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

دراسة فعالية التسريب المسرع للستربتوكيناز على احتشاء العضلة القلبية الحاد

Efficacy of Accelerated Streptokinase Regime in Acute Myocardial Infarction

بحث علمي أعد لنيل درجة الماجستير في
أمراض القلب والأوعية

بإشراف
م.د.أمين الخطيب

برئاسة
أ.م.د .ميسون قدسي

إعداد الدكتور
علاء فخري

٢٠١٥-٢٠١٦م

الفهرس

الفصل الأول القسم النظري
١-لمحة تشريحية.....١
٢-التصلب العصيدي Atherosclerosis.....٣
٢-١-مقدمة.....٣
٢-٢-أعراض وعلامات.....٥
٢-٣- الفيزيولوجيا المرضية للتصلب العصيدي.....٧
٢-٤-عوامل الخطر للإصابة بالتصلب العصيدي.....٧
٢-٥- الآلية المرضية للتصلب العصيدي.....٩
٢-٦- التضيق وتمزق العصيدة.....١٢
٢-٧- النمو السريع للويحة.....١٢
٢-٨- التشخيص.....١٣
٢-٩- الوقاية من التصلب العصيدي.....١٣
٣- تعاريف..... 14
٣-١-المتلازمة الإكليلية الحادة Acute coronary syndrome..... 14
٣-٢-احتشاء العضلة القلبية الحاد Acute Myocardial infarction.....١٥
٤-معايير.....١٥
٤-١- معايير تشخيص احتشاء العضلة القلبية الحاد مع تزحل القطعةST للأعلى STEMI..... 15
٤-٢-معايير تشخيص احتشاء العضلة القلبية الحاد مع تزحل القطعةST للأعلى STEMI المترافق مع وجود LBBB 16
٤-٣-معايير تشخيص احتشاء العضلة القلبية الحاد المترافق مع وجود نظم ناظم خطا بطيني.....16
٥-تصانيف 17
٥-١-التصنيف العالمي لاحتشاء العضلة القلبية 17
٥-٢-تصنيف احتشاء العضلة القلبية حسب الشريان المتعلق بالاحتشاء.....١٨
٦-اختلاطات احتشاء العضلة القلبية الحاد..... 19
٦-١-اختلاطات ميكانيكية Mechanical complications 19
٦-٢-اختلاطات ناتجة عن اللانظميات القلبية Arrhythmic complications 18
٦-٣-الاختلاطات الانصمامية Embolic complications 22
٦-٤-الاختلاطات الالتهابية Inflammatory complications..... 23
٧-الخثار الشرياني Arterial thrombosis 23
٧-١-مقدمة 23
٧-٢-فيزيولوجيا..... 23
٨- انحلال الفيبرين Fibrinolysis..... 25
٨-١-مقدمة..... 25
٨-٢-فيزيولوجيا..... 25
٨-٣-دوائياً..... 26
٩- حل الخثرة Thrombolysis 27

٩-١-مقدمة..... 27
٩-٢-الأدوية الحالة للخثرة 27
٩-٣- مبادئ..... 27
٩-٤-آلية العمل..... 27
٩-٥-الاستخدام..... 27
٩-٦- منشأ الستربتوكيناز والحرائك الدوائية له..... 28
٩-٧- مضادّات استطباب حالّات الخثرة..... 28
٩-٨- اختلاطات حل الخثرة..... 29
١٠- علاج نقص التروية القلبية والمتلازمة الإكليلية الحادة..... 29
١٠-١- العلاج الدوائي(غير الغازي)Noninvasive..... 29
١٠-١- العلاج التداخلي (بالقثطرة عبر الجلد أو بالجراحة) (الغازي)Invasive 33
الفصل الثاني القسم العملي 36
١-الملخص 37
٢-مخطط البحث 39
٢-١- أهمية البحث وخلفيته العلمية..... 39
٢-٢- هدف الدراسة 40
٢-٣- المواد وطرق الدراسة 41
٢-٤- معايير القبول 41
٢-٥- معايير الاستبعاد 42
٢-٦- الفرضية البحثية 42
٢-٧- السؤال البحثي 42
٢-٨- الدراسة الإحصائية 42
٢-٩-الاستبيان 43
٢-١٠-الموافقة المستنيرة 44
٣_نتائج الدراسة 45
٣-١-حجم العينة 45
٣-٢-المقارنة بين مجموعة الحالة ومجموعة الشاهد من حيث خصائص المريض والاحتشاء 45
٣-٣-المقارنة بين مجموعة الحالة ومجموعة الشاهد من حيث معدل عودة التروية..... 53
٣-٤-المقارنة بين مجموعة الحالة ومجموعة الشاهد من حيث التأثيرات الجانبية..... 55
٤_المناقشة 57
٥_المقارنة مع الدراسات العالمية..... 58
٦_الاستنتاجات 60
٧_التوصيات والمقترحات 60
٨_المراجع 62

الفصل الأول

القسم النظري

١ لمحة تشريحية:

تشريح الشرايين الإكليلية:

تنشأ الشرايين الإكليلية عند جذر الأبهر بمستوى الجيبين الإكليليين الأيمن والأيسر.

تؤمن هذه الشرايين التروية الدموية للقلب، و ذلك عبر ما يسمى بالأوعية التامورية التوصيلية Epicardial conductance vessels وتدخل من ثم إلى العضلة القلبية عبر أوعية نافذة تسمى بشرايين المقاومة Resistance arteries .تنتشر هذه الأخيرة على شكل ضفيرة من الشعريات الدموية .

- ينشأ الشريان الإكليلي الأيسر الرئيسي Left main coronary artery (LMCA) من جيب فالسالفا الإكليلي الأيسر Left coronary sinus ، و يقيس طوله وسطيا ٢ سم، و يمكن أن يكون بطول ١ و حتى ٤ سم.

بعد جريانه ما بين الشريان الرئوي و لسينة الأذين الأيسر، يتفرع الإكليلي الأيسر إلى فرعين: الشريان الإكليلي الأيسر الأمامي النازل Left anterior desceding coronary artery (LAD) ، و الشريان الإكليلي المنعكس الأيسر Left circumflex coronary artery (LCA) ،وأحياناً يعطي فرعاً ثالثاً اسمه الشريان الواسطي، واللذي يكون بين الفرعين السابقين.

في معظم الحالات، يطوق الأمامي النازل قمة القلب و يشكل مفاغرة مع الشريان الإكليلي الخلفي النازل Posterior desceding coronary artery (PDA) فرع الإكليلي الأيمن.

- حيث أن الأمامي النازل يمر في الثلم بين البطينين ويغذي الجدار الأمامي للعضلة القلبية، و يعطي شرايين قطرية تسير على الجدار الجانبي للبطين الأيسر وتغذيه.

- يعطي الشريان الأمامي النازل أيضاً شرايين حاجزية تغذي الثلثين الأماميين للحجاب بين البطينين وتغذي الحزمة اليسرى الناقلة.

- ينشأ المنعكس الأيسر LCA من الإكليلي الأيسر الرئيسي LMCA و يجري خلفياً تحت لسينة الأذينة اليسرى، و عبر الثلم البطيني الأذيني الأيسر ويغذي الجدار الخلفي للبطين الأيسر.

- يعطي الشريان المنعكس شرايين هامشية تغذي الجدار الجانبي للبطين الأيسر بشكل أساسي.

يغذي الإكليلي الأيمن Right coronary artery (RCA) معظم أجزاء البطين الأيمن، و كذلك الأجزاء الخلفية للبطين الأيسر.

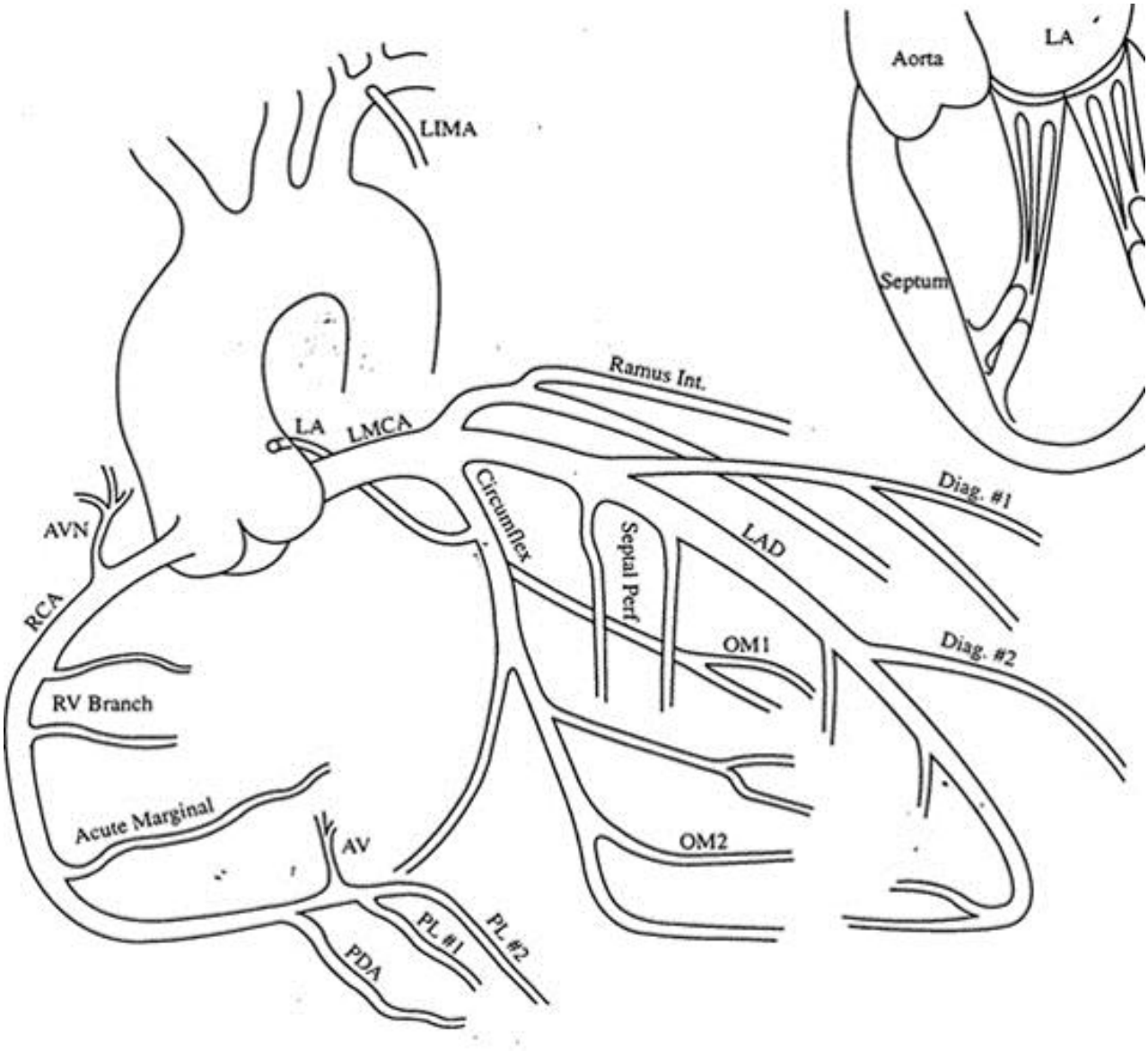
- ينشأ الإكليلي الأيمن من فوهته في جيب فالسالفا الإكليلي الأيمن، و يعبر عميقاً في الثلم البطيني الأذيني متجهاً نحو الجدار السفلي للقلب.

- يعطي الإكليلي الأيمن أيضاً فروعاً هامشية وفرع conus، و يغذي العقدة الأذينية البطينية AV Node، مع أن هذه الأخيرة من الممكن أن تتغذى من المنعكس الأيسر.

- يتشعب عادة الشريان الأيمن إلى الشريان الخلفي النازل PDA و إلى الشريان البطيني الخلفي PLV والذي يغذي الجدار السفلي للبطين الأيسر والثلث السفلي للحجاب بين البطينين.

النظري

يعرف الشريان الإكليلي المسيطر بأنه الشريان اللذي يعطي الفرع النازل الخلفي.يكون الشريان الإكليلي الأيمن مسيطراً في٨٥% من الحالات، والشريان المنعكس يكون مسيطراً في ٨% من الحالات.في ٧% من الحالات تكون السيطرة مشتركة بينهما.(٤٧).



الشكل ١ يبين تشريح الشرايين الإكليلية

٢_ التصلب العصيدي Atherosclerosis:

الأول

٢-١-مقدمة:

التصلب العصيدي هو مرض يصيب الشرايين الكبيرة والمتوسطة كالشرايين الإكليلية والدماغية والمحيطية، وهو عملية يحدث فيها بناء للُويحة الشحمية الليفية(Fibrofatty plaque) داخل جدار الشرايين والتي تنتج عن تراكم الخلايا الرغوية (الناتجة عن كريات الدم البيضاء)وتكاثر الخلايا العضلية الملساء والبطانة فتزداد سماكته تبعاً لذلك. تتكون هذه اللويحة من الكولسترول ،مواد شحمية،منتجات خلايا،كلس وفيبرين.

يطلق على تراكم كريات الدم البيضاء مصطلح الخيوط الشحمية. يحتوي هذا الركام على كريات دم بيضاء فعالة وحية وبقايا خلايا ميتة تحتوي على كولسترول وثلاثيات الغليسريد،إضافة إلى الكالسيوم ومواد أخرى مبلورة توضع عادة في اللويحة الأقدم.

وبالتالي يصيب التصلب العصيدي الشرايين نتيجة استجابة التهابية مزمنة للكريات البيضاء في جدر الشرايين.

يُحرض ذلك بارتفاع تركيز LDL(low-density lipoproteins) بروتينات البلازما الشحمية منخفضة الوزن الجزيئي الحاملة للكولسترول وثلاثيات الغليسريد مع عدم وجود إزالة كافية للكولسترول والمواد الشحمية من البالعات عن طريق HDL(High-density lipoproteins) البروتينات الشحمية عالية الوزن الجزيئي.

يحدث نتيجة ذلك مايسمى قساوة الشرايين بسبب تشكل لويحات عصيدية عديدة ضمنها.

تقسم اللويحة إلى ثلاثة مناطق أساسية:

١) العصيدة: وهي تراكم عقدي لمادة صفراء رقيقة ناعمة تتوضع بمركز اللويحات الكبيرة، تتكون من البالعات القريبة من لمعة الشريان.
٢) تحت العصيدة توجد مناطق من بلورات الكولسترول.
٣) آفات متكلسة أكثر تطوراً وقدماً تتوضع في القاعدة الخارجية.

إن التصلب العصيدي مرض مزمن يبقى غير عرضي لعدة عقود.تقسم آفات (أو لويحات) التصلب العصيدي إلى مجموعتين: مستقرة وغير مستقرة. تميل اللآفات المستقرة إلى كونها غير عرضية سريرياً، غنية بخلايا العضلة الملساء و القالب خارج الخلوي، بينما تكون الآفات غير المستقرة غنية بالبالعات والخلايا الرغوية وفقيرة بالقالب خارج الخلوي (الذي يفصل الآفة عن لمعة الشريان) ويسمى أيضاً القلنسوة الليفية التي تكون هنا ضعيفة وعرضة للتمزق.

إن تمزقات القلنسوة الليفية تعرض المواد المولدة للخثار(كالكولاجين) للدوران فتحرض تشكل الخثرة في لمعة الشريان وتؤدي بذلك لانسداد الشريان، أو بأغلب الأحيان تنفصل عن اللويحة وتدور مع الدم لتسد في النهاية فروعاً أصغر مسببة انصماماً خثرياً (هذا ما يفسر ارتفاع التراكيز المصلية للخمائر القلبية في NSTEMI).

قد تتطور آفات التصلب العصيدي بشكل مزمن لتكبر وتسبب انسداداً كاملاً للمعة الشريان.

النظري

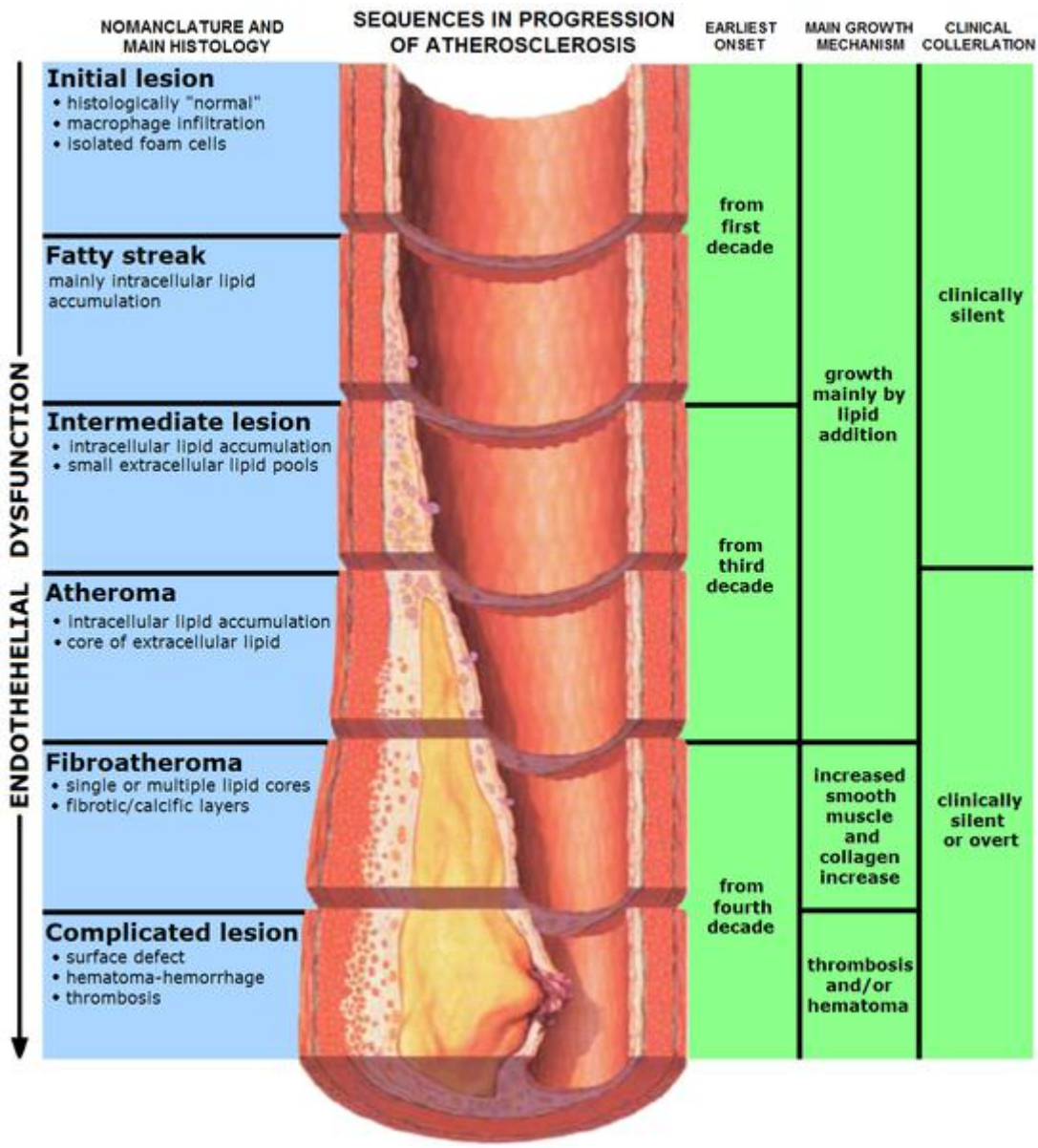
غالباً ماتكون الآفات المتطورة بشكل مزمن غير عرضية حتى تؤدي إلى تضيق شديد(أكثر من٨٠%) بحيث يصبح الجريان الدموي غير كافي لاحتياجات النسيج القلبي،مما ينتج عنه إقفاراً.

من الشائع أن تتمزق اللويحة اللينة فجأة مسببة تشكل خثرة تؤدي إلى توقف الجريان الدموي بسرعة أو تجعله بطيئاً، مما ينتج عنه تموت النسج القلبية المرواة بالشريان المصاب فيحدث مايسمى احتشاء.

تحدث نفس العملية في الشرايين المروية للدماغ مؤدية إلى الحادث الوعائي الدماغي الإقفاري.

من الأمثلة الأخرى على المراحل المتطورة من التصلب العصيدي العرج المتقطع الناتج عن تروية غير كافية للطرفين السفليين.

يصيب التصلب العصيدي كامل الشجرة الوعائية،لكنه أكثر مايصيب الأوعية عالية الضغط كالإكليلية والكلوية والدماغية والفخذية والسباتية.(٤٨).



الشكل ٢ يبين آلية تشكل التصلب العصيدي

٢-٢-أعراض وعلامات:

يبقى التصلب العصيدي غير عرضي لمدة طويلة نتيجة إعادة نمذجة Remodeling للشرايين في أماكن اللويحات حيث يحدث توسع فيها أو زيادة الجريان المعاوض في شرايين أخرى غير مصابة، وبذلك لا يتأثر الجريان الدموي. حتى أن تمزقات اللويحة لا تسبب أعراضاً إلا بعد حصول تضيق شديد أو انسداد بالشريان نتيجة خثرة مما يؤدي إلى تأثر الجريان الدموي للأعضاء المختلفة فتتحرض الأعراض.

تختلف الأعراض اعتماداً على الشريان أو العضو المصاب،وغالبية المرضى لا تدرك أنها تعاني من التصلب العصيدي إلا بعد أن تصاب بأمراض قلبية وعائية كالنشبة الدماغية والنوبة القلبية.

النظري

يبدأ التصلب العصيدي عادة بمرحلة الطفولة كطبقة رقيقة من الخيوط البيضاء المصفرة تتوضع في الطبقات الداخلية لجدر الشرايين، وتكون هذه المرحلة تحت سريرية.

سريرياً ،يتطور المرض ليصبح عرضياً بعمر الأربعينات عند الرجال وبعمر الخمسينات أو الستينات عند النساء.

يصيب مرض الشرايين الإكليلية الرجال أكثر من النساء، بينما تحدث النشبات الدماغية عند الجنسين بالتساوي.

_إصابة الشرايين الإكليلية:

يسبب التضيق المهم في الشرايين الإكليلية (المسؤولة عن تروية القلب بالدم المؤكسج) أعراضاً كالألم الصدري الخناقي والزلة التنفسية وسرعة التنفس ، تعرق ،غثيان، دوخة ،خفة الرأس، والخفقان.

اضطراب نظم القلب واللذي يسمى اللانظمية القلبية (حيث تكون سرعة القلب بطيئة أو سريعة أو غير منتظمة) هي نتيجة أخرى للإقفار القلبي.

