الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جـــامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسـم الأمراض الباطنة
الشعبة القلبية

دور الريفاروكسابان في علاج خناق الصدر المستقر

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية الفرعية في أمراض القلب والأوعية

إعداد طالب الدراسات العليا
إبراهيم إسماعيل إسماعيل

إشراف
الأستاذ الدكتور
محمد علي المبارك

رئيس قسم الأمراض الباطنة
الأستاذ الدكتور
رائد أبو حرب

2019

كلمة شكر

أتوجه بالشكر الجزيل إلى كل من ساندني في مسيرتي الدراسية والبحثية

وأخص بالشكر

الأستاذ الدكتور محمد علي المبارك

الذي أمدني بصادق النصح و كان لفيض تجربته الطويلة أكبر الأثر في إنجاز

هذا البحث العلمي المتواضع

نوقشت هذه الرسالة وأجيزت بتاريخ 25/ 7 /2019 م

إشراف

الأستاذ الدكتور

محمد علي المبارك

لجنة الحكم

الأستاذ الدكتور	**الأستاذ الدكتور**	**الأستاذ الدكتور**
محمد المبارك	أمين سليمان	أمين الخطيب
رئيساً	**عضواً**	**عضواً**

القسم	الصفحة
الملخص	2
الباب الأول: القسم النظري	4
الفصل الأول: تشريح الشرايين الإكليلية	5
الفصل الثاني: التصلب العصيدي	10
الفصل الثالث: الداء القلبي الإقفاري	15
الفصل الرابع: المتلازمة الإكليلية الحادة	17
الفصل الخامس: خناق الصدر المستقر	20
الفصل السادس: دور آلية العامل العاشر المُفعَّل تأثيره على شلال التخثر والإلتهاب وتفعيل الصفيحات	36
الفصل السابع: القيمة السريرية لإستخدام ريفاروكسابان عند مرضى الداء الإكليلي	42
الباب الثاني: القسم العملي	53
الفصل الأول: هدف وأهمية البحث.	54
الفصل الثاني: نتائج البحث.	60
الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة.	73
الفصل الرابع: مناقشة النتائج.	84
الفصل الخامس: المعيقات والمحددات.	87
الفصل السادس: الخلاصة والاستنتاجات.	88
الباب الثالث: المراجع REFERENCES	89
Abstract	96

الملخص

دور الريفاروكسابان في علاج خناق الصدر المستقر

د. إبراهيم إسماعيل إسماعيل

مقدمة وهدف البحث:

تم إعداد هذا البحث لدراسة أهمية استخدام الريفاروكسابان في علاج إصابات الأوعية الإكليلية المتسببة بخناق الصدر المستقر وقدرته على الوقاية من احتشاء القلب الحاد لدى هؤلاء المرضى.

طريقة واسلوب البحث:

تصميم الدراسة: محاكمة تجريبية عشوائية (experimental randomized control trial)، أجريت على مرضى خناق الصدر المستقر المراجعين للعيادة القلبية في مشفيي المواساة والأسد الجامعيين بدمشق ما بين 2018/2/1 إلى 2019/4/1.

النتائج:

ضم البحث 407 مرضى (متوسط العمر 55.1 عاماً، 27.3% إناث) في مجموعتين، مجموعة الشاهد شملت 209 مرضى عولجوا بالأسبرين لوحده، مجموعة الحالات شملت 198 مريضاً عولجوا بالريفاروكسابان مع الأسبرين.

لم يكن هناك أهمية إحصائية للفرق بين المجموعتين بكل من العمر والجنس والقصة المرضية والقصة الدوائية.

مشاركة الريفاروكسابان مع الأسبرين بالمقارنة مع الأسبرين لوحده خفضت الخطر النسبي لحدوث كل من احتشاء العضلة القلبية وقصور القلب والسكته الاقفارية وختار الاوعية المحيطية والوفيات لاسباب قلبية أو غير قلبية، لكن بدون أهمية إحصائية.

مشاركة الريفاروكسابان مع الأسبرين بالمقارنة مع الأسبرين لوحده زادت الخطر النسبي لحدوث كل من النزف الكبير بحسب (ISTH) والنزف الهضمي والنزف الجلدي والنزف داخل الجمجمة والنزف البولي والنزف الخفيف، لكن بدون أهمية إحصائية للفرق.

الاستنتاجات:

إن مشاركة الريفاروكسابان بجرعة 2.5 ملغ مرتين يومياً مع الاسبرين عند مرضى خناق الصدر المستقر ساهم بخفض نسبة الحوادث القلبية الوعائية الإقفارية لديهم وكذلك معدل الوفيات، لكنه بالمقابل زاد من نسبة الحوادث النزفية الكبيرة والخفيفة.

كلمات مفتاحية: الريفاروكسابان، خناق الصدر المستقر، الاختلاطات.

الباب الأول

القسم النظري

يتألف الباب الأوّل من سبعة فصول:

الفصل الأول: تشريح الشرايين الإكليلية.

الفصل الثاني: التصلب العصيدي.

القصل الثالث: الداء القلبي الإقفاري.

الفصل الرابع: المتلازمة الإكليلية الحادة.

الفصل الخامس: خناق الصدر المستقر.

الفصل السادس: دور آلية العامل العاشر المُفعَّل تأثيره على (شلال التخثر والإلتهاب وتفعيل الصفيحات)

الفصل السابع: القيمة السريرية لإستخدام الريفاروكسابان عند مرضى الداء الإكليلي

الفصل الأول

تشريح الشرايين الإكليلية []

Anatomy of Coronary Arteries

أولاً: مقدمة Introduction:[1]

تتم تغذية القلب عن طريق الشريانين الإكليلين الأيمن والأيسر، اللذان ينشآن من الجيبين الإكليلين الأيمن والأيسر على التوالي. ويدعى الجيب الخلفي الجيب اللاإكليلي.

تختلف مساحة العضلة القلبية التي تتغذى من كلا الشريانين الإكليلين بين الأشخاص. يغذي الشريان الإكليلي الأيمن عادة البطين الأيمن والجزء الخلفي من الحجاب، بينما يغذي الشريان الإكليلي الأيسر الجزء الأمامي للحجاب بين البطينين والجدار الحر الأمامي للبطين الأيسر. أما ما تبقى من جدر البطين الأيسر فعادة تصلها تروية دموية من فروع مشتركة من كلا الشريانين ويعتمد ذلك على الشريان الإكليلي المسيطر.

تتغذى العقدة الجيبية الأذينية بشكل رئيس من الشريان الإكليلي الأيمن RCA في 60% من الحالات ومن الشريان المنعكس الأيسر LCX عند البقية.

بينما تتغذى العقدة الأذينية البطينية من الـRCA في 90% من الحالات ومن الـLCX عند البقية.

ثانياً: الشريان الإكليلي الأيسر (Left Coronary Artery):[1]

ينشأ الشريان الإكليلي الأيسر من جيب فالسالفا الأيسر. ويدعى في بدايته الجذع الإكليلي الأيسر left main؛ حيث يعطي بعدها بقليل الشريان الأمامي النازل الأيسر left anterior descending (LAD) والشريان المنعكس الأيسر left circumflex (LCX). ويعطي أحياناً فرعاً ثالثاً هو الشريان المتوسطي Intermedius. الشكل (1-1).

يبلغ قطر الجذع الإكليلي الأيسر 3–6 ملم عند البالغ، بينما يتراوح طوله من قصير جداً إلى 10 – 15 ملم.

قد يغيب الـ LM عند بعض الأشخاص وعندها ينشأ الـ LAD و LCX من فوهة واحدة أو فوهتين منفصلتين. يسير الـ LM خلف الجذع الرئوي ويسير قليلاً إلى الخلف في البداية وبعدها إلى الأمام قبل التفرع.

يسير الـ LAD في الثلم بين البطينين الأمامي مباشرة فوق الحاجز بين البطينين ويغذي الجدار الأمامي للبطين الأيسر ومنطقة القمة، ويعطي الفروع التالية:

1– الشرايين الحاجزية septal arteries والتي تخترق الحاجز بين البطينين وتغذي الثلثين الأمامين للحاجز.

2–الشرايين القطرية diagonal arteries والتي تسير على سطح الجدار الأمامي الجانبي للبطين الأيسر وتغذيها.

يمتد الـ LAD في مسيره حتى قمة القلب (التي تنتمي إلى البطين الأيسر)، ولكنه قد يتجاوز القمة ويدور حولها باتجاه الجدار السفلي أو أنه ينتهي قبل القمة وعندها تأتي تروية القمة من الشريان النازل الخلفي posterior descending artery (PDA) أو من الشريان القطري.

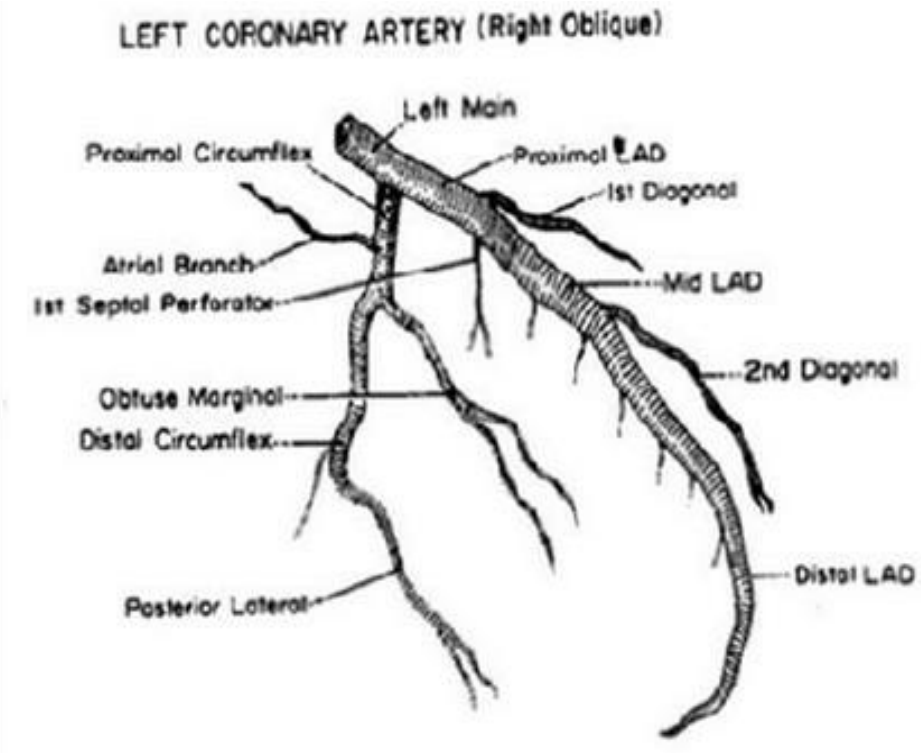
يقسم الـ LAD إلى ثلاث قطع؛ الأولى هي القريبة Proximal وتمتد من المنشأ إلى الفرع الأول الحاجزي الرئيسي، وما تبقى يقسم بشكل متساوٍ ما بين القطعة المتوسطة mid والقطعة البعيدة distal.

أما الشريان المنعكس الأيسر LCX فإنه يسير في الثلم الأذيني البطيني الخلفي ويغذي الجدار الخلفي للبطين الأيسر. وفي حوالي 40% من الحالات ينشأ شريان العقدة الجيبية الأذينية من الجزء القريب لـ LCX. وهناك فرع آخر للأذين الأيسر ويُدعى Atrial circumflex.

تدعى الفروع الرئيسية لـ LCX بالشرايين الهامشية Obtuse marginal، والتي تغذي الجدار الجانبي الحر للبطين الأيسر.

يُقسَم الـ LCX حسب منشأ الشرايين الهامشية إلى ثلاث قطع؛ القطعة القريبة Proximal التي تمتد حتى منشأ الشريان الهامشي الأول، القطعة المتوسطة Mid التي تمتد بين الهامشيين الأول والثاني، القطعة البعيدة Distal التي تمتد بعد منشأ الهامشي الثاني.

قد تكون أحد الفروع الهامشية الكليلة ضخمة Large obtuse marginal وتكون مسؤولة عن تروية معظم الجدار الجانبي للبطين الأيسر.



الشكل (1-1): ويظهر االشريان الإكليلي الأيسر مع فروعه: الشريان الأمامي النازل الأيسر والشريان المنعكس الأيسر وفروعهما

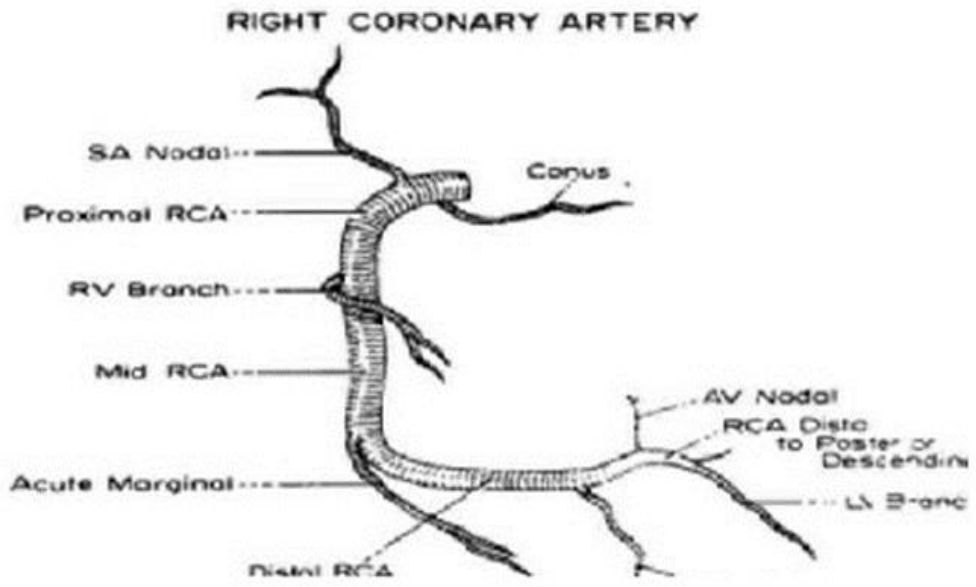
ثالثاً: الشريان الإكليلي الأيمن (Right Coronary Artery):[1]

ينشأ من الجيب الأيمن لفالسالفا إلى الأسفل قليلاً من منشأ LM المقابل، ويسير في الأخدود الأذيني البطيني الأيمن ومنه إلى تصالب القلب Crux. وأهم فروعه:

- لدى 50% يكون الفرع الأول هو الشريان المخروطي conus artery الذي يغذي مخرج البطين الأيمن أما لدى البقية فإن الشريان المخروطي ينشأ بشكل منفصل من الأبهر.
- وفي 60% من الحالات ينشأ الشريان المغذي للعقدة الجيبية الأذينية من الـRCA بعد منشأ الشريان المخروطي، ويسير خلفياً حول الوريد الأجوف العلوي بعكس عقارب الساعة، وقد يصدر عنه فرعٌ مغذٍّ للأذين الأيمن.
- عندما يسير الـRCA على محيط القلب الأيمن في الثلم الأذيني البطيني يعطي عدة فروع مغذية للجدار الحر للبطين الأيمن والتي تدعى الفروع الهامشية الدقيقة Acute marginal.
- يعطي الجزء القريب من الـRCA أحياناً فرعاً حاجزياً يدعى Right superior septal perforator.
- إن أهم فروع الـRCA والتي تشترك بتغذية البطين الأيسر هو الشريان الخلفي النازل PDA، والذي ينشأ عندما يصل الشريان الإكليلي الأيمن إلى منطقة صليب القلب. ويسير في الأخدود مابين البطينين الخلفي ويغذي الثلث السفلي من الحاجز بين البطينين والجدار الخلفي للبطين الأيسر. يتميز الـ PDA بمساره الطويل حيث تصل ترويته الدموية حتى قمة البطين الأيسر، كما أن له العديد من الاختلافات التشريحية في منشأه ومسيره، كوجود PDA مضاعف أو نشوئه باكراً من الجزء القريب لل RCA، أو أن يكون سيئ الشكل أو صغير الحجم.

ينشأ الشريان المغذي للعقدة الأذينية البطينية من الشريان الإكليلي الأيمن في 90 % من الحالات ويتميز بمساره المستقيم موازياً للشريان الإكليلي الأيمن.

يتابع الـ RCA مسيره في الثلم الأذيني البطيني الخلفي ويسمى حينئذ الشريان الخلفي الجانبي Posterolateral artery (PLA) حيث يعطي فروعاً متُعَدِّدة تروي السطح الخلفي الجانبي للبطين الأيسر تسمى Posterolateral Left ventricular (Branches- PLVs) وتكون موازية لـ PDA.



الشكل (2-1): ويظهر الشريان الإكليلي الأيمن وفروعه

رابعاً: الشريان المسيطر Coronary Dominance [1]

يُعرّف الدوران الإكليلي المسيطر نسبة للشريان الإكليلي الأكثر مساهمة والأهم في تروية الجدار السفلي والخلفي الجانبي للبطين الأيسر على اعتبار أنه الجدار الذي يتميز بالعديد من الاختلافات حول مصدر تغذيته الشريانية الإكليلية. لدى العديد من الأشخاص يتروى الجدار السفلي والجدار الجانبي الخلفي للبطين الأيسر من RCA وفي عدد هام من المرضى يساهم LCX في تغذية هذه المناطق من العضلة القلبية .

1-لدى 85% الناس تقريباً ينشأ الـ PDA و PLVs من RCA يسمى عندئذ دوران إكليلي أيمن مسيطر Right Dominant (وهو الأشيع).

2-لدى 8% من المرضى تقريباً ينشآ الـPDA و PLVs من LCX فيسمى عندها دوران إكليلي أيسر مسيطر Left Dominant .

أما ما تبقى (7% من الحالات) فيسمى الدوران فيها بالدوران الإكليلي التشاركي Co-dominant أو ما يسمى بالتوازن في السيطرة Balanced-Dominant Circulation ، وفي هذه الحالة فإن الشريان الإكليلي الأيمن يعطي ال PDA و الشريان المنعكس يعطي جميع الفروع الخلفية الجانبية PLVs.

الفصل الثاني

التصلب العصيدي[2\]

Atherosclerosis

أولاً: مقدمة Introduction:[2]

هو عملية التهابية معقدة تتصف بتراكم المواد الدسمة lipids والبالعات macrophages والخلايا العضلية الملساء smooth muscles.

تبدأ هذه العملية بتجمعات مُوضَّعة للمواد الدسمة في المسافة تحت البطانة بسبب خلل في بنية البطانة الوعائية، ثم يتم ابتلاعها من قبل البالعات لتتشكل الخلايا الرغوية lipid laden foam cells. ويعتبر LDL هو الشحم الرئيسي المكون للعصيدة، أما HDL فعلى العكس يعتبر واقياً من خلال دوره في عكس نقل الكوليسترول وإزالته من جدار الوعاء، أما دور باقي الشحوم متضمنةً ثلاثيات الغليسيريد فهو أقل وضوحاً.

يشكل تجمع هذه المواد والخلايا نقطاً أو خطوطاً صغيرة صفراء اللون عيانياً متوضعة تحت البطانة الشريانية، تسمى هذه الآفات الخطوط الدهنية fatty streaks.

ومع تقدم الحالة وتوفر عوامل الخطورة المختلفة يحدث تراكم أكبر للبالعات والخلايا الرغوية، بالإضافة إلى هجرة الخلايا العضلية الملساء وتكاثرها وإنتاجها لكميات كبيرة من الكولاجين، وبالتالي تتشكل اللويحة العصيدية Atherosclerotic plaque. وعند هذه المرحلة قد تكون الآفة غير مهمة هيموديناميكياً، ولكن تكون وظيفة البطانة غير طبيعية وتضعف قدرتها على الحد من دخول البروتينات الشحمية إلى داخل جدار الوعاء.

بعد ذلك يتثخن الجدار الشرياني ويتشكل ما يسمى الغطاء الليفي fibrous cap، وتبرز اللويحة اتجاه لمعة الشريان مسببةً إعاقة لجريان الدم مما يؤدي لداء إقفاري في المناطق المرواة بالشريان المصاب، ومع تقدم الحالة يضعف الجدار الشرياني في المنطقة

المصابة (نتيجة للتفاعلات الالتهابية وتراكم اللبيدات بين الخلايا) ويتأثر غطاء العصيدة ونميز حالتين:

- الغطاء المغطي للعصيدة **سميك** وبالتالي لا يتمزق ← يحدث تضيق في لمعة الشريان الإكليلي دون تفعيل عوامل التخثر ← **خناق صدر مستقر**.
- الغطاء المغطي للعصيدة **رقيق** وبالتالي فإنه أكثر عرضة للتمزق ← تفعيل عوامل التخثر وحدوث خثرة دموية **وهنا نلاحظ حالتين:**

a. انحلال الخثرة جزئياً بواسطة العوامل الحالة الذاتية للخثرة في الجسم (انسداد شريان جزئي) ←خناق صدر غير مستقر **USA** أو احتشاء عضلة قلبية بدون ارتفاع القطعة ST: **NSTEMI**.

b. عدم انحلال الخثرة (انسداد شريان كامل) ← احتشاء عضلة قلبية مع ارتفاع القطعة ST : **STEMI**.

كما يؤدي تطور العصيدة والتنكس الحاصل في طبقاتها إلى إضعاف جدار الشريان وبالتالي قد يتوسع ليشكل أم دم Aneurysm والتي قد تختلط بالتمزق وتُدخل المريض في حالة خطرة جداً.

إذاً التصلب العصيدي هو إصابة بؤرية تصيب بشكل خاص أماكن التفرع والانحناءات، وتؤدي إلى سماكة الطبقة البطانية بسبب تراكم النسج الليفية وبلورات الكوليسترول مع توضع الكلس في المراحل المتقدمة وينتج عن ذلك تضيق أو انسداد الشريان الإكليلي[2].

ثانياً: الإمراضية للتناذر الإكليلي الحاد (ACS):[2]

يُعتبر الداء العصيدي هو السبب الأشيع للداء القلبي الإقفاري. عندما تتمزق لويحة عصيدية غير مستقرة تتكشف العوامل تحت البطانة المولدة للخثار (الكولاجين والعامل النسيجي)، فتلتصق الصفيحات بها وتفرز العوامل المقبضة الوعائية (thromboxan, A2 -adenosine diphosphate ADP).

ترتبط هذه العوامل بالمستقبلات P2Y12 الموجودة على سطح الصفيحات الأخرى وتزيد تعبيرية تلك الصفيحات الجديدة عن مستقبلات Glycoprotein

IIb/IIIa، والتي ترتبط بدورها مع الفيبرينوجين وعامل فون ويلي براند. وهكذا تتشكل الجلطة البيضاء من تكدس الصفيحات والفيبرين، ثم يتفعل شلال التخثر وتتشكل الجلطة الحمراء[3].

من الأسباب الأخرى للتناذر الإكليلي الحاد غير العصيدية:

- تشنج الشرايين الإكليلية.
- الصمات الشريانية.
- التهاب الشرايين الإكليلية.
- تسلخ الشرايين الإكليلية العفوي.

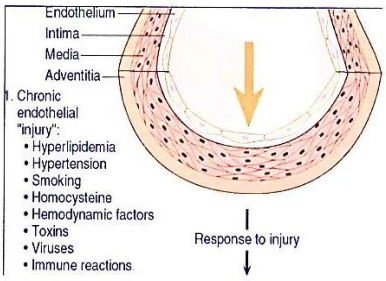
والتي تُشكِّل (10–15)% من مرضى NSTEMI [4]. وجدت إحدى الدراسات أن (10–15)% من مرضى NSTEMI الذكور و30% من الإناث تكون القثطرة القلبية لديهم طبيعية على الرغم من إيجابية التروبونين والاحتشاء القلبي المثبت بالرنين القلبي[5].

يشاهد التنخر النسيجي في العضلة القلبية بواسطة الصبغات النسيجية خلال 2–3 ساعات من الانسداد الشرياني الحاد، ويشاهد عيانياً بعد 6–12 ساعة, وتتشكل الندبة خلال 2–3 أشهر من الاحتشاء الحاد.

