكن أن نجده بين مرضى من مجموعة الشاهد ليس لديهم تضيق إكليلي مهم بسبب سوء وظيفة الأوعية الدقيقة microvascular dysfunction. كذلك قد تتروى المناطق المقفرة التي يرويها الشريان المتضيق من روافد جانبية ولذلك تبقى الدراسة الومضانية هي الأدق في تحديد مناطق الإقفار القلبي.

الخلاصة السريرية والتوصيات:

1. إن قياس السرعات النسيجية باستعمال الدوبلر النسيجي في مناطق ست من حلقة التاجي يقدم دراسة وافية للوظيفة البطينية (الانقباضية والانبساطية) المناطقية والإجمالية.

2. وقد بينت دراستنا أنه إذا تم قياس مشعرات الدوبلر النسيجي الانقباضية والانبساطية فيمكن للفاحص توقع مناطق الإقفار القلبي على الراحة، ومن هنا فهي طريقة واعدة في الكشف المبكر عن الإقفار وتوقع شدته لوضع خطة التدبير الأمثل وبالتالي تجنب الاختلاطات الخطيرة وعلى رأسها قصور العضلة القلبية.

3. يجب توقع الإقفار لدى المريض من قبل الفاحص في حال وجود نقص في قيمة الموجة e′ أو الموجة s′ في قطعة قلبية واحدة على الأقل.

4. وكلما نقصت قيمة الموجة s′ وزادت قيمة النسبة E/e` كلما زادت شدة الإصابة الإكليلية، لكن دراستنا بحاجة لتتميمها بدراسات تالية وبحجم مرضى أكبر لتحديد قيم مرجعية cutoff values لهذه السرعات بحيث يمكن توقع الإقفار لدى المريض عند تجاوزها صعوداً أو هبوطاً حسب الموجة المدروسة.

قائمة المراجع:

1. Heberden. Some account of a disorder of the breast. Med Transact R Coll Phys Lond 1772;2:59.
2. Parry CH. An inquiry into the symptoms and causes of syncope anginosa, commonly called angina pectoris. Edinburgh, London: Bryce, Murray and Callow;1799.
3. Crea F, Gaspardone A. New look to an old symptom: angina pectoris. Circulation 1997;96:3766–3773.
4. Tomai F, Crea F, Chiariello L, Gioffre PA. Ischemic preconditioning in humans: models, mediators, and clinical relevance. Circulation 1999;100:559–563.
5. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. Circulation 2003;108:1263–1277.
6. Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. J Am Coll Cardiol 1990;15:459–474.
7. Gould KL. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. Am J Cardiol 1974;34:48–55.
8. Mohlenkamp S, Hort W, Ge J, Erbel R. Update on myocardial bridging. Circulation 2002;106:2616–2622.
9. Pupita G, Maseri A, Kaski JC, Galassi AR, Gavrielides S, Davies G et al. Myocardial ischemia caused by distal coronary-artery constriction in stable angina pectoris. N Engl J Med 1990;323:514–520.
10. Braunwald E. Unstable angina. A classification. Circulation 1989;80: 410–414.
11. Myocardial infarction redefined–a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. Eur Heart J 2000;21:1502–1513.
12. Yamagishi M, Terashima M, Awano K, Kijima M, Nakatani S, Daikoku S et al. Morphology of vulnerable coronary plaque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome. J Am Coll Cardiol 2000;35:106–111.
13. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. Circulation 1995;91:2844–2850.
14. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. N Engl J Med 2002;347:5–12.
15. Rose GA, Blackburn H. Cardiovascular survey methods. Monogr Ser World Health Organ 1968;56:1–188.
16. Cook DG, Shaper AG, MacFarlane PW. Using the WHO (Rose) angina questionnaire in cardiovascular epidemiology. Int J Epidemiol 1989;18: 607–613.
17. Rose G, Hamilton PS, Keen H, Reid DD, McCartney P, Jarrett RJ. Myocardial ischaemia, risk factors and death from coronary heartdisease. Lancet 1977;1:105–109.