_إصابة الشرايين الدماغية:

تؤمن الشرايين السباتية التروية الدموية للدماغ، ويسبب التضيق المهم فيها أعراضاً كالشعور بالضعف العضلي ، نقص القدرة على التفكير، صعوبة في الكلام، دوخة، صعوبة في المشي، خلل في التوازن،ضعف في الرؤيا، خدر في الوجه والأطراف، صداع، تدني في الوعي. تحدث النشبة الدماغية الإقفارية بسبب تضيق مهم في الشرايين التي تروي الدماغ أو انسداد فيها فيحدث نقص في التروية الدموية مما يؤدي إلى تموت الخلايا في النسيج العصبي المصاب.

_إصابة الشرايين المحيطية:

تتعرض أيضاً الشرايين المحيطية التي تروي الذراعين والساقين والحوض إلى التضيق بسبب تمزق اللويحة والخثار مما يسبب أعراضاً كالخدر والألم في الطرف المصاب.

_إصابة الشرايين الكلوية:

يؤدي تراكم اللويحات العصيدية في الشرايين الكلوية إلى نقص التروية الدموية في الكليتين وبالتالي حدوث ارتفاع توتر شرياني ثانوي أوقصور كلوي مزمن، يتراجعان بعد تحسين التروية غالباً.

وفقاً لبيانات الولايات المتحدة لعام ٢٠٠٤، يكون العرض الأول للأمراض القلبية الوعائية العصيدية (عند ٦٦% من الرجال و٤٧% من النساء) النوبة القلبية والموت القلبي المفاجئ (الموت خلال الساعة الأولى من بدء الأعراض).

يكشف اختبار الجهد القلبي (الوسيلة الأشيع الغير باضعة لتشخيص تحدد الجريان الدموي الإكليلي) فقط التضيقات التي تساوي أو تتجاوز ٧٥% ،بينما يكشف اختبار الجهد بالومضان التضيقات التي تتجاوز ٥٠%.

الأول

٢-٣-الفيزيولوجيا المرضية للتصلب العصيدي:

إن عملية التصلب العصيدي غير مفهومة بشكل كامل. يبدأ التصلب العصيدي بعمليات التهابية في الخلايا البطانية لجدار الوعاء مترافقة مع احتباس لجزيئات الليبوبروتين منخفض الكثافة LDL.

من الممكن أن يكون ذلك الاحتباس سبباً للعملية الالتهابية أو نتيجة لها أو كلا الحالتين. تختلف الليبوبروتينات الدائرة في الدم بأحجامها.

تقترح بعض البيانات كون جزيئات LDL الصغيرة الكثافة هي الأكثر قابلية للعبور بين الخلايا البطانية، لتذهب وراء الخلايا أحادية الطبقة من البطانة.

تكون جزيئات LDL ومحتوياتها عرضة للأكسدة بالجذور الحرة، ويزداد ذلك عندما تتوضع بجدار الوعاء أكثر من وجودها بالدوران.

تملك جزيئات LDL نصف عمر يقارب اليومين، وإن محتوياتها من الكولسترول و الفوسفوليبيدات وإسترات الكولسترول وثلاثيات الغليسريد وغيرها تتغير مع الوقت.

حالما تصبح جزيئات LDL داخل جدار الشريان، تستجيب الخلايا البطانية بجذب كريات الدم البيضاء وحيدة الخلية فتغادر بدورها الدوران و تخترق جدر الشريان لتستحيل إلى بالعات تقوم بدورها بابتلاع جزيئات LDL المؤكسدة، مما يحرض شلالاً من الارتكاسات المناعية التي تؤدي إلى تشكل عصيدة مالم تقم جزيئات HDL بإزالة الشحوم من البالعات.

عندما تبتلع كريات الدم البيضاء المختصة بجهاز المناعة (البالعات واللمفاويات التائية) جزيئات LDL المؤكسدة، تستحيل إلى خلايا تسمى الخلايا الرغوية (foam cells).

إن لم تقدر الخلايا الرغوية أن تعالج LDL المؤكسد وتحشد جزيئات HDL لتزيل الشحوم، فإنها تنمو وتتمزق بالنهاية ،تاركة ورائها بقايا غشاء خلوي، مواد مؤكسدة، وشحوم بجدار الشريان. يؤدي ذلك لجذب أكثر لكريات الدم البيضاء، مما ينتج عنه تقدم أكبر للعملية الالتهابية في الشريان.

يحرض وجود اللويحة الخلايا العضلية للوعاء الدموي على التمدد لمعاوضة الحيز الزائد بسببها، كما يتثخن الخط البطاني فتزداد المسافة بين اللويحة واللمعة مما يسبب قساوة الجدار فيصبح أقل مطاوعة للتمدد مع ضربات القلب.

يعتقد بعض الباحثون أن التصلب العصيدي قد يكون نتيجة إنتان للخلايا العضلية الملساء الخاصة بالأوعية.

فعلى سبيل المثال يترافق الإنتان بالفيروس المضخم للخلايا CMV بالأمراض القلبية الوعائية.(٤٨).

٢-٤-عوامل الخطر للإصابة بالتصلب العصيدي:

عرف العديد من عوامل الخطر للإصابة بالتصلب العصيدي. يمكن تقسيم هذه العوامل إلى:

خلقية أومكتسبة، قابلة أو غير قابلة للتعديل، تقليدية أو غير تقليدية.

إن اجتماع التدخين مع ارتفاع شحوم الدم والتوتر الشرياني يزيد من خطر حدوث التصلب العصيدي سبعة أضعاف.

عوامل الخطر القابلة للتعديل:

١_ الداء السكري ،أو اضطراب تحمل السكر impaired glucose tolerance (IGT).

٢_اضطراب ليبوبروتينات الدم: يحدث فيه مايلي:

-ارتفاع التركيز المصلي لجزيئات LDL و VLDL.

-انخفاض التركيز المصلي لجزيئات HDL.

-ارتفاع نسبةLDL/HDL أكثر من ٣/١.

٣_التدخين: يزيد خطر الإصابة ٢٠٠% بعد عدة سنوات من تدخين باكيت يومياً.

٤_ارتفاع التركيز المصلي للبروتين الارتكاسي C (CRP).

٥_ عوز اليود وقصور الدرق، الذي يسبب ارتفاع الكولسترول المصلي.

٦_ عوز فيتامين B٦.

عوامل الخطر غير القابلة للتعديل:

١_التقدم بالعمر.

٢_الذكور.

٣_وجود مضاعفات التصلب العصيدي (كالمرض القلبي الإكليلي) عند الأقارب.

٤_اضطرابات وراثية، كارتفاع كولسترول الدم العائلي.

هناك عوامل أخرى أقل أهمية ،أو غير مثبت دورها في زيادة خطر التصلب العصيدي منها:

_البدانة، وخصوصاً البدانة المركزية (وتسمى أيضاً البدانة البطنية).

_فرط تخثر الدم.

_عوز الإستروجين في سن الضهي.

_تناول مفرط للدهون المشبعة.

_تناول مفرط للكاربوهيدرات.

_ارتفاع التركيز المصلي لثلاثيات الغليسريد.

_ارتفاع التركيز المصلي للهوموسيستين.

_ارتفاع التركيز المصلي لحمض البول.

الأول
_ارتفاع التركيز المصلي لمولد الليفين.
_ارتفاع التركيز المصلي لليبوبروتين a.
_ارتفاع التركيز المصلي للإنسولين.
_التهاب جهازي مزمن، حيث يرتفع فيه تركيز الكريات البيض وCRP.
_قصر فترات النوم.
_الإنتان بـChlamydia pneumoniae.(٤٩).

٢-٥-الآلية المرضية للتصلب العصيدي:

يحدث تشكل العصيدة عن طريق عملية تتطور من خلالها لويحات عصيدية، حيث تحدث إعادة صياغة لبنية الشرايين مؤدية لتراكم مواد دهنية تحت البطانة تسمى لويحات.وهي عملية بطيئة، تتطور خلال سنوات عديدة عبر سلسلة معقدة من الأحداث الخلوية ضمن جدار الشريان، واستجابة للعديد من العوامل الوعائية التي تدور في الدم. تذكر نظرية حديثة أن كريات الدم البيضاء كوحيدات النوى والكريات المحبة للأساس تبدأ بمهاجمة بطانة الشريان في العضلة القلبية. يتلو ذلك التهاب يؤدي لتشكل لويحات عصيدية في الغلالة الباطنة (Tunica intima) للشريان(وهي منطقة في جدار الشريان تتوضع بين البطانة والغلالة الوسطى Tunica media).

يتكون ركام هذه الآفات من الدهون الزائدة والكولاجين والإيلاستين. في بداية نمو اللويحات، تحدث فقط ثخانة في الجدار دون أي تضيق، حيث يكون التضيق حدثاً متأخراً، وغالباً مايكون نتيجة تمزق متكرر للويحة والارتكاسات التي تحصل عند شفاءها، وليس فقط بسبب عملية التصلب العصيدي ذاتها.(٤٨).

خلوياً:

يحصل في المرحلة الباكرة من التصلب العصيدي التصاق وحيدات النوى الدائرة في الدم ببطانة السرير الوعائي، ثم هجرتها إلى الحيز تحت البطاني ثم تفعيلها لتصبح بالعات كبيرة. إن المحرّض الأساسي لهذه العملية هي جزيئات الليبوبروتين المؤكسد الموجودة ضمن الجدار تحت الخلايا البطانية، كما يلعب التركيز العالي لسكر الدم أو المساوي للحد الأعلى الطبيعي دوراً كبيراً بذلك.

تغزو جزيئات الليبوبروتين منخفض الوزن الجزيئي الموجودة في البلازما بطانة الشريان وتصبح مؤكسدة، مشكلة بذلك خطر الإصابة بأمراض قلبية وعائية، وينظم أكسدتها مجموعة معقدة من التفاعلات الكيميائية بواسطة إنزيمات وجذور حرة في البطانة.

تسبب الأذية البدئية للبطانة ارتكاساً التهابياً، فتدخل وحيدات النوى لجدار الشريان وتلتصق الصفيحات مكان الإصابة، ثم تتمايز وحيدات النوى لتصبح بالعات كبيرة تقوم بابتلاع LDL المؤكسد وتتحول ببطئ إلى خلايا تسمى رغوية بسبب المظهر الناتج عن الحويصلات

النظري
السيتوبلازمية الداخلية المتعددة والمحتوى الدهني العالي. تبدو الآفة تحت المجهر كخيوط شحمية. تموت بالنهاية الخلايا الرغوية وتتفاقم العملية الالتهابية.

يحدث أيضاً تكاثر للألياف العضلية الملساء وهجرتها من الغلالة الوسطى إلى الباطنة استجابة للسيتوكينات المفرزة من الخلايا البطانية المتأذية مما يؤدي لتشكيل قلنسوة ليفية تغطي الخيوط الشحمية.

تمنع البطانة السليمة التكاثر السابق عن طريق إطلاق أوكسيد النتريك.

التكلس والدهون:

يتشكل التكلس وسط الخلايا العضلية الملساء في الطبقة العضلية، خاصة الموجودة قرب العصائد وعلى سطح اللويحات العصيدية. إن موت الخلايا مع مرور الزمن يؤدي لترسبات كلسية خارج خلوية بين الجدار العضلي و القسم الخارجي من اللويحات العصيدية، وعند تداخل اللويحات مع الترسبات الكلسية فإنها تتراكم وتتبلور.

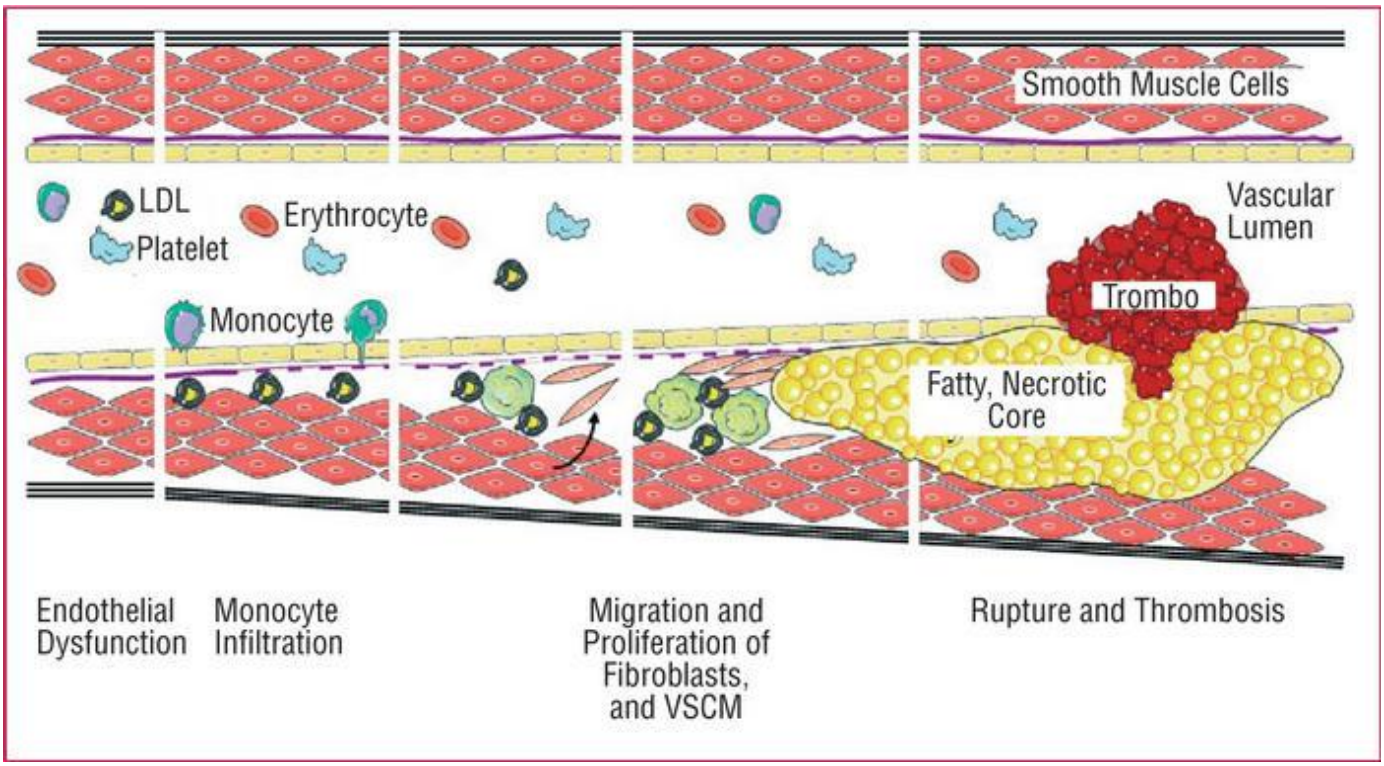
يتم توصيل الكولسترول إلى جدار الوعاء عن طريق جزيئات الليبوبروتين منخفض الوزن الجزيئي، ويؤدي إطلاق الكولسترول منها وأكسدته إلى جذب وتحريض البالعات وبالتالي العملية الالتهابية. وتزداد هذه العملية سوءاً بحال وجود جزيئات HDL غير كافية (التي تقوم بإزالة الكولسترول من النسج وإعادته للكبد).

تحرض الخلايا الرغوية والصفيحات خلايا العضلة الملساء على الهجرة والتكاثر ، والتي بدورها تبتلع الدهون، فتتحول إلى خلايا رغوية ويحل مكانها الكولاجين. تتشكل قلنسوة ليفية حامية بين الترسبات الشحمية (اللب الشحمي) وبطانة الشريان.

تنتج هذه الترسبات الشحمية المغطاة (والتي تسمى العصائد) إنزيمات تجعل الشريان يكبر مع مرور الوقت.

لايحصل تضيق في لمعة الشريان مادام يكبر بشكل كاف ليعاوض السماكة الزائدة في جداره بسبب العصيدة.

عندما تكون زيادة حجم الشريان بشكل أكبر من أن تتناسب مع سماكة العصيدة، تتشكل أم دم.



الشكل ٣ يبين آلية حدوث التصلب العصيدي وتشكل الخثرة

يمكن أن نميز صنفين من اللويحات:

١_ اللويحة الشحمية الليفية: تتميز بتراكم الخلايا المحملة بالشحوم تحت بطانة الشرايين، عادة دون أن تسبب تضيق اللمعة نتيجة التمدد المعاوض من قبل الطبقة العضلية المحيطة لجدار الشريان. تتوضع تحت البطانة قبعة ليفية تغطي اللب العصيدي للويحة. يتكون هذا اللب من الخلايا المحملة بالدهون (كالبالعات الكبيرة وخلايا العضلة الملساء) ومحتوى عالٍ من إسترات الكولسترول والكولسترول، فيبرين، بروتيوغليكان، كولاجين، إلاستين، حطام خلوي. يحتوي اللب المركزي للويحات بالمراحل المتقدمة عادة على ترسبات الكولسترول خارج الخلوي (المطلق من الخلايا الميتة) مما يؤدي لتشكل مناطق من بلورات الكولسترول مع وجود تشققات فارغة تشبه الإبر. تتوضع بمحيط العصيدة خلايا رغوية فتية وشعيرات. عادة ما يسبب هذا النوع من اللويحات معظم الضرر على المرضى حين يتمزق.

٢_ اللويحة الليفية: تتوضع أيضاً تحت البطانة ضمن جدار الشريان، مؤدية إلى سماكته وتمدده، وأحياناً إلى تضيق موضع بقعي للمعة، مع بعض ضمور في الطبقة العضلية. يحتوي هذا النوع من اللويحات على خيوط الكولاجين (المحبة للحمض) ، ترسبات كلسية (محبة للهيماتوكسيلين) ، والقليل جداً من الخلايا المحملة بالدهون.

يشكل القسم العضلي من جدار الشريان أمهات دم صغيرة تكفي لاحتواء العصيدة الموجودة. عادة مايبقى الجزء العضلي قوياً، حتى بعد إعادة هيكلته لمعاوضة اللويحات العصيدية.لكن العصائد

ضمن جدار الشريان ناعمة وهشة وقليلة المرونة. كما تؤدي الترسبات الكلسية الموجودة بين القسم الخارجي للعصيدة والجدار العضلي عندما تتطور إلى قلة مرونة الشريان وقساوته.

تصبح الترسبات الكلسية المتطورة قابلة للكشف عن طريق التصوير بالطبقي المحوري للشرايين الإكليلية وتعطي دليلاً واضحاً على الإصابة بالمرض.

٢-٦-التضيق وتمزق العصيدة:

على الرغم من كون سير المرض بطيئاً على مدى عقود، فإنه يبقى غير عرضي حتى تتقرح العصيدة، مما يؤدي لتخثر سريع للدم مكان التقرح، و يحرض ذلك سلسلة أحداث تزيد من حجم الخثرة مما قد يسبب انسداداً سريعاً بالجريان الدموي. يؤدي الانسداد الكامل إلى إقفار في العضلة القلبية وتأذي فيها. تسمى هذه العملية احتشاء العضلة القلبية (أو النوبة القلبية).

في حال كانت النوبة القلبية غير مميتة، يحدث تعضي ليفي للخثرة ضمن اللمعة، مغطية التمزق، لكنها تؤدي إلى تضيق أو انسداد فيها، أو أن يحدث عادة مع مرور الزمن وبعد تمزقات متكررة تضيق مستمر بلمعة الشريان أو انسداد فيها.

تكون التضيقات بطيئة التطور، في حين يحدث تقرح اللويحة بشكل مفاجئ، خاصة في العصائد غير المستقرة، والتي تملك قلنسوة ليفية رقيقة وضعيفة ولب شحمي كبير.

إن التمزقات المتكررة للويحة، والتي لا تؤدي لانسداد كامل باللمعة، بالمشاركة مع الخثرة التي تغطي التمزق والارتكاس الشافي اللذي يثبتها هي العملية التي تنتج أغلب التضيقات مع مرور الوقت.

تميل المناطق المتضيقة لأن تصبح أكثر ثباتاً رغم سرعات الجريان العالية فيها. غالباً مايكون انسداد الشريان الكامل بعد تمزق اللويحة نتيجة تضيق بنسبة ٢٠% وسطياً فيها، حيث أثبتت الدراسات أن ١٤% فقط من النوبات القلبية التي تحدث بسبب انسداد الشريان ناتج عن لويحات مضيقة بنسبة ٧٥% أو أكثر.

عند تمزق القلنسوة الليفية والتي تفصل العصيدة الناعمة عن الجريان الدموي ، يتم كشف قطع من النسج وإطلاقها. إن هذه القطع محرضة للتخثر بشكل كبير بسبب احتوائها على الكولاجين والعامل النسيجي واللذان يفعلان الصفيحات و جهاز التخثر. وتتشكل نتيجة ذلك خثرة تغطي العصيدة وتسد الجريان الدموي بسرعة.يحدث بعدها نقص شديد بالأوكسجين والأغذية في النسج المرواة. في حال كان النسيج هو العضلة القلبية يحدث احتشاء عضلة قلبية.

٢-٧-النمو السريع للويحة:

تتوزع لويحات التصلب العصيدي في البطانة الشريانية بشكل غير متجانس، حيث يشبه تطور التبدلات التصلبية العصيدية البؤرية والمتعددة تطور اللويحات النشوانية في الدماغ.

تقترح إحدى النظريات أن آلية الإصلاح المعيب تلعب دوراً هاماً في التطور البؤري للتصلب العصيدي، حيث أن تطور اللويحة ماهو إلا نتيجة إصلاح للبطانة المتأذية. وبسبب تسرب الشحوم

الأول
إلى ماتحت البطانة، ينتهي إصلاح البطانة الموضعة بإعادة نمذجة Remodeling بديلة، مما يجعل هذه البطانة أكثر هشاشة وعرضة للتخرب ولسوء الإصلاح. لذلك يكون تراكم سوء الإصلاح للبطانة موضعاً ومتسارعاً ذاتياً. وتكون بذلك العصيدة الأقدم هي الأكبر والأكثر خطورة لتسبب انسداد الشريان.

٢-٨-*التشخيص:*

يعد تخطيط القلب الكهربائي واختبار الجهد وتصوير الأوعية من الاختبارات الهامة لتشخيص تضيقات الشرايين. لكن هذه الطرق تركز على كشف التضيقات في اللمعة لا على مرض التصلب العصيدي الكامن ورائها.

تحصل أغلب الحوادث القلبية الشديدة بمواضع من الشريان تحوي على لويحة كبيرة مع وجود تضيق خفيف باللمعة أو عدم وجود تضيق فيها، حيث أن تمزق اللويحة يؤدي إلى انغلاق لمعة الشريان خلال ثواني إلى دقائق، وبالتالي إلى الاحتشاء وأحياناً الموت المفاجيء.

تم تطوير طرق تشخيصية أخرى تشريحية للكشف المبكر عن مرض التصلب العصيدي منها:

حساب كمية الكلس في الشرايين الإكليلية عن طريق الطبقي المحوري متعدد الشرائح (MSCT).

