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

بحث علمي أُعدَّ لنيل شهادة الماجستير في

طب الطوارئ و العناية المشددة

بعنوان

القيمة الإنذارية لتبدلات الشدفة ST في المسرى aVR لدى مرضى احتشاء العضلة القلبية (STEMI) السفلي الحاد

Prognostic significance of ST segment changes in lead aVR in patients with acute inferior myocardial infarction with ST segment elevation

بإشراف
المدرّس الدكتور
محمد أمين الخطيب

برئاسة
الأستاذ الدكتور
ابراهيم برغوث

إعداد طالب الدراسات العليا

د.طوني شحادة

2015م

القسم الأول : الدراسة النظريّة

- **مقدّمة**
- **الوبائيّات و الانتشار**
- **لمحة عن الشرايين الإكليليّة**
- **إمراضيّة التصلب العصيدي**
- **عوامل الخطورة للإصابة بالداء القلبي الإكليلي**
- **المتلازمة الإكليليّة الحادّة**
- **الخمائر القلبيّة**
- **التقييم و التشخيص**
- **معايير تشخيص الاحتشاء القلبي الحاد**
- **العلاج**
- **أساسيّات في تخطيط القلب الكهربائي**

مقدّمة:

باتت أمراض الأوعية الإكليليّة تُعتبر حاليّاً بحكم الوباء, و قد ترافق ذلك مع ازدياد معدلات الحياة و تراجع معدلات الوفيّات الناجمة عن الأمراض المُعدية و سوء التغذية.
ساهم في ذلك أيضاً التقدم الاقتصادي و الحياة الحضريّة و ما رافقهما من تبدل في نمط الحِميات الغذائيّة ونقص النشاط الحركي, الأمران اللذان يعززان تكون العصيدة.
ومع الانتشار المطرد لنمط الحياة المذكور أضحى التصلب العصيدي وبائيّاً بحيث لم تعد معدلات الحدوث المرتفعة محصورةً في المجتمعات الغربيّة. كما لم يعد من الممكن اعتباره مرض العالم المتطور بحكم الازدياد العالمي لمعدلات الاحتشاءات القلبيّة و السكتات الدماغيّة.
و من المتوقع بحلول عام 2025 أن تفوق معدلات الوفيات الناجمة عن الأمراض القلبيّة الوعائيّة عالميّاً تلك الناجمة عن كل من الإنتانات, السرطان, الرضوض[1,2].

الوبائيّات و الانتشار:

تشكل أمراض القلب الإكليليّة(CHD) أحدَ أهمّ أسباب الوفيات و العجز في الدول المتقدمة.
و رغم تناقص معدلات الوفيات الناجمة عن (CHD) خلال العقود الأربع الماضية في هذه الدول, ما تزال (CHD) مسؤولة عن الثلث من مجموع الوفيات فوق عمر 35 سنة[3,4].
و يقدر بأن حوالي النصف من مجموع الذكور في منتصف العمر, و حوالي الثلث من مجموع الإناث في منتصف العمر سيعانون من بعض تظاهرات (CHD)[5].

و قد أظهر تحديث البيانات الإحصائية الصادر عن (American Heart Association-AHA) لعام 2010 وجود حوالي 17.6 مليون مريض (CHD) في الولايات المتحدة الأمريكيّة, بينهم 8.9 مليون عانوا من احتشاء عضلة قلبيّة (MI)[4]. و ذكر التحديث ازدياد معدلات الانتشار عن الأعوام السابقة.

و في تقرير صادر عام 2009 عن
(National Health and Nutrition Examination Survey- NHANES)
تمت مقارنة معدلات انتشار(MI) لدى عموم الجمهرة حسب العمر (35-54 سنة) و الجنس, وذلك خلال فترتين زمنتين امتدت الأولى 4 أعوام و امتدت الثانية 5 أعوام[6].
و قد أظهر التقرير معدلات حدوث أعلى للـ(MI) عند الرجال من مثيلاتها عند النساء, فبلغت (3.2:1) و (2.2:1) على التوالي. حيث لُوحظ تناقص معدلات الحدوث عند الرجال و ازديادها عند النساء.

و يُعتقد أن هذه التقارير إنّما تعطي نتائج لا تتناسب مع معدلات الانتشار الحقيقيّة للـ(CHD), و ذلك ناجم عن أنّ التظاهرات السريريّة لأمراض الشرايين الإكليليّة قد تكون مخاتلة غير صريحة أو ذات أعراض قليلة أو حتى صامتة سريريّاً قد يمكن تحريضها باختبار الجهد القلبي[7].

و رَغم معدلات الانتشار المرتفعة للـ(CHD) في الدول المتقدمة, إلا أنّ معدلات الوفيات شهدت تراجعاً ملحوظاً في هذه الدول حيث الاقتصاديات و أنظمة الرعاية الصحيّة المتطورة, مع بقاء تباين في تلك المعدلات فيما بين هذه الدول[8].

أما بالنسبة للدول النامية فإنّ (CHD) هي السبب الرئيسي للوفاة حاليّاً في معظم هذه الدول. و من المتوقع أن تَشهد هذه الدول زيادة مُطردة في معدلات الحوادث الإقفاريّة و خاصةً في الشرق الأوسط و الصين و أمريكا اللاتينيّة[9,10,11]. و هذا ما حدا بقيادات المجتمع الدولي إلى الدعوة إلى وضع برنامج لمواجهة الانتشار الوبائي لأمراض القلب الإقفاريّة[12].

و قد أظهرت البيانات الخاصة بمعدلات الوفيات في الدول المتقدمة حدوث تراجع بحوالي (24-50%) منذ عام 1975 وحتى عام 1990 [4,12-14].
و في آخر تحديث للبيانات الاحصائيّة الصادر عن (AHA) ذُكر تراجع لمعدلات الوفيات الناجمة عن (CHD) خلال الفترة الممتدة من 1996-2006 وقد بلغ هذا التراجع حوالي 29%[4].

تم تقييم أسباب تراجع معدلات الوفيات في الولايات المتحدة الأمريكيّة في الفترة الممتدة بين عام 1980 و حتى عام 2000[13]. و تمّ تسجيل الملاحظات التالية:

- تقدم الأساليب العلاجيّة كان السبب في تراجع معدلات الوفيات بمقدار النصف تقريباً.
  تضمنت الأساليب العلاجيّة الجديدة اجراءات عودة التّوعّي والوقاية الثانويّة التالية للاحتشاءات القلبيّة, العلاج البدئي للمتلازمة الإكليليّة الحادة, علاج قصور القلب, عودة التّوعّي لدى مرضى الخناق المزمن.
- ضبط عوامل الخطر كان بدورهمسؤولاً عن تراجع معدلات الوفيات بمقدار النصف تقريباً.
  شملت اجراءات الضبط تخفيض الكولسترول الكلي, ضبط قيمة الضغط الانقباضي, التوقف عن التدخين, زيادة النشاط البدني.

هذه الاجراءات تم الحد من فاعليّتها إلى حدٍ ما بسبب ازدياد منسب كتلة الجسم(BMI) و انتشار السكري, العاملان اللذان أديّا إلى ازدياد معدلات الوفيات حوالي (18%)[14].