18. Hagman M, Jonsson D, Wilhelmsen L. Prevalence of angina pectoris and myocardial infarction in a general population sample of Swedish men. Acta Med Scand 1977;201:571–577.
19. Shaper AG, Pocock SJ, Walker M, Cohen NM, Wale CJ, Thomson AG. British Regional Heart Study: cardiovascular risk factors in middle-aged men in 24 towns. Br Med J (Clin Res Ed) 1981;283:179–186.
20. Bainton D, Baker IA, Sweetnam PM, Yarnell JW, Elwood PC. Prevalence of ischaemic heart disease: the Caerphilly and Speedwell surveys. Br Heart J 1988;59:201–206.
21. Krogh V, Trevisan M, Panico S, Farinaro E, Mancini M, Menotti A et al. Prevalence and correlates of angina pectoris in the Italian nine communities study. Research Group ATS-RF2 of the Italian National Research Council. Epidemiology 1991;2:26–32.
22. Ford ES, Giles WH, Croft JB. Prevalence of nonfatal coronary heart disease among American adults. Am Heart J 2000;139:371–377.
23. Bolognesi R, Tsialtas D, Barilli AL, Manca C, Zeppellini R, Javernaro A et al. Detection of early abnormalities of left ventricular function by hemodynamic, echo-tissue Doppler imaging, and mitral Doppler flow techniques in patients with coronary artery disease and normal ejection fraction. J Am Soc Echocardiogr 2001;14:764–72.
24. Smith WC, Kenicer MB, Tunstall-Pedoe H, Clark EC, Crombie IK. Prevalence of coronary heart disease in Scotland: Scottish Heart Health Study. Br Heart J 1990;64:295–298.
25. Mittelmark MB, Psaty BM, Rautaharju PM, Fried LP, Borhani NO, Tracy RP et al. Prevalence of cardiovascular diseases among older adults. The Cardiovascular Health Study. Am J Epidemiol 1993;137:311–317.
26. Keys A. Wine, garlic, and CHD in seven countries. Lancet 1980;1:145–146.
27. Lampe FC, Morris RW, Whincup PH, Walker M, Ebrahim S, Shaper AG. Is the prevalence of coronary heart disease falling in British men? Heart 2001;86:499–505.
28. Fry J. The natural history of angina in a general practice. J R Coll Gen Pract 1976;26:643–646.
29. Medalie JH, Goldbourt U. Angina pectoris among 10,000 men. II. Psychosocial and other risk factors as evidenced by a multivariate analysis of a 5 year incidence study. Am J Med 1976;60:910–921.
30. Yano K, Reed DM, McGee DL. 10 year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program. Relationship to biologic and lifestyle characteristics. Am J Epidemiol 1984;119:653–666.
31. Margolis JR, Gillum RF, Feinleib M, Brasch R, Fabsitz R. Community surveillance for coronary heart disease: the Framingham Cardiovascular Disease survey. Comparisons with the Framingham Heart Study and previous short-term studies. Am J Cardiol 1976;37:61–67.
32. Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival. Am J Cardiol 1972;29:154–163.
33. Reunanen A, Suhonen O, Aromaa A, Knekt P, Pyorala K. Incidence of different manifestations of coronary heart disease in middle-aged Finnish men and women. Acta Med Scand 1985;218:19–26.
34. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Levy D. Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation. Circulation 1993;88:2548–2555.
35. Benchimol D, Dubroca B, Bernard V, Lavie J, Paviot B, Benchimol H et al. Short- and long-term risk factors for sudden death in patients with stable angina. Int J Cardiol 2000;76:147–156.

36. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, Blanche PJ, Holl LG, Sacks FM et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. JAMA 1996;276: 882–888.
37. Rosengren A, Dotevall A, Eriksson H, Wilhelmsen L. Optimal risk factors in the population: prognosis, prevalence, and secular trends; data from Goteborg population studies. Eur Heart J 2001;22:136–144.
38. Anderson JL, Muhlestein JB, Horne BD, Carlquist JF, Bair TL, Madsen TE et al. Plasma homocysteine predicts mortality independently of traditional risk factors and C-reactive protein in patients with angiographically defined coronary artery disease. Circulation 2000;102:1227–1232.