فحص بطانة وجدار الشريان بالأمواج فوق الصوتية بالطريق داخل الأوعية (IVUS).

وهناك طرق قياس فيزيولوجية تتضمن :

إجراء تحليل لأنواع الليبوبروتين، البروتين الارتكاسي C عالي الحساسية، والهوموسيستين.

تسمح كلا الطريقين التشريحية والفيزيولوجية بالكشف المبكر للمرض قبل تطور الأعراض، وتقييم مرحلة المرض .

تتميز الطرق الفيزيولوجية بقلة التكلفة والأمان، لكنها تفتقر لتحديد الحالة الراهنة لتطور المرض.

تم في السنوات الأخيرة تطوير تقنيات التصوير النووية مثل PET,SPECT والقادرة على تحديد شدة اللويحات العصيدية.

٢-٩-*الوقاية من التصلب العصيدي:*

تتطلب الوقاية من مرض التصلب العصيدي تعديل عوامل الخطر كالإقلاع عن التدخين واتباع حمية غذائية صحية وممارسة الرياضة بشكل منتظم والتي تحسن من الدوران ومن وظيفة الأوعية. كما أن التمارين تخفف الوزن الزائد وتخفض التوتر الشرياني وتركيز الكولسترول في المصل، حيث يتم تعديل نمط الحياة بالإضافة للعلاج الدوائي.

٣ تعاريف:

٣-١-المتلازمة الإكليلية الحادة Acute coronary syndrome:

تتظاهر المتلازمة الإكليلية الحادة بواحدة من المظاهر الثلاثة التالية:

١) خناق الصدر غير المستقر Unstable angina:

هو خناق صدر(أو معادل له) مع واحد مما يلي:

١_يحدث على الراحة (أو مع جهد خفيف جداً) ويدوم أكثر من ٢٠ دقيقة في حال عدم تناول مسكنات أو نترات.

٢_يكون على شكل ألم صريح وشديد.

٣_زيادة في شدته أو مدته أو تواتره عن السابق.

٢) NSTEMI احتشاء العضلة القلبية بدون تزحل القطعة ST للأعلى:

عندما يترافق خناق الصدر غير المستقر مع ارتفاع الخمائر القلبية، يتم تشخيص الحالة بأنها احتشاء عضلة قلبية بدون ارتفاع القطعةST، (طبعا في حال عدم وجود ارتفاع ST بتخطيط القلب الكهربائي)

٣) STEMI احتشاء العضلة القلبية مع تزحل القطعة ST للأعلى:

عندما يترافق خناق الصدر غير المستقر مع ارتفاع الخمائر القلبية وارتفاع القطعة ST بالتخطيط ، تشخص الحالة على أنها STEMI.(٥٠).

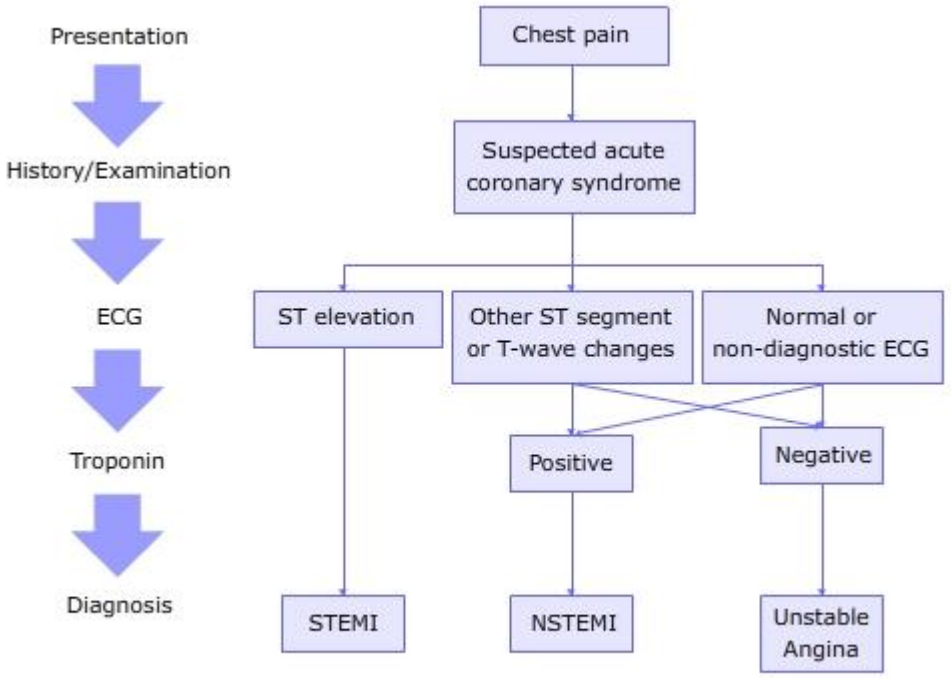


Fig 1: The classification of acute coronary syndromes

الشكل ٤ يبين تصنيف المتلازمة الإكليلية الحادة

٣_٢_احتشاء العضلة القلبية الحاد Acute Myocardial infarction :

يعرف احتشاء العضلة القلبية من الناحية التشريحية المرضية بأنه موت خلايا في العضلة القلبية نتيجة إقفار مطول فيها، حيث يبدأ بعد حوالي ٢٠ دقيقة من بدء الإقفار. ويستغرق تنخر العضلة القلبية عدة ساعات قبل أن يكتشف عيانياً أو مجهرياً بفحص الجثة.

يتطلب التنخر الكامل لخلايا العضلة القلبية من ساعتين إلى أربع ساعات أو أكثر، ويعتمد ذلك على وجود دوران جانبي للمنطقة المتعرضة للإقفار، كون انسداد الشريان الإكليلي متقطع أو مستمر، حساسية الخلايا للإقفار،الظروف المرضية السابقة للاحتشاء، وأخيراً حاجة المريض من الأوكسجين والغذاء.(٥٠).

٤ معايير:

٤-١-معايير تشخيص احتشاء العضلة القلبية الحاد مع تزحل القطعةST للأعلى STEMI :

إن احتشاء العضلة القلبية مع تزحل القطعة ST للأعلى هو متلازمة سريرية تشمل أعراض نقص التروية القلبية مترافقة مع ارتفاع مستمر للقطعة ST بتخطيط القلب الكهربائي ، ومع ارتفاع لاحق بتركيز الخمائر القلبية ، والتي تدل على تنخر في العضلة القلبية.

يعرف تزحل القطعة ST للأعلى المشخص بغياب حصار الغصن الأيسر LBBB و ضخامة البطين الأيسر LVH حسب الجمعية الأمريكية لأمراض القلب بأنه تزحل جديد للأعلى بالقطعة ST بمستوى النقطة J في مسريين متوافقين على الأقل بحيث يكون التزحل أكبر من ٢ ملم عند الرجال وأكبر من ١.٥ ملم عند النساء في المسريين V٢_V٣ ، و/أو أكبر من ١ ملم في باقي المساري الصدرية أو الطرفية.

يترافق التزحل مع موجة Q عند بعض المرضى.

يعتبر حصار الغصن الأيسرLBBB الجديد (أو من المفترض أنه جديد) مكافئاً لSTEMI ،لكن في أغلب حالات LBBB عند مراجعتها لا يمكن معرفة فيما إذا كان الحصار قديماً ،بسبب عدم توافر تخطيط قلب قديم.

هناك معايير خاصة لتشخيص STEMI بوجود LBBB.

وجود علامات تخطيطية أخرى غير حصار الغصن الأيسر(كتنظم ناظم الخطا، ضخامة البطين الأيسر، متلازمة بروغادا) يمكن أن يخفي علامات احتشاء عضلة قلبية.

قد يشير وجود تزحل القطعة ST للأسفل أكبر أو يساوي ٢ملم في المساري V١,V٢,V٣, V٤ إلى وجود احتشاء عضلة قلبية خلفي عابر للجدار، في هذه الحالة يجب إجراء تخطيط للقلب مع المساري V٧,V٨,V٩ للتشخيص.

كما أن احتشاء العضلة القلبية السفلي يمكن أن يترافق مع الاحتشاء الأيمن، لذلك يجب في حال وجود الأول إجراء تخطيط للقلب مع المساري RV٣,RV٤ للتشخيص.

ممكن أن يشاهد في المراحل الباكرة جداً من STEMI تأنف الموجة T يعرف بتبدل الموجة T فوق الحاد، وذلك قبل تزحل ST للأعلى.

النظري

يمكن الاستعانة بإيكو القلب عبر جدار الصدر للمساعدة على التشخيص،حيث تشاهد اضطرابات بحركة بعض الجدر القلبية.

٤_٢_ معايير تشخيص احتشاء العضلة القلبية الحاد مع تزحل القطعةST للأعلى STEMI المترافق مع وجود LBBB :

يترافق احتشاء العضلة القلبية الحاد بنسبة ٧% مع حصار الغصن الأيسر. وإن تشخيص الاحتشاء بحال وجود الحصار الأيسر أكثر تعقيداً من تشخيصه مع وجود الحصار الأيمن.

يعود سبب ذلك أن حصار الغصن الأيسر يعدل كلا المرحلتين الباكرة والمتأخرة من إزالة الاستقطاب البطيني، مما ينتج عنه تبدلات ثانوية في الموجة T والقطعة ST.

توجد ثلاثة معايير تعرف بمعايير Sgarbossa ، لكل منها قيمة مستقلة لتشخيص احتشاء العضلة القلبية مع LBBB:

١) تزحل القطعة ST للأعلى بمقدار ١ ملم أو أكثر والذي هو بنفس اتجاه المركب QRS في أي مسرى_يعطى ٥ نقاط.

٢) تزحل القطعة ST للأسفل بمقدار ١ ملم أو أكثر في واحد من المساري V١,V٢,V٣ _يعطى ٣ نقاط.

٣) تزحل القطعة ST للأعلى بمقدار ٥ ملم أو أكثر ،والذي هو بعكس اتجاه المركب QRS (أي مركب QS أو RS)_يعطى نقطتين.

في حال كان مجموع النقاط ٣ أو أكثر ،فإن نوعية تشخيص الاحتشاء تصل إلى ٩٠ بالمئة.

٤_٣_معايير تشخيص احتشاء العضلة القلبية الحاد المترافق مع وجود نظم ناظم خطا بطيني:

إن وجود نظم ناظم خطا بطيني ،واللذي يترافق عادة مع نمط حصار غصن أيسر،يسبب أيضاً مشكلة في تشخيص الاحتشاء الحاد.

إن المعيار الأدق والأكثر نوعية لتشخيص الاحتشاء الحاد في هذه الحالة هو تزحل القطعة ST نحو الأعلى بمقدار ٥ ملم أو أكثر في المساري التي يكون فيها مركب QRS سلبي.

هناك معياران لهما نوعية مقبولة للتشخيص هما:

_تزحل القطعة ST للأعلى بمقدار ١ ملم أو أكثر في المساري التي يكون فيها هذا التزحل متوافق مع استقطاب المركبQRS .

_تزحل القطعة ST للأسفل بمقدار ١ ملم أو أكثر في المساري V١,V٢,V٣.

٥ تصانيف:

٥_١_التصنيف العالمي لاحتشاء العضلة القلبية :

١) احتشاء العضلة القلبية العفوي (type ١):
ينتج هذا النمط من الاحتشاء عن تمزق لويحة عصيدية أو تقرحها أو تسلخها، فتتشكل خثرة داخل لمعة واحد أو أكثر من الشرايين الإكليلية ، مما يؤدي إلى نقص تدفق الدم للعضلة القلبية أو صمات صفيحية قاصية وبالتالي تنخر خلايا العضلة القلبية.
غالباً ما يحدث ذلك عند مرضى مصابين بداء الشرايين الإكليلية ، لكن يمكن أن يحدث عند مرضى غير مصابين به، وخصوصاً النساء.

٢) احتشاء العضلة القلبية بسبب عدم التوازن الإقفاري (type ٢):
تحدث في هذا النمط أذية للعضلة القلبية مع تنخر فيها بسبب كون الأوكسجين الواصل للعضلة القلبية أقل من حاجتها له.
قد ينتج ذلك عن التأثيرات السامة والمباشرة للتراكيز العالية من الكاتيكولأمينات الداخلية والخارجية المصدر عند المرضى الخاضعين للجراحات الكبرى أو ذوي الحالات الحرجة.
من الآليات المقترحة أيضاً تشنج الشرايين الإكليلية و عسر وظيفة بطانتها.

٣) الموت بسبب قلبي نتيجة احتشاء العضلة القلبية (type ٣):
إن المرضى اللذين يشكون من أعراض نقص تروية قلبية ولديهم علامات حديثة لنقص التروية أو حصار الغصن الأيسر الجديد بتخطيط القلب الكهربائي، ثم يموتون قبل إجراء معايرة للخمائر القلبية ،يشكلون معضلة في التشخيص.لكن هؤلاء الأشخاص يجب تصنيفهم على أنهم تعرضوا لاحتشاء عضلة قلبية قاتل.

٤) أ_احتشاء العضلة القلبية نتيجة التداخل الإكليلي عبر الجلد (type٤a):
يتلو هذا النوع من الاحتشاء التداخل الإكليلي عبر الجلد ويشخص بارتفاع التروبونين أكثر من ٥ أضعاف الحد الأعلى الطبيعي في حال كان التركيز القاعدي له طبيعياً، أو بارتفاع التروبونين أكثر من ٢٠% عن التركيز القاعدي في حال كان مرتفعاً لكن بشكل ثابت أو هابط قبل التداخل ،بالإضافة إلى واحد أو أكثر من المظاهر التالية:
_سريرياً: أعراض نقص تروية قلبية.
_بتخطيط القلب الكهربائي: تبدلات إقفار جديدة أو حصار غصن أيسر جديد.
_بتصوير الشرايين الإكليلية: نقص استمرارية شريان إكليلي كبير أو فرع جانبي ، أو بطئ جريان مستمر أو انعدام جريان أو انصمام فيه.
_بإيكو القلب:اضطراب جديد في حركية أحد جدر العضلة القلبية أو نقص حيويته.

٤)ب_احتشاء العضلة القلبية نتيجة خثار شبكة (type٤b):
يتطلب التشخيص هنا وجود أعراض نقص تروية قلبية مع ارتفاع في تركيز الخمائر القلبية مع خثار شبكة مثبت بتصوير الشرايين الإكليلية أو بتشريح الجثة.

٥) احتشاء العضلة القلبية نتيجة إجراء مجازات إكليلية (type٥):
يتلو هذا الاحتشاء إجراء مجازات إكليلية، ويشخص بارتفاع تركيز الخمائر القلبية أكثر من ١٠ أضعاف الحد الأعلى الطبيعي في حال كون التركيز القاعدي طبيعياً ،بالإضافة إلى واحد أو أكثر مما يلي:
_بتخطيط القلب الكهربائي: وجود موجة Q مرضية جديدة أو حصار غصن أيسر جديد.
_بتصوير الشرايين الإكليلية:انسداد جديد في أحد الشرايين الإكليلية الأصلية أو أحد المجازات.
_ بإيكو القلب:اضطراب جديد في حركية أحد جدر العضلة القلبية أو نقص حيويته.(٥٠).

Table 2. Universal Classification of Myocardial Infarction

Type 1: Spontaneous myocardial infarction
Spontaneous myocardial infarction related to atherosclerotic plaque rupture, ulceration, fissuring, erosion, or dissection with resulting intraluminal thrombus in one or more of the coronary arteries leading to decreased myocardial blood flow or distal platelet emboli with ensuing myocyte necrosis. The patient may have underlying severe CAD but on occasion non-obstructive or no CAD.
Type 2: Myocardial infarction secondary to an ischaemic imbalance
In instances of myocardial injury with necrosis where a condition other than CAD contributes to an imbalance between myocardial oxygen supply and/or demand, e.g. coronary endothelial dysfunction, coronary artery spasm, coronary embolism, tachy-/brady-arrhythmias, anaemia, respiratory failure, hypotension, and hypertension with or without LVH.
Type 3: Myocardial infarction resulting in death when biomarker values are unavailable
Cardiac death with symptoms suggestive of myocardial ischaemia and presumed new ischaemic ECG changes or new LBBB, but death occurring before blood samples could be obtained, before cardiac biomarker could rise, or in rare cases cardiac biomarkers were not collected.
Type 4a: Myocardial infarction related to percutaneous coronary intervention (PCI)
Myocardial infarction associated with PCI is arbitrarily defined by elevation of cTn values >5 x 99th percentile URL in patients with normal baseline values (≤99th percentile URL) or a rise of cTn values >20% if the baseline values are elevated and are stable or falling. In addition, either (i) symptoms suggestive of myocardial ischaemia, or (ii) new ischaemic ECG changes or new LBBB, or (iii) angiographic loss of patency of a major coronary artery or a side branch or persistent slow- or no-flow or embolization, or (iv) imaging demonstration of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality are required.
Type 4b: Myocardial infarction related to stent thrombosis
Myocardial infarction associated with stent thrombosis is detected by coronary angiography or autopsy in the setting of myocardial ischaemia and with a rise and/or fall of cardiac biomarkers values with at least one value above the 99th percentile URL.
Type 5: Myocardial infarction related to coronary artery bypass grafting (CABG)
Myocardial infarction associated with CABG is arbitrarily defined by elevation of cardiac biomarker values >10 x 99th percentile URL in patients with normal baseline cTn values (≤99th percentile URL). In addition, either (i) new pathological Q waves or new LBBB, or (ii) angiographic documented new graft or new native coronary artery occlusion, or (iii) imaging evidence of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality.

الجدول ١ يبين التصنيف العالمي لاحتشاء العضلة القلبية

٥_٢_تصنيف احتشاء العضلة القلبية حسب الشريان المتعلق بالاحتشاء(مكان توضع الاحتشاء):

١) القسم القريب من الشريان الأمامي النازل (Proximal LAD):
يكون الانسداد هنا قبل منشأ الشريان الحاجزي الأول، حيث يحدث ارتفاع القطعة STعلى المساري V١_V٦,١,aVLمع وجود حصار غصن أو حصار حزمة.
وتقدر نسبة الوفيات خلال الثلاثين يوماً التالية لبدء الاحتشاء ب١٩.٦ %.
٢) القسم المتوسط من الشريان الأمامي النازل (Mid-LAD):
يحدث الانسداد في هذه الحالة قبل منِشأ القطري الكبير لكنه بعد منشأ الحاجزي الأول، ويكون ارتفاع القطعة ST على المساري V١_V٦,١,aVL.

الأول
نسبة الوفيات خلال ٣٠ يوم من بدء الاحتشاء ب٩,٢%.
٣) القسم البعيد من الشريان الأمامي النازل ،أو الشريان القطري (Distal LAD or diagonal):
يكون الانسداد هنا إما في القسم البعيد من الشريان الأمامي النازل بعد منشأ القطري حيث يحدث ارتفاع القطعةST في المساري V١_V٤، أو في القطري نفسه فيحصل ارتفاع القطعة ST على المساري ١,aVL,V٥,V٦.
تقدر نسبة الوفيات خلال ٣٠يوم من بدء الاحتشاء ب٦,٨%.

٤) احتشاء العضلة القلبية السفلي المتوسط أو الكبير (واللذي يترافق مع احتشاء خلفي،جانبي،بطين أيمن):
يحصل الانسداد هنا في القسم القريب من الشريان الإكليلي الأيمن أو في الشريان المنعكس.
يحدث ارتفاع القطعةST في المساري السفلية (بحيث إذا كان الارتفاع في المسرى الثالث أكبر من الثاني يكون الانسداد في الشريان الأيمن) مع واحد أو أكثر من التالي:
- ارتفاعST في المساري V١,V٣R, V٤R.
-ارتفاعST في المساري V٥,V٦.
-S<R في المساريV١,V٢.
نسبة الوفيات خلال ٣٠ يوم من بدء الاحتشاء ٦.٤%.
٥) احتشاء العضلة القلبية السفلي الصغير:
يكون الانسداد في القسم البعيد من الشريان الأيمن أو في فرع للشريان المنعكس.
يكون ارتفاع القطعةST في المساري السفلية فقط.
نسبة الوفيات خلال ٣٠ يوم من بدء الاحتشاء ٤,٥%.(٥٠).

٦ اختلاطات احتشاء العضلة القلبية الحاد:

إن التأخر بإعادة التروية أو فشل حدوثها عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد قد يؤدي إلى حدوث اختلاطات من الممكن أن تودي بحياة المريض في حال عدم علاجها بشكل عاجل.
تصنف هذه الاختلاطات كالتالي:

٦_١_اختلاطات ميكانيكية Mechanical complications:

وتتضمن: تمزق الحجاب البطيني،قصور الصمام التاجي الحاد، تمزق الجدار البطيني الحر، أم الدم البطينية الكاذبة والحقيقية، قصور البطين الأيسر والصدمة القلبية، قصور البطين الأيمن.

_تمزق الحجاب البطيني Ventricular septal rupture (VSR):

أصبح يشاهد بنسبة ٠,٢% فقط من مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد بعد اكتشاف حالات الخثرة،حيث يحدث بسبب تأخر أو فشل المعالجة بإعادة التروية، ويشاهد أكثر عند المرضى المتقدمين بالعمر والنساء ومرضى ارتفاع التوتر الشرياني.

النظري
أعراضه وعلاماته: قد يكون المريض غير عرضي في المرحلة الباكرة، ثم يتطور عنده خناق صدر معاود، وذمة رئة ،هبوط ضغط، صدمة. تسمع بالفحص نفخة جديدة شاملة للانقباض على الحافة السفلية اليسرى للقص، قد تكون النفخة خفيفة الشدة أو غير مسموعة بحالة التمزق الكبير.
يشخص بشكل أساسي بإجراء إيكو قلب حيث يساعد على تحديد حجم الآفة وشدة الشنت.
العلاج الأساسي جراحي، ويحتفظ بالإغلاق عبر الجلد للمرضى عاليي الخطورة الجراحية.

_قصور الصمام التاجي الحاد Acute MR:

يعتبر القصور التاجي الحاد مؤشراً لسوء الإنذار عند مرضى الاحتشاء الحاد رغم غياب الأعراض. تتدخل آليات عدة بحدوثه منها: توسع حلقة الصمام التاجي كنتيجة لتوسع البطين الأيسر، سوء وظيفة العضلة الحليمية مع اضطراب بحركية الجدار المعرض للإقفار مكان ارتباط العضلة، تمزق جزئي أو كامل للعضلة الحليمية أو وترها. ويعد قصور التاجي الحاد الشديد بسبب تمزق عضلة حليمية اختلاطاً مهدداً للحياة.
إن هذا الاختلاط أكثر شيوعاً بحالة الاحتشاء السفلي لأن العضلة الحليمية الخلفية تتروى من شريان واحد، بينما تكون تروية العضلة الأمامية ثنائية.
أعراضه وعلاماته: وذمة رئة حادة، صدمة قلبية. تسمع بالفحص نفخة جديدة شاملة للانقباض مكان القمة مع انتشار للإبط، وإن تمزق العضلة الحليمية الخلفية ينتج نفخة تنتشر لحافة القص اليسرى فتقلد بذلك تمزق الحجاب البطيني. قد تكون النفخة ضعيفة أو غائبة بحالة الحصيل القلبي الضعيف.
يشخص القصور التاجي الحاد عن طريق إيكو القلب اللذي يحدد شدته وآلية حدوثه.
يكون العلاج بالتداخل الإكليلي عبر الجلد بحالة إقفار العضلة الحليمية، وبالجراحة بحالة التمزق.