تراجع معدلات الوفيات شمل إضافة للولايات المتحدةكلاً من أوروبا الغربيّة و اليابان.
وعلى العكس من البيانات السابقة, استمرت معدلات الوفيات العالية والتي من المتوقع أن تزداد في الدول النامية (الشرق الأوسط, أفريقيا, الصين, الهند, أمريكا اللاتينيّة) بسبب الأوضاع الاقتصاديّة و الاجتماعيّة, زيادة متوسط الأعمار, تبدل نمط الحميات الغذائيّة, قلة النشاط البدني و انتشار التدخين[11,15,16].

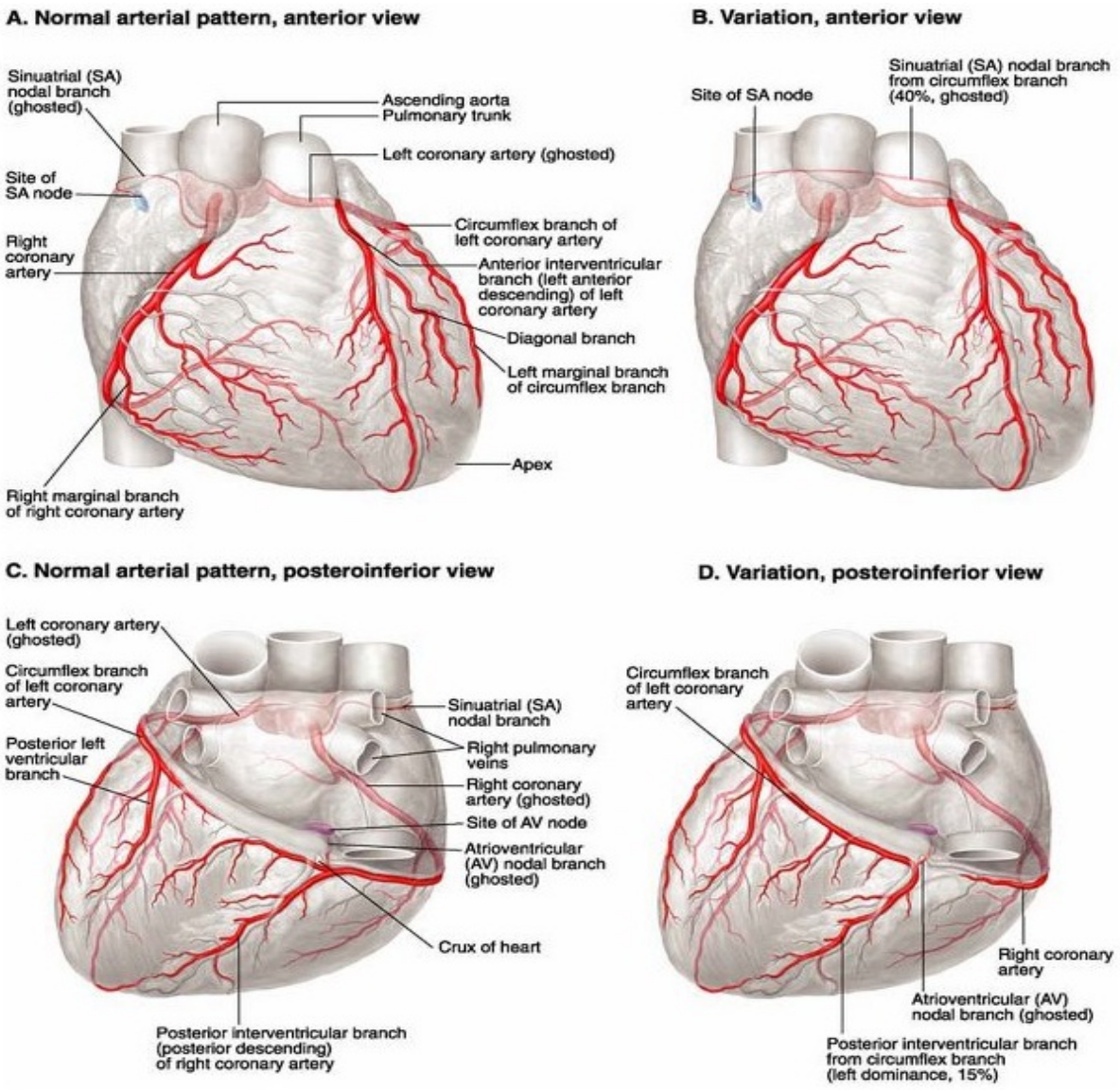
لمحة عن الشرايين الإكليليّة[17]:

تُعتبر الشرايين الإكليليّة أول فروع الشريان الأبهر، و تَمتد على سطح القلب في الثلم الأذيني البطيني والثلم بين البطينين. تُغطى الشرايين الإكليليّة غالباً بكمية من النسيج الشحمي تتناسب مع نسبة النسيج الشحمي في الجسم ومع تقدم العمر. تقوم الشرايين الإكليليّة بإيصال الدم المؤكسَج إلى العضلة القلبيّة.

يتباين التشريح الإكليلي الطبيعي بشكلٍ واسع بين الأفراد, و لكن بشكل عام هناك فوهتين إكليليتين (جيبي فالسالفا) و ثلاثة شرايين رئيسيّة.
الشريان النازل الأمامي الأيسر(LAD), و الشريان المنعطِف(أو المنعكس) الأيسر(LCX) يتفرعان من الجذع الإكليلي الأيسر الرئيس(LMCA) والذي ينشأ من الفوهة الإكليليّة اليسرى.
قد ينشأ فرع ثالث من (LMCA) هو الشريان المتوسط و يُشاهد لدى 30% من الأفراد.
في بعض الأحيان يكون الجذع الرئيسي الأيسر غائباً ويتفرع كل من الشريان الأمامي النازل والشريان المنعكس بفوهة مستقلة وتكون هاتان الفوهتان متجاورتين ضمن الجيب الأيسر لفالسالفا.
يسير الـ(LAD) في الثلم بين البطينين الأمامي نحو قمة القلب. ينشأ عن (LAD) شرايين ثاقبة(4-7 فروع) تُروّي الثلثين الأماميين للحجاب بين البطينات و السبل الناقلة, وشرايين قطرية(2-3فروع) تُروّي الجزء الأمامي و الأمامي الجانبي من البطين الأيسر, و ينزل (LAD) ليُروّي قمة البطين الأيسر في 80% من الحالات. و في حالات نادرة يُروّي الجزء السفلي للبطين الأيمن عبر فروع انتهائية لفرعه الراجع (Wraparound LAD)[18,19].
يسير الـ(LCX) في الثلم الأذيني البطيني الأيسر, يعطي فروعاً هامشيّة تروي الجزء الجانبي العلوي و الخلفي للبطين الأيسر ويعطي فروعاً للأذينة اليسرى و قد يُروّي القمّة أيضاً, ثم ينعطف للخلف حيث قد يعطي الفروع المذكورة أدناه و التي تروي الجزء القمي و الجزء الخلفي للحجاب بين البطينات و البطين الأيمن و الجزء السفلي منه.
ويتناسب حجم الشريان المنعكس عكساً مع حجم الشريان الإكليلي الأيمن.
الشريان الثالث هو الإكليلي الأيمن(RCA) و الذي ينشأ من الفوهة الإكليليّة اليمنى.
يسير للأسفل ضمن الثلم الأذيني البطيني الأيمن إلى النقطة حيث يلتقي الثلم الأذيني البطيني الأيسر والأيمن و الثلم بين البطينات السفلي(قوس القلب). يعطي فروعاً للأذينة اليمنى و يُروّي الجزء القاعدي و الجزء الخلفي للحجاب بين البطينات و البطين الأيمن و الجزء السفلي منه و قد يُروّي القمّة عبرالفروع المذكورة أدناه.