39. Rosengren A, Hagman M, Wedel H, Wilhelmsen L. Serum cholesterol and long-term prognosis in middle-aged men with myocardial infarction and angina pectoris. A 16-year follow-up of the Primary Prevention Study in Goteborg, Sweden. Eur Heart J 1997;18:754–761.
40. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM et al. 10 year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. N Engl J Med 1990;322:1700–1707.
41. Tervahauta M, Pekkanen J, Nissinen A. Risk factors of coronary heart disease and total mortality among elderly men with and without preexisting coronary heart disease. Finnish cohorts of the Seven Countries Study. J Am Coll Cardiol 1995;26:1623–1629.
42. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mahonen M, Niemela M, Haffner SM et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. Diabetes Care 1998;21:69–75.
43. Melchior T, Kober L, Madsen CR, Seibaek M, Jensen GV, Hildebrandt P et al. Accelerating impact of diabetes mellitus on mortality in the years following an acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation. Eur Heart J 1999;20:973–978.
44. Luscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. Circulation 2003;108:1655–1661.
45. Herlitz J, Karlson BW, Lindqvist J, Sjolin M. Rate and mode of death during 5 years of follow-up among patients with acute chest pain with and without a history of diabetes mellitus. Diabet Med 1998;15: 308–314.
46. Kjaergaard SC, Hansen HH, Fog L, Bulow I, Christensen PD. In-hospital outcome for diabetic patients with acute myocardial infarction in the thrombolytic era. Scand Cardiovasc J 1999;33:166–170.
47. Uusitupa MI, Niskanen LK, Siitonen O, Voutilainen E, Pyorala K. 5-year incidence of atherosclerotic vascular disease in relation to general risk factors, insulin level, and abnormalities in lipoprotein composition in non-insulin-dependent diabetic and nondiabetic subjects. Circulation 1990;82:27–36.
48. Harris PJ, Harrell FE Jr, Lee KL, Behar VS, Rosati RA. Survival in medically treated coronary artery disease. Circulation 1979;60:1259–1269.
49. Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, Davis KB, Chaitman BR, Kouchoukos NT et al. Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. Circulation 1982;66:562–568.
50. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, D'Agostino RB, Strauss WE. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. J Am Coll Cardiol 1996;27:1007–1019.
51. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study 2 year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. Circulation 1997;95: 2037–2043.
52. Bouchart F, Tabley A, Litzler PY, Haas-Hubscher C, Bessou JP, Soyer R. Myocardial revascularization in patients with severe ischaemic left ventricular dysfunction. Long term follow-up in 141 patients. Eur J Cardiothorac Surg 2001;20:1157–1162.
53. Elefteriades JA, Tolis G Jr, Levi E, Mills LK, Zaret BL. Coronary artery bypass grafting in severe left ventricular dysfunction: excellent survival with improved ejection fraction and functional state. J Am Coll Cardiol 1993;22:1411–1417.
54. Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. J Am Coll Cardiol 1983;1:574–575.
55. Campeau L. Letter: grading of angina pectoris. Circulation 1976;54:522–523.
56. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, Lee KL, Mark DB, Califf RM et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). Am J Cardiol 1989;64:651–654.
57. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonell M et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1995;25:333–341.
58. Spertus JA, Jones P, McDonell M, Fan V, Fihn SD. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. Circulation 2002;106:43–49.
59. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. Circulation 2004;110:1245–1250.
60. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyorala K, Kjekshus J, Pedersen TR et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). Am J Cardiol 2004;93:136–141.
61. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? J Am Coll Cardiol 2005;45:1638–1643.
62. Culleton BF, Larson MG, Evans JC, Wilson PW, Barrett BJ, Parfrey PS et al. Prevalence and correlates of elevated serum creatinine levels: the Framingham Heart Study. Arch Intern Med 1999;159:1785–1790.

63. Stamler J, Dyer AR, Shekelle RB, Neaton J, Stamler R. Relationship of baseline major risk factors to coronary and all-cause mortality, and to longevity: findings from long-term follow-up of Chicago cohorts. Cardiology 1993;82:191–222.
64. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Arch Intern Med 1992;152:1490–1500.