_تمزق الجدار البطيني الحر Ventricular free wall rupture:

أصبح هذا الاختلاط يشاهد عند مرضى لاحتشاء الحاد بنسبة أقل من ١% بعد اكتشاف حالات الخثرة، لكنه اختلاط خطير، فنسبة الوفيات عند حدوثه تتجاوز ٦٠%. يحدث في الاحتشاء العابر للجدار. يشاهد أكثر عند المتقدمين في العمر والنساء وبالاحتشاء الأول.
أعراضه وعلاماته: يحدث في الطور الحاد ألم صدري مفاجئ، قد يتطور إلى سطام تاموري ويودي بحياة المريض. يحدث في الطور تحت الحاد ألم صدري بصفات مشابهة لألم التهاب التامور، مع غثيان وهبوط ضغط، يؤدي التمزق بهذه الحالة إلى تشكل أم دم كاذبة أو انصباب تاموري موضع.
قد يشاهد بالفحص احتقان وريدي وداجي، نبض تناقضي، خفوت أصوات قلبية، احتكاكات تامورية، و أحياناً تسمع نفخات جديدة بالطور تحت الحاد.
يستخدم إيكو القلب لتشخيص السطام التاموري الناتج عن التمزق عند الشك فيه،أما الوسائل الأخرى كالطبقي المحوري والرنين المغناطيسي فلا وقت لها بالحالات الحرجة.
يكون العلاج إسعافي بإجراء بزل تاموري في حال تطور سطام، وتكون الجراحة هي الفرصة الوحيدة للنجاة عند تطور تمزق جدار بطيني حر حاد.

_أم الدم البطينية الكاذبة Ventricular pseudoaneurysm:

تشاهد بالاحتشاء السفلي أكثر من الأمامي. تحدث بسبب تمزق الجدار الحر للبطين الأيسر إذا تم احتواؤه، حيث يتشكل جدارها من التامور و الخثرة الجدارية. من الممكن أن تبقى صغيرة أو أن تكبر مع الزمن.

أعراضها وعلاماتها: من الممكن أن تكون أم الدم الكاذبة غير عرضية وتكشف صدفة بإيكو القلب. قد يشكو المريض من ألم صدري، زلة تنفسية، وأحياناً يحصل موت مفاجئ. تسمع نفخة انقباضية انبساطية نتيجة جريان الدم عبر العنق الضيق لأم الدم.

يشاهد بتخطيط القلب استمرار تزحل القطعة ST للأعلى، ويؤكد التشخيص بإيكو القلب و الطبقي المحوري والرنين المغناطيسي للقلب. والعلاج جراحي.

_أم الدم البطينية (الحقيقية) Ventricular aneurysm:

تشاهد بالاحتشاء الأمامي أكثر من السفلي. تحدث بسبب تمدد منطقة الاحتشاء وتوسع البطين الأيسر بسبب غياب إعادة التروية، حيث يتشكل جدارها في البداية من نسيج متنخر ومن ثم يستبدل بنسيج ندبي ليفي.

أعراضها وعلاماتها: بحالة أم الدم الحادة، قد يؤدي تشكل أم دم بطينية كبيرة إلى سوء شديد بوظيفة البطين الأيسر وبالتالي صدمة قلبية، حيث تتمدد أثناء الانقباض. بحالة أم الدم المزمنة، عندما تستمر أكثر من ٦ أسابيع بعد الاحتشاء، تكون أقل مطاوعة من أم الدم الحادة ونادراً ما تتمدد أثناء الانقباض، وقد يتطور عند المريض قصور قلب، لانظميات بطينية، خثرة جدارية وانصمام جهازي، وأحياناً لا تكون عرضية.

قد تشاهد أم الدم بالتأمل و تجس بالفحص، كما يحدث انزياح لصدمة القمة للأيسر، ويسمع صوت S٣,S٤ ، وأحيانا تسمع نفخة قصور التاجي.

يبدي تخطيط القلب تزحل القطعة ST للأعلى،كما يمكن أن تشاهد أم الدم بصورة الصدر، ويؤكد التشخيص بإيكو القلب.

يكون العلاج بإعطاء المميعات في حال وجود حوادث خثرية، وتستطب الجراحة بحالات قصور القلب المعند واللانظميات البطينية المعندة.

_قصور البطين الأيسر والصدمة القلبية LV failure & Cardiogenic shock:

يعد احتشاء العضلة القلبية من الأسباب الهامة لتطور قصور بطين أيسر، وخاصة بعد فشل إعادة التروية.

يشكو المريض من زلة تنفسية، سعال، خفقان، تعب، نقص شهية، تورم قدمين، وأحيانا تحدث وذمة رئة. قد تسمع خراخر سنخية ونفخة انقباضية لوجود قصور تاجي، ويشاهد احتقان وداجي و وذمة قدمين، حبن، ضخامة كبد.

قد يتطور الأمر إلى حدوث هبوط ضغط، تسرع قلب، تدني بالوعي، نقص صادر بولي، زرقة وبرودة أطراف وصدمة قلبية.

يشخص سريرياً، وتكون الاستقصاءات كتخطيط وإيكو القلب متممة وموجهة للتشخيص.

النظري
يكون العلاج بإعادة التروية عن طريق التداخل الإكليلي عبر أو زرع المجازات بالجراحة في حال وجود ، وأدوية قصور القلب كما بالبروتوكولات المعروفة منها: حاصرات بيتا،مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، مضادات الألدوستيرون، والمدرات.
تعطى الدواعم بحالة الصدمة القلبية، كما يمكن أن نلجأ لاستعمال البالون داخل الأبهر المضاد للنبضان.
تجدر الإشارة إلى أهمية إجراء تداخل إكليلي عبر الجلد أو بالجراحة بشكل إسعافي بحالة الصدمة القلبية.

_قصور البطين الأيمن RV failure:

من الشائع حصول سوء خفيف بوظيفة البطين الأيمن بعد الاحتشاء السفلي أو السفلي الخلفي. قد يحدث قصور هام بالبطين الأيمن مع اضطراب هيموديناميكي ، حيث تكون الإصابة غالباً بالجزء القريب من الشريان الأيمن، لكن الأذية الكبيرة غير العكوسة بالبطين الأيمن قليلة الحدوث وذلك لانخفاض حاجته من الأوكسجين بسبب صغر كتلته العضلية والتروية خلال الانقباض والانبساط، وغالباً ما يتلقى تروية رافدة يسرى يمنى.
أعراضه وعلاماته: تحدث باحتشاء البطين الأيمن ثلاثية من الموجودات تتألف من هبوط ضغط، احتقان وريدي وداجي، صفاء الساحتين الرئويتين بالإصغاء. يتطور بالحالات الشديدة تدني بالحصيل القلبي، تعرق، برودة أطراف، تدني بالوعي.
يشاهد بتخطيط القلب الكهربائي تزحل القطعة ST للأعلى بالمساري اليمنى،ويتم تأكيد التشخيص بإيكو القلب اللذي يظهر نقص وظيفة البطين الأيمن وأحياناً توسعه.
يكون العلاج بإعطاء السوائل الوريدية بكثرة، وقد نلجأ للدواعم القلبية. تحسن إعادة التروية بالتداخل الإكليلي عبر الجلد من وظيفة البطين الأيمن وتخفض نسبة الوفيات.

٦_٢_اختلاطات ناتجة عن اللانظميات القلبية Arrhythmic complications:

تعد اللانظميات القلبية شائعة الحدوث بعد احتشاء العضلة القلبية، منها: لانظميات سريعة كالرجفان الأذيني AFوتسرع القلب فوق البطيني SVT واللانظميات البطينية الخطيرة كالتسرع البطيني VT والرجفان البطيني VF، ولانظميات بطيئة عالحصار الأذيني البطيني AV block وخصوصاً عالي الدرجة.
يشكو المريض من خفقان، دوخة، ألم صدري، وأحياناً يحدث هبوط ضغط وغياب عن الوعي.
يكون التشخيص باستخدام تخطيط القلب الكهربائي. تعالج اللانظميات السريعة بمضادات اللانظميات المختلفة حسب المعطيات إضافة لمزيل الرجفان بحالة الاضطراب الهيموديناميكي.
تعالج اللانظميات البطيئة العرضية والخطيرة بناظم خطا مؤقت. تجدر الإشارة إلى أن إعادة التروية باكراً تقي من حدوثها.

٦_٣_الاختلاطات الانصمامية Embolic complications:

قد تتشكل خثرة جدارية في البطين الأيسر بعد احتشاء العضلة القلبية بسبب الركودة الناتجة عن اضطرابات حركية الجدر أو تشكل أم دم بطينية، مما يؤهب لحصول حوادث انصمامية كالنشبة

الأول
الدماغية، الاحتشاء الكلوي، الاحتشاء المعوي، إقفار الطرف. غالباً ماتكون هذه الحوادث بالأسبوعين التاليين للاحتشاء القلبي.
تشخص الخثرة الجدارية بإيكو القلب والرنين المغناطيسي القلبي، ويكون العلاج بإعطاء المميعات.

٦_٤_الاختلاطات الالتهابية Inflammatory complications:

_التهاب التامور الباكر Early pericarditis:

يتلو احتشاء العضلة القلبية بنسبة ١٠%، ويحدث خلال الأيام الأربعة التالية للاحتشاء.
أعراضه وعلاماته: يشكو المريض من ألم صدري شديد يزداد بالاستلقاء والشهيق العميق، وقد تسمع احتكاكات تامورية. يمكن أن يشاهد بتخطيط القلب ارتفاع القطعة ST بشكل مقعر للأعلى ثم عودتها للسواء مع انقلاب الموجةT. قد يظهر انصباب تاموري بإيكو القلب.
يكون العلاج بجرعات عالية من الأسبيرين، ويعطى الكولشيسين لتقليل نسبة النكس.

_التهاب التامور المتأخر Late pericarditis (Dressler,s syndrome):

يحدث بنسبة ٢% بين الأسبوع الأول والثامن بعد الاحتشاء. قد يكون بسبب مناعي ذاتي.
قد يشكو المريض إضافة لأعراض التهاب التامور من ألم جنبي، آلام مفصلية، تعب، حرارة، كما يحدث ارتفاع بسرعة التثفل و تعداد الكريات البيض. يعالج كالسابق، وقد تستطب الستيروئيدات القشرية.(٥٠).

٧ الخثار الشرياني Arterial thrombosis:

٧_١_مقدمة:

يعرف الخثار الشرياني بأنه تشكل خثرة داخل أحد الشرايين ، وهو يتلو في أغلب الأحيان تمزق عصيدة فيه ،والذي يشار له بالخثار العصيدي.
ويعتبر الرجفان الأذيني من الأسباب الشائعة للانسداد الشرياني ،بسبب ركودة الدم ضمن الأذينات ،والتي تؤدي إلى تشكل خثرة ضمنها، ومن ثم انطلاقها ،فيحدث ما يسمى بالانصمام الخثاري.

٧_٢_فيزيولوجيا:

_تفعيل الصفيحات:

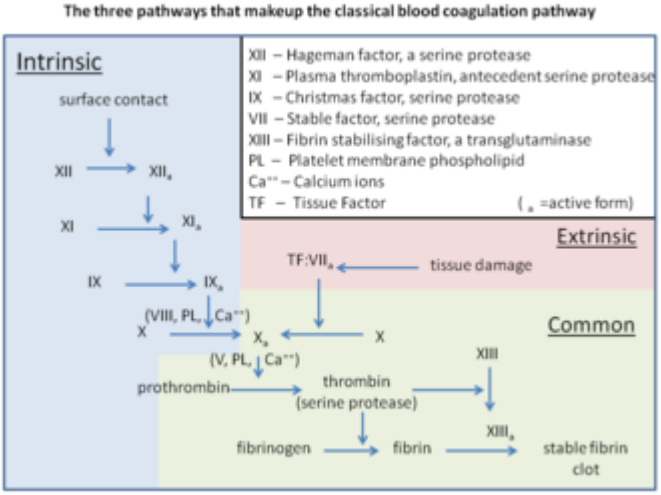
عندما تتخرب بطانة الشريان، يتعرض الكولاجين الموجود تحتها للصفيحات، والتي بدورها تلتصق به مباشرة بواسطة مستقبلات خاصة على سطحها. يُدعم هذا الالتصاق بعامل فون ويليبراند الذي تطلقه البطانة والصفيحات.
كما تطلق الصفيحات محتوى حبيبات مخزونة إلى البلازما، يتضمن ذلك: السيروتونين،ثنائي فوسفات الأدينوزين،العامل الصفيحي ٤،العامل المفعل للصفيحات والثرومبوكسان A٢ واللذي بدوره يفعل صفيحات إضافية. كما يجعل هذا المحتوى الصفيحات أكثر ألفة للارتباط بالفيبرينوجين.
تغير الصفيحات المفعلة شكلها من الكروي إلى النجمي، ويؤدي الفيبرينوجين المرتبط مع الغليكوبروتين ٢b\٣a إلى تكتل الصفيحات المجاورة.

النظري

_شلال التخثر:

يوجد سبيلان بدئيان لشلال التخثر وهما السبيل الداخلي والسبيل الخارجي واللذان يفعلان السبيل المشترك النهائي مما يؤدي إلى تشكل الفيبرين ،لكن السبيل الخارجي(أو سبيل العامل النسيجي) هو الطريق الأهم في بدء تخثر الدم.

هذه السبل عبارة عن سلسلة من التفاعلات، حيث تتفعل فيها طليعة أنظيم مع العامل المشارك له الغليكوبروتيني وتصبح مركبات فعالة تفعل الخطوة اللاحقة وهكذا، حتى نحصل في النهاية على الفيبرين المرتبط بروابط عرضية.



الشكل ٥ يبين السبل الثلاثة لشلال التخثر

١_السبيل الخارجي(سبيل العامل النسيجي):

إن الدور الأساسي لطريق العامل النسيجي هو الإطلاق السريع للثرومبين(العامل ٢) بواسطة الخطوات التالية:

-عند حدوث أذية للوعاء الدموي، يغادر العامل ٧ الدوران ويصبح على تماس مع العامل النسيجي التي تحمله الكريات البيض وأرومات الليف،فيتشكل معقد فعال (عامل نسيجي-عامل٧).

-يفعل المعقد السابق العاملين ٩,١٠.

ملاحظة:إن تفعيل العامل ١٠عن طريق معقد(عامل نسيجي-عامل٧) يتثبط بشكل فوري بواسطة مثبط طريق العامل النسيجي.

-يشكل العامل العاشر الفعال مع عامله المشارك (العامل٥ الفعال) معقد الثرومبيناز واللذي يفعل بدوره البروثرومبين ويحوله إلى الثرومبين.

-يفعل الثرومبين مركبات أخرى في شلال التخثر كالعامل الخامس والثامن ويطلق العامل الثامن المرتبط مسبقاً بعامل فون ويللي براند.

الأول
-يشكل العامل الثامن المفعل (وهو العامل المشارك للعامل التاسع المفعل) مع العامل التاسع معقد التيناز،الذي يفعل العامل العاشر وبذلك تستمر الدورة.

٢_ *السبيل الداخلي (سبيل التفعيل بالتماس):*

يبدأ سبيل التفعيل بالتماس بتشكيل المعقد البدئي على الكولاجين بواسطة كينينوجين عالي الوزن الجزيئي، البريكاليكرين، والعامل الثاني عشر المفعل (عامل هاجمان). يتحول البريكاليكرين إلى كاليكرين وعامل هاجمان يصبح فعالاً. يحول عامل هاجمان الفعال العامل الحادي عشر إلى عامل فعال يفعل بدوره العامل التاسع.ثم يتشكل معقد التيناز كما في السابق ليفعل العامل العاشر.إن العوز الشديد لعامل هاجمان والكينينوجين عالي الوزن الجزيئي (HMWK) لا يؤدي إلى اضطرابات نزفية، مما يشير إلى قلة أهمية سبيل التفعيل بالتماس في بدء تشكل الخثرة،بل تبين دور هذا السبيل في المناعة المتأصلة والالتهاب.

٣_ *السبيل المشترك النهائي:*

جاء تقسيم التخثر إلى طريقين من الفحوص المخبرية التي قاست زمن التخثر بادئاً عن طريق الزجاج (السبيل الداخلي) وعن طريق الثرومبوبلاستين (الذي هو مزيج من العامل النسيجي و الفوسفوليبد).في الحقيقة،يتواجد الثرومبين من البداية عندما تصنع الصفيحات السدادة.
ويقوم الثرومبين بمهام عديدة، فوظيفته لاتقتصر على تحويل مولد الفيبرين إلى فيبرين (الذي هو حجر الأساس في تشكيل سدادة الإرقاء)،بل يتعدى ذلك إلى تفعيل العامل الخامس والثامن والبروتين C ،بالإضافة إلى تفعيل العامل ١٣واللذي يشكل روابط عرضية بين بوليميرات الفيبرين ،كما أنه المفعل الأكثر أهمية للصفيحات.(٥١).

٨ انحلال الفيبرينFibrinolysis:

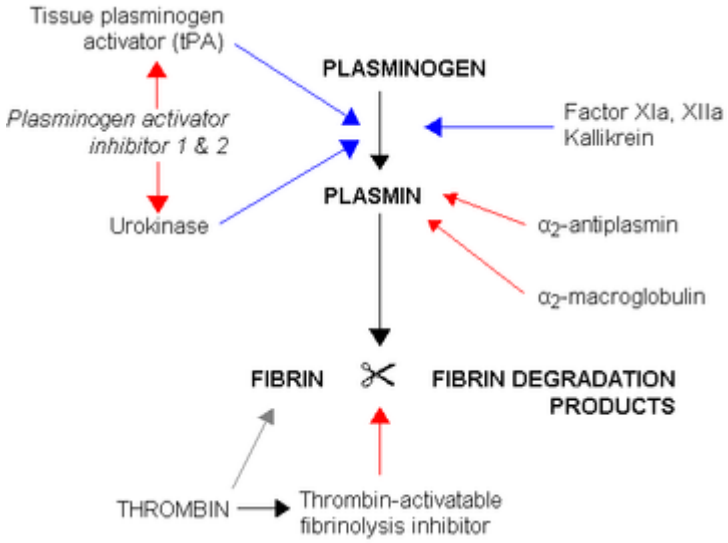
٨_١_مقدمة:

إن انحلال الفيبرين هو العملية التي تمنع خثرات الدم من أن تكبر وتصبح مؤذية.
ويقسم انحلال الفيبرين إلى نمطين بدئي وثانوي.يحدث النمط البدئي كعملية طبيعية في الجسم، في حين يكون النمط الثانوي من انحلال الفيبرين نتيجة دواء، أو اضطراب مرضي،أو سبب آخر.
تتفكك خثرة الفيبرين (والتي هي نتاج عملية التخثر) عن طريق إنزيم أساسي يدعى البلازمين اللذي يقطّع بدوره شبكة الفيبرين بأماكن عديدة مؤدياً إلى تشكل أجزاء تدور في الدم وتصفّى بواسطة بروتيازات أخرى (Proteases) أو في الكلية والكبد.

٨_٢_فيزيولوجيا:

يتم إنتاج البلازمينوجين (مولد البلازمين) (الذي هو الشكل غير الفعال من البلازمين) في الكبد.

النظري
على الرغم من عدم قدرة مولد البلازمين على تفكيك الفيبرين إلا أن لديه ألفة له حيث يندمج بالخثرة عند تشكلها.يحول مفعل البلازمينوجين النسيجي(t_PA) واليوروكيناز مولد البلازمبن إلى البلازمين الفعال ،وبذلك يحصل انحلال الفيبرين.
يتم إطلاق مفعل البلازمينوجين النسيجي بشكل بطيء جداً إلى الدم من قبل البطانة المتأذية في الأوعية الدموية، حيث تتحلل الخثرة بعد عدة أيام(بعد توقف النزيف).
يحصل ذلك لأن مولد البلازمين يصبح منحشراً ضمن الخثرة عند تشكلها ،فيتفعل ببطئ ويقوم بتفكيك شبكة الفيبرين.يتم تثبيط مفعل البلازمينوجين النسيجي واليوروكيناز عن طريق مثبط مفعل البلازمينوجين ١و٢ (PAI١_PAI٢).بالمقابل يحرض البلازمين على توليد بلازمين أكثر بواسطة إنتاج أشكال فعالة من مفعل البلازمينوجين النسيجي واليوروكيناز.
يقلل الأنتي بلازمين ألفا١ وألفا٢ من فعالية البلازمين،كما يتم ذلك عن طريق مثبط انحلال الفيبرين المفعل بالثرومبين اللذي يعدل الفيبرين و يجعله أكثر مقاومة لمولد البلازمين المتواسط بمفعل البلازمينوجين النسيجي.



الشكل ٦ يبين آلية حدوث انحلال الفيبرين

٨_٣_دوائياً:

توجد مجموعة من الأدوية تسبب انحلال الفيبرين فتؤدي إلى عملية تدعى حل الخثرة.
تستخدم هذه الأدوية بحالات احتشاء العضلة القلبية لتحل الخثرة السادة للشريان الإكليلي،كما تستخدم أيضاً بحالات النشبة الدماغية الإقفارية لتعيد الجريان الدموي إلى المنطقة الدماغية المصابة، وبحالات الصمة الرئوية الكبيرة.(٥٢).

٩ حل الخثرة Thrombolysis:

٩_١_مقدمة:

تعرف عملية حل الخثرة بأنها تحطيم الخثرة الدموية بوسائل دوائية، حيث تعمل على تحريض انحلال الفيبرين الثانوي عن طريق تسريب وريدي لمشابهات مفعل البلازمينوجين النسيجي والتي تفعل البلازمين.

٩_٢_الأدوية الحالة للخثرة:

إما أن تشتق هذه الأدوية من المكورات المسبحة، أو أن تصنع (كما هو الأمر حديثاً) بواسطة التقانة الحيوية بالتأشيب، والتي تسمى (Recombinant tissue plasminogen activators) rtPA.

من الأمثلة على حالات الخثرة:

_الستربتوكيناز Streptokinase، اليوروكيناز Urokinase.

_مفعلات البلازمينوجين النسيجي المشتقة بالتأشيب مثل:

Alteplase,Reteplase,Tenecteplase.

٩_٣_مبادئ:

يسبب تشكل الخثرات الدموية العديد من الأمراض الخطيرة ،كاحتشاء العضلة القلبية.