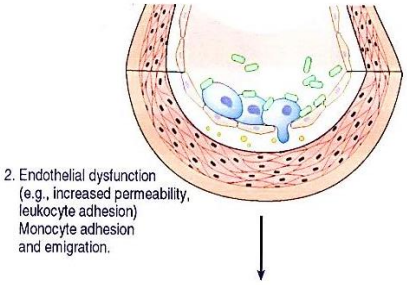
وقد يؤدي إقفار العضلة القلبية إذا كان مؤقتاً إلى[6]:

1. Stunned Myocardium: وتشير إلى انخفاض القلوصية مع بنية استقلابية جيدة في خلايا العضلة القلبية ناجم عن إقفار قصير المدة.
2. Hibernating Myocardium: وتشير إلى انخفاض القلوصية مع عضلة قلبية عيوشة لكن مع تغيرات بنيوية خلوية أكثر شدة. والإنذار أفضل في الحالة الأولى.

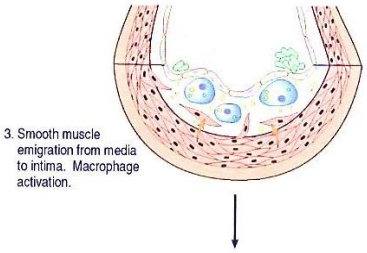
1-Response to Injury1



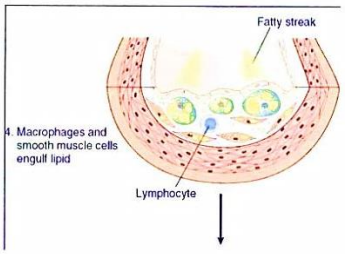
2-Endothelial Dysfunction



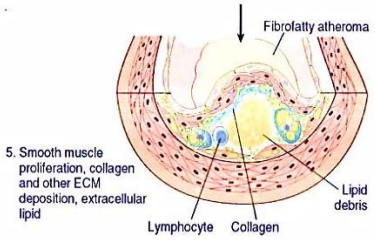
3-intiation of fatty streak



4-Fatty Streak



5-Fibrofatty Atheroma



الشكل (3-1): يوضح الآلية الإمراضية للتصلب العصيدي

Non-atherosclerotic causes of myocardial infarction

Embolic
Infective endocarditis
Neoplasms
Prosthetic valves
Arteritis
Syphilitic aortitis
Takayasu's arteritis
Polyarteritis nodosa
Giant cell arteritis
Systemic lupus erythematosus
Kawasaki disease
Vital infections
Prothrombotic states
Polycythaemia vera
Sickle cell disease
Disseminated intravascular coagulation
Thrombocytosis
Thrombocytopenic purpura
Other
Takotsubo cardiomyopathy, severe AS, prolonged hypotension, thyrotoxicosis, carbon monoxide poisoning, chest trauma, mediastinal radiation, spontaneous coronary dissection, cocaine abuse

ESC/ACCF/AHA/WHF Expert Consensus Document. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *European Heart Journal* 2012;**33**,2551–2567.

الجدول (1-1): يوضح الأسباب غير العصيدية للاحتشاء القلبي

الفصل الثالث

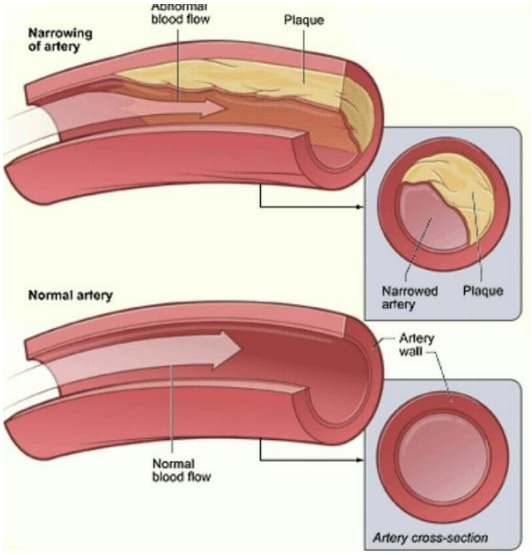
الداء القلبي الإقفاري[7,8]

Ischemic Heart Disease

أولاً: مقدمة Introduction:[7]

يعتبر الداء القلبي الإقفاري في البلدان المتطورة السبب الأهم للمراضة والوفيات. وعلى الرغم من تناقص معدل الوفيات في العقود الأخيرة فإنه لا يزال مسؤولاً عن نسبة هامة من الوفيات[23,24]. يترافق الغذاء الغنيّ بالشحوم والحريرات والتدخين ونمط الحياة السكوني مع زيادة حدوث الداء القلبي الإكليلي.

في حين أنّ الوقاية الأولية أدّت إلى حدوث المرض بأعمار متأخرة عند كل فئات المجتمع الاجتماعية والاقتصادية. ومع تطور الدول النامية وتمدنها، يزداد شيوع عوامل الخطر القلبية بشكل سريع. وتظهر زيادة كبيرة في حدوث الداء القلبي الإقفاري في كل أنحاء العالم 0[22].



الشكل (4-1): يوضح التصلب العصيدي في الداء القلبي الإقفاري

يحدث نقص التروية القلبية عندما يختل التوازن بين التزويد بالأوكسجين و الحاجة منه . السبب الأكثر شيوعاً لإقفار العضلة القلبية هو الداء التصلبي العصيدي الساد للشرايين الإكليلية النخابية.

ثانياً: أسباب نقص التروية القلبية[8]

1- أسباب إنسدادية:

- التصلب العصيدي.
- الخثار.
- الصمة.
- التشنج الإكليلي.
- التهاب الشريان الإكليلي(والذي قد يحدث في سياق بعض أمراض الغراء وخاصة التهاب الشريان العديد العقدpoly Arthritis nodes).
- ارتشاح الشريان الإكليلي (الترسبات الحاصلة في البطانة الشريانية مثال مايحدث في الداء النشواني وداء الصباغ الدموي وتؤدي هذه الترسبات الى تسمكات في جدر الشرايين).

2-أسباب تؤدي إلى نقص في تدفق الدم المؤكسج إلى العضلة القلبية:

- فقر الدم.
- التسمم بأول أوكسيد الكربون.
- هبوط التوتر الشرياني.
- نشوء الشرايين الإكليلية من الشرايين الرئوية.

3-زيادة حاجة العضلة القلبية للأوكسجين:

- فرط نشاط الدرق
- ارتفاع التوتر الشرياني.
- تضيق الصمام الأبهري.
- اعتلال العضلة القلبية الضخامي.

الفصل الرابع

المتلازمة الإكليلية الحادة [9,10]

Acute Coronary Syndrome

أولاً: مقدمة Introduction:[9]

يتظاهر الداء الشرياني الإكليلي العصيدي بنمطين (خناق صدري مستقر–تناذر إكليلي حاد).

إن خناق الصدر المستقر هو التظاهر المبدئي لمرضى داء الشرايين الإكليلية في 50% فقط من جميع مرضى داء الشرايين الإكليلية.

تصنف المتلازمة الإكليلية الحادة إلى مجموعتين[9]:

- المتلازمة الإكليلية الحادة دون ارتفاع القطعة ST (NSTE-ACS)، والتي تقسم بدورها الى تظاهرين هما:
  - خناق الصدر غير المستقر (USA).
  - احتشاء العضلة القلبية دون ارتفاع القطعة ST (NSTEMI).
- احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع القطعة ST (STEMI).

ثانياً: احتشاء العضلة القلبية الحاد Acute Myocardial Infarction [10]

عرَّفت الجمعية الأمريكية لأمراض القلب AHA والجمعية الأوربية ESC الاحتشاء الحديث بأنه:

ارتفاع الخمائر القلبية (خاصة التربونين على الأقل قيمة واحدة فوق الـ99% من الحد الأعلى المرجعي)، **مع وجود واحد على الأقل مما يلي:**

1. أعراض خناقية إقفارية.

2. تغيرات تخطيطية حديثة (تغيرات ST-T حديثة أو حصار غصن أيسر حديث) .
3. تطور موجة Q مرضية على تخطيط القلب الكهربائي.
4. دليل تصويري على فقد حديث لعيوشية جزء معين من العضلة القلبية أو اضطراب حركية جدر حديث.
5. إثبات وجود خثرة ضمن الشريان الإكليلي بالتصوير الظليلي أو تشريح الجثة[13].

وقد صُنِّف احتشاء العضلة القلبية الحاد اعتماداً على سبب نقص التروية إلى خمسة أنماط[10]:

النمط الأول:

احتشاء عضلة قلبية حاد عفوي تالٍ لتطور تشريحي مرضي في جدار الشريان الإكليلي، مثل تقرح أو تمزق اللويحات العصيدية.

النمط الثاني:

احتشاء عضلة قلبية حاد تالٍ لزيادة الحاجة للأوكسجين أو لنقص الإمداد بالأوكسجين، وأمثلته: تشنج الشريان الإكليلي، صمة شريانية إكليلية، فقر دم، اضطرابات النظم القلبية، ارتفاع أو هبوط الضغط الشرياني، قصور تنفسي.

النمط الثالث:

موت قلبي مفاجئ، أو غير متوقع وذلك قبل ظهور الواسمات القلبية في الدم.

النمط الرابع:

احتشاء العضلة القلبية المتعلق بزرع الشبكات ويقسم لقسمين A و B:

النمط A:

احتشاء عضلة قلبية حاد مترافق مع PCI. ويشخص بارتفاع الخمائر القلبية أكثر من خمسة أضعاف الحد المرجعي الأعلى الطبيعي، أو ارتفاع الخمائر أكثر من 20% إذا كانت الخمائر القلبية القاعدية مرتفعة مع واحد على الأقل مما يلي[10]:

1. أعراض خناقية اقفارية.
2. تغيرات إقفارية جديدة على ECG أو حصار غصن أيسر حديث.

3. دليل تصويري على فقد حديث لعيوشية جزء معين من العضلة القلبية أو اضطراب حركية جدر حديث.
4. بالتصوير الظليل يوجد فقدان سلوكية شريان كبير أو فرع جانبي أو بطء جريان مستمر أو ظاهرة عدم عودة الجريان no reflow.

النمط B :

احتشاء عضلة قلبية حاد مترافق مع خثار الشبكات: وجود خثار شبكة مكتشف بالتصوير الوعائي أو تشريح الجثة (في سياق إقفار العضلة القلبية) مترافق مع ارتفاع للخمائر القلبية (خاصة التربونين) على الأقل قيمة واحدة فوق الـ99% من الحد الأعلى المرجعي.

النمط الخامس :

احتشاء عضلة قلبية حاد مترافق مع جراحة المجازات الإكليلية[10]:

يُشخَّص في حال ارتفاع الخمائر القلبية أكثر من عشرة أضعاف الحد الأعلى الطبيعي في حال كون التربونين القاعدي طبيعي مع واحد على الأقل مما يلي:

1. Q مرضية حديثة أو حصار غصن أيسر حديث.
2. إنسداد مجازة أو شريان إكليلي أصلي حديث مثبت بالتصوير الوعائي.
3. دليل تصويري على فقد حديث لعيوشية العضلة القلبية أو اضطراب حركي حديث بالجدار.

وبناءً على ذلك فإن تشخيص احتشاء العضلة القلبية الحاد يعتمد بشكل رئيسي على الارتفاع النموذجي للخمائر القلبية حتى لو غابت التغيرات التخطيطية النموذجية، من جهة أخرى يجب أن لا يشخص الارتفاع البسيط في التربونين عند مرضى قصور الكلية على أنه احتشاء قلبي في حال غياب الأعراض السريرية و التغيرات التخطيطية النموذجية[10].

الفصل الخامس

خناق الصدر المستقر [11-32]

Stable Coronary Artery Disease

أولاً: مقدمة Introduction:[11]

تنجم هذه المتلازمة السريرية عن نوب إقفار عابر في العضلة القلبية. وتحدث في أي حالة يحدث فيها عدم توازن بين حاجة العضلة القلبية من الأوكسجين وبين الوارد إليها ويتحرض عادة بالجهد الفيزيائي أو الانفعال النفسي وقد يكون عفوي، ونوب الإقفار هذه تترافق عادة مع ألم صدري أو ما يسمى بالذبحة القلبية.

تُعَدُّ العصيدة الإكليلية السبب الأشيع للخناق، وقد تكون الأعراض ناجمة أيضاً عن أشكال أخرى من الأمراض القلبية خصوصاً أمراض الصمام الأبهري واعتلال العضلة القلبية الضخامي.

ويتظاهر خناق الصدر المستقر نتيجة عدة اليات وهي :

1. عصيدة ثابتة أو مستقرة متوضعة ضمن الشرايين الإكليلية.
2. سوء وظيفة الأوعية الدقيقة.
3. سوء وظيفة البطين الايسر .
4. تشنج موضع او منتشر لشرايين عصائدية او طبيعية.

وهذه الآليات تكون وحيدة أو مشتركة.

العوامل التي تؤثر على حاجة العضلة القلبية للأوكسجين:[11]

عمل القلب:

معدل النبض – التوتر الشرياني – القلوصية القلبية – فرط ضخامة البطين الأيسر.

العوامل المؤثرة على تزويده بالأوكسجين:[11]

الجريان الإكليلي الدموي:

مدة الإنبساط – مقوية الأوعية الإكليلية – الأكسجة والخضاب وإشباعه بالأوكسجين – ضغط الإرواء الإكليلي (الضغط الأبهري الإنبساطي – الضغط الإنبساطي للجيب الإكليلي أو الأذينة اليمنى).

يتحرض الاقفار القلبي ونقص الاكسجة نتيجة عدم توازن بين الحاجة الاستقلابية و التروية الدموية ، وتتطور الحدثيات الإقفارية وفق تسلسل زمني معروف:

1. زيادة تركيز الهيدروجين والبوتاسيوم في الدم الوريدي الذي ينزح من منطقة الإقفار القلبي.
2. علامات سوء الوظيفة الانبساطية أوسوء الوظيفة الانقباضية.
3. تطور تغيرات موجة T و قطعةST .
4. ألم صدري قلبي .

ويعلل هذا التسلسل الزمني الحساسية الأعلى لتقنيات التصوير الصدوية و التصوير الومضاني للتغيرات الأقفارية من التخطيط القلبي والأعراض السريرية.

ثانياً: الوبائيات Epidemiology [12]

الداء الإكليلي المستقر متُعَدِّد العوامل ويصعب تحديد معدلات الوقوع ومعدلات الانتشار وذلك تبعاً للدراسات المختلفة حيث أن التشخيص يعتمد على المقاربة السريرية.

إن حوالي 9.8 مليون شخص في الولايات المتحدة الأميركية يُقيَّم سنوياً لخناق صدر مستقر، بمعدل وقوع 500 ألف حالة في السنة. يحدث خناق الصدر المزمن عند السود أكثر من البيض من نفس الفئة العمرية، وعند النساء أكثر من الرجال من نفس الفئة العمرية أيضاً، كما أن معدل الإنتشار يزداد مع التقدم بالعمر (أكبر من 65 سنة) ويُعَدُّ العمر المتقدم منبئ مستقل قوي و عامل خطر للوفاة .

ثالثاً: التشخيص Diagnosis [11]

يشتمل التقييم السريري والتقييم المخبري والاستقصاءات القلبية النوعية مثل اختبار الجهد وتصوير الشرايين الإكليلية. وتستعمل هذه الاستقصاءات إما لتأكيد التشخيص لمرضى لديهم الداء الاكليلي محتمل، أو لتحديد الانذار للمرضى الذين لديهم داء إكليلي مثبت وتقييم فعالية المعالجة.

1- القصة المرضية والتظاهر السريري:[11]

إن القصة السريرية المفصلة حجر الأساس في تشخيص الداء الاكليلي. إن مريض خناق الصدر النموذجي يكون ذكر بعمر > 50 سنة أو أنثى بعمر >60 سنة يشكو من انزعاج صدري، يُوصف على أنه ثقل أو ضغط أو عصر أو اختناق ويُوصَف بشكل نادر فقط على أنه ألم صريح.

عادةً يحدد المريض موضعه خلف القص، وأحياناً بقبضة محكمة، ليشير إلى الإنزعاج المركزي العاصر خلف القص. عادةً يكون الخناق ذو طبيعة متصاعدة متخامدة، يستمر بشكل نموذجي من 2 إلى 5 دقائق وليس أكثر من 10 دقائق في معظم الاحيان، وعادة لا يكون الالم الصدري الذي يستمر ثواني فقط خناقي.

وممكن أن ينتشر إلى الكتف الأيسر وإلى الذراعين وخصوصاً إلى الوجه الزندي للساعد واليد .كما يمكن أن ينشأ في الظهر والمنطقة بين لوحي الكتف أو قاعدة العنق أو الفك أو الأسنان أو الشرسوف أو ينتشر إلى هذه المناطق. ويمكن اعتبار المكان والمدة ونمط الألم وارتباط الألم مع الجهد والعوامل المحرضة أو المخففة الأخرى السمات الأساسية لعدم الارتياح ذو المنشأ القلبي (الذبحة الصدرية).

على الرغم من أن نوب الخناق الصدري تحدث عادة أثناء الجهد أو الشدة العاطفية وتخف بالراحة أو زوال الانفعال العاطفي، فإنها قد تحدث أيضاً في وضعية الراحة وفي الليل عندما يكون المريض مستلقياً (الخناق الاضطجاعي).

وربما يكون من الأفضل أن نسأل المريض عن عدم ارتياح أكثر منه عن ألم لأن كثير من المرضى لا يحسون بألم، وربما يترافق مع زلة تنفسية أو أعراض أقل نوعية مثل

تعب عام أو إعياء او إغماء أو غيرها من مكافئات الخناق، وهي تحدث بشكل أكثر شيوعا" عند المسنين والسكريين، حتى أنه من الممكن أن تكون الزلة التنفسية العرض الوحيد للداء الكليلي ويصعب هنا التمييز عن الأمراض الرئوية.

يُعتَبر ترقي الأعراض بعد وجبة دسمة أو صعود منحدر من المظاهر الكلاسيكية، ويمكن أن يخف الألم الصدري مع استمرار الجهد (المشي ضمن الخناق) أو بعد إعادة الجهد (التحمية للخناق)، تريح النترات تحت اللسان الألم الصدري بشكل سريع، وإن عتبة الخناق تختلف من يوم الى يوم أو حتى ضمن اليوم نفسه.

التصنيف التقليدي السريري للألم الصدري:

- **الخناق الوصفي:** تتواجد فيه الصفات الثلاث التالية :عدم ارتياح خلف القص وصفي بالمدة و الصفات _ يزيد بالجهد أو الانفعالات النفسية _ يخف بالراحة أو النتروغليسرين .
- **الخناق غير الوصفي:** فيه صفتين فقط من الصفات السابقة.
- **الألم غير الخناقي :** فيه صفة واحدة على الأكثر من الصفات الثلاث السابقة.

عادة يشابه الخناق غير الوصفي الخناق الوصفي في الموضع والنمط من حيث أنه يستجيب على النتروغليسيرين ولكن لا يوجد عادة عامل محرض، يُوصَف غالباً الألم أنه يبدأ على الراحة أو بالمستويات المنخفضة من الجهد ويزداد تدريجياً ببطء ويبقى بشدته الاعظمية لـ 15 دقيقة ثم يزول بشكل تدريجي. إن هذا التسلسل التدريجي يرفع الاشتباه بالتشنج الإكليلي كسبب. يمكن أن يحدث الخناق غير الوصفي بنفس المكان والنمط من حيث التحريض بالجهد، ولكنه يحدث بعد فترة وقت بعد الجهد ويستجيب بشكل قليل على النتروغليسيرين،, ويُشَاهد هذا النمط غالباً لدى مرضى خناق اعتلال الاوعية الدقيقة.

الألم الصدري غير الخناقي يفتقد للسمات المذكورة أعلاه ويشتمل منطقة صغيرة من نصف الصدر الأيمن أو الأيسر ويستمر ساعات أو حتى أيام وعادةً لا يخف بالنتروغليسيرين (لكن في حالات التشنج المريئي المنتشر يخف على

النتروغليسيرين) وربما يتحرض بالخفقان، ويجب تقييم الأسباب غير القلبية كسبب للألم.

يُستَعمل تصنيف الجمعية الكندية لأمراض القلب والاعية بشكل واسع لتصنيف خناق الصدر المستقر ولتحديد العتبة التي يحدث فيها الألم الصدري :

الدرجة الاولى	**لا يسبب النشاط الفيزيائي الإعتيادي كالمشي أو صعود الدرج حدوث الخناق .إنما يحث الخناق بالجهود الشديدة أو المطولة.**
الدرجة الثانية	**تحدد بسيط للنشاط الاعتيادي حيث يتحرض الخناق الصدري عند صعود طابق أو طابقين بسرعة أو بعد وجبة دسمة أو بالطقس البارد أو بالإنفعال العاطفي أو مشي اعتيادي لمسافة أكثر من طابق أو عند عبور أكثر من بنائين.**
الدرجة الثالثة	**تحدد ملحوظ للنشاط الاعتيادي حيث يتحرض الخناق الصدري عند صعود طابق واحد أو عند عبور بناء أو بنائين بسرعة طبيعية.**
الدرجة الرابعة	**تحدد شديد، لا يستطيع القيام بأي نشاط فيزيائي وقد يحدث الخناق على الراحة.**

يجب الانتباه إلى أن الألم الصدري على الراحة يمكن أن يحدث في أي من المراحل الأربعة بسبب التشنج الاكليلي المرافق، والى أن التصنيف يعتمد على التحدد الأعظمي للجهد لدى المريض حيث أنه يمكن أن يتحسن المريض في اليوم التالي .

2- الفحص السريري :[11]

يُعتَبر هاماً أيضاً في تقييم مريض خناق الصدر لتحديد وجود مرض تصلبي عصيدي في أماكن أخرى كنفخات الشرايين السباتية وضعف النبض الشرياني في الطرفين السفليين أو فقر دم أو ارتفاع توتر شرياني أو اعتلال عضلة قلبية ضخامي أو لانظميات. ويُنصَح أيضا بتقييم BMI و تحرّي وجود داء صمامي مرافق وجس النبضان المحيطي وإصغاء السباتيين وتقييم المشعر الكاحلي العضدي ABI وحالات المراضة المرافقة الأخرى كالداء السكري أو إصابة درقية أو إصابة كلوية. الألم المُحَرَّض بالضغط

على جدار الصدر يبعدنا عن تشخيص الذبحة. يمكن أيضاً سماع الصوت الثالث أو حتى الرابع خلال أو مباشرةً بعد حادثة الإقفار القلبي. و يمكن أيضاً سماع نفخة قصور تاجي.

3- التقييم التشخيصي:[11]

يوجد العديد من الاستقصاءات القلبية إلا أنها تأخذ أهميتها بعد حساب الاحتمالية للداء الإكليلي قبل الاختبار، وبعد وضع التشخيص فان التدبير يعتمد على شدة الأعراض، وخطورة الحوادث القلبية، والحالة العامة والمراضة المرافقة، ونوعية الحياة للمريض، وعلى تفضيل المريض. حيث أنه يتم الاختيار ما بين العلاج الدوائي الوقائي والعرضي لوحده أو مشاركته مع إجراءات اعادة التروية.

الاستقصاءات الأساسية:

تتضمن الاختبارات الكيميائية الحيوية الأساسية – تخطيط القلب على الراحة – تخطيط القلب الجوال – ايكو القلب – صورة الصدر – اختبار الجهد.

الفحص المخبري:

تحديد الخضاب والهيماتوكريت كجزء من التُعَدُّاد الدموي العام – اختبار الشحوم الصيامي متضمنا الكولسترول الكلي والشحوم الثلاثية وLDL وHDL – الغلوكوز الصيامي والخضاب الغلوكوزي وربما أيضاَ اختبار تحمل السكر– تحديد الوظائف الدرقية عند الشك بإضطراب الوظيفة الدرقية – معايرة الكرياتينين لتعرف الوظيفة الكلوية أو حساب معدل الرشح الكبي – حساب الواسمات القلبية مثل التروبونين T و التروبونين I والتروبونين عالي الحساسية.

تخطيط القلب الكهربائي على الراحة:

يكون تخطيط القلب في وضعية الراحة طبيعياً عند حوالي نصف مرضى خناق الصدر النموذجي، ويمكن أن يظهر تغيرات تخطيطية على الراحة مثل سوابق احتشاء أو اضطراب عودة استقطاب أو ضخامة بطين أيسر أو اضطراب نقل داخل البطينات توحي بوجود داء قلبي إقفاري، إلا أنها تغيرات غير نوعية فقد تحدث في التهاب التامور أو

التهاب العضلة القلبية أو الداء الصمامي. إن التبدلات النموذجية للقطعة ST و الموجة T التي ترافق نوبات الألم الصدري و تختفي بعد ذلك هي أكثر نوعية.