عندما يعطي الشريان الإكليلي الأيمن الفروع التالية:
الشريان المُروّي للعقدة الأذينيّة البطينيّة (A-V node), الشريان الخلفي النازل(PDA) و الأوعية الخلفيّة الجانبيّة المرويّة للبطين الأيسر(PLV) فعندها يوصف الجريان بأنّه أيمن مسيطر و يشاهد ذلك في حوالي 85% من الأفراد تقريباً.
عندما تنشأ الفروع السابقة من المنعطف الأيسر كما يحدث في حوالي 5% من الأفراد يوصف الدوران عندها بأنّه أيسر مسيطر.

أما الباقي و في 10% من الحالات فتكون تروية العقدة و الجزء الخلفي من الحجاب بين البطينات مشتركة بين الدورانين الأيسر(LCX يروي PLV) و الأيمن (RCA يعطي PDA).
العقدة الجيبية الأذينية(S-A node) تروى من (RCA) غالباً, وفي 40% من الحالات من (LCX).



من الناحية الفيزيولوجيّة فإن الدوران الإكليلي فريد في خصائصه, فالشرايين الإكليليّة الطبيعيّة تقوم بتأمين حاجة العضلة القلبيّة من الأكسجين في حال ازديادها و ذلك منعاً لحدوث نقص أكسجة أو نخر عضلي.
المحددات الأساسيّة لاستهلاك العضلة القلبيّة للأكسجين(Mvo2) هي عدد الضربات بالدقيقة والقلوصيّة و شدّة الجدار(التي ترتبط بالضغط الانقباضي و حجم القلب).
شدّة الجدار(حسب قانون لابلاس) =(الضغط*نصف القطر)/ (2*سماكة الجدار).
يكون استخلاص الأكسجين في حدّهِ الأقصى أثناء الراحة, و بالتالي فإن زيادة (Mvo2) يجب أن تُقابل بزيادة الجريان الدموي الإكليلي[20].
يتدفق الدم عبر الشرايين الإكليليّة على عدة مراحل, و بسبب انضغاط الأوعية الدمويّة داخل العضلة القلبية أثناء الانقباض, تحدث الغالبية العظمى من التروية خلال الانبساط.
يحدث تنظيم الجريان الدموي الإكليلي بشكل رئيس عبر تبدل المقاومة الوعائيّة الإكليليّة.
حيث أنه استجابة لزيادة (Mvo2), يمكن للشرايين الإكليليّة أن تتمدد أو تتقلص لتسمح بحدوث التبدلات المناسبة لتأمين الجريان الإكليلي.
و ضمن مجال ضغوط الإرواء الإكليلي (60-130), يبقى الجريان الدموي الإكليلي ثابتاً بواسطة عملية التنظيم الذاتي للشرايين الإكليليّة.
حوالي 75% من مقاومة الشرايين الإكليليّة للتدفق عبرها يحدث في ثلاثة مستويات:

1. **الشرايين الإكليليّة الكبيرة**
2. **الأوعية ما قبل الشرينات**
3. **الشُرينات والشُعيرات الدمويّة عبر النسيج القلبي**

و في غياب انسداد هام في الشرايين الإكليليّة الكبيرة فإنّ الجزء المسيطر من المقاومة يكون في المستويين الثاني و الثالث [21,22].

يحدث التنظيم الذاتي للمقاومة الشريانيّة عند مستوى الشُرينات و تتوسطه عدة عوامل. مثال:
استقلاب ATP خلال تزايد الفعاليّة القلبيّة يؤدي لتحرر الأدينوزين الذي يقوم بدور موسع وعائي فعّال.
كما أن نقص توتر الأكسجين و زيادة CO2(إضافةً للحماض و فرط البوتاسيوم) خلال زيادة الفعاليّة القلبيّة تتوسط حدوث توسع إكليلي.
التعصيب نظير الودّي للشرايين الإكليليّة بواسطة العصب المبهم يؤدي إلى توسع و عائي عبر Ach.
التعصيب الودي عبر النورأدرينالين يبدي تأثيرات متعاكسة عبر مستقبلات α و β.

إن القدرة على ضبط الجريان عبر تبدلات المقويّة الوعائيّة تعتمد بشكل رئيسي على بطانة سليمة وظيفيّاً.
تؤدي البطانة دورها في ضبط الجريان عبر إنتاج العديد من العوامل ذات الفعالية الموسعة وعائياً منها NO و البروستاسيكلين. يتحرر NO من البطانة تحت تأثير عِدّة عوامل كيميائيّة و ميكانيكيّة(تراص الصفيحات و زيادة الشدّة). كما تُفرز البطانة عوامل مقبضة وعائياً.

مع بدء التصلب العصيدي تتحَدَد قدرة التنظيم الذاتي للشرايين الإكليليّة, فتَضعُف قدرتها على خفض المقاومة وزيادة الجريان اللازم لتأمين حاجة العضلة القلبيّة في حالات ازدياد الحاجة(كما يحدث أثناء الجهد و الانفعال), و مع تطور العصيدة تصبح التروية منخفضة حتى أثناء الراحة[21].

و لبطانة الشرايين الإكليليّة دور أساسي في الحفاظ على سطح غير خُثاري عبر تثبيط فعاليّة الصفيحات و السيطرة على الخثار و انحلال الفيبرين و تعديل الاستجابة الالتهابيّة للجهاز الوعائي. إن التبدلات في هذه الخصائص الطبيعيّة للبطانة له دور هام في الفيزيولوجيا المرضيّة للخثار و التصلب العصيدي الإكليلي.

و رغم أنّ التصلب الإكليلي هو الآفة الأكثر شيوعاً التي تصيب الشرايين الإكليليّة, إلّا أنّ هُنالك اضطرابات أخرى تصيب هذه الشرايين و يمكن أن تؤدي لنقص التروية القلبيّة منها:

1- تشنّج الشرايين الإكليليّة (خناق برنزمتال).
2- صُمّات الشرايين الإكليليّة (إنتانيّة ناجمة عن التهاب شغاف, أو خثاريّة ركوديّة مصدرها البطين أو الأذينة اليسرى أو دسام صنعي, أو ناجمة عن ورم داخل القلب, أو صمات عجائبيّة من الجملة الوريديّة).
3- رضوض جدار الصدر يمكن أن تحدث أذيّة إكليليّة و خثار موضع.
4- تشعيع المنصف قد يؤدي إلى تليّف الشرايين الإكليليّة و نقص تروية.
5- تسلخ أبهر ممتد ليشمل فوهة الشرايين الإكليليّة. أو تسلخ إكليلي تال للقثطرة أو CABG.
6- التهابات الأوعية في سياق السفلس, PAN, تاكاياسو, SLE.
7- تمزق أم دم إكليليّة في سياق داء كاوازاكي.
8- ازدياد الحاجة الناجم عن ضخامة البطين الأيسر.
9- انخفاض قدرة الكريات الحمر على نقل الأكسجين (فقر الدم الشديد, وجود الكاربوكسي هيموغلوبين).
10- تشوهات الشرايين الإكليليّة الخلقيّة كنشوء الشريان الأمامي النازل من الشريان الرئوي.