تعمل حالات الخثرة على تحطيم هذه الخثرات وبالتالي توقف تطور المرض أو تمنع اختلاطاته، وهي تصغّر حجم الخثرة بشكل فعال، على عكس ماتفعله مضادات التخثر كالهيبارين، والتي يقتصر دورها على منع نمو الخثرة.

٩_٤_آلية العمل:

تعمل معظم حالات الخثرة على تفعيل البلازمينوجين، اللذي يتحول بدوره إلى البلازمين الفعال، الذي يفكك الروابط العرضية بشبكة الفيبرين. يجعل ذلك الخثرة قابلة للانحلال وعرضة للتفكك بواسطة إنزيمات أخرى، فيعيد الجريان الدموي إلى الوعاء الدموي.

٩_٥_الاستخدام:

يستطب استخدام حالّات الخثرة في الأمراض التالية:

_احتشاء العضلة القلبية.

_النشبة الدماغية الإقفارية.

_الصمة الرئوية الكبيرة.

_إقفار الطرف الحاد.

النظري
تعطى حالات الخثرة تسريباً وريدياً، وفي بعض الأحيان ضمن الشريان.
غالباً ماتشارك هذه الأدوية مع مضادات التخثر(كما في احتشاء العضلة القلبية).

٩_٦_منشأ الستربتوكيناز والحرائك الدوائية له:
الستربتوكيناز هو عديد ببتيد وحيد السلسلة يتم اشتقاقه من قبل العصيات المسبحة الحالة للدم من النوع بيتا حيث يتم إفرازه كإنزيم لديها.يقوم عند إعطائه تسريباً وريدياً بالارتباط بالبلازمينوجين حيث يشكل معقداً يؤدي لتشكل البلازمين الفعال وبالتالي التأثير الحال الخثرة.
تتم تصفية الستربتوكيناز عن طريق الكبد، حيث أن العمر النصفي له ٢٣ دقيقة.
لم تكتشف مستقلبات له.

٩_٧_مضادّات استطباب حالّات الخثرة:

_المطلقة:

١_نزف سابق داخل القحف.
٢_تشوهات وعائية دماغية بنيوية معروفة.
٣_تنشؤات خبيثة داخل القحف معروفة.
٤_نشبة دماغية إقفارية خلال الأشهر الثلاثة الماضية (باستثناء أول ثلاث ساعات).
٥_اشتباه بتسلخ الأبهر.
٦_نزيف فعال أو اضطراب نزفي.
٧_رض مغلق على الوجه أو الرأس خلال الأشهر الثلاثة الماضية.

_النسبية:

١_ارتفاع توتر شرياني شديد (الضغط الشرياني الانقباضي>١٨٠ ملم ز) مستمر مزمن، أو غير مضبوط.
٢_ نشبة دماغية إقفارية مضى عليها أكثر من ثلاثة أشهر.
٣_عته، أو مرض آخر داخل القحف.
٤_إنعاش قلبي رئوي راضّ أو مطول (أكثر من ١٠ دقائق).
٥_جراحة كبرى خلال الأسابيع الثلاثة الماضية.
٦_نزيف داخلي حديث (خلال الأسابيع الأربعة الماضية).
٧_فتح خط شرياني أو وريدي لوعاء غير قابل للانضغاط.
٨_قرحة هضمية فعالة.
٩_الحمل.
١٠_استخدام حالي للمميعات الفموية.
١١_بالنسبة للستربتوكيناز:استخدام مسبق له (باستثناء الأيام الخمسة السابقة) أو تحسس سابق له.

الأول

_تتميز مفعلات البلازمينوجين النسيجي المشتقة بالتأشيب بفعالية أكبر من الستربتوكيناز لإعادة التروية وبنسبة بقيا أعلى، لكنها بالمقابل تترافق بنسبة نزوف أكبر، لذا تفضل بالحالات التالية:

_احتشاء عضلة قلبية أمامي واسع، خاصة في الساعات الأربع الأولى.

_استخدام سابق للستربتوكيناز، أو إنتان حديث بالمكورات المسبحة.

_هبوط في الضغط الشرياني.

_خطورة منخفضة لتطور نشبة دماغية.

_معاودة الاحتشاء أثناء الاستشفاء في حال عدم توفر التداخل الإكليلي عبر الجلد.

٩_٨_اختلاطات حل الخثرة:

_**النزف:** تكون أغلب الحوادث النزفية صغيرة، تقتصر على المدخل الوعائي ويتم إيقاف النزف بالضغط الموضعي، لكن هناك نزوف هامة مهددة للحياة، تتطلب نقل لمشتقات الدم، وتحصل بأماكن عدة: كالنزف الدماغي والهضمي وخلف البريتوان. من الممكن معاكسة النزف الناتج عن إعطاء التسربتوكيناز بالترانيكساميك أسيد حيث يعطى تسريباً بطيئاً.

_**هبوط الضغط الشرياني:** يحدث بشكل شائع أثناء تسريب الستربتوكيناز هبوط ضغط، لذا يجب قياس الضغط بشكل متكرر، كل ١٠ دقائق تقريباً، وفي حال هبوط الضغط يوقف التسريب مؤقتاً و يوضع المريض مستلقياً ويتم تسريب ١٠٠_٥٠٠ مل سيروم ملحي في حال عدم وجود فرط حمل، خصوصاً في الاحتشاء السفلي والأيمن. ليس بالضرورة أن يكون هبوط الضغط علامة للارتكاس التحسسي.

_**الارتكاس التحسسي:** شائع عند استخدام الستريبتوكيناز، حيث يحصل ارتفاع حرارة منخفض الدرجة، شري، غثيان، صداع، توهج، ونادراً تأق. يتم العلاج بإعطاء هيدروكورتيزون ومضاد للهيستامين.

_**اللانظميات الحاصلة بعد إعادة التروية:** عادة ماتدوم فترة قصيرة وتكون محددة لذاتها.

_**الانصمام الجهازي:** يكون نتيجة حل الخثرة المتوضعة في الأذينة اليسرى، أو البطين الأيسر، أو أم الدم الأبهرية.(٥٣).

١٠ علاج نقص التروية القلبية والمتلازمة الإكليلية الحادة:

١٠_١_العلاج الدوائي(غير الغازي) Noninvasive:

تكون وظيفة العلاج الدوائي التخفيف من تطور التصلب العصيدي والوقاية من الاختلاطات القلبية والوعائية وتحسين نسبة البقيا والتخفيف من الأعراض السريرية . تستخدم مجموعة من الأدوية من أهمها:

_الأسبيرين:

يعمل الأسبيرين على إزالة تفعيل غير عكوسة لإنزيم سيكلوأوكسيجيناز، فيثبط بذلك إنتاج الثرومبوكسان والبروستاغلاندينات، مما يؤدي إلى تثبيط التصاق الصفيحات ويعطي مفعولا مسكناً للألم.

النظري
يستخدم الأسبيرين بجرعات عالية كمسكن ألم وخافض حرارة ومضاد التهاب غير ستيروئيدي، لكنه بالجرعات الصغيرة (٨١ ملغ_٣٢٥ ملغ يومياً) يمتلك تأثيراً مضاد لالتصاق الصفيحات، فيستخدم هنا كعلاج طويل الأمد عند المرضى اللذين لديهم أهبة عالية لتشكل خثرات دموية كمرضى التصلب العصيدي، فيقلل من حدوث النوبات القلبية والنشبات الدماغية، كما يقلل من وفيات احتشاء العضلة القلبية. يمكن استخدامه عن طريق الفم أو وريدياً.

_مجموعة الثينوبيريدين:

هي مجموعة من الأدوية المضاد لعمل الصفيحات ، تعمل على تثبيط مستقبل الأدينوزين ثنائي الفوسفات من النوع P٢Y١٢ والموجود على الغشاء الخلوي للصفيحات بشكل انتقائي ، مما يؤدي إلى تثبيط عمل الصفيحات والتصاقها. ومن الأمثلة عليها الكلوبيدوغريل حيث يبدأ تأثيره بعد الإعطاء الفموي له بساعتين.

يستخدم للوقاية من تخثر الدم في الداء الإكليلي والمتلازمة الإكليلية الحادة، والداء الوعائي المحيطي، والمرض الوعائي الدماغي، وذلك لمنع حدوث احتشاء العضلة القلبية و النشبات الدماغية.

كما يستخدم كبديل للأسبيرين عند المرضى اللذين لديهم عدم تحمل للأخير.

أثبتت الدراسات أن مشاركة الكلوبيدوغريل مع الأسبيرين عند مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة تخفض من نسبة الإقفار المعند وقصور القلب والموت بسبب قلبي وعائي.

من الأمثلة الأخرى على هذه المجموعة التيكلوبيدين والبرازوغريل.

_الهيبارين:

يعتبر الهيبارين من مميعات الدم واسعة الاستخدام، يعطى حقناً وريدياً أو تحت الجلد.

يرتبط الهيبارين بالإنزيم antithrombin٣ مؤدياً إلى تفعيله، فيقوم بإيقاف تفعيل الثرومبين والعامل العاشر، مما يعطي التأثير المانع لتخثر الدم و لامتداد التخثر الموجود.

يستخدم الهيبارين بشكل أساسي في الحالات المرضية التالية:

-المتلازمة الإكليلية الحادة.

-الرجفان الأذيني (حيث يعطى مع الوارفرين ريثما يتم ضبط INR بقيم علاجية).

-الوقاية وعلاج الخثار الوريدي العميق والصمة الرئوية.

_مشتقات الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي:

تعطي هذه المشتقات أيضاً تأثيراً مميعاً للدم عن طريق الحقن الوريدي أو تحت الجلد، وهي كالهيبارين ترتبط بالإنزيم antithrombin٣ لكنها تؤدي بالنهاية لتثبيط العامل العاشر المفعل فقط وليس الثرومبين، وتستخدم كالهيبارين في الحالات السابقة.من الأمثلة عليها الإينوكساپارين enoxaparin.

إن مشاركة الأسبيرين مع الهيبارين أو مشتقاته منخفضة الوزن الجزيئي عند مرضى المتلازمة الإكليلية تخفض من نسبة الوفيات، مع وجود ميزة لمشتقات الهيبارين وهي انخفاض معدل نقص الصفيحات المحرض بالهيبارين.

_مثبطات العامل العاشر:

من الأمثلة عليها الفوندابارينوكس fondaparinux، وهو مشابه للهيبارين، يعمل على تثبيط العامل العاشر بشكل انتقائي ويعطي بذلك التأثير المميع للدم. له نفس فائدة الإينوكسبارين عند استعماله في المتلازمة الإكليلية الحادة.

_يعطى الهيبارين أو مشتقاته أو مثبطات العامل العاشر بالمشاركة مع حالات الخثرة عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد مع ارتفاع القطعةST مما ينقص الوفيات بشكل هام.

_مثبطات الغليكوبروتين الصفيحي GP ٢b/٣a:

تعمل هذه الأدوية على حصر مستقبلات GP ٢b/٣a (والتي تعد من أهم المستقبلات الموجودة على سطح الصفيحات والمسؤولة عن التصاقها) مما يؤدي إلى منع ارتباط الفيبرينوجين بها وبالتالي تثبيط التصاق الصفيحات، فبعد التسريب الوريدي لها بحوالي نصف ساعة يحدث تثبيط لالتصاقها بنسبة تتجاوز ٩٠% .

من الأمثلة عليها:

-الأبسيكسيماب Abciximab: وهو عبارة عن أضداد وحيدة النسيلة ترتبط بالمستقبلات، ويدوم تأثيره ثلاثة أيام، وأحياناً تبقى وظيفة الصفيحات مضطربة لمدة أسبوع.

-التيروفيبان Tirofiban: وهو عبارة عن مضادات للمستقبلات، تأثيرها عكوس بحيث يزول بإيقاف التسريب.

استطباباته:

_بحالة احتشاء العضلة القلبية مع تزحل القطعة ST للأعلى:

تعطى هذه المجموعة هنا أثناء إجراء تداخل إكليلي عبر الجلد وخصوصاً في حال وجود حمل خثري عالي، لكن لايستطب إعطاؤها بشكل روتيني، حيث أن ذلك يؤدي إلى زيادة معدل النزوف.

_بحالة المتلازمة الإكليلية الحادة دون تزحل القطعة ST للأعلى:

تعطى أيضاً عند المرضى اللذين يجرى لديهم تداخل إكليلي عبر الجلد، حيث أنها خفضت نسبة الوفيات والاحتشاء وفشل التداخل وتكرر الإقفار.

ومن الممكن إعطاؤها دون إجراء تداخل إكليلي، حيث أثبتت الدراسات أن نسبة الوفيات والاحتشاء غير القاتل انخفضت مع استخدام التيروفيبان أو الإبتيفيباتايد Eptifibatide ، لكن لم يحصل ذلك عند استخدام الأبسيكسيماب.

_الستاتينات:

تعتبر الستاتينات أحد أنواع الأدوية الخافضة للشحوم بما فيها الكولسترول والذي يترافق تركيزه العالي مع أمراض قلبية وعائية.

تعمل الستاتينات على تثبيط الإنزيم HMG-CoA reductase بشكل كامل ،مما يوقف اصطناع الكولسترول في الكبد، فينخفض تركيزه الكلي بالمصل. كما ينخفض تركيز LDL أيضاً، ويرتفع تركيزHDL.

تمتلك الستاتينات تأثيرات أخرى على سير التصلب العصيدي منها:
-تحسن وظيفة البطانة.
-تعدل الاستجابة الالتهابية (وهو الدور المعول عليه كثيراً في المتلازمات الإكليلية الحادة).
-تحافظ على ثباتية العصيدة.
-تقي من تشكل الخثرة.
أثبتت إحدى الدراسات عن طريق إجراء إيكو داخل الأوعية تراجع العصيدة بعد المعالجة بالستاتينات.
تستخدم الستاتينات عند المرضى اللذين لديهم خطورة عالية للإصابة بأمراض قلبية وعائية كوقاية أولية، وعند المرضى اللذين لديهم أمراض قلبية وعائية في المرحلة الباكرة كوقاية ثانوية، حيث أثبتت الدراسات أنها تقلل من الوفيات ومن تطور المرض عندهم.
تعطى في الوقاية الأولية بالحالات التالية:
-عند البالغين اللذين لديهم مستوى ١٩٠< LDL ملغ/دل.
-عند المرضى السكريين بعمر بين ٤٠_٧٥ سنة واللذين لديهم ٧٠<LDL ملغ/دل.
-عند المرضى اللذين لديهم خطر الإصابة بالنوبات القلبية والنشبات الدماغية خلال ١٠ سنوات أكثر من٧,٥%، لكن مع الانتباه للتأثيرات الجانبية والتداخلات الدوائية.

_حاصرات بيتا:

تقوم هذه الأدوية بحصر مستقبلات الأدرينالين من النوع بيتا، فتؤدي لانخفاض في معدل ضربات القلب والضغط الشرياني وقلوصية العضلة القلبية، مما ينتج عنه الفوائد التالية:
_ تخفيف حاجة القلب للأوكسجين.
_تخفيف خطر حدوث االلانظميات القلبية بما فيها الرجفان البطيني بسبب ارتفاع عتبته.
_زيادة تروية العضلة القلبية بسبب زيادة فترة الانبساط الناتجة عن بطئ القلب.
_تحسين الوظيفة الانساطية للبطين الأيسر.
وبذلك تقلل حاصرات بيتا عند استخدامها في المتلازمة الإكليلية الحادة من عودة الإقفار والاحتشاء واللانظميات ونسبة الوفيات.

_مثبطات الإنزيم المحول للأنجيونتسين ACEi:

تقوم هذه المجموعة من الأدوية بتثبيط تنافسي لإنزيم يحول الأنجيوتنسين ١ إلى الأنجيوتنسين ٢ (مقبض وعائي فعال) مما يؤدي إلى انخفاض مستوى الأنجيوتنسين ٢ وتقليل إفراز الألدوستيرون.
إن إعطاء هذه الأدوية باكراً بعد احتشاء العضلة القلبية الحاد أنقص نسبة الوفيات وحسّن من الجزء المقذوف للبطين الأيسر في السنة التالية للاحتشاء، وتكون الفائدة أكبر عند قصور القلب والمرضى اللذين لديهم نقص في الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر.

الأول
من هذه الأدوية نذكر : الكابتوبريل والليزينوبريل والراميبريل وهي تعطى عن طريق الفم.

_حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين ARBs:

تعمل على حصر مستقبلات الأنجيوتنسين ٢ وبالتالي تعطي فائدة مشابهة للمجموعة السابقة.
تعطى هذه الأدوية في حال عدم تحمل الأدوية السابقة.
نذكر منها: الكانديزارتان والفالزارتان، وتعطى عن طريق الفم.

_مضادات الألدوستيرون:

تتنافس هذه الأدوية مع الألدوستيرون على مستقبلاته الموجودة في الأنابيب الكلوية البعيدة فتحصر تأثير الألدوستيرون. نذكر منها: السبيرونولاكتون، والأحدث منه: الإبليرينون اللذي يتميز بتأثيرات جانبية أقل ويعطى عن طريق الفم.
تعطى مضادات الألدوستيرون بعد احتشاء العضلة القلبية عند المرضى اللذين يكون لديهم الجزء المقذوف أقل أو يساوي ٤٠% ولديهم قصور قلب أو سكري بالإضافة لحاصرات بيتا و مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، حيث تقلل نسبة الوفيات والاستشفاء بسبب قصور القلب.
كما تعطى هذه المجموعة لمرضى قصور القلب مع نقص وظيفة انقباضية و أعراض قصور قلب درجة ثالثة أو رابعة ويتناولون المعالجة الدوائية المثالية لقصور القلب.

_النترات:

تعمل النترات على تشكيل النتريك أوكسيد اللذي يؤدي إلى ارتخاء العضلات الملساء للأوعية، وبالتالي يعطي التأثير الموسع للأوردة فيخف الحمل القبلي على القلب، والتأثير الموسع للشرايين فيحسن التروية الدموية للمناطق المعرضة للإقفار في العضلة القلبية.
لذلك تستخدم مشتقات النترات كمعالجة مضادة للإقفار، فتعطى بطرق مختلفة منها:
_نتروغليسيرين كحبوب تحت اللسان أو بخاخ، يكرر كل خمسة دقائق حتى ثلاث مرات لتحسين الأعراض الخناقية.
_نتروغليسيرين وريدي تعدل جرعته حسب الاستجابة.
_لصاقات نتروغليسيرين توضع على الجلد.
_إيزوسوربيد داينترات أو مونونترات كحبوب عن طريق الفم.

١٠_٢_العلاج التداخلي (بالقثطرة عبر الجلد أو بالجراحة)(الغازي Invasive):

_بحالة خناق الصدر المستقر:

يستطب تصوير الشرايين الإكليلية عن طريق القثطرة عند مرضى خناق الصدر المستقر في حالات :خناق الصدر المستقر من الدرجة الشديدة رغم المعالجة الدوائية المثالية،والحالات عالية الخطورة،وعند المرضى الناجين من توقف القلب المفاجئ.
وحسب الإصابات من حيث العدد والتوضع والصفات يتم :إما تداخل عليها بالقثطرة عبر الجلد عن طريق إجراء توسيع بالبالون وزرع شبكات، أو إجراء جراحة لزرع مجازات إكليلية.

النظري

_بحالة المتلازمة الإكليلية الحادة دون ارتفاع القطعة ST:

يستطب تصوير الشرايين الإكليلية بالقثطرة بشكل عاجل (خلال ساعتين) عند هؤلاء المرضى بالحالات التالية:

خناق صدر معند، قصور قلب، صدمة قلبية، لانظميات بطينية مهددة للحياة، عدم استقرار هيموديناميكي.

يستطب التصوير بشكل باكر (خلال ٢٤ ساعة) بالحالات التالية:

تبدلات ديناميكية في الموجة T أو القطعة ST (سواء كانت عرضية أم صامتة)، تغير بقيم التروبونين.

يمكن إجراء التصوير بوقت متأخر عند المرضى الأخف خطورة.

ويتم التداخل كما في السابق (بالقثطرة أو الجراحة) حسب نتيجة التصوير.

_بحالة احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع القطعة ST:

تجدر الإشارة إلى أن الهدف الرئيسي لتدبير الاحتشاء الحاد مع ارتفاع القطعة ST هو إعادة التروية باكراً ما أمكن ، حيث أن الفائدة تكون أكبر ما يمكن خلال الساعات الستة الأولى،وخصوصاً عند المرضى ذوي الخطورة العالية كمرضى الاحتشاء الأمامي، ويكون ذلك إما بإجراء تداخل إكليلي بدئي (إسعافي) عن طريق القثطرة خلال ١٢٠ دقيقة من تشخيص الاحتشاء، أو بتطبيق حالات الخثرة والبدء بها خلال ٣٠ دقيقة من تشخيص الحالة.

هناك علاقة عكسية بين الزمن المنقضي على الاحتشاء قبل العلاج بإعادة التروية ونسبة البقيا، وتظهر هذه العلاقة بشكل أوضح عند العلاج بحالات الخثرة من العلاج بالتداخل عبر الجلد، حيث تصبح الفائدة من إعادة التروية بحالات الخثرة ضئيلة بعد ١٢ ساعة من الأعراض المستمرة، بينما تمتد النافذة العلاجية للتداخل الإكليلي عبر الجلد أكثرمن ذلك، لكن التوصيات الحديثة للجمعية الأمريكية لأمراض القلب لا تنصح بالتداخل الإكليلي بعد مرور ٢٤ ساعة في حال وجود الاستقرار الهيموديناميكي وغياب علامات الإقفار الشديدة.

عندما يتم ترشيح مريض للمعالجة بإعادة التروية، يجب اختيار طريقة العلاج بسرعة كما يلي:

١_في حال وجود سهولة لنقل المريض بسرعة إلى مخبر القثطرة وإجراء تصوير للشرايين الإكليلية ومن ثم تداخل إكليلي عبر الجلد PCI خلال ١٢٠ دقيقة من تلاقي المريض مع الطاقم الطبي، تكون هذه الطريقة المفضلة.

حيث أن هذه الطريقة خفضت من نسبة الوفيات ، والاحتشاء غير القاتل، وعودة اللاإقفار على المدى البعيد، كما تتميز بانخفاض معدل النزف داخل القحف مقارنة مع حالات الخثرة.

٢_في حال صعوبة الوصول إلى مركز القثطرة وعدم توافر تداخل إكليلي، يجب البدء بحالات الخثرة عند عدم وجود مضاد استطباب لها. ويجب البدء بها خلال ٣٠ دقيقة من وصول المريض.

٣_في حال وجود مضاد استطباب لحالات الخثرة، يجب الإسراع بنقل المريض لإجراء تداخل إكليلي بأسرع وقت ممكن.