ايكو القلب على الراحة:

يعطي معلومات وظيفية وتشريحية، مع إمكانية تحري مناطق ناقصة الحركية مما يزيد احتمالية الداء الاكليلي. و يفيد في تحديد الوظيفة الإنقباضية الكلية والوظيفة الإنبساطية، خصوصاً عند مرضى لديهم سوابق احتشاء وقصور القلب. وأيضاً يمكننا من تقييم النفخات القلبية والآفات الصمامية واعتلال العضلة القلبية الضخامي.

ويقدّم الدوبلر النسيجي تقييماً غير راضاً للإمتلاء البطيني الإنبساطي. وإن اضطراب الوظيفة الإنبساطية يعد من العلامات الأولية للإقفار القلبي وقد يشير لاضطراب وظيفة الأوعية الدقيقة لدى المرضى الذين يشتكون من زلة تنفسية كمكافىء خناقي.

الرنين المغناطيسي القلبي :

يستعمل لإجراء تقييم بنيوي ووظيفي للقلب خصوصاً عند المرضى ذوي النافذة الصدوية الصدرية المحدودة.

تخطيط القلب الجوال :

قد يظهر دليل إقفار قلبي خلال النشاط اليومي الإعتيادي، كما يفيد في تشخيص الإقفار الصامت.

صورة الصدر :

تطلب خلال التقييم الأولي، ولكن قد لا تفيد في تقييم الداء الاكليلي المستقر وإنما في تشخيص الأسباب الرئوية المرافقة.

اختبار الجهد:

- تخطيط القلب الجهدي:

يجرى اختبار الجهد باستعمال البساط المتحرك أو الدراجة، و يبقى خياراً مفيداً بسبب توفره وسهولة استعماله، خصوصاً في تقييم المرضى ذوي الاحتمالية المتوسطة للداء الاكليلي. ويُعَدُّ تزحل قطعة ST اكثر من 0.1 مللي فولط لمسافة 0.08 ثانية أو أكثر بشكل مستقيم أو منحدر للأسفل مشخصاً للإقفار القلبي.

- **اختبار الجهد المجرى مع تصوير القلب :**

1-ايكو القلب الجهدي:

يجرى الإيكو القلبي في وضعية الراحة، ثم يعاد التصوير أثناء الجهد الفيزيائي أو الجهد الدوائي. يعد استعمال التمرين أكثر كفاءة وفيزيولوجية من استعمال العوامل الدوائية. كما يمكن حقن النظائر المشعة في وضعية الراحة وخلال الجهد لإنتاج صورة عن القبط الموضعي للعضلة القلبية بما يتناسب مع الجريان الدموي الموضعي. ويُعَدُّ التكنيسيوم 99 من أشيع المواد المستخدمة ويمكن أيضاً استعمال الثاليوم 201 في التصوير بالإعتماد على الإنبعاث الفوتوني الوحيد. وبالمقابل فإن المواد المستعملة في التصوير البويزوتروني مثل (NAmonia ,RB82) تكون أعلى دقة لكن أقل توفراً.

2-اختبار الجهد باستعمال الرنين المغناطيسي:

ويعطي أيضاً معلومات هامة .

4- الاستقصاءات غير الغازية لتشخيص التشريح الاكليلي:[11]

- **تصوير الشرايين الاكليلية باستعمال الرنين الوعائي:**

يعطي تقييم للشرايين الاكليلية بدون تعرض للأشعة المؤينة خصوصاً للمرضى ذوي الاحتمالية المتوسطة للداء الإكليلي.

- **تصوير الشرايين الاكليلية باستعمال الطبقي المحوري المتُعَدُّد الشرائح:**

وله شروط: عدم وجود بدانة شديدة – قدرة على حبس النفس – النظم الجيبي– النبض اقل من60 –عيار كالسيوم اقل من400. وهو يعطي فكرة مهمة عن التشريح

الاكليلي مع الأخذ بعين الاعتبار التعرض الشعاعي، وتصل حساسية الطبقي متُعَدُّد الشرائح 64 مقطع لـ 95–99% ونوعيته لـ 64–84%.

- **حساب عيار الكالسيوم باستعمال الطبقي:**

يتم إجراؤه بدون استعمال مادة ظليلة، وباعتبار قيمة أكثر من 130 وحدة هاونسفيلد على أنه تكلس، ويتم حساب عيار الكالسيوم باستعمال مقياس اغاستون، وهذا التكلس الاكليلي يدل على الداء العصيدي ولكن لا يدل على التضيق الاكليلي بالضرورة وحتى قد يكون هناك أعراض مع عيار كالسيوم ضمن الطبيعي.

5- تصوير الشرايين الاكليلية الغازي:[11]

نادراً ما يُستَخدم تصوير الشرايين في المرضى المشكوك باصابتهم بالداء الاكليلي المستقرين ولكن يمكن استخدامه لدى المرضى ذوي الاحتمالية العالية أو المرضى مع نقص الوظيفة الانقباضية أو المرضى ذوي المهن ذات الخطورة العالية ويمكن استعمال قياس الاحتياطي الاكليلي الجزئي لقياس شدة الافة بدقة.

رابعاً: التدبير Management [13]

أولاً: المعالجة المضادة للخناق Antianginal Therapy:[13]

هنالك ثلاثة أدوية تُستَخدم في تدبير خناق الصدر وهي: حاصرات بيتا، وحاصرات قنوات الكالسيوم والنترات[14]. عادةً ما يُستَخدم مشاركة دوائية من هذه العناصر للسيطرة على العرض.

1- حاصرات بيتا:

يُنصَح بحاصرات بيتا كخط أول في الإقلال من الحوادث الخناقية وتحسين التحمل للجهد[15,16].

إن حاصرات بيتا تريح الأعراض الخناقية وفق آليتين:

1- إنقاص سرعة القلب.

2- إنقاص القلوصية القلبية.

بما أن حاصرات بيتا تُقلِّل سرعة القلب والضغط الدموي الشرياني خلال الجهد فإن عتبة الخناق خلال الجهد ترتفع وبالتالي يمكن تجنب حدوث الخناق. إن كافة أنواع حاصرات بيتا تتساوى في الفعالية عند علاج الخناق الجهدي.

وقد تم إثبات دور حاصرات بيتا في منع عودة الإحتشاء وتحسين البقيا عند المرضى الذين أُصِيبوا بإحتشاء عضلة قلبية[17].

يُمنَع استخدام حاصرات بيتا عند المرضى الذين يعانون من خناق تالي لتشنج وعائي (برينزميتال Prinzmetal)، عند هؤلاء المرضى تُعَدُّ حاصرات بيتا غير فعالة وتزيد احتمالية حدوث تشنج وعائي إكليلي من خلال تنشيط مستقبلات ألفا.

2- حاصرات الكالسيوم:

بشكلٍ عام تُستَخدم حاصرات قنوات الكالسيوم بالمشاركة مع حاصرات بيتا عندما يكون العلاج البدئي بحاصرات بيتا غير كافي لوحده أو تُستَخدم كبديل لحاصرات بيتا عند وجود مضاد استطباب أو بسبب تأثيراتها الجانبية.

تقوم حاصرات قنوات الكالسيوم بتحسين الأعراض من خلال إحداث توسع وعائي محيطي وإكليلي ومن خلال الإنقاص من القلوصية القلبية. إن درجة هذه التغيرات (توسع وعائي محيطي وإكليلي) تختلف حسب نوع حاصر الكالسيوم المُستَعمل.

من المُفضَّل استخدام حاصرات قنوات الكالسيوم مديدة التأثير مثل الدلتيازيم والفيراباميل أو استخدام مركبات الجيل الثاني من دايهيدروبيريدين dihydropyridine مثل الأميلودبين والفيولودبين felodipine. يجب تجنب مركبات الجيل الأول من الدايهيدروبيريدين وخاصةً النيفيدبين مالم يتم استخدامه بالمشاركة مع حاصر بيتا عند علاج خناق الصدر المستقر Stable Ischemic Heart Disease بسبب وجود أدلة على زيادة الوفيات بعد احتشاء العضلة القلبية وارتفاع نسبة حدوث احتشاء القلب عند مرضى ارتفاع التوتر الشرياني.

خناق الصدر الذي يستمر على العلاج الوحيد Angina that persists with monotherapy:

على الرغم من أن حاصرات بيتا وحاصرات قنوات الكالسيوم تتشابه في الفعالية عند تدبير خناق الصدر المستقر[18,19]، إلا أننا نفضل البدء بالعلاج بحاصر بيتا. يعتمد ذلك على الملاحظة في زيادة الفائدة والبقيا عند المرضى الذين لديهم احتشاء قلب سابق أو سوء في وظيفة البطين الأيسر الإنقباضية المعالجين بحاصرات بيتا، والتي لم تُلَاحظ عند استخدام حاصرات قنوات الكالسيوم.

إن إضافة دواء ثاني (عادةً حاصرات قنوات الكالسيوم أو النترات) تُستَطب في حال استمرار الأعراض على العلاج الوحيد. إن المشاركة الدوائية كانت أكثر فاعلية عند زيادة فترة الجهد ويكون تحمل المرضى أفضل في العلاج الثنائي من العلاج الوحيد monotherapy[20].

على الرغم من أنه يمكن إضافة دواء ثالث عند وجود أعراض خناقية معالجة بدوائين، لكن بعض الأطباء ينصحون بإستقصاء الشرايين الإكليلية حيث قد تُستَطب إعادة التوعية.

3- النترات:

عادةً ما تُستَخدم على شكل مستحضرات تحت اللسان، وهي تُستَعمل كخط أول في العلاج عند وجود أعراض خناقية حادة، حيث يتم إرشاد المرضى لإستخدام النترات عند بدء الأعراض. إن البعض ينصح بالنترات للوقاية من الحوادث الخناقية.

4- العلاجات الأحدث Newer Therapies:

هنالك عدد من العلاجات الدوائية التي يتم تقييمها لعلاج المرضى الذين لديهم خناق صدر مستقر. ومن هذه العلاجات رانولازين ranolazine وهو حاصر قنوات صوديوم متأخر وهو الأكثر استخداماً من بين هذه العلاجات االحديثة على الصعيد العالمي[21]. يُستَخدم رانولازين إما في بالمشاركة مع حاصر بيتا أو كبديل عن حاصر

بيتا في حال وجود مضاد استطباب لحاصر بيتا, ومن العلاجات الدوائية الأخرى الممكن استخدامها : Ivabradine و Tremitazidine و Nicorandil.

5- العوامل المفاقمة لخناق الصدر المستقر Exacerbating Factors:[13]

يجب علاج أي حالة مستبطنة قد تؤدي إلى تفاقم إحتشاء العضلة القلبية مثل ارتفاع الضغط الدموي الشرياني والحمى واضطرابات النظم التسارعية والانسمام الدرقي وفقر الدم واحمرار الدم ونقص الأكسجة والداء القلبي الصمامي. إن اضطرابات النظم الغير عرضية وخفيفة الدرجة لا يتم علاجها بشكل روتيني ولكنها تحت ظروف معينة قد تتطلب معالجة دوائية مثل اضطراب وظيفة البطين الأيسر. كما يجب تعديل النشاط والجهد الذي قد يفاقم حدوث الخناق مثل التمرن أو الجهد في طقس بارد أو بعد تناول وجبات الطعام.

ثانياً: العلاج الوقائي Preventive Therapies:[13]

إن التدبير الأمثل لمرضى خناق الصدر المستقر لا يتضمن فقط العلاج الدوائي ولكن أيضاً بالوقاية من الحوادث القلبية الوعائية بالعناية طويلة المدى[18,22]، حيث من المنصوح به أن كافة مرضى خناق الصدر المستقر يجب أن يتلقوا استشارة وتثقيف حول أهمية الإلتزام بالعلاج الدوائي والتحكم بعوامل الخطورة والتمرين المنتظم[15,16].

1- العلاج المضاد لالتصاق الصفيحات Antiplatelet Therapy:

يجب أن يتناول المرضى الأسبرين في حال عدم وجود مضاد استطباب حيث أن جرعة الأسبرين 81-325 ملغ باليوم لديها أفضل معدل خطر/الفائدة. إن بعض الأطباء يفضلون البقاء على جرعة أسبرين من 81-162 ملغ باليوم.

إن المرضى الذين يعانون من نزف هضمي علوي بعد جرعات منخفضة من الأسبرين يمكن بعد إيقاف النزف أن يتلقوا جرعة أسبرين 81 ملغ باليوم مع مثبط مضخة البروتون. يُعتَبر الكلوبيدوغريل خيار مناسب في حال التحسس للأسبرين.

2- تخفيض عوامل الخطورة Risk Factor Reduction:

يُعتَبر خفض عوامل الخطورة مكون مركزي في تدبير مرضى خناق الصدر المستقر، وهذا يتضمن علاج إرتفاع الضغط والإقلاع عن التدخين والبدء بالعلاج بالستاتينات وإنقاص الوزن والتحكم بمستوى السكر عند مرضى السكري والقيام بنشاط بدني منتظم.

إن التدخين وارتفاع الضغط الشرياني قد يسببان تطور العصيدة الشريانية ولكن قد يساهمان في حدوث احتشاء عضلة قلبية حادة بزيادة الطلب على الأكسجين مما يُحدِث نقصاً في أكسجة الأنسجة[23,24].

يجب الإقلال من التوتر وعلاج القلق والإكتئاب يجب أخذه في الحسبان. إن تأثير هذه التداخلات لدى مرضى الداء الإكليلي المزمن وخناق الصدر المستقر غير معروف، لكن دورها مُثلبَت عند المرضى المصابين بإحتشاء عضلة قلبية سابق.

3- دور التمارين Role of Exercise:

يجب أن يخضع المرضى لبرنامج تدريب منتظم يتم التقدم فيه بشكل تدريجي. إن التمرين يُقلِّل من حاجة الأنسجة للأكسجين للقيام بعملٍ ما ويُحسِّن من تحمل الجهد ويُخفِّف من الأعراض[25]، حيث يُعتَبر برنامج التدريب أمر مفيد جداً للتحكم بعوامل الخطورة لحدوث داء إكليلي حاد مثل الشحوم والضغط الدموي الشرياني والبدانة والسكري.

4- مثبطات أنزيم المحول للأنجيوتونسين ومضادات مستقبلات الأنجيوتونسين ACE inhibitors and ARBs:

يوجد معلومات متضاربة فيما إذا كان ACEi تُقلِّل من نقص التروية القلبية المُحَرَّضة بالجهد[26,27]، حيث أن الدليل حول فائدة هذين الدوائين غير مثبتة.

إن هذه الأدوية قد تكون مفيدة عند المرضى الذين لديهم خناق صدر مستقر ويعانون من ارتفاع توتر شرياني أو داء سكري أو وظيفة إنقباضية للبطين الأيسر<40% أو داء كلوي مزمن.

5- لقاح الأنفلونزا Influenza Vaccine:

يُستَطب لقاح الأنفلونزا سنوياً لمرضى خناق الصدر المستقر ما لم يوجد مضاد استطباب.

ثالثاً: اعتبارات خاصة عند المرضى الأكبر سناً Considerations in Older Adults:

يُشكِّل الأفراد الذين أعمارهم أكبر من 65 سنة نسبة متزايدة من تعداد السكان العام في البلدان المتقدمة، وعند زيادة تعداد السكان وتقدمهم بالسن تزداد معدلات حدوث خناق الصدر المستقر[28,29]، ويكون المرض في خناق الصدر المستقر أشد عند المرضى الأكبر سناً.

إن مقاربة تدبير مرضى خناق الصدر المستقر في المرضى الأكبر سناً يجب ألا تختلف عن باقي المرضى، وعلى كل حال من الممكن استخدام الوسائل التشخيصية والعلاجية والتداخلية عند هؤلاء المرضى ولكن بشكلٍ أكبر [30-32]، **وهذا يحدث لأسباب عدة:**

1- المرضى الأكبر سناً الذين لديهم داء إكليلي لديهم أعراض غير نموذجية تشمل الزلة الجهدية، كما أن إحتشاء القلب الصامت يشيع عند هؤلاء المرضى.
2- العلاج الدوائي عند المرضى الأكبر سناً غير معروف النتائج لأن المرضى الأكبر سناً غالبا يتم استثناؤهم من الدراسات البحثية[31].
3- وجود إمراضية مشاركة وصعوبة ضبط العلاج الدوائي عند هؤلاء المرضى.

إن كل الأدوية المُستَخدمة في ضبط الداء الإكليلي عند المرضى الأصغر سناً تُستَخدم عند الكبار، لكنهم يعانون بشكلٍ أكبر من التأثيرات الجانبية للأدوية خاصةً هبوط الضغط من النترات وحاصرات قنوات الكالسيوم والتأثيرات العصبية لحاصرات بيتا، لذا فإن المرضى الأكبر سناً يتم البدء بالعلاج بجرعات صغيرة من الأدوية مع مراقبة وثيقة للتأثيرات الجانبية.

كما أن العلاج الدوائي وعلاج إعادة التوعية فعالة في علاج المرضى كبار السن لكن أخذ القرار بالعلاج الأنسب يعتمد على كل حالة على حدى وعلى قرار المريض.

رابعاً: المتابعة Follow-Up:[13]

يجب متابعة مرضى خناق الصدر المستقر المزمن بانتظام، ويُنصَح بالمتابعة كل 6-12 شهر مع أخذ قصة سريرية مفصلة وفحص سريري دقيق، ومن المهم إجراء:

1- تعديل في النشاط الفيزيائي.
2- من المهم مراقبة حدوث أي تغير في تكرار وشدة ونمط الخناق.
3- تحمل ومطاوعة العلاج الدوائي.
4- تعديل عوامل الخطورة.
5- تطور أو نشوء جديد لإمراضية مشاركة مع خناق الصدر المستقر.

بالإضافة للدراسات المخبرية مثل غلوكوز الدم ومستويات الشحوم يجب إجراء تخطيط قلب كهربائي عند تغيير العلاج الدوائي أو عند حدوث تغير في الفحص السريري.

خامساً: الإنذار Prognosis [11]

يتظاهر الداء الإكليلي بأعمار مبكرة لدى العديد من المرضى بسوء وظيفة بطانية وداء اوعية دقيقة، حيث يعد كلاهما من المظاهر المبكرة للداء الإكليلي. يُعتَبر تقييم الإنذار من المواضيع المهمة حيث أنه يوجه الإجراءات التشخيصية لاحقاً وإجراءات إعادة التروية، وهذا يجنبنا إجراءات غير مفيدة لدى المرضى ذوي الإنذار الجيد. ويختلف الإنذار بشكل كبير بين الاشخاص المصابين وذلك تبعاً للحالة السريرية والوظيفية والموجودات التشريحية.

يُعتَبر العمر المتقدم و قصور القلب أو سوء وظيفة البطين الايسر وارتفاع التوتر الشرياني والداء السكري والتدخين وداء وعائي مرافق محيطي أو دماغي وارتفاع الكولسترول والبدانة واحتشاء عضلة قلبية سابق وتسرع النبض على الراحة مشعر انذار سيء سواء لحدوث أو حتى ترقي الداء الإكليلي العصيدي، وأيضاً يُعتَبر وجود إصابة في الجزء القريب من الشريان الإكليلي وشدة الإصابة واشتمالها على منطقة واسعة، ونقص السعة الوظيفية، والألم الصدري الأشد من عوامل الإنذار السيء.

الفصل السادس

دور آلية العامل العاشر المُفعَّل(تأثيره على شلال التخثر والإلتهاب وتفعيل الصفيحات [33-45])

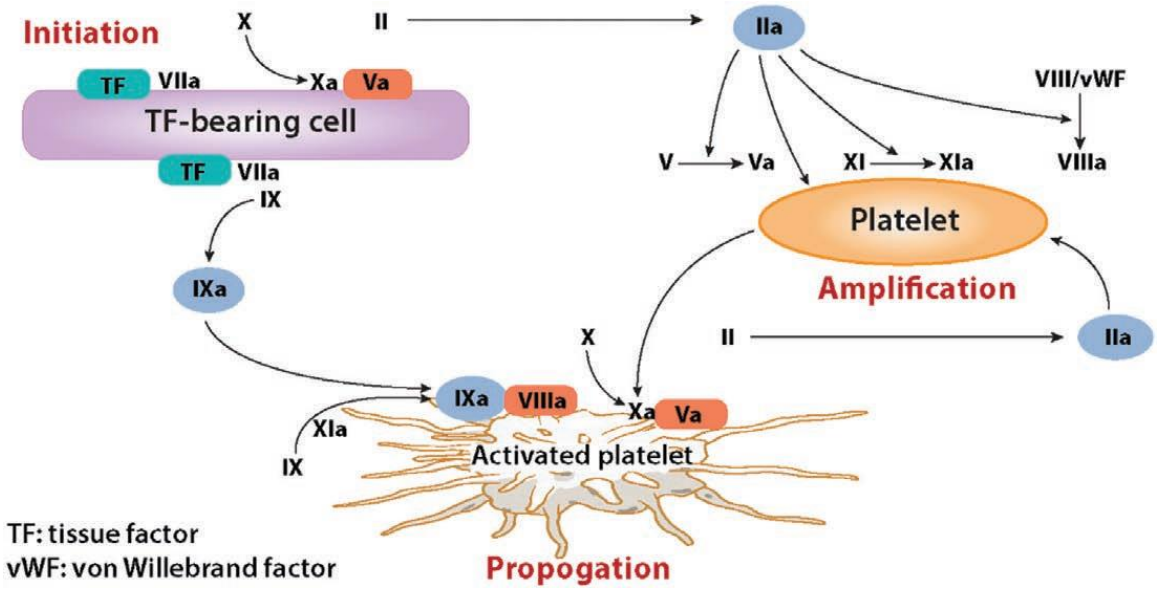
Factor Xa Mechanism of Action: Impact on Clotting Cascade, Inflammation, and Platelet Activation

أولاً: مقدمة Introduction:[33]

إن النظرة المُعَاصرة للتخثر تركز على دور الكيمياء الحيوية لسطح الخلية والمساهمة المتداخلة لكلٍ من الصفيحات والكريات البيض والأحماض النووية والهيستونات histones والخلايا الظهارية المتضررة.

إن بدء التخثر يحدث عند أذية الخلية البطانية وتحرر العامل النسيجي Tissue Factor، بينما تضخيم عملية التخثر يتطلب تفعيل الصفيحات و الترومبين. الشكل (5-1)[34].

يُعتَبر العامل النسيجي هو العنصر المفتاحي لبدء عملية التخثر وذلك بالإرتباط لتشكيل معقد مع العامل السابع المُفعَّل مما يؤدي إلى تفعيل العامل العاشر مسبباً توليد الثرومبين الذي يعمل على تحويل الفيبرينوجين لألياف الفيبرين بالإضافة لدور الترومبين في تفعيل الصفيحات عند ارتباطه بالمستقبل protease activated receptor (PAR) والموجود على سطح الصفيحات .



الشكل (5-1): آلية الخثار

ثانياً: العامل العاشر Factor X (fX):[33]

هو عبارة عن غليكوبروتين معتمد على فيتامين K ويُصنَّع في الكبد ويُفرَز من البلازما على شكل سليف precursor لتفعيل سيرين بروتياز العامل العاشر serine protease f(Xa). يتكون البروتين الإنساني للعامل العاشر من سلسلتين خفيفة وثقيلة ترتبطان برابطة واحدة ثنائية الكبريت. إن الدور الأساسي للعامل العاشر المُفَعَّل يتم عبر السلسلة الثقيلة.