65. Goldbourt U, Holtzman E, Neufeld HN. Total and high density lipoprotein cholesterol in the serum and risk of mortality: evidence of a threshold effect. Br Med J (Clin Res Ed) 1985;290:1239–1243.
66. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. JAMA 1986;256:2835–2838.
67. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. Circulation 1989;79:8–15.
68. Shlipak MG, Stehman-Breen C, Vittinghoff E, Lin F, Varosy PD, Wenger NK et al. Creatinine levels and cardiovascular events in women with heart disease: do small changes matter? Am J Kidney Dis 2004;43:37–44.
69. Fried LF, Shlipak MG, Crump C, Bleyer AJ, Gottdiener JS, Kronmal RA et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. J Am Coll Cardiol 2003;41:1364–1372.
70. Kip KE, Marroquin OC, Kelley DE, Johnson BD, Kelsey SF, Shaw LJ et al. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. Circulation 2004;109:706–713.
71. Kragelund C GB, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. N Engl J Med 2005;352:666–675.
72. Dash H, Lipton MJ, Chatterjee K, Parmley WW. Estimation of pulmonary artery wedge pressure from chest radiograph in patients with chronic congestive cardiomyopathy and ischaemic cardiomyopathy. Br Heart J 1980;44:322–329.
73. Chakko S, Woska D, Martinez H, de Marchena E, Futterman L, Kessler KM et al. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. Am J Med 1991;90:353–359.
74. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Chaitman BR, Sheffield LT, Ferguson JC et al. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1984;3:772–779.
75. Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HT. Variables predictive of survival in patients with coronary disease. Selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. Circulation 1979;59:421–430.
76. Witteman JC, Kok FJ, van Saase JL, Valkenburg HA. Aortic calcification as a predictor of cardiovascular mortality. Lancet 1986;2:1120–1122.
77. Hemingway H, Shipley M, Christie D, Marmot M. Cardiothoracic ratio and relative heart volume as predictors of coronary heart disease mortality. The Whitehall study 25 year follow-up. Eur Heart J 1998;19:859–869.
78. McCarthy JH, Palmer FJ. Incidence and significance of coronary artery calcification. Br Heart J 1974;36:499–506.
79. Eggen DA, Strong JP, McGill HC Jr. Coronary calcification. Relationship to clinically significant coronary lesions and race, sex, and topographic distribution. Circulation 1965;32:948–955.
80. Kjekshus JK, Maroko PR, Sobel BE. Distribution of myocardial injury and its relation to epicardial ST-segment changes after coronary artery occlusion in the dog. Cardiovasc Res 1972;6:490–499.
81. Kleber AG. ST-segment elevation in the electrocardiogram: a sign of myocardial ischemia. Cardiovasc Res 2000;45:111–118.
82. Proudfit WJ, Bruschke AV, MacMillan JP, Williams GW, Sones FM Jr. 15 year survival study of patients with obstructive coronary artery disease. Circulation 1983;68:986–997.
83. Frank CW, Weinblatt E, Shapiro S. Angina pectoris in men. Prognostic significance of selected medical factors. Circulation 1973;47:509–517.
84. RubermanW,Weinblatt E, Goldberg JD, Frank CW, Shapiro S, Chaudhary BS. Ventricular premature complexes in prognosis of angina. Circulation 1980;61:1172–1182.
85. Lee TH, Boucher CA. Clinical practice. Noninvasive tests in patients with stable coronary artery disease. N Engl J Med 2001;344:1840–1845.
86. ESC Working Group on Exercise Physiology, Physiopathology and Electrocardiography. Guidelines for cardiac exercise testing. Eur Heart J 1993;14:969–988.
87. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. Circulation 1989;80:87–98.
88. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. Am J Cardiol 1999;83:660–666.
89. Gibson RS. The diagnostic and prognostic value of exercise electrocardiography in asymptomatic subjects and stable symptomatic patients. Curr Opin Cardiol 1991;6:536–546.
90. Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine. Lancet 2000;356:1592–1597.
91. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). J Am Coll Cardiol 2002;40:1531–1540.
92. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. N Engl J Med 1979;300:1350–1358.