الأول

٤_بسبب نقص فعالية حالات الخثرة نسبياً عند مرضى الصدمة القلبية والمرضى المجرى لهم مجازات إكليلية، فإن طريقة التداخل الإكليلي البدئي هي الأنسب لهم.

في حال عدم نجاح حالات الخثرة بإعادة التروية (يتم معرفة ذلك بمراقبة الأعراض السريرية وتخطيط القلب الكهربائي والخمائر القلبية) خلال ٩٠ دقيقة من بدء تطبيقها تستطب إعادة التروية بالتداخل الإكليلي ويسمى حينئذ إنقاذي (rescue PCI)، وخاصة بحالات احتشاء العضلة القلبية الكبير والصدمة القلبية وقصور القلب الشديد و وجود لانظميات خطيرة.

_تقييم نجاح حالات الخثرة بإعادة التروية:

من الصعب تحديد فيما إذا نجحت حالات الخثرة بإعادة التروية سريرياً، حيث أن زوال الألم الصدري مشعر غير دقيق لإعادة التروية، وذلك لأن الألم يخف بإعطاء المسكنات، ويحدث عند بعض مرضى الاحتشاء زوال تعصيب جزئي.

يعتبر تخطيط القلب الكهربائي المتكرر في المساري الاثناعشر مشعر أكثر دقة لإعادة التروية، حيث أن تراجع > ٧٠% من ارتفاع القطعة ST يعطي مؤشراً على إعادة تروية فعالة للنسيج القلبي، وترتبط هذه الموجودة بنتائج سريرية وتصويرية أفضل.

إن حدوث نظم بطيني ذاتي متسارع علامةٌ نوعية لإعادة التروية، أما غيره من اللانظميات البطينية وفوق البطينية فمن الممكن أن يصادف عند المرضى اللذين فشلت لديهم إعادة التروية.

_تطبيق حالات الخثرة قبل الوصول للمشفى:

أثبتت التجارب أن المعالجة الباكرة بحالات الخثرة قبل الوصول للمشفى من قبل الطاقم الطبي الإسعافي خفضت من حجم الاحتشاء بشكل فعال ومن نسبة الوفيات داخل المشفى، لكن لاتوجد معلومات عن تحسين نسبة البقيا على المدى البعيد مقارنة بالمعالجة داخل المشفى.(٥٠).

الفصل الثاني القسم العملي

1- الملخص

خلفية وهدف البحث: قد تكون الطريقة التقليدية لإعطاء الستربتوكيناز (١,٥ مليون وحدة تسريباً وريدياً خلال ٦٠ دقيقة) بطيئة جداً عند مرضى احتشاء العضلة القلبية مع تزحل القطعة ST للأعلى. تهدف هذه الدراسة إلى مقارنة فعالية وأمان طريقتين لتسريب الستربتوكيناز عند مرضى احتشاء العضلة القلبية مع تزحل القطعة ST للأعلى.

مواد وطرائق البحث: تم قبول ١٠٠ مريض في العناية القلبية لديهم احتشاء عضلة قلبية مع تزحل القطعة ST للأعلى خلال الساعات الست الأولى من بدئه، وتم تقسيمهم إلى مجموعتين حسب طريقة تسريب الستربتوكيناز:مجموعة تم إعطاؤها ١,٥ مليون وحدة دولية من الستربتوكيناز تسريباً وريدياً خلال ٦٠ دقيقة، والأخرى تم تسريبه لها خلال ٢٠ دقيقة.

النتائج: تبين أن معدل عودة التروية الإكليلية (المكتشفة بالوسائل غير الغازية) عند المرضى اللذين تم تسريب الستربتوكيناز لهم خلال ٢٠ دقيقة (٧٤%) أعلى منه عند اللذين تم تسريب الدواء لهم خلال ٦٠ دقيقة (٦٤%)(p=٠,٠٠٩). إن نسبة حدوث النزوف الدماغية والنزوف الكبيرة الأخرى متشابهة بالمجموعتين.

الاستنتاج: مقارنة بالطريقة التقليدية لإعطاء الستربتوكيناز وهي تسريب ١,٥ مليون وحدة دولية خلال ٦٠ دقيقة، يمكن الحصول على معدل عودة تروية أعلى عند تسريب نفس الجرعة خلال ٢٠ دقيقة، دون أن تزداد الخطورة.

الكلمات المفتاحية:

حل الخثرة، ستريبتوكيناز، احتشاء العضلة القلبية الحاد، عودة التروية الإكليلية.

Abstract

Background: The classical streptokinase regimen (١.٥ M.U. over ٦٠ min) may be too slow in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI).

To compare the efficacy and safety of two streptokinase regimens in STEMI patients.

Methods: ١٠٠ patients admitted within ٦ h of STEMI onset were allocated one of the following two streptokinase regimens: ١.٥ M.U. over ٦٠ min (n=٥٠); ١.٥ M.U./٢٠ min (n=٥٠)

Results: Rates of coronary reperfusion (non-invasively detected) for SK ١.٥/٢٠ (٧٤%) were higher than for SK ١.٥/٦٠ (٦٤%) (p=٠.٠٠٩). Intracerebral haemorrhage and other major bleeding had similar incidence in the two groups.

Conclusions: Compared to the classical ١.٥ M.U. over ٦٠ min streptokinase regimen, significantly higher rates of coronary reperfusion can be obtained by infusing the same dose over only ٢٠ min without risk increase.

Keywords: Thrombolysis; Streptokinase; Acute myocardial infarction; Coronary reperfusion.

-

٢-مخطط البحث

2-1- أهمية البحث وخلفيته العلمية:

يعتبر احتشاء العضلة القلبية مع تزحل القطعةST نحو الأعلى (ST elevation myocardial) infarction من الحالات القلبية الإسعافية التي إن لم تعالج بالوقت المناسب أدت إلى اختلاطات خطيرة ،كاللانظميات والحصارات،فضلا عن قصور الصمام التاجي الحاد والفتحة بين البطينين ونقص الوظيفة الانقباضية الشديد والتي تؤدي إلى قصور قلب حاد،فتودي بحياة المريض أو تجعل منه إنساناً معتلاً.

لذلك تجب إعادة التروية للعضلة القلبية بأقصى سرعة ممكنة تجنبا لحدوث مثل هذه الاختلاطات.

تكون إعادة التروية إما عن طريق قثطرة قلبية إسعافية وتوسيع الشريان المصاب،أو بإعطاء حالات الخثرة في حال عدم وجود مضاد استطباب لها.

إن المعالجة بحالات الخثرة تقلل الوفيات وتصغر رقعة الاحتشاء وتؤدي إلى الحفاظ على قلوصية العضلة القلبية بشكل أفضل عند مرضى احتشاء العضلة القلبية مع تزحل القطعة ST للأعلى.(المراجع ١,٢,٣,٤,٥,٦,٧,٨).

تعطى مع حالات الخثرة أيضا مضادات التصاق الصفيحات ومضادات الخثار والستاتينات وحاصرات المستقبلات بيتا في حال عدم وجود مضاد استطباب لها،حيث أثبتت هذه الأدوية دورها أيضا في تقليل الوفيات.

يتم حل الأدوية الحالة للخثرة بسيروم ملحي وتعطى تسريبا وريديا في العناية المشددة حصرا،مع مراقبة مشددة للعلامات الحيوية.

تم إجراء دراسات عالمية تبين تأثير الإعطاء المسرع لحالات الخثرة المختلفة (مثل (المراجع٥,٩) alteplase_ (المراجع١٠,١١,١٢,١٣) tenecteplas وغيرها) بالمشاركة مع الهيبارين أو الإينوكسبارين.

أظهرت دراسات فائدة أكبر للإعطاء المسرع للستربتوكيناز على احتشاء العضلة القلبية الحاد مقارنة مع التسريب التقليدي له.(١٤)

-

-

2-2- هدف الدراسة

مقارنة تأثير الإعطاء المسرع للستربتوكيناز مع تأثير التسريب التقليدي له على عودة الإرواء للعضلة القلبية على مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد مع مقارنة الاختلاطات الناجمة عن كلا الطريقتين.

2-3- المواد وطرق الدراسة:

2-3- 1- تصميم الدراسة:

دراسة مستقبلية حالة شاهد

2-3- 2- مكان الدراسة:

مشفى المواساة الجامعي ومشفى الأسد الجامعي بدمشق _ وحدة العناية المشددة القلبية حيث تم استخدام الدواء نفسه (الستربتوكيناز) لكل المرضى في كلا المشفيين.

2-3- 3- زمن الدراسة:

سنة واحدة في الفترة الممتدة بين عامي ٢٠١٥_٢٠١٦

2-3- 4- طرق الدراسة :

تم إعطاء علاج حال للخثرة لمرضى لديهم احتشاء عضلة قلبية حاد مع تزحل القطعة ST للأعلى أكثر من ٢ ملم عند الرجال وأكثر من ١.٥ ملم عند النساء في المسربين V٢_V٣ ، و/أو أكثر من ١ ملم في باقي المساري الصدرية أو الطرفية، مع وجود ألم صدري لمدة ٣٠ دقيقة على الأقل.
تم أخذ مجموعتين من المرضى:

١- مجموعة الشاهد وهي تمثل المرضى الذين تم إعطاؤهم ١,٥ مليون وحدة دولية من الستربتوكيناز تسريباً وريدياً خلال ٦٠ دقيقة.

٢- مجموعة الحالة وهي تمثل الأشخاص الذين تم إعطاؤهم ١,٥ مليون وحدة دولية من الستربتوكيناز تسريباً وريدياً مسرعاً خلال ٢٠ دقيقة.

أعطي كل مريض من المجموعتين إينوكساباري وريدي بجرعة ٤٠ملغ قبل أو بعد تطبيق الستربتوكيناز مباشرة،ثم أعطي إينوكساباري تحت الجلد بجرعة ١ملغ/كغ كل ١٢ساعة لمدة ٥ أيام. كما أعطي كل مريض أسبيرين (١٦٢_٣٢٥ ملغ) وكلوبيدوغريل (٣٠٠ ملغ)، وأتورفاستاتين ٨٠ ملغ، وحاصرات بيتا وحاصرات الإنزيم القالب للأنجيوتنسين حسب الأصول في حال عدم وجود مضاد استطباب.

-

تم تقييم عودة الإرواء الإكليلي لكل المرضى سريرياً وتخطيطياً ومخبرياً:
١_سريرياً: بتقييم متكرر لشدة الألم الصدري حتى ١٨٠ د من بدء تطبيق الستربتوكيناز عن طريق مشعر شخصي يبدأ من ٠(غياب الألم) وينتهي ب١٠(ألم غير محتمل)، بحيث تعرف عودة الإرواء سريرياً باختفاء مفاجئ للألم الصدري خلال ال١٨٠د من بدء تطبيق حال الخثرة.
٢_تخطيطياً: بإجراء تخطيط قلب كهربائي متكرر بفواصل٢٠د منذ بدء تطبيق الستربتوكيناز وحتى ١٨٠د، إضافة لتخطيط قلب عند حدوث تعديل على القطعةST ملاحظ بجهاز المراقبة،أو حدوث لانظمية عودة إرواء(كالنظم البطيني المتسارع على سبيل المثال)، بحيث تعرف عودة الإرواء تخطيطياً بتراجع مجموع ارتفاع القطعةST أكثر من٥٠% من القيمة عند بدء تطبيق حال الخثرة خلال ال١٨٠د التالية لتطبيقه.
٣_مخبرياً: بإجراء تحليل CK بالساعة ٠_٦_١٢_١٦ من بدء تطبيق حال الخثرة،بحيث تعرف عودة الإرواء مخبريا بحدوث ذروة ارتفاع للCK خلال ١٢ ساعة من بدء تطبيقه.
اعتبر حدوث عودة الإرواء الإكليلي للمريض عند توافر الشروط الثلاثة السابقة مجتمعة.
تمت مراقبة حثيثة للعلامات الحيوية والضغط الشرياني بشكل خاص بفواصل دقيقتين خلال ال٢٠د الأولى من تطبيق الستربتوكيناز.
يعرف النزف الهام بإحداثه لواحد من الآتي: وفاة، نزف ضمن القحف أو العين أوخلف البريتوان، الحاجة لنقل وحدتي دم على الأقل، أو هبوط مستوى الخضاب أكثر من٥ غ/دل.
تمت مقارنة عودة الإرواء الإكليلي لكلا المجموعتين مع مقارنة التأثيرات الجانبية لكليهما.
وتمت ملاحظة من هم المرضى ذوي معدل الإرواء الأكبر.
وتم ملئ استبيان يتضمن طريقة إعطاء الستربتوكيناز والمتغيرات الأخرى(مثل العمر والجنس و والداء السكري وارتفاع التوتر الشرياني والقصور الكلوي و احتشاء عضلة قلبية سابق،وكذلك مدة التأخير بتطبيق الستربتوكيناز).
تم أخذ الموافقة المستنيرة من قبل جميع المرضى المشاركين بالدراسة.

2-4- معايير القبول :

المرضى الذكور والإناث المقبولين باحتشاء عضلة قلبية حاد مع تزحل القطعة ST للأعلى خلال الساعات الست الأولى من بدئه.

-

-

٢-٥-معايير الاستبعاد :

١-عدم موافقة المريض على الدخول في الدراسة.

٢-المرضى اللذين لديهم أحد مضادات الاستطباب المطلقة لتطبيق الستربتوكيناز.

٣-المرضى اللذين يزيدون عمرا عن ٧٥ سنة.

٤-المرضى المقبولين بعد ٦ساعات من بدء الاحتشاء.

٥-المرضى اللذين لديهم سوابق تركيب ناظم خطا أو مجازات إكليلية أو تصنيع أوعية إكليلية عبر الجلد.

٢-٦-الفرضية البحثية :

يفترض أن يكون معدل عودة التروية للعضلة القلبية بعد التسريب المسرع للستربتوكيناز أكبر منه بعد التسريب التقليدي للستربتوكيناز.

٢-٧-السؤال البحثي :

هل يكون تأثير التسريب المسرع للستربتوكيناز على معدل عودة التروية للعضلة القلبية أكبر من تأثير التسريب التقليدي له؟

2-8- الدراسة الإحصائية :

تم اجراء الدراسة الاحصائية من خلال برنامج SPSS النسخة ٢٠ وتم اعتبار جميع قيم P الأقل من ٠,٠٥ ذات أهمية إحصائية.

بالنسبة للمتغيرات الكمية تم حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري ثم تم استخدام اختبار T- test، أما بالنسبة للمتغيرات الكيفية فتم حساب النسبة المئوية واستخدام اختبار كاي مربع chi-square.

-

2-9- الاستبيان

أولاً : الهوية الشخصية:

الاسم : ..... العمر : ..... سنة الجنس : □ ذكر □ أنثى

رقم الاضبارة:.....

تاريخ القبول : .....

ثانياً : السوابق المرضية:

احتشاء عضلة قلبية سابق: □ يوجد □ لا يوجد

داء سكري : □ يوجد □ لا يوجد

ارتفاع توتر شرياني : □ يوجد □ لا يوجد

قصور كلوي : □ يوجد □ لا يوجد

قثطرة قلبية سابقة:

ثالثاً :الحالة السريرية:

وقت تطبيق الستربتوكيناز بعد بدء الأعراض:

مكان الاحتشاء:

طريقة إعطاء الستربتوكيناز: □ خلال ٢٠د □ خلال ٦٠د

رابعاً :البيانات بعد تطبيق حال الخثرة:

عودة الإرواء الإكليلي سريريا: □ يوجد □ لا يوجد

عودة الإرواء الإكليلي تخطيطيا: □ يوجد □ لا يوجد

عودة الإرواء الإكليلي فيزيولوجيا: □ يوجد □ لا يوجد

تطور نزف هام: □ يوجد □ لا يوجد ،وتحديد نوعه إن وجد

-

-

10-2- الموافقة المستنيرة:

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن تأثير التسريب المسرع للستربتوكيناز على عودة التروية للعضلة القلبية في مشفى المواساة ومشفى الاسد الجامعي حيث سيتم إعطاء الدواء نفسه لكل المرضى، وندعوك للمشاركة في هذا البحث ولك مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك .
لكن قبل أن تتخذ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعناية المعلومات التالية:

- في حال موافقتك على الاشتراك في هذه الدراسة:
- سيتم الاطلاع على معلومات من ملفك الطبي من قبل الأطباء والباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المشفى.
- لن يتم نشر أي معلومات متعلقة بك ذات طابع شخصي.
- لا يوجد أية تكاليف مادية مطلوبة من المشاركين بالبحث ولا أية مكافآت مادية مقابل المشاركة بالبحث.
- أخيراً يجب أن تعلم أن عدم موافقتك على الاشتراك في الدراسة لن تؤثر على تدبير مرضك خلال إقامتك في المشفى وسيتم اعتماد الخطة العلاجية المتبعة تقليدياً في المشفى.

في حال موافقتك على الاشتراك يرجى التوقيع أدنى هذه الورقة:

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

اسم المشارك:.....

توقيع المشارك:.....

-

3- نتائج الدراسة

٣-١-حجم العينة

بلغ عدد المرضى الكلي ١٠٠ مريض حيث كان عددهم في مجموعة الحالة ٥٠ مريض وعددهم في مجموعة الشاهد ٥٠ مريض أيضاً.

٣-٢-المقارنة بين مجموعة الحالة ومجموعة الشاهد من حيث خصائص المريض والاحتشاء:

3-2- 1- <u>توزع مرضى مجموعتي الدراسة حسب العمر</u>

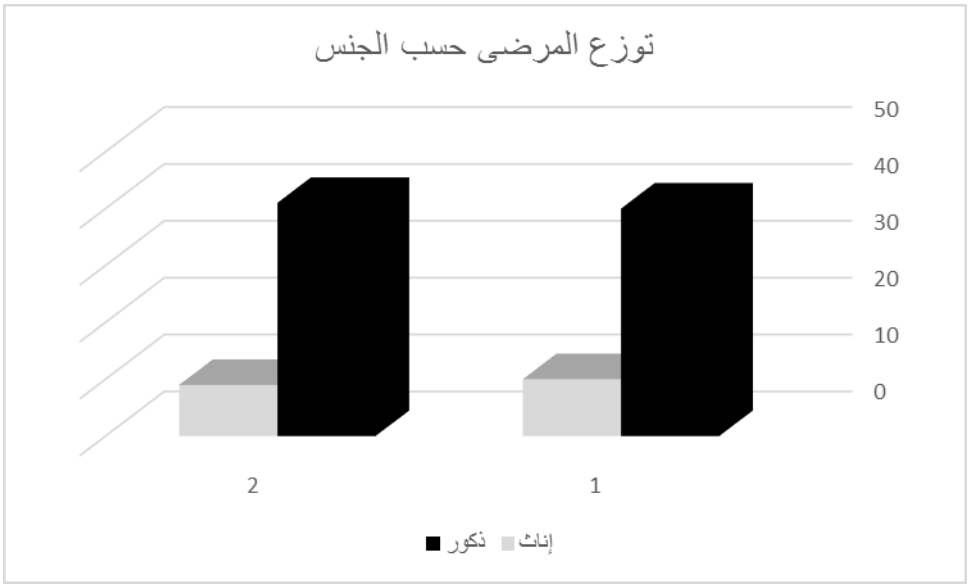
تراوحت أعمار مرضى مجموعة الشاهد بين ٣٢- ٧٤ سنة (الوسطي٥٢,٥ والانحراف المعياري ١٨,٢) تراوحت أعمار مرضى مجموعة الحالة بين ٣٤- ٧٢ سنة (الوسطي ٥٣,٤ والانحراف المعياري ١٧,٩) ولم يكن هناك فارق إحصائي هام من ناحية توزع المرضى حسب العمر بين مجموعتي الحالة والشاهد (قيمة P = ٠.٨٥).

-

3-2- 2- توزع مرضى مجموعتي الدراسة حسب الجنس

النساء في مجموعة الشاهد ١٠ إناث (٢٠%) بينما بلغ عدد النساء في مجموعة الحالة ٩ إناث (١٨%) دون وجود فارق إحصائي هام بين المجموعتين (قيمة P = ٠.١٤).

يظهر الشكل 7 توزع المرضى حسب الجنس في كل من مجموعتي الدراسة الحالة والشاهد



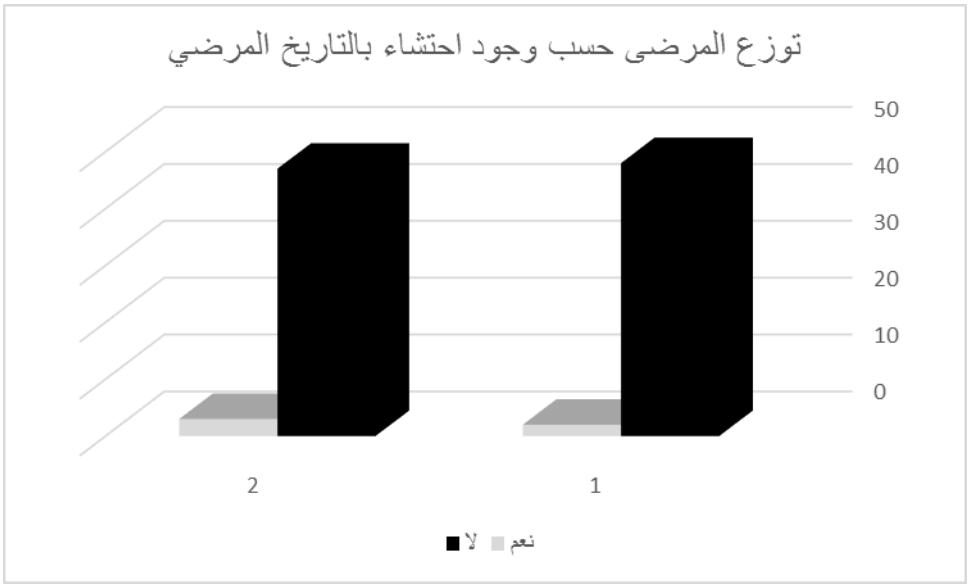
الشكل ٧ توزع مرضى مجموعتي الدراسة حسب الجنس

3-2- 3- توزع مرضى مجموعتي الدراسة حسب وجود احتشاء عضلة قلبية في التاريخ المرضي

بلغ عدد المرضى اللذين لديهم احتشاء عضلة قلبية في التاريخ المرضي في مجموعة الشاهد مريضين (٤%) وفي مجموعة الحالة ٣ مرضى (٦%) مع عدم وجود فارق إحصائي هام بين المجموعتين(قيمة P = ٠.٠٩).