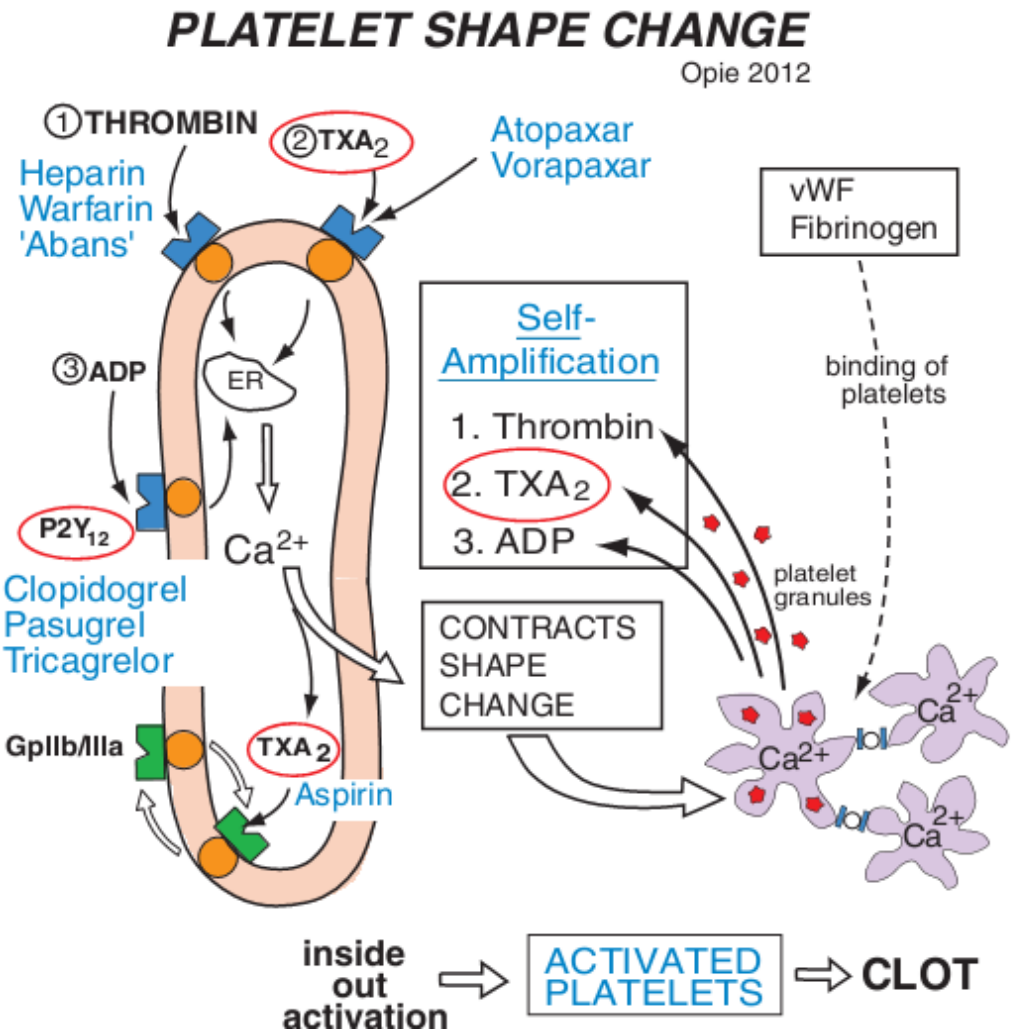
يتم تفعيل العامل العاشر بحذف ببتيد صغير من سلسلته الثقيلة.

إن انشقاق رابطة ببتيد ألانين إيزولوسين alanine-isoleucine peptide bond تتم عبر مُعقَّد العامل النسيجي والعامل السابع المُفعَّل TF-fVIIa أو عبر مُعقَّد العامل الثامن والتاسع المُفعَّلان مما يُحرِّر ببتيد مكون من 52 حمض أميني قد يُستَعمل كمشعر قابل للقياس لتفعيل العامل العاشر. في ظروف مثالية (تراكيز مرتفعة من العامل النسيجي)، مُعقَّد العامل السابع المُفعَّل و العامل النسيجي قد يُفعِّل العامل العاشر متجاوزاً مساهمة العامل الثامن والتاسع.

1- دور الصفيحات في عملية التخثر:

تلعب الصفحيات دوراً محوريا في عملية التخثر حيث أنه عند حدوث أذية في البطانة الوعائية تبدأ الصفيحات بالالتصاق بالخلايا البطانية وتتجمع الصفيحات مع بعضها عن طريق المستقبلات الغليكوبيتيدية الموجودة على سطح الصفيحات حيث يقوم المستقبل (GB1b) بربط الصفيحات مع عامل فون ويلبراند الموجود في البطانة كما يقوم المستقبل (GB1a2a) بربط الصفيحات مع الكولاجين الموجود في البطانة في حين يربط المستقبل (GBIIbIIIa) الصفيحات مع بعضها البعض , بالإضافة لذلك يرتبط الترومبين المتشكل نتيجة تفعيل شلال التخثر والترومبوكسان مع المستقبل (PAR)

أما بالنسبة لل (ADP) فإنه يرتبط مع المستقبلين (P2Y1) و (P2Y12) , وإن ارتباط الترومبين والترمبوكسان بالإضافة للأدينوزين ثنائي الفوسفاتاز بسطح الصفيحات يؤدي إلى تحرر الكالسيوم بالإضافة لتغيير شكل الصفيحات بواسطة تقلص ألياف الأكتين والميوزين الموجودة داخل الصفيحات , وفي النهاية يؤدي تحرر الكالسيوم وتغير شكل الصفيحات إلى تفعيل الصفيحات وإفرازها الترومبين والترومبوكسان و ADP بالإضافة لتفعيلها للعامل العاشر مما يقودنا لما يسمى التضخيم الذاتي لعملية التخثر (self amplification) [35-37]. الشكل (6-1).



الشكل (6-1) : تفعيل الصفيحات والتضخيم الذاتي للخثار

2- دور الأفخاخ خارج الخلوية للعدلات:

إن الأفخاخ الخارج الخلوية للعدلات neutrophil extracellular traps (NET) تمثل أرصفة لألياف الكروماتين السليم مع البروتينات المضادة للجراثيم المُنتَجة من قبل العدلات لكي تنزع سلاح الجراثيم في الوسط خارج الخلوي، هذه الأفخاخ تتفاعل مع البطانة الوعائية والصفيحات وكريات الدم الحمر وعوامل التخثر والتي تساهم جميعاً في عملية التخثر. إن أفخاخ العدلات تُحرِّض موت الخلايا البطانية من خلال تفاعلها مع البروتياز المرتبط بـ NET . [38-40].

إن NET تقوم بتفعيل الصفيحات بشكل مباشر، حيث تقوم بربط الصفيحات وتفعيل تراكم الصفيحات.

أيضاً تقوم NET بتحريض الخثار من خلال التحريض المباشر لالتصاق الصفيحات وتفعيل العامل النسيجي لبدء شلال التخثر[41].

3- دور معقدات DNA هيستون DNA-Histone Complexes:

تم ملاحظة وجود الهيستونات ومعقدات DNA هيستون في عدد من التفاعلات الإلتهابية الحادة والمزمنة. وبالإضافة لذلك قد تُحرِّض الهيستونات توليد الثرومبين من خلال تفعيل الصفيحات و تقوم معقدات DNA هيستون بتضخيم توليد الثرومبين أكثر من الهيستونات لوحدها.

إن كل ما سبق يشير إلى تداخل معقد بين العملية الإلتهابية ودفاع الجسم ضد الأجسام الغريبة والخثار[42].

4- دور العامل العاشر المُفعَّل Xa: :

يرتبط العامل العاشر المُفعَّل مع خلايا بطانة الأوعية الدموية من خلال مواقع ارتباط مفردة مع ثابت افتراق 6.6±0.8 نانومتر وكثافة 57460±5200 موقع لكل خلية.

ويلعب العامل العاشر دورا هاما في عملية الخثار حيث يعتبر نقطة التقاء السبيلين الداخلي والخارجي وبداية السبيل المشترك للخثار حيث يقوم بتحويل البروترومبين إلى ترومبين والذي يعتبر حجر الأساس في العملية الخثارية.

إن البالعات التي تتوضع في اللويحات العصيدية من الممكن أن تركب العامل العاشر, كما لوحظ أن العامل العاشر المفعل يقوم بتحريض الخلايا البدينة والتي تحرر وسائط فعالة كالهيستامين والسيروتونين.

5- أهمية العملية الالتهابية على الداء الإكليلي:

تم ملاحظة دور هام للآلية الإلتهابية في الداء الإكليلي. حيث أن استقصاء العصائد يشير إلى آليات إلتهابية تُحرِّض هشاشة المحفظة الليفية fibrous cap وبالتالي تُحرِّض القدرة المولدة للخثار من خلال اللب الشحمي المُتنخِّر necrotic lipid core. إن البالعات والعدلات ووحيدات النوى تفصل الأنزيمات التي تدمر بروتينات النسيج الخلوي والتي تُمهِّد الطريق لعدم استقرار العصيدة وتمزقها[43-45].

أثبتت الدراسات خلال العقد الماضي بأن العملية الإلتهابية تلعب دوراً مهماً كعامل خطورة في الداء الوعائي الإكليلي. بالإضافة إلى أن الدراسة الأخيرة المنشورة والتي اسمها (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcomes Study) والتي ضمت 10000 مريض لديهم سوابق احتشاء عضلة قلبية ولديهم ارتفاع في البروتين الإرتكاسي CRP والذين (تلقوا دواءً مضاد لوحيدات النسيلة يستهدف الأنترولكين 1 بيتا (monoclonal antibody targeting interlukin-1β) أو (placebo) تدعم النظرية الإلتهابية للداء الإكليلي.

الفصل السابع

القيمة السريرية لإستخدام ريفاروكسابان عند مرضى الداء الإكليلي [46]

Clinical Value of Rivaroxaban in Coronary Artery Disease

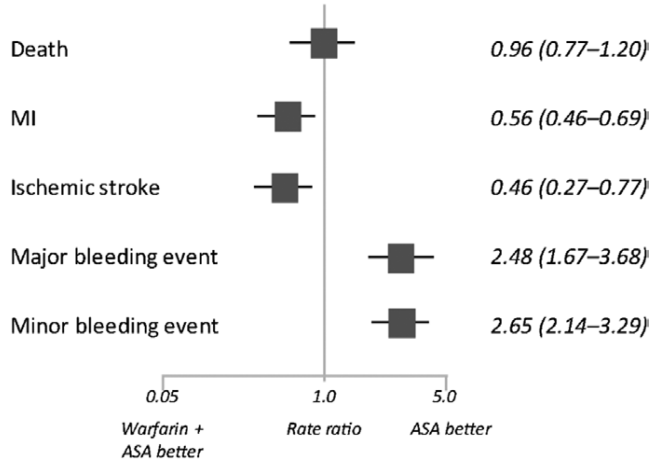
أولاً: مقدمة Introduction:[46]

يُعَدُّ الداء القلبي الإكليلي السبب الأول للوفاة والعجز في العالم، ومن المتوقع أن يبقى كذلك خلال المستقبل القريب[47]. يُقَدَّر بأن حوالي 16.5 مليون أمريكي مصاب بداء إكليلي وفق الدراسة الوطنية لمراقبة الصحة والتغذية National Health and Nutrition Examination Survery (NHANES) [48].

إن مشاركة تُعَدِّيل عوامل الخطورة والسيطرة عليها مع العلاج الدوائي المناسب ساهما بإنقاص معدل الوفيات خلال فترة العشرين عاماً الماضية من عام 1980 حتى عام 2000 [49].

ثانياً: مضادات التخثر الفموية تمنع الحوادث الوعائية وتسبب النزف[46]

على الرغم من أن العلاج المضاد لالتصاق للصفيحات يبقى هو العلاج الأساسي للمرضى الذين لديهم داء إكليلي مستقر، لكن يوجد دليل قوي أن مضادات التخثر الفموية مثل الوارفرين تؤمن وقاية من احتشاء العضلة القلبية. يجب الموازنة ما بين هذه الفائدة مع احتمالية النزف[50] الشكل (7-1).



الشكل (7–1): الوقاية الثانوية باستخدام الوارفرين والأسبرين مقارنةً بالأسبرين لوحده بعد متلازمة إكليلية حادة، أسبرين ASA

هنالك نموذج مماثل مُشَاهد في قصور القلب المزمن بدون رجفان أذيني حيث يقوم الوارفرين من إنقاص نسبة حدوث النشبة الدماغية ولكن لُوحِظ أنه يُسبِّب النزوف مما يُسبِّب تأثير محاديد على الوفيات[51]، لذا فإن مضادات التخثر الفموية تُقلِّل من الحوادث الوعائية الشريانية لكن بسبب إحداثها للنزوف فإننا نوازن بين الفوائد والمضار. بسبب هذا النقص في الفائدة السريرية الصافية لا يُستَعمل الوارفرين عند هؤلاء المرضى في السنوات الأخيرة.

في السنوات الأخيرة فإن مضادات التخثر الفموية من غير مضادات فيتامين K non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) والتي لديها الأفضلية على الورافرين بسبب التأثير الأقل للنزف الخطر على الحياة قد استعملت في علاج الداء الوعائي الإكليلي. في دراسة أبيكسابان apixabam للوقاية من حوادث الإحتشاء الحاد2 Apixaban for Preventijon of Acute Ischemic Events 2 وُجِد أنها تُقلِّل من معدات إحتشاء العضلة القلبية وختار الشبكة بعد المتلازمة الإكليلية الحادة (وذلك بعد إضافة إثنان من مضادات إلتصاق الصفيحات إليها)، وصاحبت هذه المشاركة زيادة النزوف بما فيها النزف داخل القحف[52].

إن الباحثون في دراسة العلاج المُضَاد للعامل العاشر المُفعَّل لإنقاص الحوادث القلبية الوعائية مع العلاج الأساسي في المتلازمة الإكليلية الحادة في دراسة nti-Xa

Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome (ATLAS-2) استخدمو استراتيجية مختلفة مستخدمين جرعة قليلة من الريفاروكسابان مع إثنين من مضادات إلتصاق الصفيحات في 93% من المرضى الذين ليس لديهم سوابق نشبة دماغية، أظهرت هذه المشاركة فائدة تتجاوز الخطورة للنزف مع إنقاص نسبة الوفيات بإستخدام الجرعة المنخفضة من الريفاروكسابان 2.5 ملغ مرتين يومياً مُضَافة إلى علاج مضاد لإلتصاق الصفيحات[53]، كما ساهمت هذه المشاركة في إنقاص نسبة خثار الشبكة.

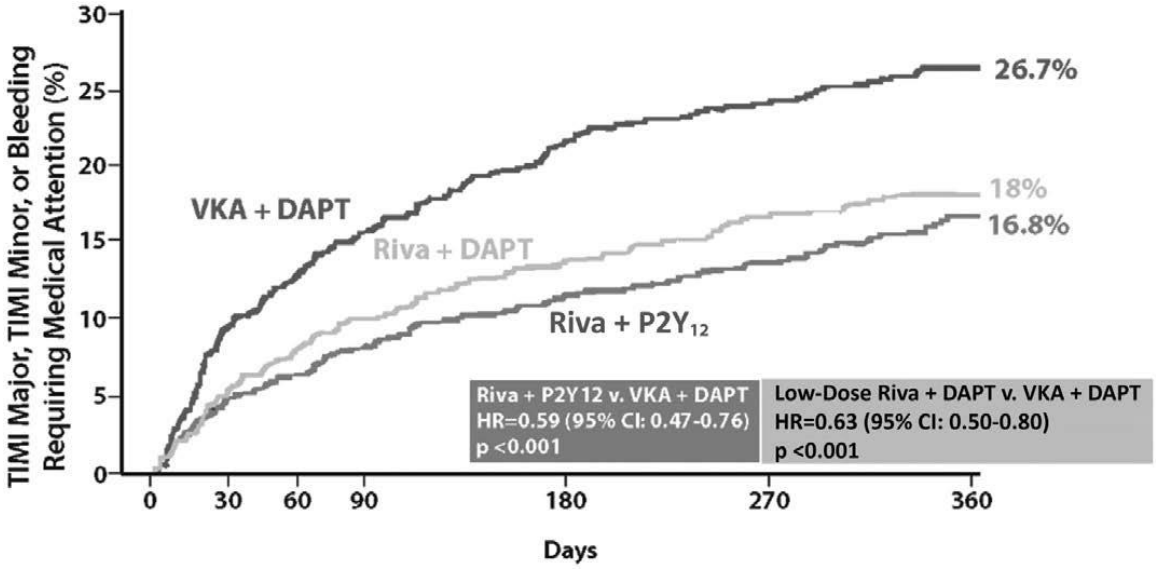
إن دراسة ATLAS-2 أظهرت أن العلاج الفموي بمثبط العامل العاشر المُفعَّل يظهر فائدة هامة عند مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة، أما الفائدة من مضادات التخثر الفموية المُثبِّطة للعامل الثاني المُفعَّل (الثرومبين) في المتلازمة الإكليلية الحادة فما يزال دورها غير واضح، ولكن هنالك مُعدَّل أعلى بشكل بسيط لحدوث إحتشاء العضلة القلبية عند إستخدام الدابيغاتاران مقارنةً بالورافرين في الدراسات على الرجفان الأذيني والداء الخثاري الوريدي venous thromoboembolic disease [54].

لقد أظهرت المرحلة الثانية من الدراسات أن استهداف الثرومبين قد يُؤمِن بعض الفائدة بعد المتلازمة الإكليلية الحادة، لكن هذه الدراسات ما تزال قيد الترقية إلى مرحلة المتابعة.

ثالثاً: ريفاروكسابان أو دابيغتران مع الكلوبيروغريل – أأمن من العلاج الثلاثي مع الوارفرين[46]

هنالك دراستين استخدمت مضادات التخثر الفموية،:

1- **الأولى:** استخدمت الوارفرين بالمقارنة مع NOACs (ريفاروكسابان) في دراسة اسمها (دراسة متعددة المراكز باستخدام استراتيجيتين للعلاج ريفاروكسابان وعلاج مضاد لفيتامين K فموي بجرعة معدلة عند المرضى الذين لديهم رجفان أذيني والذين خضعوا لتداخل إكليلي عبر الجلد Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention (PIONEER) [55]، الشكل (8-1) والجدول (2-1)،



الشكل (8-1): الحوادث النزفية الهامة سريرياً في دراسة PIONEER، مجال الثقة CI، معدل الخطورة HR، مضادات فيتامين VKA K، ريفاروكسابان Riva

Overall	Kaplan-Meier Estimates			Hazard Ratio (95% CI)	
	Riva + $P2Y_{12}$ (N=694)	Riva + DAPT (N=704)	VKA + DAPT (N=695)	Low-Dose Riva + $P2Y_{12}$ vs. VKA + DAPT	Riva + DAPT vs. VKA + DAPT
Adverse CV Event	41 (6.5%)	36 (5.6%)	36 (6.0%)	1.08 (0.69-1.68) p=0.750	0.93 (0.59-1.48) p=0.765
CV Death	15 (2.4%)	14 (2.2%)	11 (1.9%)	1.29 (0.59-2.80) p=0.523	1.19 (0.54-2.62) p=0.664
MI	19 (3.0%)	17 (2.7%)	21 (3.5%)	0.86 (0.46-1.59) p=0.625	0.75 (0.40-1.42) p=0.374
Stroke	8 (1.3%)	10 (1.5%)	7 (1.2%)	1.07 (0.39-2.96) p=0.891	1.36 (0.52-3.58) p=0.530
Stent Thrombosis	5 (0.8%)	6 (0.9%)	4 (0.7%)	1.20 (0.32-4.45) p=0.790	1.44 (0.40-5.09) p=0.574
Adverse CV Events + Stent Thrombosis	41 (6.5%)	36 (5.6%)	36 (6.0%)	1.08 (0.69-1.68) P=0.750	0.93 (0.59-1.48 p=0.765

الجدول (2-1): التأثيرات القلبية في دراسة PIONEER.

2- **<u>الثانية:</u>** الدابيغتران في التقييم العشوائي للعلاج الثنائي المضاد للتخثر بالدابيغتران مقارنةً بالعلاج الثلاثي بالورافرين عند المرضى الذين لديهم رجفان أذيني غير صمامي وأجروا تداخل إكليلي عبر الجلد Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran versus Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (RE-DUAL) [56]، للوقاية من النشبة الدماغية عند المرضى الذين لديهم رجفان أذيني مع قثطرة قلبية وشبكة ومعالجين بعلاج مثبط P2Y12، هذه الدراسات وجدت أن مشاركة NOACs مع مثبطات P2Y12 أكثر أماناً من مشاركة الوارفرين والأسبرين مع مثبطات P2Y12.

إن استخدام جرعة دابيغتران 110 ملغ مرتين يومياً دون استخدام الأسبرين تترافق بنسبة حدوث احتشاء عضلة قلبية وخثار شبكة أعلى من استخدام الوارفرين مع الأسبرين على الرغم من أن هذا الفرق ليس له أهمية إحصائية.

إن استخدام ريفاروكسابان 15 ملغ مرة يومياً أو استخدام دابيغتران 150 ملغ مرتين يومياً مع مثبط P2Y12 لكن دون استخدام الأسبرين بعد الأيام الأولى من تركيب الشبكة الإكليلية له نفس المعدلات لحدوث خثار الشبكة مع استخدام العلاج الثلاثي بالوارفرين والأسبرين والكلوبيدروغريل.

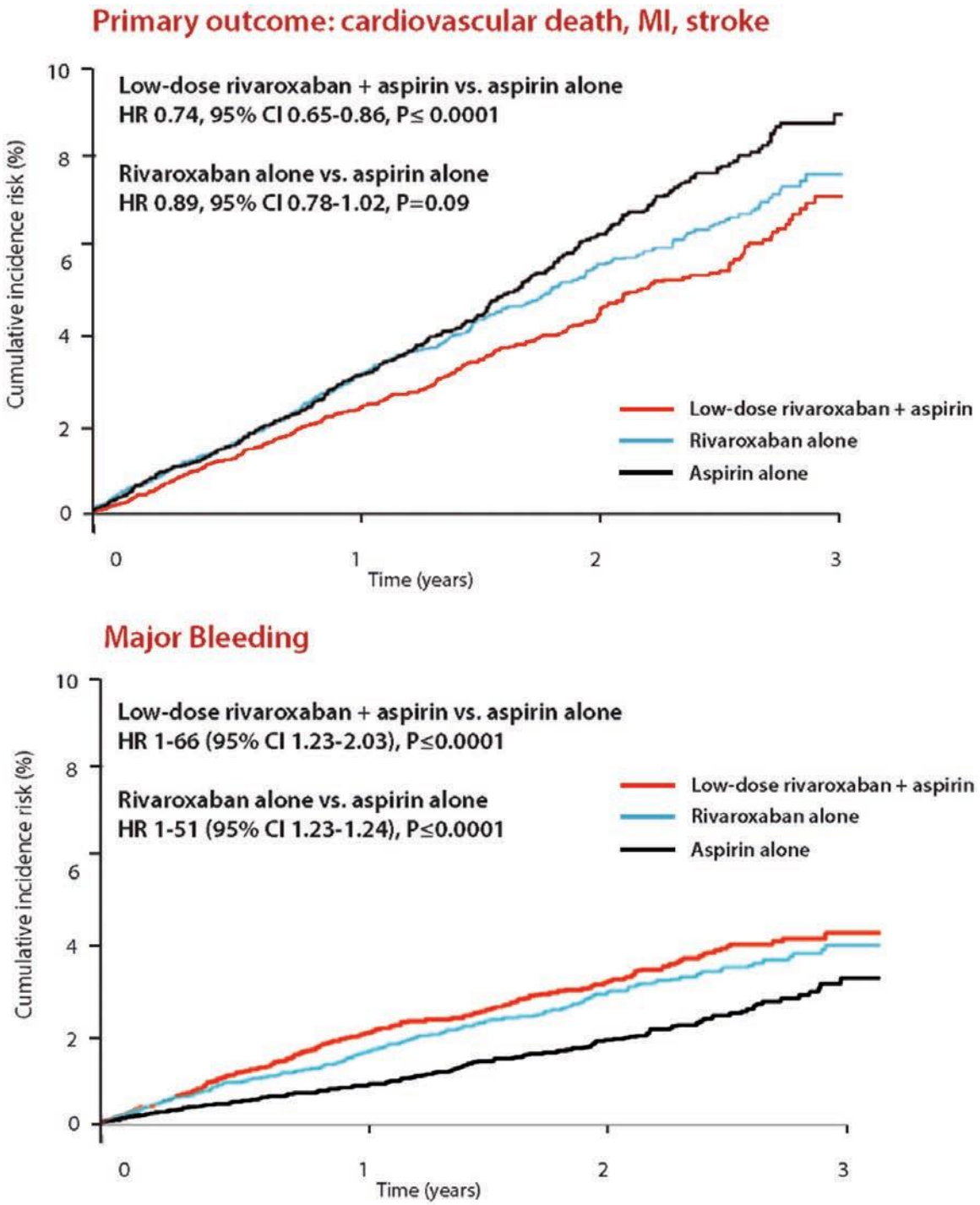
تم ملاحظة أنه من الممكن الإستغناء عن الأسبرين في الوقاية من حدوث خثار الشبكة وذلك عند استخدام NOACs ومثبط P2Y12 في دراسة (لمقارنة أمان الريفاروكسابان مقارنةً مع الأستيل ساليسيليك أسيد بالإضافة إما لكلوبيدوغريل أو لتيغاغريلول عند المرضى الذين لديهم متلازمة إكليلية حادة (Study to Compare the Safety of Rivaroxaban Versus Acetylsalicylic Acid in Addition to Either Clopidogrel or Ticagrelor Therapy in Participants With Acute Coronary Syndrome (GEMINI)) [57]، حيث لوحظ أن استخدام جرعة منخفضة من الريفاروكسابان والكلوبيدوغريل لديها معدلات متشابهة لحدوث خثار الشبكة باستخدام الأسبرين مع الكلوبيدوغريل.