93. Stuart RJ Jr, Ellestad MH. National survey of exercise stress testing facilities. Chest 1980;77:94–97.
94. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. N Engl J Med 1991;325:849–853.
95. Ciaroni S, Bloch A, Hoffmann JL, Bettoni M, Fournet D. Prognostic value of dobutamine echocardiography in patients with intermediate coronary lesions at angiography. Echocardiography 2002;19:549–553.
96. Davidavicius G, Kowalski M, Williams RI, D'Hooge J, Di Salvo G, Pierre-Justin G et al. Can regional strain and strain rate measurement be performed during both dobutamine and exercise echocardiography, and do regional deformation responses differ with different forms of stress testing? J Am Soc Echocardiogr 2003;16:299–308.
97. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ et al. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. J Am Coll Cardiol 1997;29:862–879.
98. Marwick TH. Current status of stress echocardiography for diagnosis and prognostic assessment of coronary artery disease. Coron Artery Dis 1998;9:411–426.
99. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). J Am Coll Cardiol 1999;33:2092–2197.
100. Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, Boersma E, Elhendy A, Roelandt JR et al. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? Eur Heart J 2003;24:789–800.
101. Marwick TH, Case C, Leano R, Short L, Baglin T, Cain P et al. Use of tissue Doppler imaging to facilitate the prediction of events in patients with abnormal left ventricular function by dobutamine echocardiography. Am J Cardiol 2004;93:142–146.
102. Morel O, Pezard P, Furber A, Le Jeune JJ, Vielle B, Denizot B et al. Thallium-201 right lung/heart ratio during exercise in patients with coronary artery disease: relation to thallium-201 myocardial single-photon emission tomography, rest and exercise left ventricular function and coronary angiography. Eur J Nucl Med 1999;26:640–646.
103. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, Crawford MH, Gibbons RJ, Hall RJ et al. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Radionuclide Imaging), developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. J Am Coll Cardiol 1995;25:521–547.
104. Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, Ell PJ, Flint EJ, Harbinson M et al. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31:261–291.
105. Lette J, Tatum JL, Fraser S, Miller DD, Waters DD, Heller G et al. Safety of dipyridamolen testing in 73,806 patients: the Multicenter Dipyridamole Safety Study. J Nucl Cardiol 1995;2:3–17.
106. Cortigiani L, Picano E, Coletta C, Chiarella F, Mathias W, Gandolfo N et al. Safety, feasibility, and prognostic implications of pharmacologic stress echocardiography in 1482 patients evaluated in an ambulatory setting. Am Heart J 2001;141:621–629.
107. Secknus MA, Marwick TH. Evolution of dobutamine echocardiography protocols and indications: safety and side effects in 3,011 studies over 5 years. J Am Coll Cardiol 1997;29:1234–1240.
108. Marwick TH, Zuchowski C, Lauer MS, Secknus MA, Williams J, Lytle BW. Functional status and quality of life in patients with heart failure undergoing coronary bypass surgery after assessment of myocardial viability. J Am Coll Cardiol 1999;33:750–758.
109. Di Carli MF, Maddahi J, Rokhsar S, Schelbert HR, Bianco-Batlles D, Brunken RC et al. Long-term survival of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: implications for the role of myocardial viability assessment in management decisions. J Thorac Cardiovasc Surg 1998;116:997–1004.
110. Xu M, McHaffie DJ. Nonspecific systolic murmurs: an audit of the clinical value of echocardiography. N Z Med J 1993;106:54–56.
111. Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW et al. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. Circulation 2001;104:128–130.
112. Hoffmann A, Burckhardt D. Evaluation of systolic murmurs by Doppler ultrasonography. Br Heart J 1983;50:337–342.
113. Attenhofer Jost CH, Turina J, Mayer K, Seifert B, Amann FW, Buechi M et al. Echocardiography in the evaluation of systolic murmurs of unknown cause. Am J Med 2000;108:614–620.
114. Fink JC, Schmid CH, Selker HP. A decision aid for referring patients with systolic murmurs for echocardiography. J Gen Intern Med 1994;9: 479–484.