وباعتبار أن التصلب العصيدي هو أهم سبب لأمراض الشرايين الإكليليّة سنتحدث عنه بشيء من التفصيل.

إمراضية التصلب العصيدي:

تتكون العصيدة خلال فترة تمتد إلى سنوات,عادةً عدة عقود. و لا يحدث ذلك بشكل مستمر بل متقطع مع فترات هدوء يتخللها فترات من النمو السريع.
هذه العمليّة تكون موجودة لدى الجنسين و في جميع الأعمار تقريباً, لكن شدتها و انتشارها لدى أي شخص تعتمد في جزء منها على الخلفيّة الوراثيّة, العمر, عوامل الخطورة والحالة الهيموديناميكيّة الموضعيّة لأجزاء من الدوران الإكليلي[23-26].

هنالك عوامل عديدة تساهم في إمراضية التصلب العصيدي و تشمل اضطراب الوظيفة البطانيّة, الفعالية الالتهابيّة, اضطراب شحوم الدم,عوامل مناعيّة, تمزق اللويحة, التدخين. و سنتطرق لكلٍ منها بإيجاز.

-اضطراب الوظيفة البطانيّة:
تُعتبر أذيّة البطانة الحدث البدئي في التكون العصيدي, حيث تلعب البطانة الطبيعيّة دوراً معدّلاً هاماً للمقوية الوعائيّة من خلال إنتاج المواد الفعالة وعائيّاً [EDRF(NO), البروستاسيكلين], كما أنها تَتدخل بشكل معقد في السيطرة الموضعيّة على الخثار ضمن الأوعية[27].
إنّ كلاً من ارتفاع الضغط, فرط كولسترول الدم, التدخين, السكري و الشذوذات الهيموديناميكيّة الموضعيّة قد تؤدي لأذيّة بطانيّة. تسبب هذه الأذيّة إضعاف التوسع الوعائي المعتمد على البطانة و تؤهب لإحداث حالة ما قبل خثاريّة موضعيّة[28].
و يُعتبر سوء الوظيفة البطانيّة الشذوذ الأبكر الذي يمكن كشفه في الأوعية المصابة بالتصلب العصيدي. أذيّة البطانة قد تكون عكوسة ويمكن التقليل منها بتصحيح فرط شحوم الدم سواء عن طريق الحمية أو العلاج بالستاتين و الذي يزيد التوافر الحيوي لأكسيد النتريك(NO) [29,30].

-اضطراب شحوم الدم:
و هو أهم العوامل المشاركة في التكون العصيدي[31-38]. حيث أظهرت التجارب على الحيوان ودراسات التصلب العصيدي لدى الإنسان أنّ الأثلام الشحميّة تمثل التظاهر البدئي للتصلب العصيدي.
هذه الأثلام تنجم عن زيادة محتوى جزء معين من البطانة بالبروتينات الشحميّة.
فرط كولسترول الدم يُعزّز تراكم جزيئات LDL في الجزء المؤوف من البطانة.
و مما يعزّز أيضاً هذا التراكم هو ارتباط الجزيئات الشحمية بمكونات الحيّز خارج الخلوي للبطانة من البروتينات المخاطية, و بالتالي تصبح مغادرة LDL للبطانة أبطأ.
يطرأ على البروتينات الشحمية المحتجزة في البطانة تحولات تأكسديّة, أظهرت العديد من الدراسات دورها المحوري في تشكل العصيدة[39,40].
نواتج أكسدة البروتينات الشحميّة العديدة من الحموض الدسمة و الفوسفوليبيدات قد تّحرض ارتكاساً التهابيّاً موضّعاً يتظاهر بزيادة عدد مستقبلات الكريّات البيض على سطح البطانة المؤوفة و ما يتلو ذلك من دور للكريات البيض في تشكل العصيدة[41-43].

لا تتطور جميع الأثلام الشحميّة لتشكل لويحة عصيديّة. حيث أن بلعمة الشحوم في الحيّز خارج الخلوي من قبل وحيدات النوى قد تزيل الجزيئات الشحميّة من الآفة الناشئة[44].
تغادر بعض هذه البالعات البطانة الشريانيّة محملة بالشحوم. لكن يحدث تراكم الشحوم وتتطور الأثلام الشحميّة عندما تفوق كمية الشحوم الداخلة للبطانة قدرة البالعات أو جزيئات الـ HDL على إزالتها.
وجود البروتينات الشحميّة المؤكسَدة و الكريّات البيض ضمن اللويحة الناشئة يعطل عمل HDL كناقل للبروتينات الشحميّة من المحيط إلى الكبد, وهي إحدى آليات الـ HDL المضادة للتشكل العصيدي[45].

-الفعاليّة الالتهابيّة:
تتدخل الفعاليّة الالتهابيّة(الخلويّة والخلطيّة) في تشكل اللويحة العصيديّة من المراحل الباكرة, و تُعد إحدى الآليّات الأساسيّة الواسمة للداء العصيدي[46-49].
تؤدي أذيّة البطانة إلى تراكم البالعات(المشتقة من وحيدات النوى الجائلة في الدوران) و الشحوم (خاصة البروتينات الشحميّة منخفضة الكثافة) في موضع الأذيّة. تتأكسد البروتينات الشحميّة منخفضة الكثافة و تهضم من قبل البالعات, لتنتج خلايا رغويّة. تراكم هذه الخلايا يشكل الأثلام الشحميّة و هي أبكر آفة يمكن رؤيتها في التصلب العصيدي.

يؤدي تحرر الأنزيمات(Lp-PLA2) و المواد السامة(myeloperoxidase) من الخلايا البالعة إلى تجريد البطانة, مسببةً التصاق الصفيحات مكان الأذيّة.
تؤدي السيتوكينات و عوامل النمو المشتقة من الصفيحات و البالعات إلى تحريض هجرة و تكاثر الخلايا العضليّة الملساء و مصورات الليف. ينجم عن ذلك تشكل إما آفة تليفيّة ضمن الطبقة الداخلية أوغطاء ليفي لمركز غني بالدسم[31,50-56].

-التدخين:
يؤثر في جميع مراحل تكوّن العصيدة بدءاً من سوء الوظيفة البطانيّة حتى التظاهرات السريريّة الحادة[57].
حيث يقلل من فعالية الـNO و بالتالي يضعف من التوسع الوعائي المعتمد على البطانة(EDV). و يؤدي ذلك أيضاً إلى زيادة تفعيل و التصاق الصفيحات[58-62].
كما لوحظ لدى المدخنين ارتفاع قيم الـCRP, IL-6, α-TNF, الفيبرينوجين, و نقص في انحلال الفيبرين, و ازدياد التحولات التأكسديّة للـ LDL [61-67].

-السكري:
إضافةً للتأثير المكوّن للويحات العصيديّة الناجم عن اضطراب الشحوم المرافق للسكري, فقد كشفت عدّة دراسات عن أنّ المستويات العالية من الأنسولين قد تؤهب لتطور آفات شريانيّة[68-74]. و أظهرت دراسة مؤخراً أنّ الأنسولين قد يزيد من بعض المستقبلات على سطوح البالعات مما يسمح بتراكم الشحوم داخلها[75].

كما لُوحظ أيضاً ازدياد الـ LDL المؤكسد لدى المرضى السكريين من النمط الثاني وزيادة عدد من الوسائط الالتهابية منها IL-6 [76,77].