رابعاً: مضادات التخثر الفموية وحوادث الداء الإكليلي عند المرضى الذين لديهم رجفان أذيني Oral Anticoagulation and Coronary Disease Events in Patients With Atrial Fibrillation [46]

وُجِدَ في دراسة (ريفاروكسابان مرة يومياً كمثبط للعامل العاشر المُفعَّل مقارنةً مع مضادات فيتامين K للوقاية من النشبة والصمة عند مرضى الرجفان الأذيني (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET-AF)) [58] أن 17% من هؤلاء المرضى لديهم إحتشاء عضلة قلبية سابق، وبشكلٍ كلي فإن معدل الحوادث الإحتشائية يميل أن يكون أخفض عند المرضى المستخدمين لـ ريفاروكسابان مقارنةً بالوارفرين حيث يوجد خفض لنسبة الإحتشاء بنسبة 14% عند مرضى الريفاركسابان بأهمية إحصائية ومعدل خطورة لحدوث إحتشاء عضلة قلبية بالريفاروكسابان مقارنةً بالوارفرين 0.81 (مجال الثقة confidence interval 95%، 0.63-1.06). هذه الموجودات والموجودات الأخرى عند استخدام الابيكاسابان والإيدوكسابان edoxaban تقترح أن استخدام مثبطات العامل العاشر المُفعَّل أقل ما يُقَال عنها أنها فعالة مثل الوارفرين في الوقاية من الداء الوعائي الإكليلي مع خطورة أقل لحدوث النزوف المهددة للحياة[59].

خامساً: الريفاروكسابان عند مرضى خناق الصدر المستقر [46]

إن الريفاروكسابان هو مضاد انتقائي للعامل العاشر المفعل يبدأ تأثيره خلال 2–4 ساعات ويبلغ نصف عمره الحيوي 5–13 ساعة ويعطى بجرعة وحيدة باليوم بهدف التمييع العلاجي أما الدابيغتران والأبيكسابان فيعطيان بجرعتين يوميا بهدف التمييع العلاجي , ويطرح الريفاروكسابان عن طريق الكلية بنسبة 66% وعن طريق الكبد بنسبة 34% أما الأبيكسابان فيطرح عن طريق الكلية بنسبة 27%. وفي دراسة المحصلة القلبية الوعائية للمرضى المستخدمين لإستراتيجيات مضادات التخثر Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) [60-62](المرضى الذين لديهم خناق الصدر المستقر دون وجود رجفان أذيني قد يستفيدون من جرعة منخفضة من الريفاروكسابان باستخدام أو بدون استخدام أسبرين بالمقارنة مع الأسبرين لوحده) والتي ضمت 27395 مريض من 33 دولة وحيث تم استخدام الريفاروكسابان 2.5 ملغ مرتين يومياً مع أسبرين 100 ملغ مرة يومياً أو استخدام الريفاروكسابان لوحده 5 ملغ مرتين يومياً وتم مقارنة مرضى كلا المجموعتين مع مرضى تناولوا أسبرين لوحده بجرعة 100 ملغ مرة يومياً، حيث أن 91% من مرضى هذه الدراسة لديهم داء شرياني إكليلي 20% منهم كانوا نساءً ونصفهم كان لديهم سوابق احتشاء عضلة قلبية خلال 5 السنوات السابقة من بدء الدراسة وحوالي 5% لديهم احتشاء عضلة قلبية سابق خلال السنة السابقة من بدء الدراسة، ومن المهم ملاحظة أن مرضى الدراسة لديهم خلفية سوابق دوائية جيدة للإقلال من الحوادث الوعائية القلبية، حيث أن 92% منهم موضوعين على علاج خافض للشحوم و72% منهم يتناولون مثبطات ACEi أو ARBs. ونقصت نسبة الخطورة 26% وذلك في الموت القلبي الوعائي واحتشاء العضلة القلبية والنشبة الدماغية وذلك عند استخدام الريفاروكسابان مع الأسبرين مقارنةُ مع الأسبرين لوحده عند مرضى الداء الإكليلي بقيمة إحصائية هامة $P < 0.0001$ الشكل (9–1).



الشكل (9–1): التأثير الأساسي والأمان في داء الشرايين الإكليلية في دراسة COMPASS

إن معدل الخطورة لحدوث نزف هام كان 1.66 بقيمة إحصائية هامة عند استخدام الريفاروكسابان مع الأسبرين مقارنةً بالأسبرين لوحده.

عند مرضى الداء الإكليلي فإن الريفاروكسابان مع الأسبرين ينقص معدلات الإحتشاء والوفاة والنشبة بنسبة 1.3% لكن بالمقابل يزيد نسبة النزف بنسبة 1.2% وبالتالي التأثير الكلي على الوفيات يعد مفتاح رئيسي لفهم التأثير الصافي لهذه المشاركة. وكانت نسبة النقص لنسبة الوفيات الكلية مقدار 23% عند مرضى الداء الإكليلي بقيمة إحصائية هامة (P = 0.001) [62]، مما يشير إلى دليل قوي لوجود فائدة من هذه المشاركة بالمحصلة النهائية.

نظراً لأهمية المحصلة النهائية لاحتشاء العضلة القلبية في مرضى الداء الوعائي الإكليلي فإنه لم تنقص نسبة الإحتشاء بشكلٍ واضح (عامل خطورة 0.86% مجال الثقة 95% 0.70–1.05) وربما يعود ذلك إلى عدد المرضى الصغير، ولكن خطر حدوث مركب داء قلبي إحتشائي واضح (احتشاء عضلة قلبية، وفاة بسب داء قلبي إكليلي، الوفاة المفاجئة، حصار قلبي، خناق صدر غير مستقر) كان أقل بنسبة 17% بقيمة إحصائية هامة P=0.03 الجدول (3–1) [62].

	Kaplan-Meier Estimates			Hazard Ratio (95% CI)	
Overall	**Riva + $P2Y_{12}$ (N=694)**	**Riva + DAPT (N=704)**	**VKA + DAPT (N=695)**	**Low-Dose Riva + $P2Y_{12}$ vs. VKA + DAPT**	**Riva + DAPT vs. VKA + DAPT**
Adverse CV Event	41 (6.5%)	36 (5.6%)	36 (6.0%)	1.08 (0.69-1.68) p=0.750	0.93 (0.59-1.48) p=0.765
CV Death	15 (2.4%)	14 (2.2%)	11 (1.9%)	1.29 (0.59-2.80) p=0.523	1.19 (0.54-2.62) p=0.664
MI	19 (3.0%)	17 (2.7%)	21 (3.5%)	0.86 (0.46-1.59) p=0.625	0.75 (0.40-1.42) p=0.374
Stroke	8 (1.3%)	10 (1.5%)	7 (1.2%)	1.07 (0.39-2.96) p=0.891	1.36 (0.52-3.58) p=0.530
Stent Thrombosis	**5 (0.8%)**	**6 (0.9%)**	**4 (0.7%)**	1.20 (0.32-4.45) p=0.790	1.44 (0.40-5.09) p=0.574
Adverse CV Events + Stent Thrombosis	41 (6.5%)	36 (5.6%)	36 (6.0%)	1.08 (0.69-1.68) P=0.750	0.93 (0.59-1.48 p=0.765

الجدول (3–1): حصيلة الداء الإكليلي عند مجموعة المرضى الإكليليين في دراسة COMPASS

كان التأثير الرئيسي للمحصلة النهائية هو إنقاص معدل خطورة حدوث النشبة الدماغية بنسبة 46% من المرضى بقيمة إحصائية هامة $P < 0.0001$. وبالتالي فإن مشاركة الريفاروكاسابان مع الأسبرين تُحسِّن البقيا وتنقص من خطورة حدوث النشبة الدماغية عند المرضى الذين لديهم خناق صدر مستقر أو داء شرياني محيطي.

أما الريفاروكسابان لوحده لم يتفوق على الأسبرين لوحده في علاج مرضى خناق الصدر المستقر.

نـهايـة القسم النظري

الباب الثاني

القسم العملي

يتألف الباب الثّاني من ستة فصول:

الفصل الأول: هدف وأهمية البحث.

الفصل الثاني: نتائج البحث.

الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة.

الفصل الرابع: مناقشة النتائج.

الفصل الخامس: المعيقات والمحددات.

الفصل السادس: الخلاصة والاستنتاجات.

الفصل الأول

هدف البحث وطريقة إجرائه

المقدمة

رغم استخدام علاجات الوقاية الثانويه الفعالة لدى مرضى خناق الصدر المستقر فإن حوالي 5–10% من هؤلاء المرضى يعانون من أعراض أو اختلاطات نقص التروية.

إن استخدام الأسبرين في الوقاية الثانوية خفَّض من الاختلاطات القلبية بنسبة 19% ومن الوفيات القلبية بنسبة 9%.

إن استخدام مضادات الفيتامين K بالإضافة للأسبرين أدى إلى تخفيض نسبة احتشاء العضلة القلبية الحاد لدى هؤلاء المرضى ولكنه ترافق مع نزوف أكثر وخصوصا نزوف داخل القحف.

أما الريفاروكسابان فهو مضاد انتقائي ومباشر للعامل العاشر الفعال يستخدم لعلاج الحوادث الخثارية الوريدية والوقاية من الحوادث الوعائية الدماغية والصمات الجهازية في الرجفان الأذيني ولكونه لايحتاج لعيارات مخبرية دورية وأقل إحداثا للنزوف الخطيرة المهددة للحياة من مضادات الفيتامين K تم إعداد هذا البحث لدراسة أهمية استخدام الريفاروكسابان في علاج إصابات الأوعية الإكليلية المتسببة بخناق الصدر المستقر وقدرته على الوقاية من احتشاء القلب الحاد لدى هؤلاء المرضى.

هدف البحث

يهدف بحثنا لدراسة الفوائد المحتملة لإضافة الريفاروكسابان في علاج خناق الصدر المستقر والإختلاطات الناجمة عن ذلك وأهمها الإختلاطات النزفية.

طريقة واسلوب البحث

تصميم الدراسة: تجريبية مضبوطة ومعشاة (experimental randomized control trial)، أجريت على مرضى خناق الصدر المستقر المراجعين للعيادة القلبية في

مشفيي المواساة والأسد الجامعيين بدمشق ما بين 2018/2/1 إلى 2019/4/1، وفق المعايير التالية:

معايير القبول:

- ❖ الإصابة باحتشاء عضلة القلبية خلال الـ 20 سنة الماضية.
- ❖ وجود إصابة إكليلية وهي إما وجود تضيق أكثر من 50% في شريان أو أكثر بالقثطرة الوعائية الإكليلية أو وجود نقص تروية هام في الإختبارات غير الغازية كاختبار الجهد التصويري أو الومضاني.

معايير الاستبعاد:

- ❖ وجود خطورة عالية لحدوث النزف.
- ❖ حادث وعائي دماغي خلال شهر أو قصة سابقة لنزف دماغي
- ❖ قصور قلب شديد ef أقل من 30% أو وجود أعراض شديدة لقصور القلب NYHA درجة 3 أو 4
- ❖ التصفية الكلوية أقل من 15 ml/min
- ❖ وجود حاجة لعلاج ثنائي مضاد للصفيحات أو علاج بمضادات التخثر الفموية
- ❖ وجود أمراض مرافقة غير قلبية ذات إنذار سيء مثل السرطانات
- ❖ وجود مرض كبدي مترافق مع اضطراب بوظائف التخثر.
- ❖ فقدان الاتصال مع المريض قبل اتمام الحد الادنى من مدة المتابعة وهي 6 أشهر على الاقل.

طريقة العمل

- ❖ بعد قبول المريض الاشتراك في البحث وتحقيقه لمعايير الدراسة قمنا بما يلي:
  - ✓ أخذ قصة سريرية مفصلة، والاطلاع على ملف المريض وتسجيل البيانات اللازمة للبحث.

- ✓ تم وضع المرضى في مجموعة الحالات على علاج يشمل الأسبرين مع الريفاروكسابان (بجرعة 2.5ملغ مرتين يومياً) بالإضافة لعلاجات خناق الصدر الأخرى.
- ✓ تم وضع المرضى في مجموعة الشاهد على علاج يشمل الأسبرين لوحده بالإضافة لعلاجات خناق الصدر الأخرى دون إضافة الريفاروكسابان.

❖ تمت مراقبة المرضى لمدة لا تقل عن 6 أشهر وحتى انتهاء مدة البحث، وتم تسجيل التطورات المرضية لديهم واعتبارها اختلاطات هامة وهي تشمل:

- ✓ احتشاء العضلة القلبية الحاد المثبت بوجود علامات تخطيطية واسمة لحدوث احتشاء العضلة القلبية الحاد على مخطط القلب الكهربائي.
- ✓ حدوث أو تفاقم قصور القلب لدى المريض بشكل هام.
- ✓ الإصابة بسكته دماغية.
- ✓ تطور خثار في الاوعية المحيطية.
- ✓ حدوث الإختلاطات النزفية الهامة حسب تعريف ISTH وهي : النزوف التي أدت للوفاة أو التي أدت لانخفاض قيمة خضاب الدم أكثر من 2 g/dl أو التي تطلبت نقل وحدتي كريات حمراء مركزة أو أكثر.
- ✓ النزف الهضمي.
- ✓ النزف الجلدي الهام العفوي أو مكان الحقن.
- ✓ النزف البولي.
- ✓ الوفاة لسبب قلبي أو لسبب غير قلبي.

كما تم تسجيل حلات إضافية دون اعتبارها من الاختلاطات الهامة، وهي تشمل كل من:

- ✓ النزف الخفيف.
- ✓ الاستشفاء لسبب قلبي أو لسبب غير قلبي.

❖ بعد جمع البيانات قمنا بدراسة البيانات إحصائياً، ثم قمنا بمقارنة نتائج دراستنا مع الدراسات العالمية المشابهة.

استمارة بحث: دور الريفاروكسابان في علاج خناق الصدر المستقر			
الهوية الشخصية			
الاسم:	العمر:		الجنس:
ريفاروكسابان: نعم لا	الرقم:		رقم الاستمارة:
السوابق المرضية			
التدخين:	Hyperlipidemia:	CHF:	EF%:
DM:	قصة عائلية:	Stroke/TIA:	
HTN:	MI:	PAD:	
أمراض أخرى:			
السوابق الدوائية			
ACEأوARBs	Beta-blocker	Diuretic	
CaB:	Lipid-lowering agent:		
أدوية أخرى:			
الاختلاطات			
MI جديد	نزف كبير ISTH	نزف بولي	
HF جديد	نقل دم بسبب النزف	استشفاء لسبب قلبي	
Stroke جديد	نزف خفيف	استشفاء لسبب غير قلبي	
I-Stroke جديد	نزف هضمي	وفاة قلبية	
H-Stroke جديد	نزف داخل القحف	وفاة غير قلبية	
PAD جديد	نزف جلدي		
اختلاطات اخرى:			
مدة المتابعة وملاحظات أخرى			
مدة المتابعة:			

منظم الاستمارة

طرق التحليل الإحصائي

بعد الانتهاء من جمع البيانات تم وبشكل دوري إدخال جميع البيانات إلى الحاسوب عبر برنامج SPSS (IBM SPSS Statistics الإصدار 23 سنة 2015) الذي تم اعتماده في تحليل المعلومات واستخلاص النتائج بالاعتماد على المعايير والاختبارات الإحصائية التالية:

- **المتوسط الحسابي** $\overline{X}$:

ويحسب من العلاقة الآتية

$$\overline{X} = \frac{\sum X_i}{n}$$

حيث: $\overline{X}$: المتوسط الحسابي.

Xi: مفردات العينة.

n : عدد المفردات

- **الانحراف المعياري** σ : ويحسب بالعلاقة الآتية: حيث σ : الانحراف المعياري.

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum(\overline{X} - X_i)^2}{n-1}}$$

X_i: مفردات العينة.

n :عدد المفردات.

$\overline{X}$: المتوسط الحسابي.

- تم تمثيل المتغيرات ذات القيم المستمرة بـ (المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري)، كما تم حساب التكرارات والنسب المئوية للمتغيرات الفئوية.
- تم اعتماد الاختبار الإحصائي test Chi-square X2 (لدراسة المتغيرات الفئوية) و Mann-Whitney U test (لدراسة المتغيرات المستمرة) لدراسة الفروقات بين المجموعات لدراسة متغيرات المدخلات وإظهار الأهمية الإحصائية لهذه الفروقات، حيث اعتمدت قيمة $P \leq 0.05$ ليكون هناك فرق إحصائي هام.
- تم حساب الخطر النسبي Hazard ratios وهامش الثقة لـ 95% (95% confidence intervals) بالاعتماد على نماذج كوكس للمخاطر النسبية (Cox

proportional-hazards models) لكل من مخرجات البحث أو نتائج البحث (Outcomes)،وتم اعتماد قيمة $P \leq 0.05$ ليكون الفارق الإحصائي هاماً.

الفصل الثاني

نتائج البحث

في نهاية البحث اكتملت لدينا بيانات 407 مرضى حققوا معايير البحث حيث أن 198 مريضاً تم علاجهم بالريفاروكسابان مع الأسبرين وشكلوا مجموعة الحالات أو مجموعة الدراسة و209 مرضى عولجو بالأسبرين دون إضافة الريفاروكسابان لعلاجهم وشكلوا مجموعة الشاهد، وقمنا بادخال البيانات إلى الحاسوب ودراستها إحصائياً ووصلنا للنتائج الآتية:

أولاً: الدراسة العامة لعينة البحث

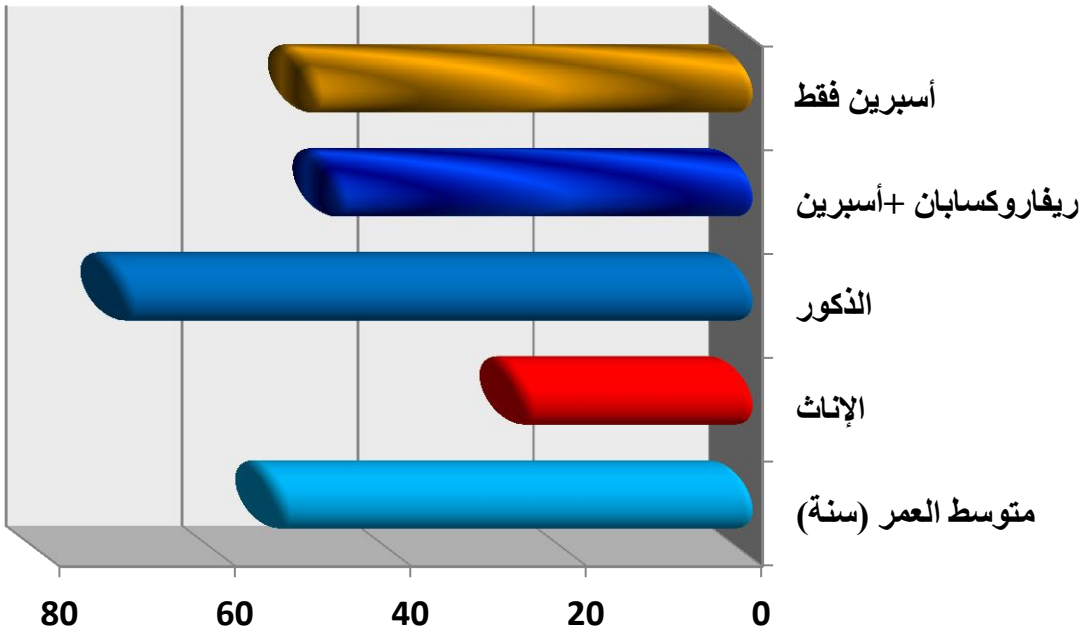
1. البيانات العامة لعينة البحث:

الجدول (1-2) العمر والجنس ونسبة استخدام الريفاروكسابان في عينة البحث		
	Mean	S.D
متوسط العمر	55.1(34-80)	8.7
	Frequency	Percent
الإناث	111	%27.3
الذكور	296	%72.7
مجموعة الحالات (ريفاروكسابانR+أسبرينA)	198	%48.6
مجموعة الشاهد (أسبرين A)	209	%51.4

من الجدول (1-2) نلاحظ الآتي:

- تراوحت اعمار المرضى المشتركين في البحث ما بين 34-80 عاماً، وقد بلغ متوسط أعمارهم 55.1 عاماً (الانحراف المعياري 8.7).
- غالبية المرضى من الذكور حيث بلغت نسبتهم 72.7% من المرضى في حين كانت نسبة الإناث 27.3%.

❖ 198 مريضاً تم إضافة الريفاروكسابان لعلاجهم مع الأسبرين أي 48.6% من المرضى، و209 مرضى عولجوا بالاسبرين دون اضافة الريفاروكسابان أي 51.4% من المرضى.



المخطط (1-2) متوسط العمر وتوزع عينة البحث بحسب الجنس والمجموعات

2. مقارنة العمر والجنس بين مجموعتي البحث:

الجدول (2-2) مقارنة العمر والجنس بين مجموعتي البحث

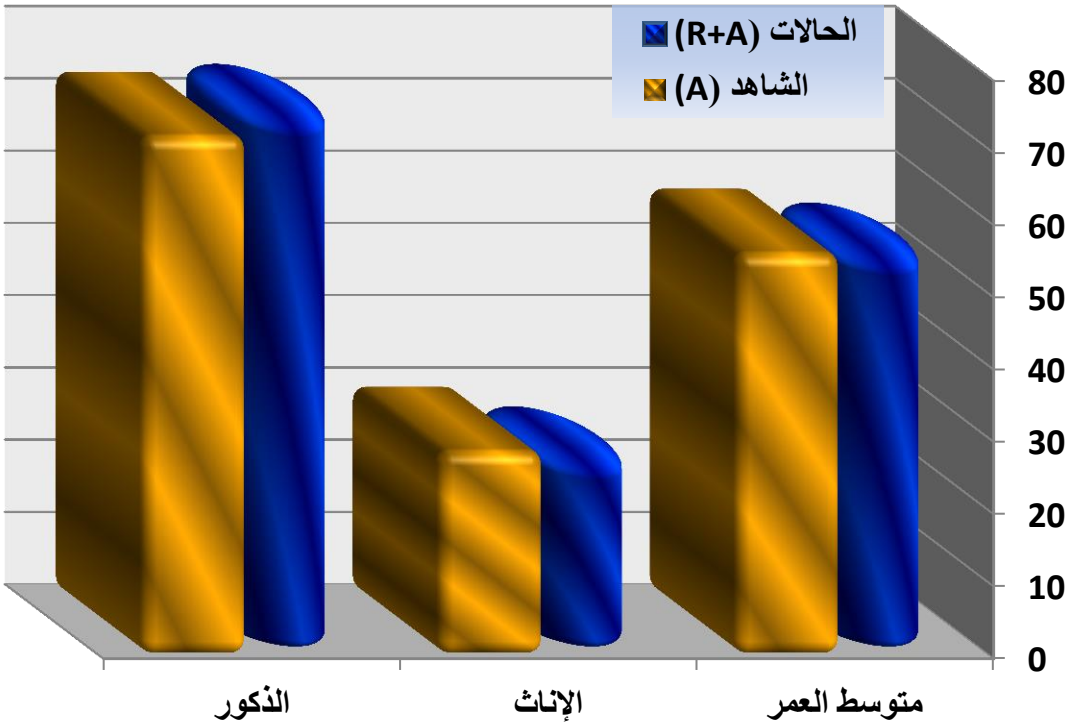
	الحالات (A+R)		الشاهد (A)		
	Mean	S.D	Mean	S.D	P
متوسط العمر	54.5	8.7	55.6	8.7	0.213
	Frequency	Percent	Frequency	Percent	P
الإناث	52	%26.3	59	%28.2	0.656
الذكور	146	%73.7	150	%71.8	

من الجدول (2-2) نلاحظ الآتي:

❖ متوسط العمر اكبر في مجموعة الشاهد، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.