115. McKillop GM, Stewart DA, Burns JM, Ballantyne D. Doppler echocardiography in elderly patients with ejection systolic murmurs. Postgrad Med J 1991;67:1059–1061.
116. Rakowski H, Sasson Z, Wigle ED. Echocardiographic and Doppler assessment of hypertrophic cardiomyopathy. J Am Soc Echocardiogr 1988;1:31–47.
117. Shaw LJ, Peterson ED, Kesler K, Hasselblad V, Califf RM. A metaanalysis of predischarge risk stratification after acute myocardial infarction with stress electrocardiographic, myocardial perfusion, and ventricular function imaging. Am J Cardiol 1996;78:1327–1337.

118. Marchioli R, Avanzini F, Barzi F, Chieffo C, Di Castelnuovo A, Franzosi MG et al. Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple-risk-factor assessment equations: GISSI-Prevenzione mortality risk chart. Eur Heart J 2001;22:2085–2103.
119. Echeverria HH, Bilsker MS, Myerburg RJ, Kessler KM. Congestive heart
120. failure: echocardiographic insights. Am J Med 1983;75:750–755.
121. Aguirre FV, Pearson AC, Lewen MK, McCluskey M, Labovitz AJ. Usefulness of Doppler echocardiography in the diagnosis of congestive heart failure. Am J Cardiol 1989;63:1098–1102.
122. Shah PM. Echocardiography in congestive or dilated cardiomyopathy. J Am Soc Echocardiogr 1988;1:20–30.
123. Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, Bailey KR, Tajik AJ. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy. Relation to symptoms and prognosis. Circulation 1994;90: 2772–2779.
124. Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, Costa C, Oliveira AG et al. The value of the electrocardiogram and chest X-ray for confirming or refuting a suspected diagnosis of heart failure in the community. Eur J Heart Fail 2004;6:807–812.
125. O'Mahony MS, Sim MF, Ho SF, Steward JA, Buchalter M, Burr M. Diastolic heart failure in older people. Age Ageing 2003;32:519–524.
126. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JF et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. N Engl J Med 1997;336:1629–1633.
127. Borger van der Burg AE, Bax JJ, Boersma E, Bootsma M, van Erven L, van der Wall EE et al. Impact of percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting on outcome after nonfatal cardiac arrest outside the hospital. Am J Cardiol 2003;91:785–789.
128. Noto TJ Jr, Johnson LW, Krone R, Weaver WF, Clark DA, Kramer JR Jr et al. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). Catheter Cardiovasc Diagn 1991;24:75–83.
129. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet 2000;355:253–259.
130. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet 2002;359:1269–1275.
131. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004;351:2058–2068.
132. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000;342:145–153.
133. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003;362:782–788.
134. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D 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;292:2217–2225.
135. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. Lancet 2004;364:849–857.
136. Brunelli C, Cristofani R, L'Abbate A. Long-term survival in medically treated patients with ischaemic heart disease and prognostic importance of clinical and electrocardiographic data (the Italian CNR Multicentre Prospective Study OD1). Eur Heart J 1989;10:292–303.
137. McNeer JF, Margolis JR, Lee KL, Kisslo JA, Peter RH, Kong Y et al. The role of the exercise test in the evaluation of patients for ischaemic heart disease. Circulation 1978;57:64–70.
138. Morrow K, Morris CK, Froelicher VF, Hideg A, Hunter D, Johnson E et al. Prediction of cardiovascular death in men undergoing noninvasive evaluation for coronary artery disease. Ann Intern Med 1993;118:689–695.
139. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. Ann Intern Med 1987;106:793–800.
140. Prakash M, Myers J, Froelicher VF, Marcus R, Do D, Kalisetti D et al. Clinical and exercise test predictors of all-cause mortality: results from .6,000 consecutive referred male patients. Chest 2001;120:1003–1013.
141. Weiner DA, Ryan TJ, Parsons L, Fisher LD, Chaitman BR, Sheffield LT et al. Long-term prognostic value of exercise testing in men and women from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. Am J Cardiol 1995;75:865–870.