-خصائص الجريان:

القوة التجريديّة للجريان الصفائحي و التي تشاهَد في معظم الأماكن الطبيعيّة للأوعية, يمكن أن تثبّط التعبير المفرط لجزيئات الالتصاق.

حيث أنّ هذا الجريان يزيد انتاج الـNO (ذو الخصائص المضادة للالتهاب) من البطانة الوعائيّة مما يحد من زيادة جزيئات الالتصاق موضعيّاً[78].

كما يُحرّض الجريان الصفائحي الخلايا البطانيّة لإنتاج و تحرير عدد من المواد ذات الخصائص المضادة للالتهاب(Superoxide Dismutase,↓Txnip,↑KLF2).

و هذا يُفسّر كيف أنّ القوى الهيموديناميكيّة تُخفف الاضطرابات التي تؤدي لتشكل اللويحة العصيديّة, أو تعززها كما يُشاهد في أماكن اضطراب الجريان الصفائحي(أماكن التفرعات)[79].

-نزف اللويحة العصيديّة:

مع تطور اللويحة العصيديّة و وجود الوسائط الالتهابيّة تنشأ شبكة من الأوعية المجهريّة تمتد من أوعية الأوعية (vasa vasorum) الموجودة في ظهارة الشريان إلى العصيدة[80].

هذه الأوعية الجديدة تكون هشّة و عُرضة للتمزق فتحدث نزوف داخل اللويحة تؤدي لترق الداء العصيدي الإكليلي[81,82] .

-تمزّق اللويحة:

بعض الخلايا الرغويّة المليئة بالشحوم تموت, و تبقى الشحوم لتشكل بركة من الدسم في مركز اللويحة[83].

تؤدي الخلايا الرغويّة والبالعات المفعّلة إلى تحرّر أنزيمات تسبب تدرك البروتينات الخلاليّة, و تقوم اللمفاويات التائيّة ضمن اللويحة بتطوير السيتوكينات مثل الإنترفيرون γ الذي يثبط تشكل الكولاجين الخلالي من قبل الخلايا العضليّة الملساء الوعائيّة[31,50].

فيتشكل بالتالي لويحة هشة سريعة العطب مؤلفة من مركز مليء بالدسم و غطاء ليفي ضعيف. و تميل هذه اللويحات إلى الانشقاق أو التمزّق, خاصةً عند وجود قوة تجريديّة(زيادة الضغط داخل اللمعة).

تمزّق اللويحة يؤدي إلى كشف الشحوم و الكولاجين ذو القدرة الكبيرة على تحريض الخثار. يؤدي ذلك إلى تشكل الخثار داخل اللمعة.

كما تقوم الصفيحات المفعّلة بتحرير عوامل تحرّض التقبض الوعائي مما يزيد انتشار الخثار داخل اللمعة, و يزيد من نقص الإرواء الإكليلي.
تنعكس شدّة تمزّق اللويحة و امتداد الخثار سريريّاً بشكل طيف من المتلازمات الإكليليّة الحادة والتي تشمل الخنّاق غير المستقر(UA), احتشاء العضلة القلبيّة دون ارتفاع الوصلة ST (NSTEMI) و احتشاء العضلة القلبيّة مع ارتفاع الوصلةST (STEMI)[84].

-الإنتان:
و خاصة الإنتانات المزمنة التي من الممكن أن تلعب دوراً في التصلب العصيدي عبر آليّاتٍ عدّة منها: الأذيّة المباشرة للشريان أو عبر تفعيل جهازي للارتكاس الالتهابي.
و أهم ما دُرس في هذا المجال ذات الرئة بالكلاميديا, الفيروس المضخم للخلايا, الملويّات البوابيّة, فيروس كوكساكي B, فيروس التهاب الكبدA, فيروس الحلأ البسيط النمط الأول و الثاني[85-101].

و مع زيادة نمو اللويحة, تنضغط لمعة الوعاء و يضعف جريان الدم عبره.
و تختلف الأهميّة الهيموديناميكيّة للويحة العصيديّة حسب طول وشكل الآفة, لكن نقص قطر لمعة الشريان الإكليلي حوالي 70% يكون عادةً كافي للحد من الجريان في فترة ازدياد الحاجة, كما أنّ نقص بمعدل 90% كافي للحد من الجريان الدموي خلال الراحة.
و قد تترافق الآفة العصيديّة المتقدمة مع إعادة هيكلة الشريان الإكليلي مكان الآفة, و تكون إعادة الهيكلة إما إيجابيّة أو سلبيّة[102].
يمكن اعتبار إعادة الهيكلة الإيجابيّة آليّة معاوضة, تمنع خسارة اللمعة الشريانيّة رغم تمدد اللويحة العصيديّة. و لا يمنع ذلك سوء الوظيفة الفيزيولوجيّة للوعاء و تطور الأعراض السريريّة[103].
تحدث إعادة الهيكلة الإيجابيّة نتيجة مرونة الغشاء الخارجي للويحة العصيديّة حيث يحدث ازدياد معاوض موضع بحجم الوعاء استجابة للازدياد في حجم اللويحة و يترافق هذا النوع عادة مع الخناق غير المستقر. (التصلب العصيدي التوسعي للشرايين الإكليليّة) (dilated coronary atherosclerosis).
أما إعادة الهيكلة السلبيّة: فيحدث نتيجة مرونة أقل للغشاء في مكان اللويحة العصيديّة مؤدياً إلى تقلص موضع في حجم الوعاء و بالتالي تضيق في الشريان و يترافق هذا النوع عادةً مع خناق الصدر المستقر. (التصلب العصيدي الانسدادي للشرايين الإكليليّة)(obstructive coronary atherosclerosis)[104].

عوامل الخطورة للإصابة بالداء القلبي الإكليلي:

1- العمر و الجنس: يزداد انتشار (CAD) مع العمر, و في أي مرحلة عمريّة تكون معدلات الحدوث لدى الذكور أكثر منها لدى الإناث, كما يتأخر الحدوث لدى النساء وسطيّاً حوالي 10 سنوات منه عند الذكور[105].

كما أن الداء السكري و انخفاض مستوى HDL أثرهما أكبر عند النساء[106].
و يزداد معدل حدوث احتشاء العضلة القلبيّة بمقدار ستة أضعاف عند النساء المدخنات مقارنة مع زيادة بمقدار ثلاثة أضعاف فقط عند الرجال المدخنين [107,108].

ارتفاع التوتر الشرياني عامل خطر هام بكل الأعمار و عند الجنسين مع اختلافات حسب العمر حيث لوحظ أن الضغط الانبساطي ذو أهميّة أكبر للإصابة بالداء القلبي الإكليلي عند المرضى دون الخمسين, أمّا المرضى بين 50-59 سنة فإنّ كلّ أشكال ارتفاع التوتر الشرياني تحمل نفس الخطورة, و المرضى الأكبر من 60 سنة فإن ضغط النبض يحمل الخطورة الأكبر[109].

زيادة الوزن والبدانة و قلة النشاط الفيزيائي تحمل نفس درجة الخطورة كما أنّها تُفاقم خطورة العوامل الأخرى.

2- القصة العائليّة: حيث لُوحظ ازدياد خطر الإصابة بالداء القلبي الإكليلي عند وجود قصة عائليّة للإصابة القلبيّة بأعمار مبكرة (<55 سنة للأب, <65سنة للأم) و خاصة عند وجود إصابة مبكرة عند الأم. كما قد ينجم الخطر عن سلوكيّات عائليّة أو عوامل بيئيّة (عادات غذائيّة, تدخين) بالإضافة إلى الأهبة الوراثيّة[105].