❖ في المجموعتين نسبة الذكور اكبر من نسبة الإناث، ونسبة الإناث أكبر في

مجموعة الشاهد من مجموعة الحالات، بينما نسبة الذكور أكبر في مجموعة الحالات من مجموعة الشاهد، لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.



المخطط (2-2) مقارنة العمر والجنس بين مجموعتي البحث

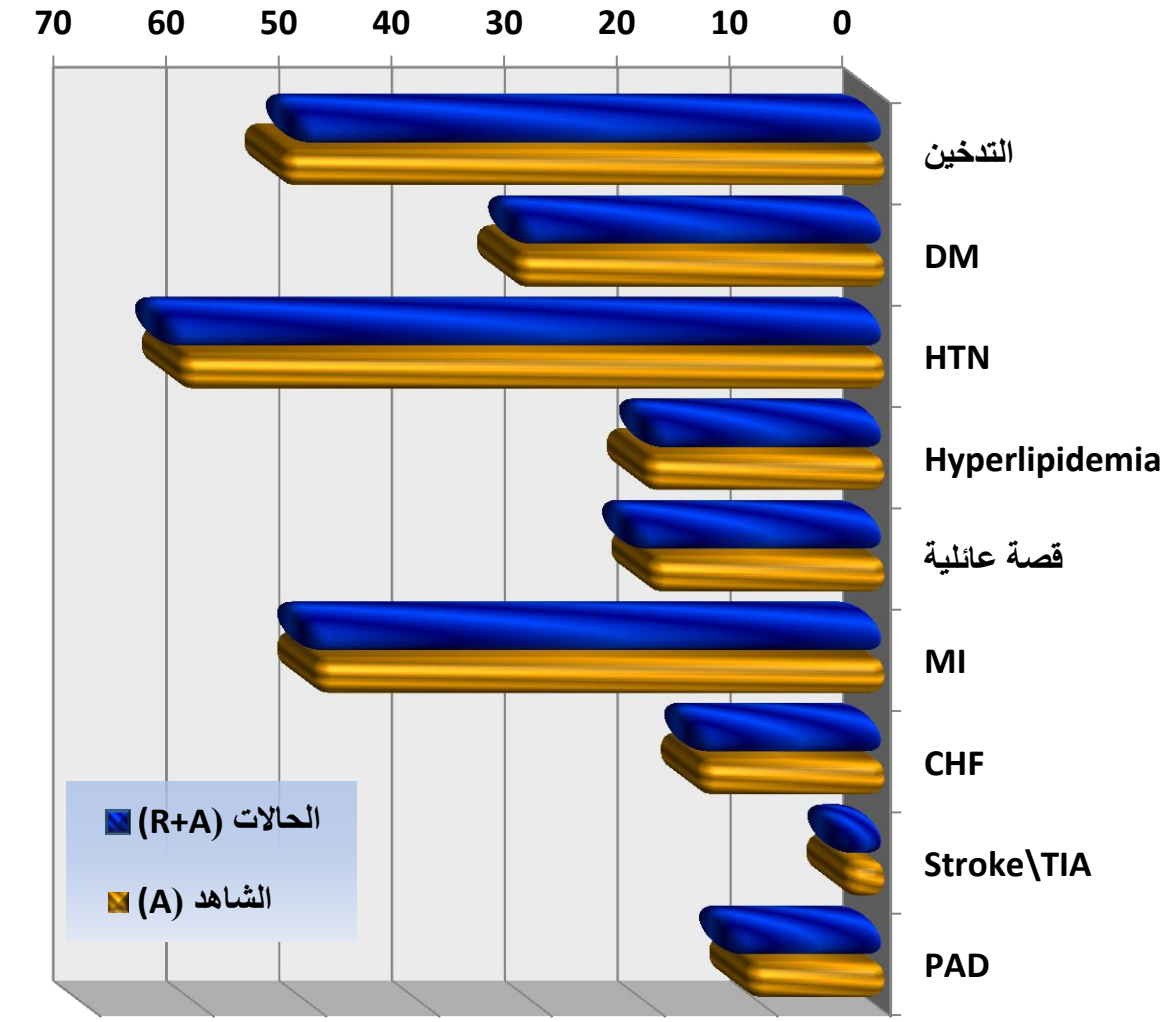
3. مقارنة السوابق المرضية بين مجموعتي البحث:

الجدول (3-2) مقارنة السوابق المرضية بين مجموعتي البحث

	الشاهد (A)		الحالات (A+R)		
P	Percent	Frequency	Percent	Frequency	
0.751	%53.6	112	%52	103	التدخين
0.882	%33	69	%32.3	64	DM
0.841	%62.7	131	%63.6	126	HTN
0.839	%21.5	45	%20.7	41	Hyperlipidemia
0.775	%21.1	44	%22.2	44	قصة عائلية
0.953	%50.7	106	%51	101	MI
0.983	%16.7	35	%16.7	33	CHF
0.912	%3.8	8	%4	8	Stroke/TIA
0.720	%12.4	26	%13.6	27	PAD

من الجدول (3-2) نلاحظ الآتي:

- ❖ نسبة المرضى المدخنين أكبر في مجموعة الشاهد لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.
- ❖ نسبة المصابين بالداء السكري أكبر في مجموعة الشاهد، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.
- ❖ نسبة المصابين بارتفاع التوتر الشرياني أكبر في مجموعة الحالات، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.
- ❖ نسبة المرضى المصابين بارتفاع شحوم الدم أكبر في مجموعة الشاهد، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.



المخطط (3-2) مقارنة السوابق المرضية بين مجموعتي البحث

- ❖ نسبة المرضى الذين لديهم قصة عائلية لداء إكليلي أكبر في مجموعة الحالات، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.
- ❖ نسبة المرضى الذين لديهم احتشاء عضلة قلبية سابق أكبر في مجموعة الحالات، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.
- ❖ نسبة المرضى الذين لديهم قصور قلب سابقاً متماثلة في المجموعتين، ولم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.
- ❖ نسبة المرضى الذين لديهم سابقاً سكته دماغية أو نقص تروية دماغية عابر أكبر في مجموعة الحالات، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.
- ❖ نسبة المرضى الذين لديهم قصة خثار في الاوعية المحيطية أكبر في مجموعة الحالات، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية

4. مقارنة الأدوية المستخدمة للعلاج بين مجموعتي البحث:

الجدول (4-2) مقارنة الأدوية المستخدمة للعلاج بين مجموعتي البحث

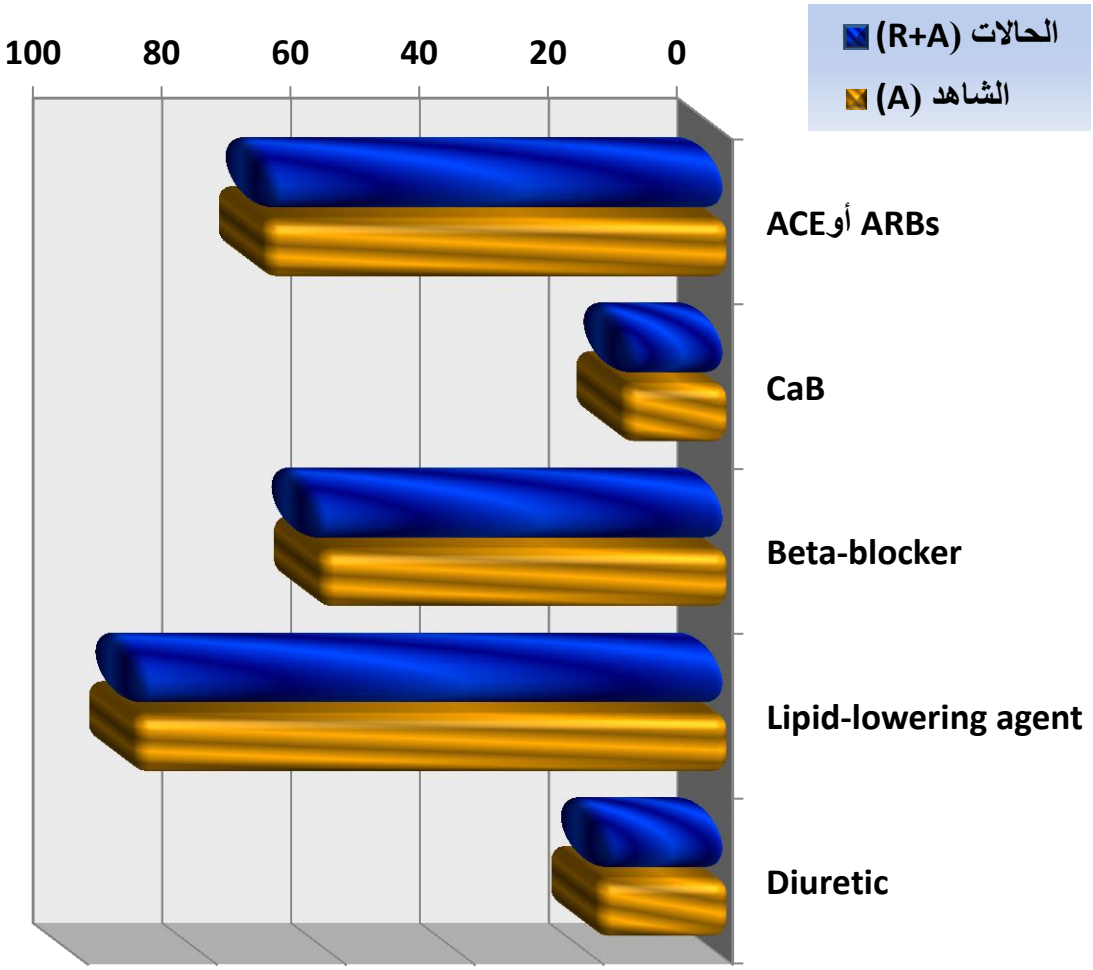
	الحالات (A+R)		الشاهد (A)		
	Frequency	Percent	Frequency	Percent	P
ACEأوARBs	142	%71.7	151	%72.2	0.905
CaB	32	%16.2	35	%16.7	0.874
Beta-blocker	128	%64.6	133	%63.6	0.832
Lipid-lowering agent	182	%91.9	193	%92.3	0.873
Diuretic	39	%19.7	43	%20.6	0.825

من الجدول (4-2) نلاحظ الآتي:

- ❖ نسبة المرضى المعالجين بـ ACE أو ARBs أكبر في مجموعة الشاهد، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.
- ❖ نسبة المرضى المعالجين بحاصرات قنوات الكالسيوم أكبر في مجموعة الشاهد، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.
- ❖ نسبة المرضى المعالجين بحاصرات بيتا أكبر في مجموعة الشاهد، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.

❖ نسبة المرضى المعالجين بخافضات الشحوم أكبر في مجموعة الشاهد، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.

❖ نسبة المرضى المعالجين بالمدرات البولية أكبر في مجموعة الشاهد، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.



المخطط (4-2) مقارنة القصة الدوائية بين مجموعتي البحث

ثانياً: دراسة نتائج العلاج

في هذا القسم قارنا نتائج العلاج في المجموعتين والخطر النسبي لكل من الاختلاطات المسجلة وعلاقته مع اضافة الريفاروكسابان لخطة العلاج، وقد وصلنا للنتائج الآتية:

1. دراسة الاختلاطات القلبية الوعائية:

الجدول (5-2) دراسة الاختلاطات القلبية الوعائية

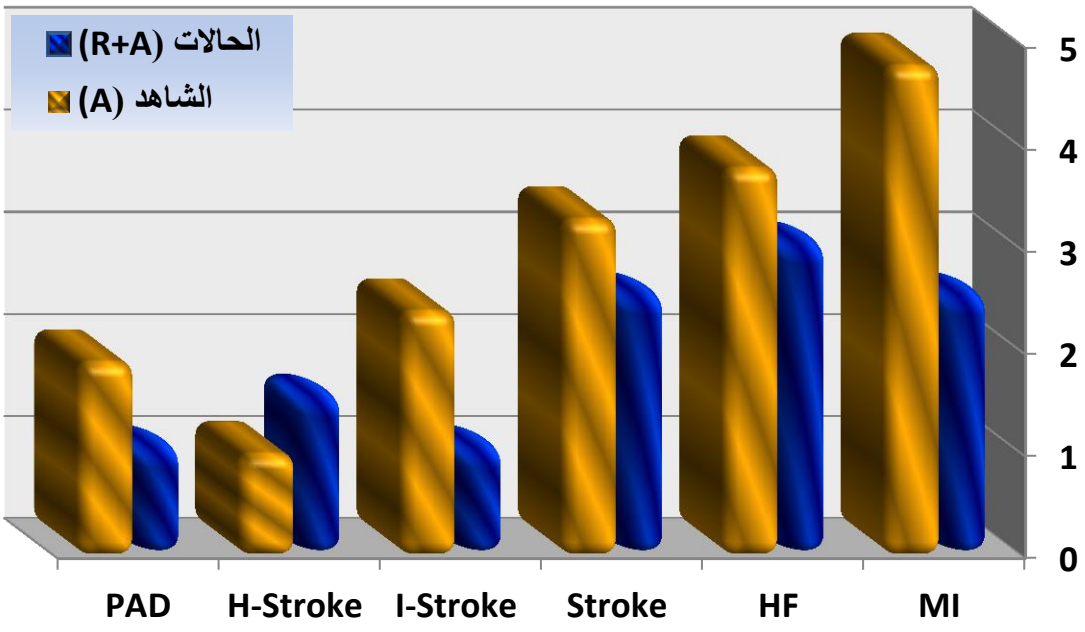
	الحالات (A+R)		الشاهد (A)		P	
	N.	%	N.	%	P	(95% CI)HR
MI جديد	5	%2.5	10	%4.8	0.227	(1.5-0.2)0.52
HF جديد	6	%3	8	%3.8	0.659	(2.3-0.3)0.79
Stroke جديد	5	%2.5	7	%3.3	0.623	(2.4-0.23)0.75
I-Stroke جديد	2	%1	5	%2.4	0.284	(2.2-0.1)0.42
H-Stroke جديد	3	%1.5	2	%1	0.609	(9.6-0.3)1.6
PAD	2	%1	4	%1.9	0.450	(2.9-0.1)0.5

من الجدول (5-2) نلاحظ الآتي:

- نسبة المرضى الذين أصيبوا باحتشاء عضلة قلبية جديد أكبر في مجموعة الشاهد، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين اهمية إحصائية، ونلاحظ أن الخطر النسبي 0.52 أي أن إضافة الريفاروكسابان قد خفضت الخطر النسبي لحدوث احتشاء عضلة قلبية جديد عند المرضى لكن مدى هامش الثقة كان على جانبي القيمة 1.
- نسبة المرضى الذين أصيبوا بقصور قلب جديد أو تفاقمت لديهم بشكل هام قصور القلب المسبق أكبر في مجموعة الشاهد، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية، ونلاحظ أن الخطر النسبي 0.79 أي أن إضافة الريفاروكسابان قد خفضت الخطر النسبي لحدوث الإصابة أو تفاقم قصور القلب عند المرضى لكن مدى هامش الثقة كان على جانبي القيمة 1.
- نسبة المرضى الذين أصيبوا بسكته دماغية جديدة أكبر في مجموعة الشاهد، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية، ونلاحظ أن الخطر النسبي 0.75

أي أن إضافة الريفاروكسابان قد خفضت الخطر النسبي لحدوث سكته دماغية جديدة عند المرضى لكن مدى هامش الثقة كان على جانبي القيمة 1.

- ❖ نسبة المرضى الذين أصيبوا بسكته دماغية صمية أكبر في مجموعة الشاهد، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية، ونلاحظ أن الخطر النسبي 0.42 أي أن إضافة الريفاروكسابان قد خفضت الخطر النسبي لحدوث سكته صمية عند المرضى لكن مدى هامش الثقة كان على جانبي القيمة 1.
- ❖ نسبة المرضى الذين أصيبوا بسكته نزفية أكبر في مجموعة الحالات، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية، ونلاحظ أن الخطر النسبي 1.6 أي أن إضافة الريفاروكسابان قد زادت الخطر النسبي لحدوث سكته نزفية عند المرضى لكن مدى هامش الثقة كان على جانبي القيمة 1.
- ❖ نسبة المرضى الذين أصيبوا بخثار في الأوعية المحيطية أكبر في مجموعة الشاهد، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين اهمية إحصائية، ونلاحظ أن الخطر النسبي 0.5 أي أن إضافة الريفاروكسابان قد خفضت الخطر النسبي لحدوث خثار في الأوعية المحيطية عند المرضى لكن مدى هامش الثقة كان على جانبي القيمة 1.



المخطط (5-2) مقارنة الاختلاطات القلبية الوعائية

2. دراسة الاختلاطات النزفية:

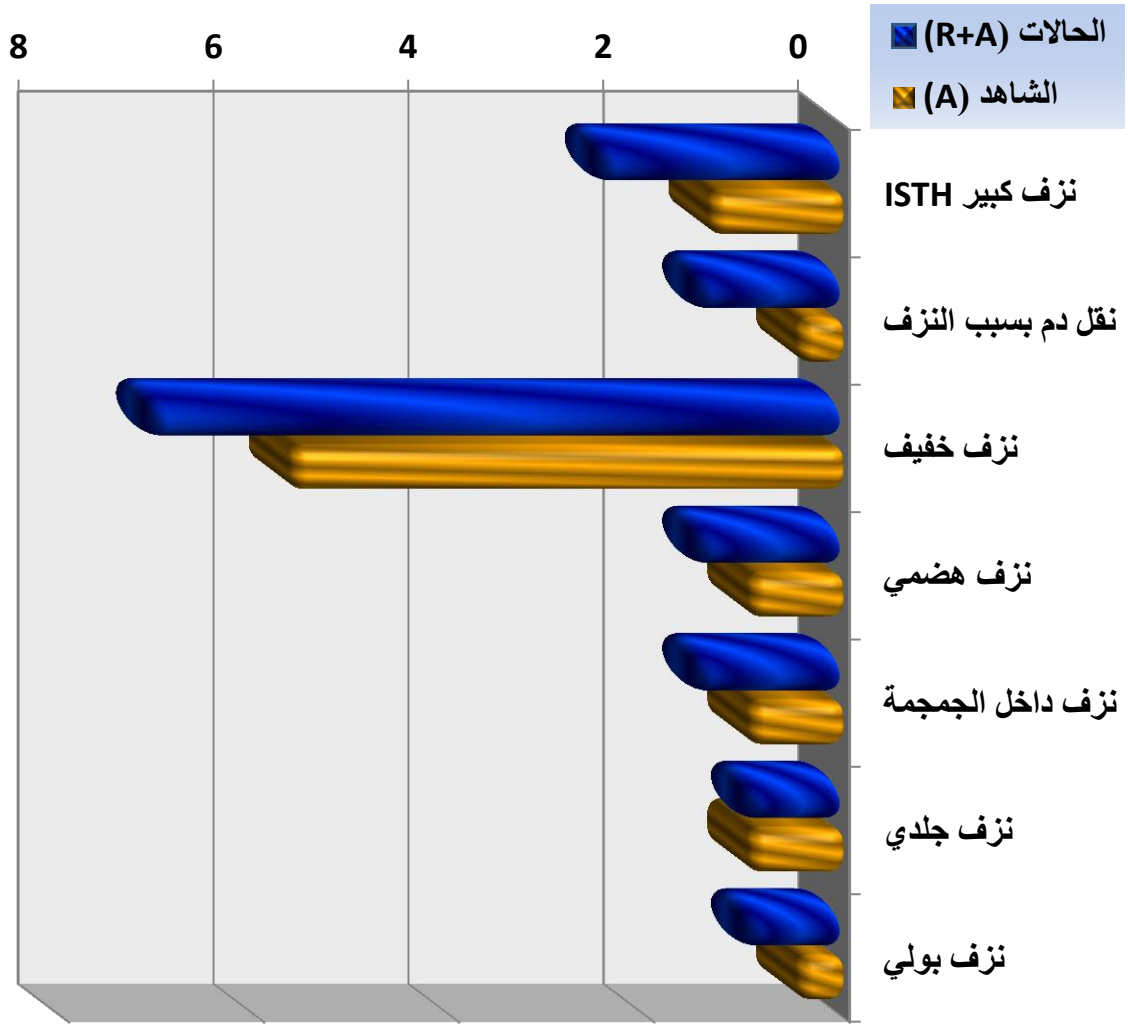
الجدول (6-2) دراسة الاختلاطات النزفية						
	الحالات (A+R)		الشاهد (A)		P	
	N.	%	N.	%	P	(95% CI)HR
نزف كبير ISTH	5	%2.5	3	%1.4	0.429	(7.5-0.4)1.8
نقل دم بسبب النزف	3	%1.5	1	%5	0.289	(31-0.3)3.2
نزف خفيف	14	%7.1	12	%5.7	0.584	(2.8-0.6)1.3
نزف هضمي	3	%1.5	2	%1	0.609	(9.6-0.3)1.6
نزف داخل القحف	3	%1.5	2	%1	0.609	(9.6-0.3)1.6
نزف جلدي	2	%1	1	%1	0.957	(7.6-0.2)1.1
نزف بولي	2	%1	1	%0.5	0.531	(23.6-0.2)2.1

من الجدول (6-2) نلاحظ الآتي:

- نسبة المرضى الذين اصيبوا بنزف هام أكبر في مجموعة الحالات، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية، ونلاحظ أن الخطر النسبي 1.8 أي أن إضافة الريفاروكسابان قد زادت الخطر النسبي لحدوث النزف عند المرضى لكن مدى هامش الثقة كان على جانبي القيمة 1.
- نسبة المرضى الذين احتاجوا لنقل دم بسبب النزف أكبر في مجموعة الحالات، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية، ونلاحظ أن الخطر النسبي 3.2 أي أن إضافة الريفاروكسابان قد زادت الخطر النسبي للحاجة لنقل الدم عند المرضى لكن مدى هامش الثقة كان على جانبي القيمة 1.
- نسبة المرضى الذين أصيبوا بنزف خفيف أكبر في مجموعة الحالات، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية، ونلاحظ أن الخطر النسبي 1.3 أي أن إضافة الريفاروكسابان قد زادت الخطر النسبي لحدوث نزف خفيف عند المرضى لكن مدى هامش الثقة كان على جانبي القيمة 1.
- نسبة المرضى الذين أصيبوا بنزف هضمي أكبر في مجموعة الحالات، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية، ونلاحظ أن الخطر النسبي 1.6 أي

أن إضافة الريفاروكسابان قد زادت الخطر النسبي لحدوث النزف الهضمي عند المرضى لكن مدى هامش الثقة كان على جانبي القيمة 1.

❖ نسبة المرضى الذين أصيبوا بنزف داخل القحف أكبر في مجموعة الحالات، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية، ونلاحظ أن الخطر النسبي 1.6 أي أن إضافة الريفاروكسابان قد زادت الخطر النسبي لحدوث نزف داخل القحف عند المرضى لكن مدى هامش الثقة كان على جانبي القيمة 1.



المخطط (6-2) مقارنة الاختلاطات النزفية

❖ نسبة المرضى الذين اصيبوا بنزوف جلدية أكبر في مجموعة الحالات، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية، ونلاحظ أن الخطر النسبي 2.1 أي

أن إضافة الريفاروكسابان قد زادت الخطر النسبي لحدوث النزوف الجلدية عند المرضى لكن مدى هامش الثقة كان على جانبي القيمة 1.