يظهر الشكل 8 توزع المرضى حسب وجود احتشاء العضلة القلبية في تاريخهم المرضي في كل من مجموعتي الدراسة الحالة والشاهد

-



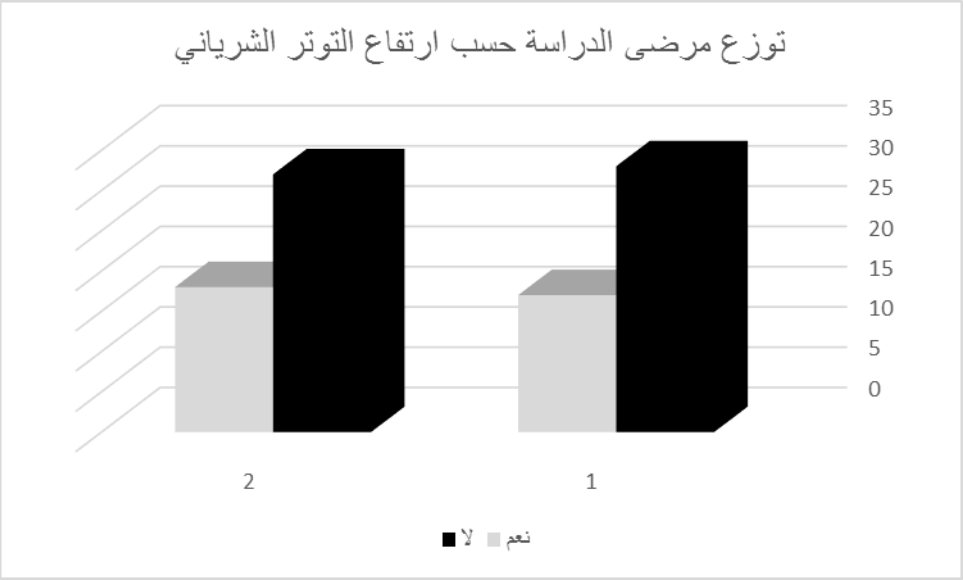
الشكل ٨ توزع مرضى مجموعتي الدراسة حسب وجود احتشاء العضلة القلبية في التاريخ المرضي

٣-٢-٤- <u>توزع مرضى مجموعتي الدراسة حسب ارتفاع التوتر الشرياني:</u>

بلغ عدد مرضى ارتفاع التوتر الشرياني في مجموعة الشاهد ١٧ مريض(٣٤%) وفي ١٨(٣٦%) دون وجود فارق إحصائي هام بين المجموعتين (قيمة P = ٠.٨٨).

يظهر الشكل 9 توزع المرضى حسب ارتفاع التوتر الشرياني في كل من مجموعتي الدراسة الحالة والشاهد

-

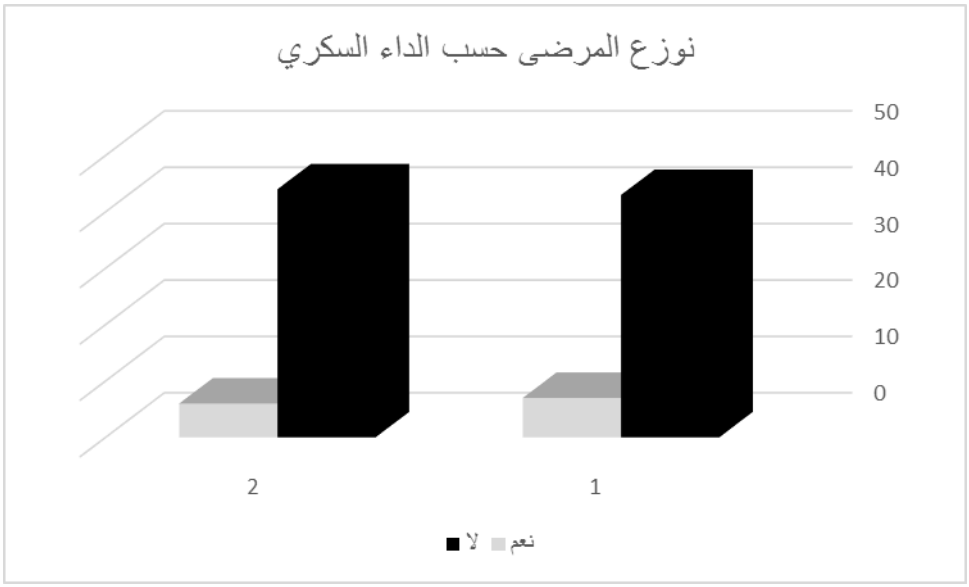


الشكل ٩ توزع مرضى مجموعتي الدراسة حسب ارتفاع التوتر الشرياني

3-2- 5- <u>توزع مرضى مجموعتي الدراسة حسب الداء السكري</u>

بلغ عدد مرضى الداء السكري في مجموعة الشاهد ٧ مرضى (١٤%) وفي مجموعة الحالة ٦مرضى (١٢%) دون وجود فارق إحصائي هام بين المجموعتين(قيمة P = ١).

يظهر الشكل 10 توزع المرضى حسب الداء السكري في كل من مجموعتي الدراسة الحالة والشاهد



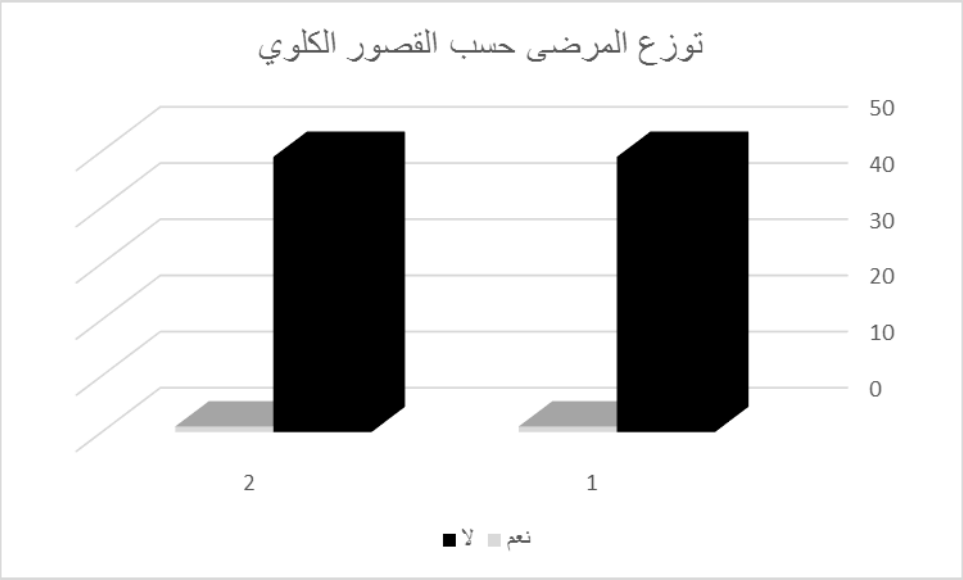
الشكل ١٠ توزع مرضى مجموعتي الدراسة حسب الداء السكري

3-2-6- <u>توزع مرضى مجموعتي الدراسة حسب القصور الكلوي:</u>

بلغ عدد مرضى القصور الكلوي في مجموعة الشاهد مريض واحد (٢%) وفي مجموعة الحالة مريض واحد أيضاً (٢%) مع عدم وجود فارق إحصائي هام بين المجموعتين(قيمة P =١).

يظهر الشكل 11 توزع المرضى حسب القصور الكلوي في كل من مجموعتي الدراسة الحالة والشاهد

-

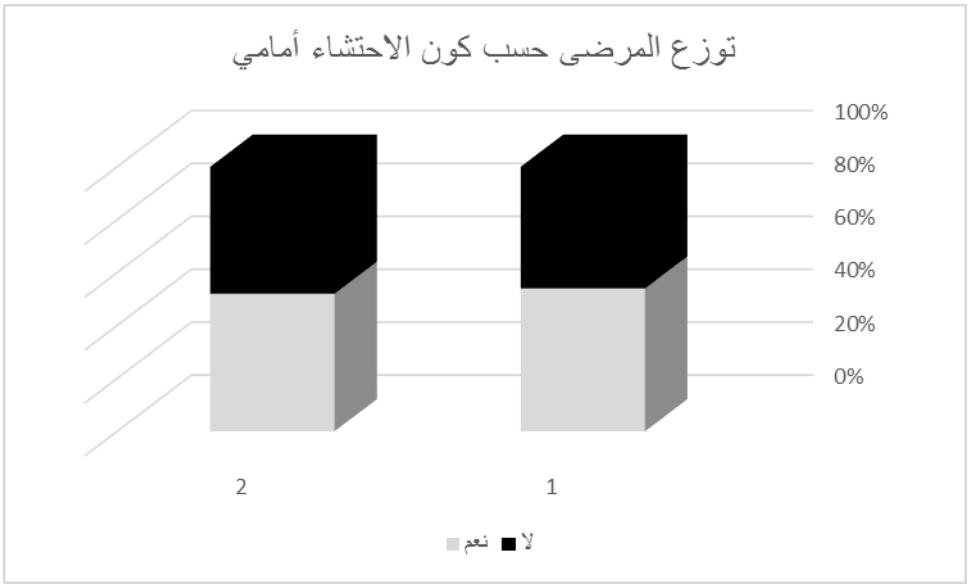


الشكل ١١ توزع مرضى مجموعتي الدراسة حسب القصور الكلوي

3-2- 7- توزع مرضى مجموعتي الدراسة حسب مكان توضع الاحتشاء:

بلغ عدد المرضى اللذين كان الاحتشاء عندهم أمامي في مجموعة الشاهد ٢٣ مريض (٤٦%) وفي مجموعة الحالة ٢٤ مريض (٤٨%) دون وجود فارق إحصائي هام بين المجموعتين(قيمة P = ٠.٢).

يظهر الشكل 12 توزع المرضى حسب كون الاحتشاء أمامي في كل من مجموعتي الدراسة الحالة والشاهد



الشكل ١٢ توزع مرضى مجموعتي الدراسة حسب كون الاحتشاء أمامي

3-2-8- توزع مرضى مجموعتي الدراسة حسب الزمن بين بداية الألم الصدري وبداية إعطاء الستربتوكيناز:

بلغ الزمن الوسطي بين بداية الألم الصدري وبداية إعطاء الستربتوكيناز في مجموعة الشاهد ١٨٠±٨٤ دقيقة، وفي مجموعة الحالة ١٨٢±٨٦ دقيقة، دون وجود فارق إحصائي هام بين المجموعتين(قيمة P = ٠.١٤).

3-2-9- الخلاصة

بالخلاصة كان مرضى المجموعتين (الحالة والشاهد) متشابهين من حيث العمر والجنس وارتفاع التوتر الشرياني والداء السكري والقصور الكلوي ووجود احتشاء في التاريخ المرضي ومكان الاحتشاء والزمن بين بداية الألم الصدري وبداية إعطاء الستربتوكيناز مع قيمة P غير هامة إحصائياً (P أكبر من ٠.٠٥).

يلخص الجدول 5 المقارنة بين مجموعة الحالة ومجموعة الشاهد من حيث خصائص المريض والحالة السريرية.

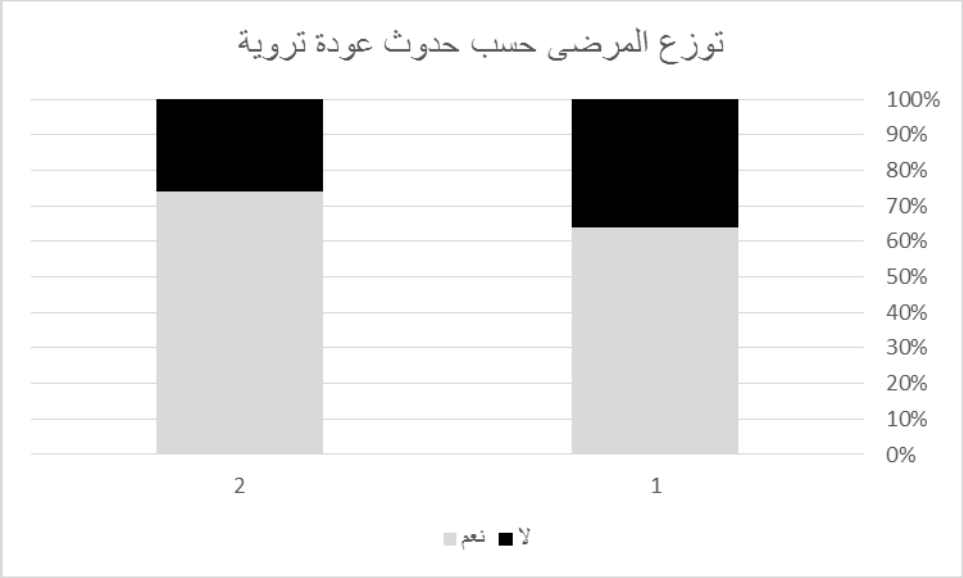
الجدول ٢ مقارنة بين مجموعة الحالة ومجموعة الشاهد من حيث خصائص المريض والحالة السريرية

	مجموعة الشاهد (٥٠ مريض)	مجموعة الحالة (٥٠ مريض)	قيمة P
العمر(سنة)	٥٢.٥ ± ١٨.٢	٥٣.٤ ± ١٧.٩	٠.٨٥
الجنس(أنثى)	١٠ (%٢٠)	٩ (%١٨)	٠.١٤
احتشاء سابق	٢ (%٤)	٣ (%٦)	٠.٠١
ارتفاع توتر شرياني	١٧ (%٣٤)	١٨ (%٣٦)	٠.٨٨
داء سكري	٧ (%١٤)	٦ (%١٢)	١
قصور كلوي	١ (%٢)	١ (%٢)	<٠.٠٠٠١

مكان الاحتشاء أمامي	(%٤٦) ٢٣	(%٤٨) ٢٤	١
الزمن:ألم صدري-SK	٨٤±١٨٠دقيقة	٨٦±١٨٢ دقيقة	٠.١٤

٣-٣-١-المقارنة بين مجموعة الحالة ومجموعة الشاهد من حيث معدل عودة التروية:

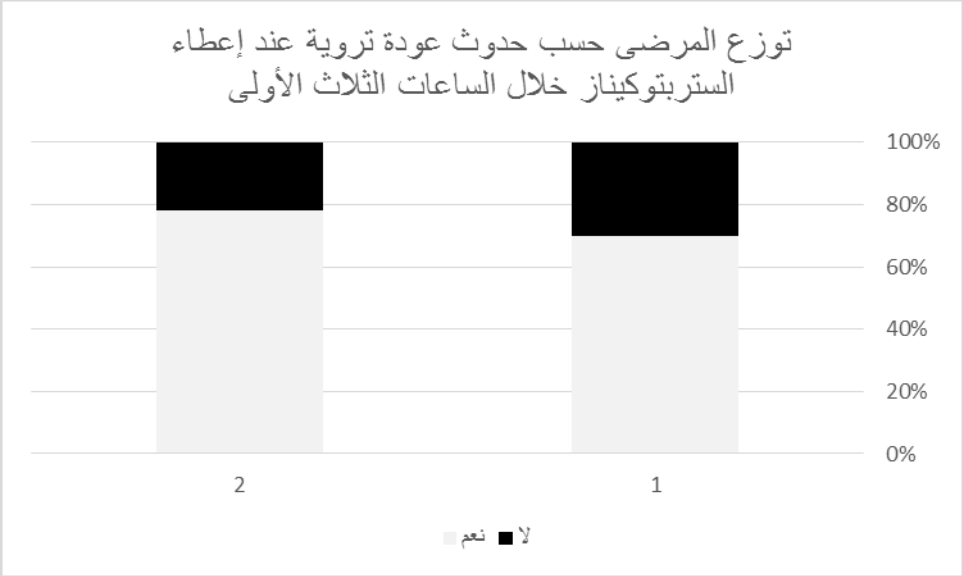
بلغ معدل عودة التروية الإكليلية (المكتشف بطرق غير راضة) عند مرضى مجموعة الشاهد اللذين تم تسريب الستربتوكيناز لديهم بالطريقة التقليدية ٦٤٪ ، بينما بلغ ذلك المعدل عند مرضى مجموعة الحالة اللذين تم تسريب الستربتوكيناز لديهم بالطريقة المسرعة ٧٤٪، مع وجود فارق إحصائي هام (P=٠,٠٠٢) .



الشكل ١٣ يبين توزع المرضى حسب حدوث عودة التروية

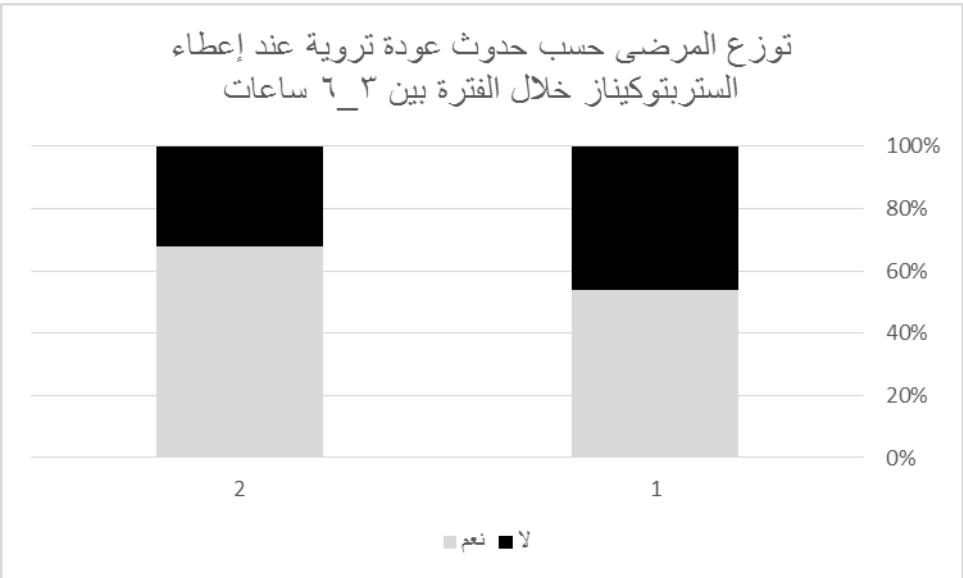
وشوهدت عودة التروية بأعلى معدلاتها عند تسريب حال الخثرة خلال الساعات الثلاث الأولى من بدء الألم الصدري بالطريقة المسرعة (خلال ٢٠ دقيقة)(٧٨%) ، وكان هذا المعدل أعلى بشكل ملحوظ بالمقارنة مع التسريب بالطريقة التقليدية (خلال ٦٠ دقيقة) (٧٠%)، مع وجود فارق إحصائي هام (P=٠,٠٢٨).

-



الشكل ١٤ يبين توزع المرضى حسب حدوث عودة التروية عند إعطاء الستربتوكيناز خلال الساعات الثلاث الأولى

انخفضت معدلات عودة التروية بشكل ملحوظ في الفترة بين ٣_٦ ساعات بعد بدء الألم الصدري عند مرضى مجموعة الشاهد، حيث بلغت فقط (٥٤%)، بينما كانت هذه المعدلات بنفس الفترة عند مرضى مجموعة الحالة (٦٨%)، مع وجود فارق إحصائي هام (P=٠,٠٠١).



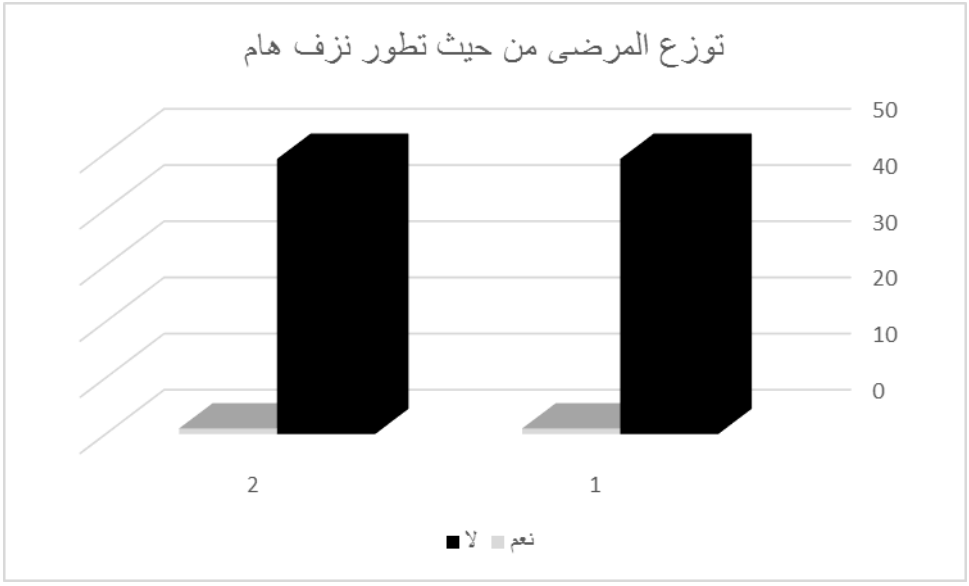
الشكل ١٥ يبين توزع المرضى حسب حدوث عودة التروية عند إعطاء الستربتوكيناز خلال الفترة بين ٣_٦ ساعات

٣-٣-٢- الخلاصة :

إن معدل عودة التروية الإكليلية عند مرضى احتشاء العضلة القلبية يكون أعلى عند تسريب الستربتوكيناز بالطريقة المسرعة مقارنة بالطريقة التقليدية، وخصوصاً خلال الساعات الثلاث الأولى من بدء الاحتشاء.

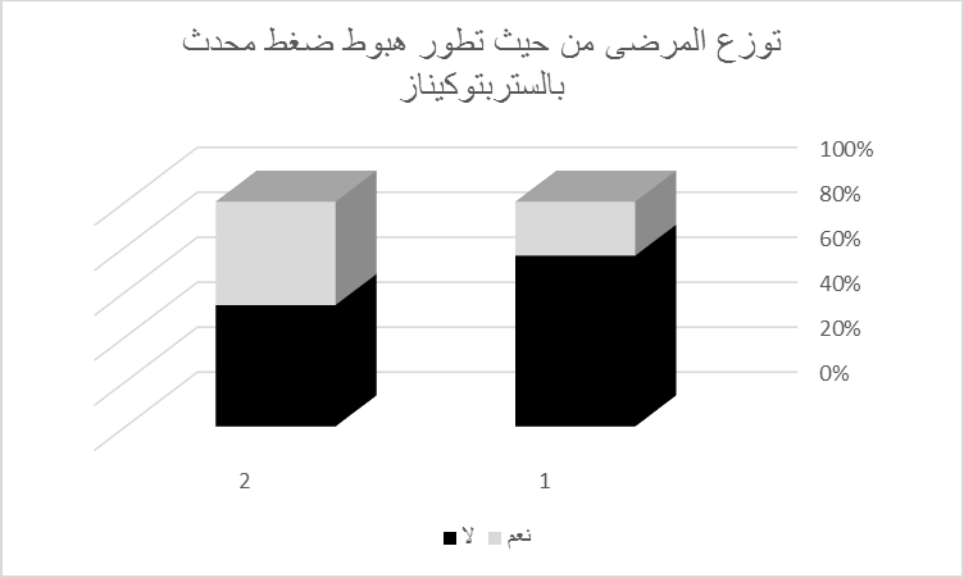
٣-٤-١- المقارنة بين مجموعة الحالة ومجموعة الشاهد من حيث التأثيرات الجانبية:

حدث نزف هام عند مريض واحد في مجموعة الشاهد ومريض واحد في مجموعة الحالة، حيث لم يكن هناك فارق بين المجموعتين من حيث تطور نزف كبير.