3- فرط الشحوم: له دور أساسي في التشكل العصيدي. ارتفاع الكولسترول منخفض الكثافة LDL, و أيضاً ارتفاع نسبة الكولسترول الكلي إلى الكولسترول عالي الكثافة HDL تترافق مع سرعة تطور الداء العصيدي.
المستويات المصليّة للـHDL تتناسب عكساً مع خطر تطور CAD. حيث يقوم الـHDL بنقل الكولسترول من جدر الأوعيّة إلى الكبد (من المحيط إلى المركز) مما يعزز استقلاب الشحوم, ويُعتقد أنّ هذه الآليّة هي الأساس في الدور الوقائي للـHDL. أيضاً يرتبط الـHDL بأنزيمات مؤكسِدة مما يُقلل من تراكم الشحوم المؤكسَدة في العصيدة المتشكلة, و هناك أدلة عديدة تشير إلى امتلاك الـHDL خصائص مضادة للالتهاب[105].

فرط الشحوم الثلاثية (TG) هو عامل خطر مستقل للـCAD و دوره غير واضح تماماً. هنالك علاقة عكسيّة لمستوى الـ TG مع مستوى الـHDL , ضبط مستويات الـHDL يقلل من الخطورة القلبيّة الوعائيّة للـTG. أيضاً يرتبط فرط الـTG مع الداء السكري و قصور الدرق بشكل وثيق, لذا يجب تقييم وجود عوامل خطر أخرى أو أسباب ثانويّة لفرط TG[110].

ارتفاع الليبوبروتين (a): له بنية مشابهة للبلاسمينوجين, يعيق انحلال الفيبرين من خلال ارتباطه بمستقبلات البلاسمينوجين البطانيّة. أيضاً قد يُعطّل مثبطات العامل النسيجي للسبيل الداخلي للإرقاء وبذلك يؤهب للخُثار[111].
ارتفاع الابوليبوبروتينE[112].

4- ارتفاع التوتر الشرياني: يُعرّف بقيمة الضغط الانقباضي >140 ممز أو قيمة الضغط الانبساطي >90ممز. عامل خطر صامت غالباً و يزداد الخطر بازدياد مدّة وشدّة ارتفاع التوتر الشرياني. كما يزداد انتشاره بشكل مستمر حيث يُشاهد لدى أكثر من 65% من الأفراد بعمر 60 عاماً, وهو أكثر شيوعاً لدى الإناث[113-115].

و بيّنت الدراسات مؤخراً أنّ كُلاً من الضغط الانقباضي, الضغط الانبساطي و نبض الضغط تُشكل عامل خطرٍ للأمراض القلبيّة الوعائيّة و يجب علاجها باختلاف المراحل العمريّة للمرضى[109,116].

حيث أنّ ضبط أو حتى التخفيض الجزئي لقيم التوتر الشرياني له أهميّة سريريّة كبيرة في إنقاص معدّلات الوفيّات الناجمة عن الأمراض القلبيّة الوعائيّة و النشبات الدماغيّة و قصور القلب الاحتقاني[117].
ويكتسب ضبط الضغط أهميّة خاصة لدى مرضى القصور الكلوي المزمن و مرضى الداء السكري[118,119].

5- التدخين: يزيد التدخين خطر تطور CAD 3-2 أضعاف مقارنةً مع غير المدخنين.
تشمل تأثيراته السلبيّة الضغط, المقويّة الوديّة, تقليل تزويد العضلة القلبيّة بالأكسجين و تسريع التكوّن العصيدي. حيث يُعزّز التدخين أكسدة الـLDL و يُضعف التوسع الوعائي الإكليلي المعتمد على البطانة, كما أنّ لديه تأثيرات سلبيّة على الإرقاء وتأثيرات التهابيّة تشمل زيادة مستويات: CRP, فيبرينوجين, هوموسيستين[107].
كما يؤثّر التدخين على الخثار العصيدي عبر عدّة آليّات, حيث يُحرض التصاق الصفيحات, ويزيد التصاق الوحيدات بالخلايا البطانيّة, و يُضعف وظيفةالبطانة الحالّة للفيبرين عبر تثبيط مفعل البلاسمينوجين النسيجي و تفعيل العامل النسيجي.
أيضاً هناك ألّة تقترح مقاومة الأنسولين لدى المدخنين كآليّة إضافيّة تُسهم في التكون العصيدي.

مقارنةً مع غير المدخنين, المدخنون أكثر عُرضة للتشنج الإكليلي.
التوقف عن التدخين هو أهم التداخلات للتقليل من خطر تطور (CAD), حيث يتناقص الخطر حوالي 50% خلال 1-2 سنة من التوقف و خاصة إذا ترافق مع التمارين و الحمية الغذائيّة[120].
التقليل من التدخين يملك آثاراً قليلة مقارنةً مع التوقف النهائي[108].
6- الداء السكري: يزيد من الخطورة و الوفيات الناجمة عن الـCAD بمعدّل2-8 أضعاف, حيث أن الـ CAD مسؤول عن 75% من الوفيات لدى مرضى الداء السكري[106,121].

الخطورة الناجمة عن الداء السكري تبدأ قبل التظاهر السريري للداء. كما أنّ ضبط السكر لا يبدو أنه ينقص خطر الإصابة بالـCAD[122].
غالباً ما يترافق الداء السكري أو عدم تحمل السكر مع عوامل خطر أخرى تشمل اضطراب شحوم الدم, ارتفاع التوتر الشرياني, البدانة (المتلازمة الاستقلابيّة) و يزيد من خطورة هذه العوامل.
ضبط السكر وعوامل الخطر المرافقة يشكل تحدّياً عند مرضى الداء السكري.

7- البدانة: و هي بالتعريف body mass index BMI ≥30kg/m^2
و يبدو أن البدانة عامل خطر مستقل لتطور الـCAD, رغم أنّها غالباً ما تترافق مع عوامل خطر أخرى قد تكون هي مصدر الخطر (HTN, اضطراب شحوم الدم, عدم تحمل السكر أو مقاومة الأنسولين, نقص النشاط الفيزيائي)[123].
توزع شحوم الجسم هام, كون التوضع البطني للشحوم وشحوم الأحشاء يترافق مع معدلات خطر أعلى لتطور الـCAD مقارنةً مع النمط الأنثوي الحوضي[124].

8-المتلازمة الاستقلابيّة: و هي بالتعريف وجود ثلاثة أو أكثر من المعايير التاليّة[105]

- **بدانة جذعيّة: محيط الخصر >102سم عند الرجال ,>88سم عند النساء.**
- **ارتفاع الشحوم الثلاثية ≥150 مغ\دل.**
- **انخفاضHDL: <40 مغ\دل عند الرجال ,<50مغ\دل عند النساء).**
- **ارتفاع التوتر الشرياني >130\85 مم زئبقي.**
- **السكر الصيامي> 110مغ\دل.**

هنالك تعاريف جديدة للمتلازمة الاستقلابيّة تتضمن إضافة مشعرات التهابيّة(hsCRP)[125].