- ❖ نسبة المرضى الذين اصيبوا بنزف بولي أكبر في مجموعة الحالات، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية، ونلاحظ أن الخطر النسبي 2.1 أي أن إضافة الريفاروكسابان قد زادت الخطر النسبي لحدوث نزف بولي عند المرضى لكن مدى هامش الثقة كان على جانبي القيمة 1.
- ❖ بالنتيجة نلاحظ أن إضافة الريفاروكسابان قد زادت من الخطر النسبي لحدوث نزف عند المريض بمختلف أشكاله لكن بدون أهمية إحصائية لهذه الزيادة.

3. دراسة الاستشفاء والوفيات ومجمل الاختلاطات الهامة:

الجدول (7-2) دراسة الاستشفاء والوفيات ومجمل الاختلاطات الهامة

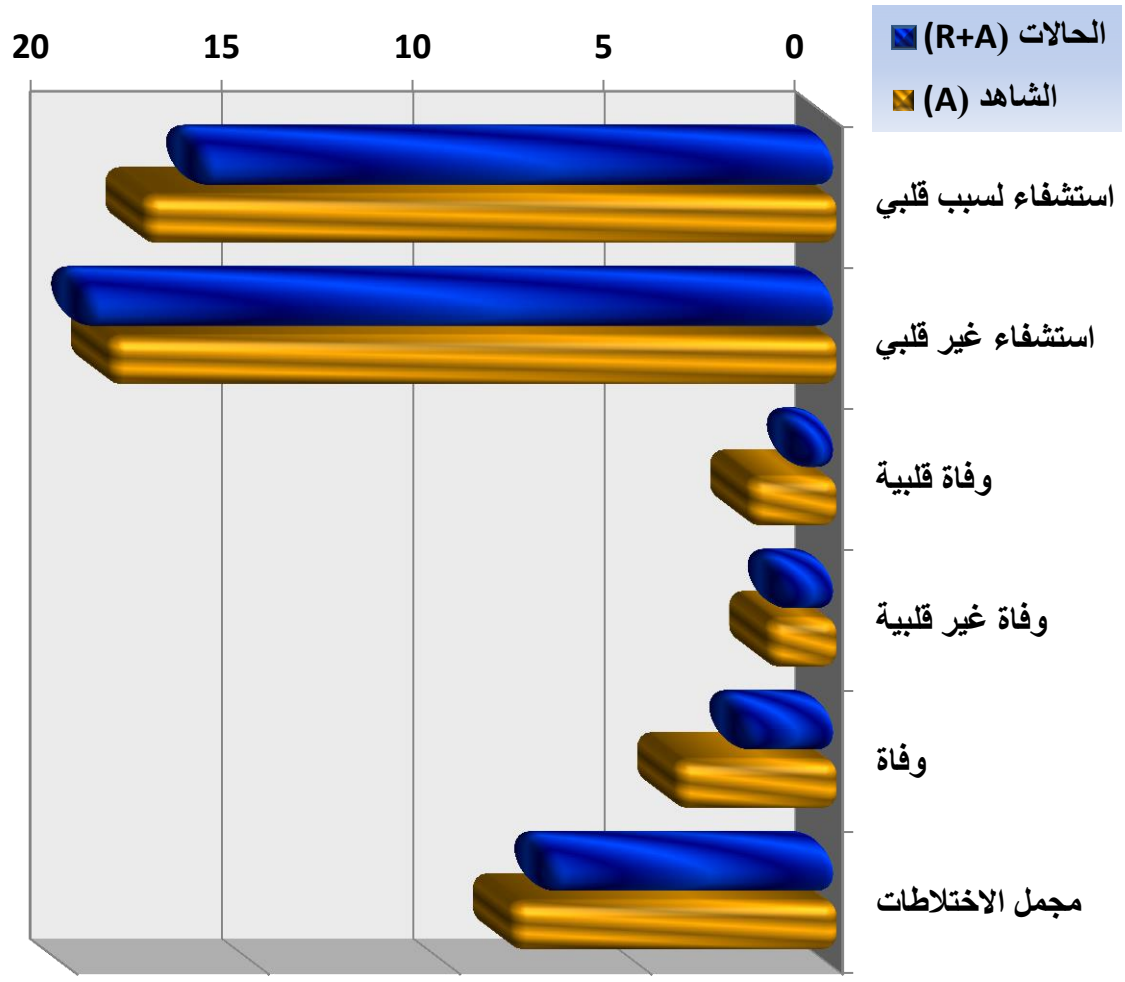
	الحالات (A+R)		الشاهد (A)		P	
	N.	%	N.	%	P	(95% CI)HR
استشفاء لسبب قلبي	33	%16.7	38	%18.2	0.687	(1.5-0.5)0.9
استشفاء غير قلبي	39	%19.7	40	%19.1	0.887	(1.7-0.6)1
وفاة قلبية	2	%1	5	%2.4	0.284	(2.2-0.1)0.4
وفاة غير قلبية	3	%1.5	4	%1.9	0.757	(3.6-0.2)0.8
وفاة	5	%2.5	9	%4.3	0.324	(1.8-0.2)0.6
مجمل الاختلاطات	15	%7.6	18	%8.6	0.702	(1.8-0.4)0.9

من الجدول (7-2) نلاحظ الآتي:

- ❖ نسبة المرضى الذين احتاجوا للاستشفاء لأسباب قلبية أكبر في مجموعة الشاهد، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية، ونلاحظ أن الخطر النسبي 0.9 أي أن إضافة الريفاروكسابان قد خفضت الخطر النسبي للاستشفاء لأسباب قلبية عند المرضى لكن مدى هامش الثقة كان على جانبي القيمة 1.
- ❖ نسبة المرضى الذين احتاجوا للاستشفاء لأسباب غير قلبية أكبر في مجموعة الشاهد، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية، ونلاحظ أن الخطر

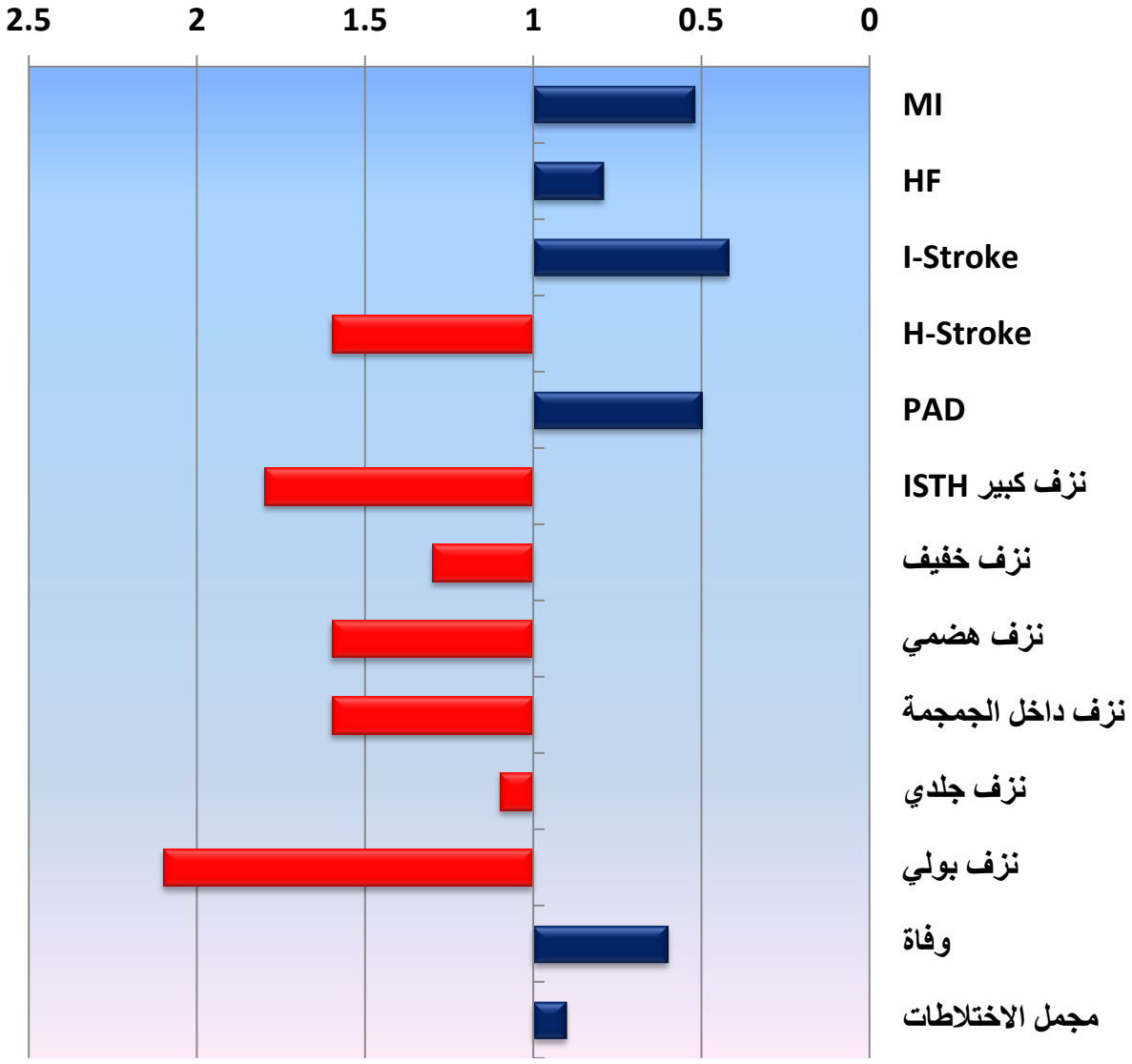
النسبي 1 أي أن إضافة الريفاروكسابان لم تؤثر على الخطر النسبي للاستشفاء لأسباب غير قلبية عند المرضى.

- ❖ نسبة المرضى الذين توفوا لأسباب قلبية أكبر في مجموعة الشاهد، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية، ونلاحظ أن الخطر النسبي 0.4 أي أن إضافة الريفاروكسابان قد خفضت الخطر النسبي لحدوث الوفاة لأسباب قلبية عند المرضى لكن مدى هامش الثقة كان على جانبي القيمة 1.
- ❖ نسبة المرضى الذين توفوا لأسباب غير قلبية أكبر في مجموعة الشاهد، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية، ونلاحظ أن الخطر النسبي 0.8 أي أن إضافة الريفاروكسابان قد خفضت قليلاً الخطر النسبي لحدوث الوفاة لأسباب غير قلبية عند المرضى لكن مدى هامش الثقة كان على جانبي القيمة 1.



المخطط (7–2) الاستشفاء والوفيات ومجمل الاختلاطات الهامة

- نسبة الوفيات بشكل عام أكبر في مجموعة الشاهد، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية، ونلاحظ أن الخطر النسبي 0.6 أي أن إضافة الريفاروكسابان قد خضت الخطر النسبي لحدوث الوفاة عند المرضى لكن مدى هامش الثقة كان على جانبي القيمة 1.
- إن نسبة مجمل الاختلاطات أكبر في مجموعة الشاهد، لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية، ونلاحظ أن الخطر النسبي 0.9 أي أن إضافة الريفاروكسابان قد خفضت قليلاً الخطر النسبي لحدوث الاختلاطات الهامة بشكل عام، لكن مدى هامش الثقة كان على جانبي القيمة 1.



المخطط (8-2) مقارنة الخطر النسبي لكل من المخرجات

الفصل الثالث

المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة

قمنا بمراجعة نتائج ثلاثة دراسات مشابهة لدراستنا وهي:

1. دراسة Eikelboom [62] وزملاؤه وهي دراسة كندية متعددة المراكز بعنوان ((Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease)) نشرت عام 2017 في مجلة (The new england journal of medicine)، وقد ضمت 27395 مريضاً، وتمت التوصية من قبل مجلس مراقبة البيانات والسلامة المستقل بإيقاف التجربة بعد ظهور فروقات هامة إحصائياً على زيادة نسبة المخاطر النزفية.
2. دراسة Connolly [63] وزملاؤه وهي دراسة متعددة الدول (كندا، شيلي، فنلندا، ايرلندا، الفلبين، اوكرانيا، الصين، الدنيمارك، جمهورية التشيك، البرازيل، الاكوادور، اليابان، ماليزيا، بولندا، انكلترا، أمريكا، ألمانيا) بعنوان ((Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial)) نشرت عام 2017 في مجلة (Lancet)، وقد ضمت 24824 مريضاً، وتمت التوصية من قبل مجلس مراقبة البيانات والسلامة المستقل بإيقاف التجربة بعد ظهور فروقات هامة إحصائياً على زيادة نسبة المخاطر النزفية.
3. دراسة Mant [64] وهي دراسة بريطانية بعنوان ((Rivaroxaban plus aspirin, compared with aspirin alone, reduced cardiovascular events in patients with stable peripheral or carotid artery disease, but increased the risk of major bleeding)) نشرت عام 2018 في مجلة (BMJ)، وقد ضمت 7457 مريضاً، وقد تم ايقاف الدراسة قبل انتهاء المدة المقررة بسبب انخفاض النتائج الاولية بتوصية من مجلس مراقبة البيانات والسلامة المستقل.

وبمقارنة نتائج هذه الدراسات مع نتائج دراستنا وصلنا للنقاط التالية:

أولاً: مقارنة المدخلات بين الدراسات:

1. مقارنة العمر والجنس بين الدراسات:

الجدول (8-2) مقارنة العمر والجنس بين الدراسات						
		الحالات (A+R)		الشاهد (A)		
		Mean	S.D	Mean	S.D	P
متوسط العمر	دراستنا	54.5	8.7	55.6	8.7	0.213
	Eikelboom	68.3	7.9	68.2	8	0.5<
	Connolly	69	–	69	–	0.5<
		Frequency	Percent	Frequency	Percent	P
الإناث	دراستنا	52	%26.3	59	%28.2	0.656
	Eikelboom	2059	22.5	1972	21.6	0.5<
	Connolly	1736	21	1646	20	0.5<

من الجدول (9-2) نلاحظ الآتي:

- متوسط العمر بشكل عام في دراستنا أصغر من متوسط العمر في دراسة Eikelboom وفي دراسة Connolly، وفي الدراسات الثلاثة كان متوسط العمر متقارب بين المجموعتين ولا أهمية إحصائية للفرق بينهما.
- نسبة الإناث متقاربة بين المجموعتين في الدراسات الثلاثة ولا أهمية إحصائية للفرق بينهما، وفي جميع الدراسات نسبة الإناث أصغر من نسبة الذكور، ونلاحظ أن نسبة الإناث بشكل عام أعلى في دراستنا.

2. مقارنة السوابق المرضية بين الدراسات:

الجدول (9-2) مقارنة السوابق المرضية بين الدراسات						
	الشاهد (A)		الحالات (A+R)			
P	Percent	Frequency	Percent	Frequency		
0.751	%53.6	112	%52	103	دراستنا	التدخين
0.5<	%21.6	1972	%21.2	1944	Eikelboom	
0.5<	%20	1687	%20	1679	Connolly	
0.882	%33	69	%32.3	64	دراستنا	DM
0.5<	%38.1	3474	%37.7	3448	Eikelboom	
0.5<	%37	3040	%37	3043	Connolly	
0.841	%62.7	131	%63.6	126	دراستنا	HTN
0.5<	%75.4	6877	%75.5	6907	Eikelboom	
0.5<	%75	6218	%76	6280	Connolly	
0.953	%50.7	106	%51	101	دراستنا	MI
0.5<	%62.7	5721	%61.8	564	Eikelboom	
0.5<	%69	5721	%68	5654	Connolly	
0.983	%16.7	35	%16.7	33	دراستنا	CHF
0.5<	%21.7	1979	%21.4	1963	Eikelboom	
0.5<	%23	1912	%23	1909	Connolly	
0.912	%3.8	8	%4	8	دراستنا	Stroke /TIA
0.5<	%3.7	335	%3.8	351	Eikelboom	
0.5<	%3	268	%3	279	Connolly	
0.720	%12.4	26	%13.6	27	دراستنا	PAD
0.5<	%27.4	2504	%27.2	2492	Eikelboom	
0.5<	%20	1641	%20	1656	Connolly	

من الجدول (9-2) نلاحظ الآتي:

❖ نسبة المدخنين في دراستنا أكبر بكثير من نسبة المدخنين في دراسة Eikelboom وفي دراسة Connolly، وكانت نسبة المدخنين متقاربة بين

المجموعتين في الدراسات الثلاثة ولا اهمية إحصائية للفرق بينهما.

- ❖ نسبة المصابين بالداء السكري او ارتفاع التوتر الشرياني أو احتشاء العضلة القلبية أو خثار الاوعية المحيطية مسبقاً أصغر في دراستنا بينما نسبة المصابين بالسكته الدماغية أو نقص التروية الدماغية العابر اكبر في دراستي المقارنة، وعلى كل حال كانت النسب متقاربة بين المجموعتين في الدراسات الثلاثة ولا أهمية إحصائية للفرق بينهما.

3. مقارنة الأدوية المستخدمة للعلاج بين الدراسات:

الجدول (10-2) مقارنة الأدوية المستخدمة للعلاج بين الدراسات

		الحالات (A+R)		الشاهد (A)		
		Frequency	Percent	Frequency	Percent	P
ACEأو ARBs	دراستنا	142	%71.7	151	%72.2	0.905
	Eikelboom	6475	%70.7	6462	%70.8	0.5<
	Connolly	5970	%72	5939	%72	0.5<
CaB	دراستنا	32	%16.2	35	%16.7	0.874
	Eikelboom	2413	%26.4	2482	%27.2	0.5<
	Connolly	2177	%26	2224	%27	0.5<
Beta-blocker	دراستنا	128	%64.6	133	%63.6	0.832
	Eikelboom	6389	%69.8	6394	%70.1	0.5<
	Connolly	6124	74	6154	%75	0.5<
Lipid-lowering agent	دراستنا	182	%91.9	193	%92.3	0.873
	Eikelboom	8239	%90	8158	%89.4	0.5<
	Connolly	7667	%92	7573	%92	0.5<
Diuretic	دراستنا	39	%197	43	%20.6	0.825
	Eikelboom	2727	%29.8	2746	%30.1	0.5<

من الجدول (10-2) نلاحظ أنه في دراستنا وفي دراستي المقارنة كانت نسب استخدام أنواع الأدوية المختلفة في العلاج متقاربة بين المجموعتين ولا اهمية إحصائية للفرق بين المجموعتين في الدراسات الثلاثة.

بالنتيجة في الدراسات الثلاثة كانت مجموعتي البحث متشابهتين من ناحية العمر والجنس والسوابق المرضية والعلاجية، وذلك يزيل تأثير هذه العوامل على نتائج هذه الدراسات.

ثانياً: مقارنة النتائج بين الدراسات:

1. مقارنة الاختلاطات القلبية الوعائية بين الدراسات:

الجدول (11-2) مقارنة الاختلاطات القلبية الوعائية بين الدراسات					
	P	الشاهد (A)	الحالات (A+R)		
(95% CI)HR	P	%	%		
(1.5-0.2)0.52	0.227	%4.8	%2.5	دراستنا	MI جديد
(1.1-0.7)0.9	0.14	%2.2	%1.9	Eikelboom	
(1.1-0.7)0.9	0.15	%2	%2	Connolly	
(2.3-0.3)0.79	0.659	%3.8	%3	دراستنا	HF جديد
(1.2-0.8)1	0.84	%2.1	%2.2	Eikelboom	
(1.2-0.8)1	0.78	%2	%2	Connolly	
(2.4-0.23)0.75	0.623	%3.3	%2.5	دراستنا	Stroke جديد
(0.8-0.4)0.6	0.001>	%1.6	%0.9	Eikelboom	
(0.8-0.4)0.6	0.001>	%2	%1	Connolly	
(2.2-0.1)0.42	0.284	%2.4	%1	دراستنا	I-Stroke جديد
(0.7-0.4)0.5	0.001>	%1.4	%0.7	Eikelboom	
(0.7-0.4)0.5	0.001>	%2	%1	Connolly	
(9.6-0.3)1.6	0.609	%1	%1.5	دراستنا	H-Stroke جديد
(3.3-0.7)1.5	0.33	%0.1	%0.2	Eikelboom	
(3.3-0.6)1.4	0.43	%0.1>	%1	Connolly	
(2.9-0.1)0.5	0.450	%1.9	%1	دراستنا	PAD
(1-0.4)0.6	0.05	%0.4	%0.3	Eikelboom	
(0.5-0.4)0.8	0.05>	%2	%1	Mant	

من الجدول (11-2) نلاحظ الآتي:

- ❖ نسبة حدوث احتشاء عضلة قلبية جديد أو قصور قلب جديد عند المرضى أكبر بشكل عام في دراستنا، ونلاحظ أن نسبة حدوثهما أكبر في مجموعة الشاهد (الأسبرين لوحده) من نسبة حدوثهما في مجموعة الحالات (ريفاروكسابان + أسبرين) وفي الدراسات الثلاثة لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية، ونلاحظ ان الخطر النسبي لحدوثهما في دراستنا أقل من دراستي المقارنة، وبشكل عام خفضت مشاركة الريفاروكسابان مع الأسبرين من خطر تطورهما في دراستنا أكثر من دراستي المقارنة.
- ❖ نسبة المرضى الذين اصيبوا بسكته دماغية اقفارية خلال فترة الدراسة اعلى في مجموعة الشاهد في الدراسات الثلاثة، بينما نسبة المرضى الذين اصيبوا بسكته دماغية نزفية أكبر في مجموعة الحالات، وكان للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية في دراستي المقارنة فيما لم يكن للفرق في دراستنا اهمية إحصائية بالنسبة للسكتة الدماغية الإقفارية أما بالنسبة للسكتة الدماغية النزفية فلم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية في الدراسات الثلاثة، ونلاحظ أن مشاركة الريفاروكسابان مع الأسبرين في الدراسات الثلاثة قد خفضت الخطر النسبي للإصابة بالسكته الدماغية الإقفارية وزادت من الخطر النسبي للإصابة بالسكته الدماغية النزفية.
- ❖ في دراستنا وفي دراسة Eikelboom وفي دراسة Mant نسبة المرضى الذين تطور لديهم خثار في الاوعية المحيطية أكبر في مجموعة الشاهد، لكن الفرق كان هاماً إحصائياً في دراستي المقارنة فقط، وفي الدراسات الثلاثة ساهمت مشاركة الريفاروكسابان في خفض الخطر النسبي لحدوث خثار في الأوعية المحيطية.

2. مقارنة الاختلاطات النزفية بين الدراسات:

الجدول (12-2) مقارنة الاختلاطات النزفية بين الدراسات					
		الحالات (A+R)	الشاهد (A)	P	
		%	%	P	(95% CI)HR
نزف كبير ISTH	دراستنا	%2.5	%1.4	0.429	(7.5-0.4)1.8
	Eikelboom	%2.3	%1.3	0.001>	(2.2-1.4)1.8
	Connolly	%2	%1	0.001>	(2.2-1.4)1.8
	Mant	%3	%2	0.05>	(2.3-1.1)1.6
نقل دم بسبب النزف	دراستنا	%1.5	%0.5	0.289	(31-0.3)3.2
	Eikelboom	%1	%0.5	0.001>	(2.8-1.4)2
	Connolly	%1	%1	0.001>	(2.8-1.3)1.9
نزف خفيف	دراستنا	%7.1	%5.7	0.584	(2.8-0.6)1.3
	Eikelboom	%9.2	%5.5	0.001>	(1.9-1.5)1.7
	Connolly	%9	%6	0.001>	(2-1.6)1.7
نزف هضمي	دراستنا	%1.5	%1	0.609	(9.6-0.3)1.6
	Eikelboom	%1.5	%0.7	0.001>	(2.9-1.6)2.2
	Connolly	%2	%1	0.001>	(2.9-1.6)2.1
نزف جلدي	دراستنا	%1	%1	0.957	(7.6-0.2)1.1
	Eikelboom	%0.3	%0.1	0.01	(4.5-1.2)2.3
	Connolly	%1>	%1>	0.012	(5.1-1.2)2.5
نزف بولي	دراستنا	%1	%0.5	0.531	(23.6-0.2)2.1
	Eikelboom	%0.1	%0.2	0.16	(1.2-0.3)0.6
	Connolly	%1>	%1>	0.16	(1.2-0.3)0.6

من الجدول (12-2) نلاحظ الآتي:

- في دراستنا وفي دراسة Eikelboom وفي دراسة Connolly وفي دراسة Mant كانت نسبة المرضى الذين تطور لديهم نزف هام أكبر في مجموعة الحالات، وكان للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية في دراسات المقارنة فيما لم يكن له

اهمية إحصائية في دراستنا، وفي الدراسات الأربع زادت مشاركة الريفاروكسابان مع الأسبرين من الخطر النسبي لتطور نزف هام عند المرضى.