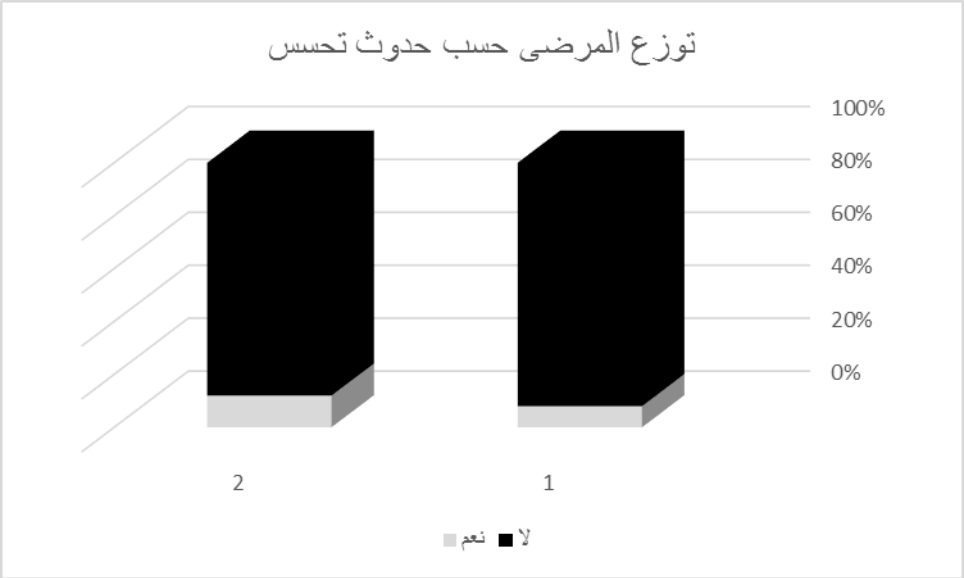
الشكل ١٦ يبين توزع المرضى حسب تطور نزف هام

تطور هبوط ضغط محدث بالستربتوكيناز بنسبة ٢٤% عند مرضى مجموعة الشاهد، وبنسبة ٤٦٪ عند مرضى مجموعة الحالة، لكن دون أن تتأثر النتائج، حيث تراجع هبوط الضغط خلال ٢٠ دقيقة عن طريق تسريب سريع للسوائل الملحية أثناء تسريب حال الخثرة.



الشكل ١٧ يبين توزع المرضى حسب تطور هبوط ضغط محدث بالستربتوكيناز

كان حدوث التحسس للستربتوكيناز متشابه بالمجموعتين، بنسبة ٤٪ في مجموعة الشاهد، وبنسبة ٦٪ في مجموعة الحالة،مع عدم وجود فارق إحصائي هام بين المجموعتين (P=٠,١).



الشكل ١٨ يبين توزع المرضى حسب حدوث تحسس

٣-٤-٢- الخلاصة :

لم يكن هناك فارق إحصائي هام بين المجموعتين من حيث حدوث نزف هام أو تحسس على الستربتوكيناز.

رغم كون معدل حدوث هبوط ضغط محدث بالستربتوكيناز أعلى في مجموعة الحالة، لم يؤثر ذلك على النتائج لدى المرضى.

الجدول ٣ مقارنة بين مجموعة الحالة ومجموعة الشاهد من حيث النتائج

	مجموعة الشاهد (٥٠ مريض)	مجموعة الحالة (٥٠ مريض)	قيمة P
المعدل الكلي لعودة التروية (%)	٦٤٪	٧٤٪	٠.٠٠٢
معدل عودة التروية خلال الفترة ٠_٣ ساعات (%)	٧٠٪	٧٨٪	٠.٠٢٨
معدل عودة التروية خلال الفترة ٣_٦ ساعات (%)	٥٤٪	٦٨٪	٠.٠٠١
معدل حدوث هبوط ضغط محدث بالستربتوكيناز (%)	٢٤٪	٤٦٪	٠.٠٠٠١
معدل تطور نزف هام (%)	٢%	٢٪	١
معدل حدوث تحسس (%)	٤٪	٦٪	٠.١

٤_المناقشة :

تبين هذه الدراسة أن التسريب المسرع للستربتوكيناز (١,٥ مليون وحدة خلال ٢٠ دقيقة) بالمشاركة مع الأسبيرين والإينوكساباري‌ن قد يحسن من فعاليته في حل الخثرة عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد. حيث ارتفع معدل عودة التروية الإكليلية بشكل هام باستخدام طريقة التسريب المسرع للستربتوكيناز

(١,٥ مليون وحدة خلال ٢٠ دقيقة) مقارنة مع الطريقة التقليدية (١,٥ مليون وحدة خلال ٦٠ دقيقة).

حققت طريقة التسريب المسرع للستربتوكيناز معدل عودة التروية الأعلى عند تسريبه خلال الساعات الثلاث الأولى من بدء احتشاء العضلة القلبية مع تزحل القطعة ST للأعلى،

-

خاصة بالمقارنة مع الطريقة التقليدية. كما أن التسريب المسرع للستربتوكيناز خلال الفترة ٣_٦ ساعات من بدء الاحتشاء حقق معدل تروية أعلى مقارنة مع الطريقة التقليدية.
تختلف فعالية الستربتوكيناز حسب تركيزه، حيث يحرض بالتراكيز المتوسطة حل الخثرة الخارجي بشكل ضعيف نسبياً عن طريق تفعيل غير مباشر لمولد البلازمين (البلازمينوجين) الحر بعد تشكيله لمعقد ستربتوكيناز-بلازمينوجين. أما بالتراكيز العالية فتتشكل معقدات أكثر من الستربتوكيناز-بلازمينوجين والستربتوكيناز-بلازمين، مما يؤدي إلى انخفاض التوافر الحيوي والفعالية الجهازية للبلازمين الحر. لكن بالمقابل فإن هذه المعقدات مع الستربتوكيناز الحر قد تفعل البلازمينوجين في الخثرات، محرضة بذلك حل خثرة داخلي مكثف، فيزداد معدل عودة التروية.
تؤكد نتائج الدراسة على أن الطريقة التقليدية بتسريب الستربتوكيناز عند مرضى احتشاء العضلة القلبية بطيئة جداً.
تبين الدراسة أن التسريب الأسرع للستربتوكيناز لم يسبب زيادة بنسبة حدوث النزوف الدماغية أو النزوف الأخرى الكبيرة مقارنة مع التسريب التقليدي له.
تبين الدراسة أيضاً زيادة حدوث هبوط الضغط المحدث بالستربتوكيناز عند تسريبه بالطريقة الأسرع، لكن دون أن تتأثر النتائج، حيث يتراجع هبوط الضغط عفوياً خلال ٢٠ دقيقة.
من نقاط ضعف الستربتوكيناز خطورة إحداثه للحساسية، لكن دون فروق هامة بين طريقتي التسريب.
لاتوجد بيانات تربط الحساسية تجاه الستربتوكيناز بنتائج أسوأ للمرضى.

٥- المقارنة مع الدراسات العالمية :

عالمياً نشُرت في مجلة القلب الدولية International Journal of Cardiology عام ٢٠٠٧ أول دراسة كبيرة تبين أن التسريب المسرع للستربتوكيناز (١,٥ مليون وحدة دولية خلال ٢٠ دقيقة) بالمشاركة مع الأسبيرين و الهيبارين أو الإينوكساباربن قد يحسن الفعالية الحالة للخثرة. وكان عدد المرضى فيها ١٠٢٤(٥١٧ مريض تم تسريب الستربتوكيناز لهم بالطريقة التقليدية و٥٠٧ مريض تم تسريبه لهم بالطريقة المسرعة). يظهر الجدول 4 مقارنة بين هذه الدراسة ودراسة مجلة القلب الدولية.

الجدول ٤ مقارنة بين هذه الدراسة ودراسة مجلة القلب الدولية

	هذه الدراسة	**دراسة مجلة القلب الدولية**
نوع الدراسة	حالة شاهد	حالة شاهد

تعدد المراكز	مركزين	مركزين
عدد المرضى	١٠٠ مريض(٥٠ حالة و٥٠ شاهد)	١٠٢٤ مريض (٥٠٧ حالة و٥١٧ شاهد)
الفرق بين المجموعتين من حيث خصائص المريض	لا يوجد فارق هام	لا يوجد فارق هام
الفرق بين المجموعتين من حيث مكان الاحتشاء	لا يوجد فارق هام	لا يوجد فارق هام
الفرق بين المجموعتين من حيث زمن إعطاء الستربتوكيناز	لا يوجد فارق هام	لا يوجد فارق هام
الفرق بين المجموعتين من ناحية الأدوية الأخرى المعطاة	لا يوجد فارق هام	لا يوجد فارق هام
معدل عودة التروية الإكليلية عند تسريب الستربتوكيناز بالطريقة التقليدية(%)	٦٤٪	٦٤.٠٣٪
معدل عودة التروية الإكليلية عند تسريب الستربتوكيناز بالطريقة المسرعة (%)	٧٤٪	٧٥.٣٤٪
معدل عودة التروية الإكليلية عند تسريب الستربتوكيناز بالطريقة التقليدية(%) خلال أول ثلاث ساعات	٧٠٪	٧١.٠٩٪
معدل عودة التروية الإكليلية عند تسريب الستربتوكيناز	٧٨٪	٧٩.٦٢٪

-

بالطريقة المسرعة (%) خلال أول ثلاث ساعات		
معدل عودة التروية الإكليلية عند تسريب الستربتوكيناز بالطريقة التقليدية(%) خلال الفترة من٣_٦ ساعات	٥٤٪	٥٥.٥٥٪
معدل عودة التروية الإكليلية عند تسريب الستربتوكيناز بالطريقة المسرعة (%) خلال الفترة من ٣_٦ ساعات	٦٨٪	٧٠.٤٦٪
الفرق بين المجموعتين من حيث التأثيرات الجانبية وحدوث نزف هام	لا يوجد فارق هام	لا يوجد فارق هام

٦_الاستنتاجات :

إن الطريقة التقليدية لتسريب ١,٥ مليون وحدة دولية من الستربتوكيناز خلال ٦٠ دقيقة ليست الطريقة الأكثر فعالية عند مرضى احتشاء العضلة القلبية مع تزحل القطعة ST للأعلى. حيث حققت طريقة التسريب المسرع للستربتوكيناز خلال ٢٠ دقيقة معدلاً أعلى لعودة التروية الإكليلية المكتشف بالطرق غير الغازية بالمشاركة مع الإينوكساباربن. وتحققت هذه النتائج دون أن تحصل زيادة بمعدل النزف الدماغي أو النزوف الكبيرة الأخرى.

٧_التوصيات والمقترحات :

- إعطاء الستربتوكيناز تسريباً سريعاً (١,٥ مليون وحدة خلال ٢٠ دقيقة) عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد مع تزحل القطعة ST للأعلى عند اختيار طريقة حل الخثرة بواسطة الستربتوكيناز في حال عدم وجود مضاد استطباب له.
- إجراء المزيد من الدراسات على فعالية طريقة التسريب المسرع للستربتوكيناز وذلك تمهيداً لاعتمادها الطريقة المتبعة لإعطاء الستربتوكيناز حيث تقدم هذه الدراسة مجالات واسعة لدراسات إضافية:

- دراسة فعالية التسريب المسرع للستربتوكيناز على معدل عودة التروية الإكليلية عند مرضى احتشاء العضلة القلبية والمكتشفة بطرق غازية كتصوير الشرايين الإكليلية بالقثطرة وحساب درجة الجريان (TIMI) في الشريان المصاب.

٨_المراجع :

[١] Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Lancet ١٩٨٦;I:٣٩٧–٤٠٢.

[٢] ISIS-٢ (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among ١٧,١٨٧ cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-٢. Lancet ١٩٨٨;٢:٣٤٩–٦٠.

[٣] Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-٢: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among ١٢,٤٩٠ patients with acute myocardial infarction. Lancet ١٩٩٠;٣٣٦:٦٥–٧١.

[٤] ISIS-٣ (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-٣: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among ٤١,٢٩٩ cases of suspected acute myocardial infarction. Lancet ١٩٩٢;٣٣٩:٧٥٣–٧٠.

[٥] The GUSTO investigators. An international randomised trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med ١٩٩٣;٣٢٩:٦٧٣–٨٢.

[٦] GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. N Engl J Med ١٩٩٣;٣٢٩:١٦١٥–٢٢.

[٧] Baigent C, Collins R. ISIS-٢: ٤-year mortality follow-up of ١٧,١٨٧ patients after fibrinolytic and antiplatelet therapy in suspected acute myocardial infarction. Circulation ١٩٩٣;٨:١–٢٩١.

[٨] International Resuscitation Guidelines ٢٠٠٠ – A Consensus on Science. Resuscitation ٢٠٠٠;٤٦:١–٤٤٧.

[٩] Continuous Infusion versus Double-Bolus Administration of Alteplase (COBALT) Investigators. A comparison of continuous infusion of alteplase with double-bolus administration for acute myocardial infarction. N Engl J Med ١٩٩٧;٣٣٧:١١٢٤–٣٠.

[١٠] Smalling RW, Bode C, Kalbfleisch JM, et al. More rapid, complete, and stable coronary thrombolysis with bolus administration of reteplase compared with alteplase infusion in acute myocardial infarction. The RAPID Investigators. Circulation ١٩٩٥;٩١:٢٧٢٥–٣٢.

[١١] Bode C, Smalling, Berg G, et al. Randomised comparison of coronary thrombolysis achieved with double bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction. The RAPID II Investigators. Circulation ١٩٩٦;٩٤:٨٩١–٨.

[١٢] International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics. Randomised double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. Lancet ١٩٩٥;٣٤٦:٣٢٩–٣٦.

[١٣] Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries (GUSTO III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. N Engl J Med ١٩٩٧;٣٣٧:١١١٨–٢٣.

[١٤] InTIME-II Investigators. Intravenous NPA for the treatment of infarcting myocardium early; InTIME-II, a double-blind comparison of singlebolus lanoteplase vs accelerated alteplase for the treatment of patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J ٢٠٠٠;٢١(٢٤):٢٠٠٥–١٣.

[١٥] den Heijer P, Vermeer F, Ambrosioni E, et al. Evaluation of a weightadjusted single-bolus plasminogen activator in patients with myocardial infarction: a double-blind, randomized angiographic trial of lanoteplase versus alteplase. Circulation ١٩٩٨;٩٨(٢٠):٢١١٧–٢٥.

[١٦]Cannon CP, Gibson MC, McCabe CH, et al. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI ١٠B trial. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) ١٠B Investigators. Circulation ١٩٩٨;٩٨:٢٨٠٥–١٤.

[١٧]Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-٢ double-blind randomised trial. Lancet ١٩٩٩;٣٥٤:٧١٦–٢٢.

[١٨]Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-٣ Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-٣ randomised trial in acute myocardial infarction. Lancet ٢٠٠١;٣٥٨:٦٠٥–١٣.

[١٩]Vanderschueren S, Barrios L, Kerdsinchai P. A randomised trial of recombinant staphylokinase versus alteplase for coronary artery patency in acute myocardial infarction. Circulation ١٩٩٥;٩٢:٢٠٤٤–٩.

[٢٠]Tebbe U, Michels R, Boland J, et al. Randomized, double-blind study comparing saruplase with streptokinase therapy in acute myocardial infarction: the COMPASS Equivalence Trial. Comparison Trial of Saruplase and Streptokinase (COMPASS) Investigators. J Am Coll Cardiol ١٩٩٨;٣١:٤٨٧–٩٣.

[٢١]Ross AM, Molhoek P, Lundergan C, et al. Randomized comparison of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, with unfractionated heparin adjunctive to recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis and aspirin: second trial of Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy (HART II). Circulation ٢٠٠١;١٠٤:٦٤٨–٥٢.

[٢٢]Simoons ML, Krzemińska-Pakula M, Alonso A, et al. Improved reperfusion and clinical outcome with enoxaparin as an adjunct to

streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction. The AMISK study. Eur Heart J ٢٠٠٢;٢٣:١٢٨٢–٩٠.

[٢٣] Antman EM, Louwerenburg HW, Baars HF, et al. Enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction: results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) ٢٣ Trial. Circulation ٢٠٠٢;١٠٥:١٦٤٢–٩.

[٢٤] White H. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-٢ randomised trial. Lancet ٢٠٠١;٣٥٨:١٨٥٥–٦٣.

[٢٥] Topol EJ. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. Lancet ٢٠٠١;٣٥٧:١٩٠٥–١٤.

[٢٦] Ridker PM, O'Donell C, Marder VJ, Hennekens CH. Large-scale trials of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: GISSI-٢, ISIS-٣, and GUSTO-١. Ann Intern Med ١٩٩٣;١١٩:٥٣٠–٢.

[٢٧] Sleight P. Thrombolysis after GUSTO: a European perspective. J Myocard Ischem ١٩٩٣;٥(٨):٢٥.

[٢٨] Ridker PM, O'Donnell C, Marder VJ, Hennekens CH. More on the GUSTO Trial. Ann Intern Med ١٩٩٤;١٢١:٨١٨.

[٢٩] Cannon CP. Thrombolysis medication errors: benefits of bolus thrombolytic agents. Am J Cardiol ٢٠٠٠;٨٥:١٧C–٢٢C.

[٣٠] ACC/AHA Guidelines for the management of patients with STelevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association task force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol ٢٠٠٤;٤٤:E١–E٢١٢.

[٣١] Ganz W, Geft I, Shah PK, et al. Intravenous streptokinase in evolving acute myocardial infarction. Am J Cardiol ١٩٨٤;٥٣:١٢٠٩–١٦.

[٣٢] Lew AS, Laramee P, Cercek B, Rodriguez L, Shah PK, Ganz W. The effects of the rate of intravenous infusion of streptokinase and the

duration of symptoms on the time interval to reperfusion in patients with acute myocardial infarction. Circulation ١٩٨٥;٧٢:١٠٥٣–٨.

[٣٣] Six AJ, Louwerenburg HW, Braams R, et al. A double-blind randomized multicenter dose-ranging trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. Am J Cardiol ١٩٩٠;٦٥:١١٩–٢٣.

[٣٤] Deutsche E. Endogenous and exogenous thrombolysis. Thromb Diath Haemorrh ١٩٧١;Suppl ٤٧:١٤٥.

[٣٥] Jha P, Deboer D, Sykora K, Naylor CD. Characteristics and mortality outcome of thrombolysis trial participants and non participants. A population based comparison. J Am Coll Cardiol ١٩٩٦;٢٧:١٣٣٥.

[٣٦] Esteves FP, Esteves PJ, Passos LC, et al. Coronary patency ٩٠ min after intravenous (٧٥٠,٠٠٠ U, in ١٥ min) streptokinase in acute myocardial infarction — TROMBA study. Eur Heart J ١٩٩٦;١٧:٢٠٣ [Abstract suppl].

[٣٧] Anschelevich M, Anschelevich I, Kochkaryov F. Safety of a new accelerated streptokinase regimen in acute myocardial infarction. Eur Heart J ١٩٩٦;١٧:٢٠٣ [Abstract suppl].

[٣٨] Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than ١٠٠٠ patients. Lancet ١٩٩٤;٣٤٣:٣١١–٢٢.

[٣٩] Mehta SR, Eikelboom JW, Yusuf S. Risk of intracranial haemorrhage with bolus versus infusion thrombolytic therapy: a meta-analysis. Lancet ٢٠٠٠;٣٥٦:٤٤٩–٥٤.

[٤٠] Holmes DR, Bates ER, Kleiman NS, et al. Contemporary therapy for cardiogenic shock: The GUSTO-I trial experience. J Am Coll Cardiol ١٩٩٥;٢٦:٦٦٨–٧٤.

[٤١] Tsang T, Califf RM, Steebins AL, et al. Incidence and impact on outcome of streptokinase allergy in the GUSTO-I trial. Am J Cardiol ١٩٩٧;٧٩:١٢٣٢–٥.

[٤٢] Lewis BS, Ganz W, Laramee P, et al. Usefulness of a rapid initial increase in plasma creatine kinase activity as a marker of reperfusion during thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Am J Cardiol ١٩٨٨;٦٢:٢٠–٤.

[٤٣] Hohnloser SH, Zabel M, Kasper W, Meinertz T, Just H. Assessment of coronary artery patency after thrombolytic therapy: accurate prediction utilizing the combined analysis of three noninvasive markers. J Am Coll Cardiol ١٩٩١;١٨:٤٤–٩.

[٤٤] Klootwijk P, Langer A, Meij S, et al. Non-invasive prediction of reperfusion and coronary artery patency by continous ST segment monitoring in the GUSTO-I trial. Eur Heart J ١٩٩٦;١٧:٦٨٩–٩٨.

[٤٥] Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. N Engl J Med ٢٠٠٦;٣٥٤(١٤):١٤٧٧–٨٨.

[٤٦] Accelerated streptokinase in ST-elevation myocardial infarction — a romanian (ASK–ROMANIA) multicenter registry

Gabriel Tatu-Chițoiu a,*, Maria Dorobanțu a, Cristina Teodorescu a, Elvira Craiu b,
Marius Vintilă c, Bogdan Minescu d, Daniel Burghină e, Sorin Stamate c, Luminița Serban d,
Tudor Protopopescu c, Monica Dan a, Petre Căpraru a, Manuela Guran a, Oana Istrătescu a, Mircea Vlădoianu f, Nicoleta Caea a
a Spitalul Clinic de Urgență “Floreasca”, Clinica de Medicină Internă şi Cardiologie, Bucureşti, Romania
b Spitalul Județean Constanța, Secția de Cardiologie, Constanța, Romania
c Spitalul Clinic de Urgență “Sfîntul Pantelimon”, Secția de Cardiologie, Bucureşti, Romania

d Spitalul de Urgență Brăila, Secția de Cardiologie, Brăila, Romania
e Spitalul Municipal Timişoara, Clinica Medicală ١, Timişoara, Romania
f Spitalul Județean Tîrgovişte, Secția de Cardiologie, Tîrgovişte, Romania
Received ١٣ April ٢٠٠٦; received in revised form ٢٦ October ٢٠٠٦; accepted ٩ November ٢٠٠٦
Available online ٦ February ٢٠٠٧
(٤٧) gwheartandvascular.org.

(٤٨) heart.org

(٤٩) news-medical.net

(٥٠) The Cleveland Clinic Cardiology

(٥١) thrombosisadviser.com

(٥٢) ncbi.nlm.nih.gov

(٥٣) emedicine.medscape.com