142. Alexander KP, Shaw LJ, Shaw LK, Delong ER, Mark DB, Peterson ED. Value of exercise treadmill testing in women. J Am Coll Cardiol 1998;32:1657–1664.
143. Goraya TY, Jacobsen SJ, Pellikka PA, Miller TD, Khan A, Weston SA et al. Prognostic value of treadmill exercise testing in elderly persons. Ann Intern Med 2000;132:862–870.
144. Mogelvang R, Sogaard P, Pedersen SA, Olsen NT, Schnohr P, Jensen JS. Tissue Doppler echocardiography in persons with hypertension, diabetes, or ischaemic heart disease: the Copenhagen City Heart Study. Eur Heart J 2009;30:731–9.
145. Mogelvang R, Sogaard P, Pedersen SA, Olsen NT, Marott JL, Schnohr P et al. Cardiac dysfunction assessed by echocardiographic tissue Doppler imaging is an independent predictor of mortality in the general population. Circulation 2009; 119:2679–85.
146. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Ambriz E, Patel R, Quinones MA et al. Incremental predictive power of B-

type natriuretic peptide and tissue Doppler echocardiography in the prognosis of patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 2005;45:1223–6.
147. Hillis GS, Moller JE, Pellikka PA, Gersh BJ, Wright RS, Ommen SR et al. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/e0 is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2004;43:360–7.
148. Wang M, Yip GW, Wang AY, Zhang Y, Ho PY, Tse MK et al. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. J Am Coll Cardiol 2003;41:820–6.
149. Wang M, Yip GW, Wang AY, Zhang Y, Ho PY, Tse MK et al. Tissue Doppler imaging provides incremental prognostic value in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy. J Hypertens 2005;23:183–91.
150. Wang M, Yip G, Yu CM, Zhang Q, Zhang Y, Tse D et al. Independent and incremental prognostic value of early mitral annulus velocity in patients with impaired left ventricular systolic function. J Am Coll Cardiol 2005;45:272–7.
151. Yamamoto T, Oki T, Yamada H, Tanaka H, Ishimoto T, Wakatsuki T et al. Prognostic value of the atrial systolic mitral annular motion velocity in patients with left ventricular systolic dysfunction. J Am Soc Echocardiogr 2003;16:333–9.
152. Garcia-Fernandez MA, Azevedo J, Moreno M, Bermejo J, Perez-Castellano N, Puerta P et al. Regional diastolic function in ischaemic heart disease using wave Doppler tissue imaging. Eur Heart J 1999;20:496–505.
153. Derumeaux G, Ovize M, Loufoua J, Andre-Fouet X, Minaire Y, Cribier A et al. Doppler tissue imaging quantitates regional wall motion during myocardial ischemia and reperfusion. Circulation 1998;97:1970–7.
154. Pouleur H. Diastolic dysfunction and myocardial energetics. Eur Heart J 1990;11:30–4.
155. Hess OM, Schneider J, Nonogi H, Carroll JD, Schneider K, Turina M et al. Myocardial structure in patients with exercise-induced ischemia. Circulation 1988;77: 967–77.
156. Shan K, Bick RJ, Poindexter BJ, Shimoni S, Letsou GV, Reardon MJ et al. Relation of tissue Doppler derived myocardial velocities to myocardial structure and beta-adrenergic receptor density in humans. J Am Coll Cardiol 2000;36:891–6.
157. Rentrop KP, Feit F, Sherman W, Thornton JC. Serial angiographic assessment of coronary artery obstruction and collateral flow in acute myocardial infarction. Report from the second Mount Sinai-New York University Reperfusion Trial. Circulation 1989;80:1166–75.
158. Piek JJ, van Liebergen RA, Koch KT, Peters RJ, David GK. Clinical, angiographic and hemodynamic predictors of recruitable collateral flow assessed during balloon angioplasty coronary occlusion. J Am Coll Cardiol 1997;29:275–82.
159. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. J Am Coll Cardiol 1997;30:1527–33.
160. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. Circulation 2000;102:1788–94.
161. Fang ZY, Leano R, Marwick TH. Relationship between longitudinal and radial contractility in subclinical diabetic heart disease. Clin Sci (Lond) 2004;106:53–60.