- في دراستنا وفي دراسة Eikelboom وفي دراسة Connolly كانت نسبة المرضى الذين احتاجوا لنقل دم بسبب النزف والمرضى الذين حدث لديهم نزف خفيف والمرضى الذين حدث لديهم نزف هضمي أو نزف جلدي أكبر في مجموعة الحالات، وكان للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية في دراستي المقارنة ولم يكن هاماً إحصائياً في دراستنا، ونلاحظ ان مشاركة الريفاروكسابان مع الأسبرين زادت من الخطر النسبي للحاجة لنقل الدم بسبب النزف وخطر النزف الخفيف والهضمي والجلدي في الدراسات الثلاثة.
- نسبة حدوث النزف البولي في دراستنا أكبر في مجموعة الحالات بينما كانت النسبة أكبر في مجموعة الشاهد في دراستي المقارنة، وفي الدراسات الثلاثة لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية، ونلاحظ أن مشاركة الريفاروكسابان مع الاسبرين قد زادت الخطر النسبي لحدوث نزف بولي عند المريض في دراستنا بينما خفضت الخطر النسبي لحدوث في دراستي المقارنة.

3. مقارنة الاستشفاء والوفيات ومجمل الاختلاطات الهامة بين الدراسات:

الجدول (13-2) مقارنة الاستشفاء والوفيات ومجمل الاختلاطات الهامة بين الدراسات					
		الحالات (A+R)	الشاهد (A)	P	
		%	%	P	(95% CI)HR
استشفاء لسبب قلبي	دراستنا	%16.7	%18.2	0.687	(1.5-0.5)0.9
	Eikelboom	%14.2	%15.3	0.04	(1-0.8)0.9
	Connolly	%14	%15	0.046	(1-0.9)0.9
استشفاء غير قلبي	دراستنا	%19.7	%19.1	0.887	(1.7-0.6)1
	Eikelboom	%18.6	%17.8	0.14	(1.1-0.9)1.1
	Connolly	%19	%18	0.18	(1.1-1)1.05
وفاة قلبية	دراستنا	%1	%2.4	0.284	(2.2-0.1)0.4
	Eikelboom	%1.7	%2.2	0.02	(0.9-0.6)0.8
	Connolly	%2	%2	0.01	(0.9-0.6)0.8
وفاة غير قلبية	دراستنا	%1.5	%1.9	0.757	(3.6-0.2)0.8
	Eikelboom	%1.7	%1.9	0.2	(1.1-0.7)0.9
	Connolly	%2	%2	0.048	(1-0.6)0.8
وفاة	دراستنا	%2.5	%4.3	0.324	(1.8-0.2)0.6
	Eikelboom	%3.4	%4.1	0.01	(1-0.7)0.8
	Connolly	%3	%4	0.0012	(0.9-0.7)0.8
مجمل الاختلاطات	دراستنا	%7.6	%8.6	0.702	(1.8-0.4)0.9
	Eikelboom	%4.7	%5.9	0.001>	(0.9-0.7)0.8
	Connolly	%5	%6	0.0003	(0.9-0.7)0.8

من الجدول (13-2) نلاحظ الآتي:

- ❖ خفضت مشاركة الريفاروكسابان مع الأسبرين من نسبة المرضى الذين احتاجوا للاستشفاء لسبب قلبي في الدراسات الثلاثة، وكان للفرق في دراستي المقارنة أهمية إحصائية، وهي قد خفضت من الخطر النسبي لذلك.
- ❖ نسبة المرضى الذين احتاجوا للاستشفاء لأسباب غير قلبية أكبر في مجموعة الحالات لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين اهمية إحصائية في الدراسات الثلاثة،

ونلاحظ أنه في الدراسات الثلاثة لم يكن لتأثير مشاركة الريفاروكسابان مع الاسبرين تأثير هام على الخطر النسبي للحاجة للاستشفاء لسبب غير قلبي.

- ❖ نسبة الوفيات سواء لأسباب قلبية أو غير قلبية في الدراسات الثلاثة أكبر في مجموعة الشاهد، ونلاحظ أنه في الدراسات الثلاثة خفضت مشاركة الريفاروكسابان مع الأسبرين من الخطر النسبي للوفاة سواء لسبب قلبي أو لسبب غير قلبي.
- ❖ في الدراسات الثلاثة كانت نسبة المرضى الذين حدثت لديهم اختلاطات بشكل عام أكبر في مجموعة الشاهد، وكان للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية في دراستي المقارنة ولم يكن هاماً إحصائياً في دراستنا، ونلاحظ أن مشاركة الريفاروكسابان مع الاسبرين قد خفضت من الخطر النسبي لحدوث الاختلاطات عند المرضى.

ثالثاً: خلاصة دراسات المقارنة:

في دراسة Eikelboom كانت خلاصة البحث بأن خطر الأحداث القلبية الوعائية منخفض في مجموعة مشاركة الريفاروكسابان مع الأسبرين بالمقابل هناك ارتفاع في خطر النزف الهام ولكن هذه المشاركة خفضت معدل الوفيات.

في دراسة Connolly كانت خلاصة البحث أن مشاركة الريفاروكسابان مع الاسبرين عند مرضى خناق الصدر المستقر أدت لخفض الاحداث القلبية الوعائية الرئيسية، لكنها بالمقابل زادت من مخاطر النزف الشديد، لكنه خفضت من معدل الوفيات، وقد خلصت هذه الدراسة إلى أن إضافة جرعة منخفضة من الريفاروكسابان إلى علاج المصابين بخناق صدر مستقر ستكون ذات فائدة سريرية لمجموعة واسعة من المرضى.

في دراسة Mant كان المرضى مصابين بداء في الشرايين المحيطية بعد استبعاد المرضى الذين لديهم خطر مرتفع للنزف، وقد وصلت هذه الدراسة إلى أن إضافة الريفاروكسابان بجرعة صغير لخطة العلاج عند هؤلاء المرضى خفضت خطر الحوادث الخثارية المحيطية مع ارتفاع بخطر النزف، وقد وجدت أن العدد المطلوب للعلاج لمنع حدوث تطور قلبي وعائي هام هو 50 مريضاً في حين نسبة التسبب بنزف هام هي واحد إلى 83 مريضاً، وبالتالي فإنه يمكن تجنب 1.7 حدث قلبي هام مقابل كل نزف كبير، وهذا مفيد عند الأشخاص المعرضين لخطر متزايد للحواث القلبية الوعائية.

الفصل الرابع

مناقشة النتائج

بمراجعة النتائج التي توصلنا لها في الدراسة ومقارنتها مع دراسات المقارنة نصل للنقاط التالية:

- ❖ في هذه الدراسة كانت مجموعتي البحث متشابهتين من حيث المدخلات (العمر، الجنس، السوابق المرضية، السوابق الدوائية) وهذا يزيل الارتباك حول تأثير هذه العوامل على النتائج.
- ❖ لاحظنا ان متوسط عمر المرضى في دراستنا أصغر من متوسط عمر المرضى في دراسة Eikelboom وفي دراسة Connolly وهذا يستدعي البحث عن الأسباب المحتملة لانخفاض عمر مرضى خناق الصدر المستقر في بلادنا.
- ❖ وجدنا أن نسبة الإناث المصابات في بلادنا أكبر من نسبة الإناث في دراسة Eikelboom وفي دراسة Connolly وهذا قد يرجع لتزايد انتشار التدخين بين النساء في بلادنا، وقد يرجع لعوامل إضافية كالبدانة ونمط الحياة.
- ❖ إن نسبة انتشار التدخين مرتفعة جداً بين المرضى في دراستنا وتفوق ضعف النسبة في دراسة Eikelboom وفي دراسة Connolly وهذا ينبه لضرورة علاج هذه الآفة في بلادنا والتي تعتبر عامل خطر رئيسي للأمراض القلبية الوعائية.
- ❖ إن نسبة استخدام الفئات الدوائية المختلفة في علاج المرضى متقاربة بين الدراسات، مع ملاحظة انخاض نسبي في استخدام حاصرات قنوات الكالسيوم والمدرات عند المرضى، وقد يرجع ذلك لكون متوسط أعمار المرضى أصغر ولانخفاض نسبة المصابين بقصور القلب في دراستنا.
- ❖ لدى مشاركة الريفاروكسابان مع الأسبرين وجدنا أنه خفض من خطر الإصابة باحتشاء العضلة القلبية و قصور القلب، وهذا كان مشابه لنتائج دراسات المقارنة، لكن في دراستنا وفي دراسات المقارنة لم يكن للفرق أهمية إحصائية.

- في دراستنا وفي دراسات المقارنة خفضت مشاركة الريفاروكسابان مع الأسبرين من خطر السكته الإقفارية وختار الأوعية المحيطية، لكن لم يكن لهذا الفرق أهمية إحصائية في دراستنا.
- زادت مشاركة الريفاروكسابان مع الاسبرين من نسبة الإصابة بالسكته النزفية لكن بدون أهمية إحصائية للفرق في دراستنا وكذلك في دراسات المقارنة.
- زادت مشاركة الريفاروكسابان مع الأسبرين من مخاطر النزف الكبير وخاصة النزف الهضمي وكذلك من خطر النزف الخفيف وحتى النزف الجلدي، لكننا لم نجد لهذه الزيادة اهمية إحصائية، بينما في دراسات المقارنة كان لها اهمية إحصائية.
- في دراستنا زادت المشاركة من خطر النزف البولي بينما في دراسة Eikelboom وفي دراسة Connolly خفضت من خطر النزف البولي، لكن الدراسات الثلاثة اتفقت على عدم أهمية الفرق.
- خفضت مشاركة الريفاروكسابان مع الأسبيرن من نسبة الاستشفاء لأسباب قلبية، لكن لم نجد في دراستنا أهمية إحصائية لهذا الفرق، بينما كان لهذا الفرق أهمية إحصائية في دراسة Eikelboom وفي دراسة Connolly، وفي هاتين الدراستين وعلى غرار دراستنا زادت هذه المشاركة من نسبة للحاجة للاستشفاء لأسباب غير قلبية لكن بدون أهمية إحصائية للفرق.
- في الدراسات الثلاثة خفضت مشاركة الريفاروكسابان من معدل الوفيات بين المرضى لأسباب قلبية أو غير قلبية .
- في دراستنا وفي دراسة Eikelboom وفي دراسة Connolly ساهمت مشاركة الريفاروكسابان في التقليل من مجمل الاختلاطات بشكل عام لكن لم يكن للفرق في دراستنا اهمية إحصائية بينما كان هاماً إحصائياً في دراسة Eikelboom وفي دراسة Connolly.
- لم نجد في دراستنا أن مشاركة الريفاروكسابان مع الاسبرين قد ساهمت بشكل هام إحصائياً من نتائج علاج المرضى، حيث أن الزيادة للخطر النسبي للنزف بأنواعه فاقت انخفاض الخطر النسبي للحوادث الوعاية القلبية الدماغية، وهذا ما كان

متماشياً مع نتائج دراسة Eikelboom، اما دراسة Connolly فقد وجدت انه قد يكون هناك فائدة لمرضى خناق الصدر المستقر وكذلك فقد خلصت دراسة Mant إلى أنه قد يقدم فائدة للمرضى الذين لديهم خطر متزايد للحوادث القلبية الوعائية، وبالتالي هناك جدل بين الدراسات حول تقدير الفائدة بمقابل المخاطر النزفية وخاصة ان الدراسات الثلاثة لم تستكمل بسبب المخاطر النزفية التي تطورت عند المرضى.

الفصل الخامس

المعيقات والمحددات

- عدد المرضى المدرجين في الدراسة صغير بالمقارنة مع دراسات المقارنة، لن دراسات المقارنة شملت عدة مراكز.
- فقد الاتصال مع بعض المرضى قبل اتمام الحد الأدنى للمتابعة (6 أشهر) مما ساهم بخفض عدد المرضى المدرجين في البحث.

الفصل السادس

الخلاصة والاستنتاجات

- ❖ إن مشاركة الريفاروكسابان بجرعة 2.5 ملغ مرتين يومياً مع الاسبرين عند مرضى خناق الصدر المستقر ساهم بخفض نسبة الحوادث القلبية الوعائية الإقفارية لديهم وكذلك معدل الوفيات.
- ❖ لكنه بالمقابل زاد من نسبة الحوادث النزفية الكبيرة والخفيفة.
- ❖ إن مقارنة المضار مع المنافع تحتاج لتقييم ودراسة أكثر، وريثما يتم ذلك يمكن مشاركة الريفاروكسابان عند المرضى الذين لديهم خطر مرتفع للحوات القلبية الوعائية الاقفارية في حال غياب المخاطر النزفية الهامة عند المريض، لذا يجب أن تدرس حالة كل مريض على حدا لتحديد المقاربة العلاجية الانسب.

الباب الثالث

Reference المراجع

1. Curtis E. Green. Normal Coronary Anatomy and Variations. Coronary Cinematography. 1995; 19-27.
2. Xue-Qiao Zhao, Juan Carlos Kaski, Peter Libby, Gordon M Saperia. Uptodate 21.2. Pathogenesis of atherosclerosis.
3. Mizuno K, et al. Angioscopic evaluation of coronary artery thrombi in acute coronary syndromes. N Engl J Med .1992; 326 :287–91.
4. Casscells W, et al. Vulnerable atherosclerotic plaque: a multifocal disease. Circulation . 2003; 107 :2072–5.
5. Falk E, et al . Update on acute coronary syndromes: The pathologists'. view. European Heart Journal . 2013; 34 :719–28.
6. Shah BN, et al. The hibernating myocardium: current concepts, diagnostic dilemmas, and clinical challenges in the post-STICH era. Eur Heart J . 2013; 34 :1323–36.
7. **Harrison's Cardiovascular Medicine**, 3rd Edition, 2017.
8. **Kumar and Clark, Clinical Medicine**. Sixth Edition. 2005;798-9.
9. Guy S Reeder, Harold L Kennedy, Christopher P Cannon,James Hoekstra,Allan S Jaffe,Gordon M Saperia. UpToDate 21.2. Criteria for the diagnosis of acute myocardial infarction.
10. C Michael Gibson, David A Morrow,Allan S Jaffe, Gordon M Saperia. UpToDate 21.2. Elevated cardiac troponin concentration in the absence of an acute coronary syndrome.
11. **2013 Guidelines on the management of stable coronary artery disease**.
12. Updated: Dec 11, 2016 Author: Jamshid Alaeddini, MD, FACC, FHRS; Chief Editor: Eric H Yang, MD more: http://emedicine.medscape.com/article/150215-overview#a2
13. **Stable ischemic heart disease-UpToDate 21.6**.

14. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina www.acc.org/qualityandscience/clinical/statements.htm (Accessed on August 24, 2006).

15. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation 2012; 126:e354.

16. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation 2012; 126:3097.

17. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. JAMA 1993; 270:1589.

18. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina www.acc.org/qualityandscience/clinical/statements.htm (Accessed on August 24, 2006).

19. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. JAMA 1999; 281:1927.

20. Emanuelsson H, Egstrup K, Nikus K, et al. Antianginal efficacy of the combination of felodipine-metoprolol 10/100 mg compared with each drug alone in patients with stable effort-induced angina pectoris: a multicenter parallel group study. The TRAFFIC Study Group. Am Heart J 1999; 137:854.

21. Chaitman BR. Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions. Circulation 2006; 113:2462.

22. Abrams J, Thadani U. Therapy of stable angina pectoris: the uncomplicated patient. Circulation 2005; 112:e255.

23. Winniford MD, Jansen DE, Reynolds GA, et al. Cigarette smoking-induced coronary vasoconstriction in atherosclerotic coronary artery disease and prevention by calcium antagonists and nitroglycerin. Am J Cardiol 1987; 59:203.

24. Winniford MD, Wheelan KR, Kremers MS, et al. Smoking-induced coronary vasoconstriction in patients with atherosclerotic coronary artery disease: evidence for adrenergically mediated alterations in coronary artery tone. Circulation 1986; 73:662.

25. Thompson PD. Exercise prescription and proscription for patients with coronary artery disease. Circulation 2005; 112:2354.

26. van den Heuvel AF, Dunselman PH, Kingma T, et al. Reduction of exercise-induced myocardial ischemia during add-on treatment with the angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril in patients with normal left ventricular function and optimal beta blockade. J Am Coll Cardiol 2001; 37:470.

27. Braunwald E. Mechanism of action of calcium-channel-blocking agents. N Engl J Med 1982; 307:1618.

28. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, et al. Traditional risk factors and subclinical disease measures as predictors of first myocardial infarction in older adults: the Cardiovascular Health Study. Arch Intern Med 1999; 159:1339.

29. Goldberg RJ, McCormick D, Gurwitz JH, et al. Age-related trends in short- and long-term survival after acute myocardial infarction: a 20-year population-based perspective (1975-1995). Am J Cardiol 1998; 82:1311.

30. Williams MA, Fleg JL, Ades PA, et al. Secondary prevention of coronary heart disease in the elderly (with emphasis on patients > or =75 years of age): an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. Circulation 2002; 105:1735.

31. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, et al. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. JAMA 2001; 286:708.

32. Lin GA, Dudley RA, Lucas FL, et al. Frequency of stress testing to document ischemia prior to elective percutaneous coronary intervention. JAMA 2008; 300:1765.

33. Becker RC., **Factor Xa Mechanism of Action: Impact on Clotting Cascade, Inflammation, and Platelet Activation**. Critical Pathways in Cardiology • Volume 17, Number 2, June 2018.

34. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. Thromb Hemost. 2001;85:958–965.

35. Muller MP, Wang Y, Morrissey JH, et al. Lipid specificity of the membrane binding domain of coagulation factor X. J Thromb Haemost. 2017;15:2005–2016.

36. Koklic T, Chattopadhyay R, Majumder R, et al. Factor Xa dimerization competes with prothrombinase complex formation on platelet-like membrane surfaces. Biochem J. 2015;467:37 46.

37. Kovalenko TA, Panteleev MA, Sveshnikova AN. Substrate delivery mechanism and the role of membrane curvature in factor X activation by extrinsic tenase. J Theor Biol. 2017;435:125–133.

38. Helseth R, Solheim S, Arnesen H, et al. The time course of markers of neutrophil extracellular traps in patients undergoing revascularisation for acute myocardial infarction or stable angina pectoris. Mediators Inflamm. 2016;2016:2182358.

39. Wisler JW, Becker RC. Antithrombotic therapy: new areas to understand efficacy and bleeding. Expert Opin Ther Targets. 2014;18:1427–1434.

40. Foley JH, Conway EM. Cross talk pathways between coagulation and inflammation. Circ Res. 2016;118:1392–1408.

41. Becker RC. Aspirin and the prevention of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2012;366:21.

42. Granger V, Faille D, Marani V, et al. Human blood monocytes are able to form extracellular traps. J Leukoc Biol. 2017;102:775–781.

43. Nehaj F, Sokol J, Ivankova J, et al. First evidence: TRAP induced platelet aggregation is reduced in PATIENTS receiving Xabans. Clin Appl Thromb Hemost. October 2017;1–6.

44. Wisler JW, Becker RC. Oral factor Xa inhibitors for the long term management of ACS. Nat Rev Cardiol. 2012;9:392–401.

45. Qi H, Yang S, Zhang L. Neutrophil extracellular traps and endothelial dysfunction in atherosclerosis and thrombosis. Front Immunol. 2017;8:928.

46. Granger CB. **Clinical and Economic Value of Rivaroxaban in Coronary Artery Disease**. Critical Pathways in Cardiology • Volume 17, Number 2, June 2018.

47. World Health Organization. Global Health Estimates 2015: Deaths by Cause, Age and Sex, by Country and by Region, 2000–2015. Geneva: World Health Organization; 2016. Available at: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/. Accessed November 26, 2017.

48. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2017;135:e146–e603.

49. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. N Engl J Med. 2007;356:2388–2398.

50. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. Ann Intern Med. 2005;143:241–250.

51. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. N Engl J Med. 2012;366:1859–1869.

52. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2011;365:699–708.

53. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2012;366:9–19.

54. Doux.ls J, Buckinx F, Mullier F, et al. Dabigatran etexilate and risk of myocardial infarction, other cardiovascular events, major bleeding, and all-cause mortality: a systematic review and meta analysis of randomized controlled trials. J Am Heart Assoc. 2014;3:e000515.

55. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. N Engl J Med. 2016;375:2423–2434.

56. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2017;377:1513–1524.

57. Ohman EM, Roe MT, Steg PG, et al; A Study of Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation, Not Caused by a Heart Valve Problem, Who Are at Risk for Thrombosis (Blood Clots) Due to Having Had a Recent Coronary Event, Such as a Heart Attack or a Procedure to Open the Vessels of the Heart. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02415400. Accessed April 23, 2018.

58. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y12 inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicentre, randomised trial. Lancet. 2017;389:1799–1808.

59. Mahaffey KW, Stevens SR, White HD, et al. Ischaemic cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonism or factor Xa inhibition: results from the ROCKET AF trial. Eur Heart J. 2014;35:233–241.

60. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo controlled trial. Lancet. 2017;391:179–280.

61. Lamy A. Cost Impact of Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin in the COMPASS Trial. Anaheim, CA: American Heart Association Scientific Sessions; November 13, 2017. Available at: http://professional. heart.org/ professional/EducationMeetings/MeetingsLiveCME/ Scienti.

cSessions/UCM_497351_SS17-Late-Breaking-Clinical-Trials.jsp#compass.

62. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. **Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease**. N Engl J Med. 2017;377:1319–1330.

63. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al.; COMPASS investigators. **Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial**. LANCET. 2018; 391:205–218. doi: 10.1016/S0140 6736(17)32458-3.

64. Mant J. et al. **Rivaroxaban plus aspirin, compared with aspirin alone, reduced cardiovascular events in patients with stable peripheral or carotid artery disease, but increased the risk of major bleeding.** BMJ Evidence-Based Medicine Online First, published on April 12, 2018. DOI: 10.1136/bmjebm-2018-110899.

Abstract

The Role of Rivaroxaban in the Treatment of Stable Ischemic Heart Disease

Dr. Ibrahim Ismaeil Ismaeil

Introduction and research objective:

This study was designed to evaluate the role of rifaroxaban in the treatment of stable ischemic heart diseas, and its ability to prevent acute heart infarction in these patients.

Material and method:

Study design: Experimental randomized control trial, conducted on stable ischemic heart diseas patients who were referred to the cardiac clinic at the Al-Mouwasat and Al'asad Hospital in Damascus between 1/2/2018 – 1/4/2019.

Results:

The study included 407 patients (mean age 55.1 years, 27.3% females) in two groups: the control group included 209 patients treated with aspirin alone, and the group included 198 patients treated with rifaroxaban plus aspirin. There was no statistically significant difference between the two groups in age, sex, disease history, and drugs.

The combination of rifaroxaban plus aspirin compared to aspirin alone reduced the hazard ratio of myocardial infarction, heart failure, ischemic stroke, peripheral vessel thrombosis, and death due to cardiac or noncardiac causes, but without statistical significance of the difference.

The combination of rifaroxaban plus aspirin compared to aspirin alone increased the hazard ratio of major bleeding, gastrointestinal bleeding, intracranial bleeding, skin bleeding, urinary bleeding and minor bleeding, but without statistical significance of the difference.

Conclusions:

The combination of rifaroxaban (2.5 mg twice daily) plus aspirin in treatment the stable ischemic heart diseas patients led to a reduction in the incidence of ischemic cardiovascular events as well

as the mortality rate, but in contrast increased the incidence of major and minor bleeding.

Keywords: Rifaroxaban, Stable ischemic heart diseas, Complications.

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
Damascus University
Faculty of Medicine
Internal Medicine Department
Cardiovascular Division

The Role of Rivaroxaban in the Treatment of Stable Ischemic Heart Disease

A dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the
Requirements for the Master Degree in Cardiovascular Disease

by
Dr. Ibrahim Ismaeil Ismaeil

Supervisor
Prof. Dr. Mohamad Ali Mubarak

2019