يمتلك(hsCRP) قيمة تنبؤيّة لتطور الداء السكري النمط الثاني[126,127], إضافةً لكونه مشعراً إنذاريّاً للخطورة الوعائيّة القلبيّة[128]. حيث أن كُلاً من الداء السكري من النمط الثاني و الداء العصيدي يتشاركان في الأساس الالتهابي للداء[129]. الأمر الذي قد يساعد في تقدير الخطر السريري و يُحسّن القيمة الإنذاريّة للمتلازمة الاستقلابيّة.

9-النشاط الفيزيائي: هناك علاقة عكسيّة بين درجة النشاط الفيزيائي و خطر تطور CAD. حتى النشاط البدني بحده الأدنى كالسير يوميّاً لمدة 30 دقيقة يبدو أنّه ذو فائدة لدى الجنسين[130]. التمارين المنتظمة تخفّض قيمة الضغط الانقباضي,تقلّل قيم HDL,TG , تزيد الحساسيّة للأنسولين و تُحسن ضبط السكر, تُحسن الوظيفة البطانية و تقلل مستويات CRP. تحدث هذه التأثيرات دون خسارة في الوزن, و تختلف مدة النشاط اللازمة حيث تزداد في المراحل العمريّة الباكرة[131].

10-الشدة النفسيّة و الاكتئاب: كلاهما قد يؤهّب للحوادث الوعائيّة القلبيّة.
يزداد استهلاك العضلة القلبيّة من الأكسجين و قد يحدث نقص تروية قلبيّة بسبب التحريض الأدرينرجي الناجم عن الشدة النفسيّة. دراسات عدّة ربطت بين الشدّة النفسيّة وسوء وظيفة البطانة الإكليليّة, زيادة تفعيل الصفيحات و المتلازمة الاستقلابيّة[132].
و رغم ترافق الاكتئاب مع عدة عوامل خطر للداء القلبي الإكليلي(ارتفاع توتر شرياني, تدخين, نقص النشاط الفيزيائي) إلا أنّ الاكتئاب يبقى عامل خطر مستقل بعد ضبط العوامل الأخرى. يدعم ذلك ملاحظة زيادة تفعيل الصفيحات, ارتفاع قيم (hsCRP)[133].

11- CRP: أحد بروتينات الطور الحاد, واسم للداء العصيدي بجميع مراحله منذ بدء تطور اللويحة و حتى التمزّق أو الخثار, يُصنع في الكبد استجابةً لتأثير السيتوكينات الالتهابيّة المتحررة من مكان الأذيّة البطانيّة IL-6 [134,135], أو في سياق أدواء التهابيّة مزمنة (IBD,SLE,RA) , أو في سياق إنتانات مزمنة جرثوميّة(Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori) أو فيروسيّة (HSV,CMV).

حيث يُعزّز الـCRP تعبير جزيئات الالتصاق, يزيد من تثبيط البلاسمينوجين البطاني, يُقلل فعاليّة الـ (NO) البطاني, يُضعف قبط الـLDL من قبل البالعات و يتوضع مع بروتينات المتممة داخل اللويحة المتشكلة.

القيم المصليّة المرتفعة المعايرة بالوسائل عالية الحساسيّة hsCRP, ذات قيمة تنبؤيّة قوية ومستقلة للحوادث الوعائيّة القلبيّة و الدماغيّة قد تفوق بأهميتها قيم الـLDL المصليّة[136-138].
و كون hsCRP يعكس خطراً وعائيّاً مختلفاً عن الذي يقدمه تقييم شحوم الدم, فالاستعانة بهما معاً قد يُساعد في الحصول على تقييم أكثر شمولاً للخطر الوعائي القلبي[139].
يمكن تصنيف المرضى لخطورة خفيفة, متوسطة أو عالية لتطور حادث وعائي و ذلك حسب قيمة (hsCRP).

عوامل أخرى:
تكلسات الشرايين الإكليليّة, الهوموسيستين, الفيبرينوجين, بيلة الألبومين المجهريّة, ضخامة البطين الأيسر.

المتلازمة الإكليليّة الحادة:

وهي التظاهر السريري الناجم عن عدم التوازن بين وارد العضلة القلبيّة من الأوكسجين و حاجة العضلة القلبيّة, و السبب غالباً تضيق إكليلي ذو درجات متفاوتة ناجم عن التصلب العصيدي.

و تُقسم المتلازمة الإكليليّة الحادة إلى:

- **خناق الصدر غير المستقر (unstable angina-UA).**
- **الاحتشاء بدون تزحل الشدفة ST للأعلى (Non ST Elevation Myocardial Infarction-NSTEMI).**
- **الاحتشاء مع تزحل الشدفة ST للأعلى (ST Elevation Myocardial Infarction-STEMI).**

و يتم التمييز بين (UA) و(NSTEMI) فقط بعد حدوث ارتفاع في الخمائر حيث ترتفع في الاحتشاء فقط.

و هنالك عدة آليّات لحدوث نقص التروية:

1. **تمزّق أو تسحّج اللويحة العصيديّة مع حدوث خثار ساد (STEMI) أو غير ساد (NSTEMI), و يُعتقد أنّها الآليّة الأكثر شيوعاً.**
2. **انسداد ديناميكي (تشنج الشرايين الإكليليّة) كما يحدث في خناق برنزميتال.**
3. **انسداد ميكانيكي مترق (تصلب الشرايين الإكليليّة المترقي).**
4. **نقص تروية ثانوي ناجم عن ازدياد الحاجة القلبيّة للأكسجين رغم كفاية الإرواء(فرط نشاط الدرق, فرط توتر شرياني غير مضبوط) أو ناجم عن نقص إيصال الأكسجين للنسج(فقر دم شديد, نقص أكسجة الدم).**

ومن الممكن أن تشترك أكثر من آليّة في إحداث نقص التروية[140].

التظاهرات السريريّة:

يمتلك الألم الإقفاري عدداً من الخصائص التي بربطها مع الأعراض التي يشكو منها المريض قد تزداد أو تقل احتماليّة تشخيص المتلازمة الإكليليّة الحادة(ACS). علماً أنّه لا يمكن التمييز بشكل مطلق بين الألم الصدري الإقفاري و غير الإقفاري فقد تكون الأعراض غير نموذجيّة[141,142].

يميل الألم الإقفاري للبدء التدريجي, يحدث عادةً بعد الجهد أو الانفعال و من الممكن أن يحدث على الراحة و أثناء الاستلقاء, و دون أن يكون له علاقة بالحركات التنفسيّة أو الوضعيّة لكنّه قد يمتلك صفات هيكليّة[143].

و يستمر الألم الإقفاري لفترة قصيرة في حال الخناق الصدري المستقر(2-5 دقائق) حيث يتحسن بالراحة أو النتروغليسرين, و في حال استمرّ الألم أكثر من 20 دقيقة عندها قد نكون أمام ACS.

قد يتحسن الألم الإقفاري بشكل عابر بإعطاء المريض النتروغليسرين, و قد لا يتحسن.

الاستجابة الألميّة للتداخل الدوائي (نتروغليسرين, GI Cocktail) لا يُعتمد عليها للتمييز بين الألم الصدري الإقفاري و غير الإقفاري[144-146].

يشكو المريض عادةً من حس انزعاج صدري(أكثر من كونه ألماً) يوصف عادةً بشكل ضاغط, عاصر,حارق, خانق, ثقل على الصدر و نادراً على شكل ألم صريح. يشير المريض بيده إلى القص لتحديد مكان الألم و أحياناً بشكل قبضة فوق القص للإشارة إلى إحساسه (Levine sign) ولا يستطيع تحديد مكان الألم بإصبعه. قد ينتشر الألم الإقفاري إلى الشرسوف, الذراعين حتى المعصمين و الأصابع, العنق و الحنجرة, الفك السفلي و قد ينتشر إلى الظهر[147-149].

و يترافق الألم الإقفاري غالباً مع أعراض أخرى تشمل: زلة تنفسيّة, غثيان, إقياء, تعرق بارد, دوام, خفة رأس و تعب.

ومن الممكن أن تغيب الأعراض النموذجيّة للخناق و يتظاهر بأعراض غير نموذجيّة, فقد يراجع المريض بأحد الأعراض السابقة أو بأعراض أخرى دون شكاية ألم صدري. فقد يشكو من ألم شرسوفي, حس خفقان,تغيّم وعي, وهن عام, أو قد يُشاهد في قسم الإسعاف بتثبيط قلبي[150].

و أكثر ما تحدث هذه الأعراض غير النموذجية عند المسنين, الإناث و السكريين, المرضى النفسيين لذا تُعتبر هذه الأعراض بمثابة مكافئات خناقيّة[148,150-152].

<u>الفحص السريري:</u>

يجب أن يُركز الفحص السريري البدئي على الموجودات التي تسمح بإجراء فرز سريع للمرضى و البدء الفوري بالعلاج[142]. و يتضمن:

- **تقييم الاستجابة, الطريق الهوائي, التنفس, الدوران. في حال التثبيط القلبي أو التنفسي يجب البدء بالإنعاش.**
- **وجود دليل على نقص الإرواء الجهازي-صدمة قلبيّة (هبوط الضغط, تسرع القلب, تغيم الوعي, جلد بارد و شاحب, تطاول زمن الامتلاء الشعري) يستدعي اجراءات فوريّة و غازية.**
- **وجود دليل على قصور القلب(احتقان الوداجيين, خراخر فرقعية جديدة في الرئتين, صوت قلبيS3 جديد, نفخة قصور تاجي جديدة) يستدعي اجراءات فوريّة و غازية حسب درجة قصور القلب[153].**
- **إجراء فحص عصبي سريع لتحري علامات بؤريّة و التي في حال وجودها قد تمنع الاستخدام الآمن لحالات الخثرة.**

<u>تخطيط القلب الكهربائي:</u>

يجب إجراء (12-lead ECG) لكل المرضى الذين يشكون من ألم أو عدم ارتياح صدري أو أي شكاية أخرى قد تقترح ACS, ويجب إجرائه و عرضه على طبيب ذو خبرة خلال مدة زمنية لا تتعدى 10 دقائق من مشاهدة المريض في قسم الإسعاف. حيث يترافق التأخير مع زيادة معدلات الوفيات داخل المشافي [23-25].

حوالي 50% من مرضى الاحتشاء القلبي الحاد (AMI) تظهر لديهم تبدلات تخطيطية مشخصة على ECG البدئي (ارتفاع جديد للشدفة ST>1mm على مسريين متجاورين)[26].

بينما حوالي 20-30% من مرضى الـ(AMI) يُشاهد لديهم انخفاض للشدفة ST أو انقلاب للموجة T جديد يقترح الإقفار القلبي. أيضاً فإن حوالي 10-20% من المرضى سيُظهر الـ(ECG) لديهم تبدلات (انخفاض للشدفة ST و/أو انقلاب للموجة T) مماثلة لتلك المسجلة على (ECG) سابق.

حوالي 10%من مرضى الـ(AMI) يُظهر الـ(ECG)لديهم تبدلات غير نوعية للشدفة ST(تزحل<0.5mm) و/أو اضطرابات الموجةT(≥2mm). و في حالات قليلة(1-7%) يكون الـ(ECG) طبيعي تماماً[23,27].

أما بالنسبة للخناق الصدري غير المستقر(UA) فحساسيّة الـ(ECG) غير معروفة بشكلٍ جيد, فهو تشخيص سريري يُميّز عن (NSTEMI) بارتفاع الخمائر القلبيّة في الأخير. إضافةً إلى أنّ التخطيط قد يكون طبيعي تماماً خارج فترات الألم.

القيمة الإيجابيّة التنبؤيّة (PPV) لتبدلات الـ(ECG) المختلفة معروفة بشكل جيد.
فالتزحل الجديد للشدفة ST (≥1mm في مسريين متجاورين) يملك (PPV) عالية للاحتشاء القلبي الحاد (>90%), و لدى المرضى مع هكذا تبدلات تخطيطية يجب محاولة استعادة التروية القلبيّة بشكلٍ فوري.
في التزحل الجديد للشدفة ST للأسفل و الانقلاب الجديد للموجة T, تبلغ الـ(PPV) للتخطيط القلبي حوالي 20% للـ(AMI) و تتراوح بين (14-43%) للـ(UA).
أما في الألم الصدري الحاد المترافق مع (ECG) بدئي يُظهر تبدلات قديمة (انخفاض ST أو انقلاب T), فالـ(PPV) تبلغ حوالي (4%) للـ(AMI) و (21-48%) للـ(UA).

القيمة التشخيصيّة و الإنذاريّة للـ(ECG) البدئي محدودة نظراً لأنّه يمثل انعكاساً في لحظة زمنيّة محددة لآليّة مرضية ديناميكيّة متطورة باستمرار. لذا فإنّ إجراء سلسلة من الـ(ECG) خلال 2-3 ساعات من مشاهدة المريض ستزيد حساسيّة الـ(ECG) بشكل جيد لتشخيص الـ(AMI) و ذلك مُستطب طالما استمر الشك السريري بالـ(AMI) دون تبدلات مشخصة على الـ(ECG)[31].

القيمة التشخيصيّة للـ(ECG) البدئي تزداد بشكل كبير عند مقارنته مع تخطيط قديم و ربطه مع السوابق.

<u>الخمائر القلبيّة:</u>

- **<u>التربونين القلبي</u>: هو عبارة عن معقد بروتيني مكون من ثلاث تحت وحدات (T-I-C) يقوم هذا المعقّد البروتيني بتنظيم تداخل ألياف الأكتين و الميوزين المتواسط بأقنية الكالسيوم.**
تتم معايرة أنماط التربونين بطريقة المُقايسة المناعيّة (الأضداد وحيدة النسيلة), وقد طُوِّرت هذه المُقايسات للتربونين I,T فقط.
الفائدة السريريّة من مُقايسات التربونين I و التربونين T يمكن اعتبارها متساوية رغم ملاحظة عدة اختلافات.
توجد مُقايسة وحيدة مبنيّة على الأضداد للتربونينT. في حين تمَّ تطوير عِدّة مُقايسات مبنيّة على الأضداد لأجزاء مختلفة من التربونينI, نجمَ عن ذلك تفاوت في الأداء مقارنةً مع التربونينT.

و رَغم وجود التربونين في العضلات الهيكليّة فإنّ المورثات التي تُرَمِّز التربونين القلبي مختلفة عن تلك التي تُرَمِّز الهيكلي, لذا فإنّ مُقايسات التربونين القلبي أكثر نوعيّة من مقايسات CK-MB للأذيّات القلبيّة وتُعتبر المشعر القلبي المفضل[160].

وباستخدام المُقايسات الحديثة يمكن كشف كل من(cTnI)و(cTnT) في المصل خلال ساعتين من حدوث الاحتشاء الحاد, لكن لا يرتفع بشكل معتبر لدى جميع المرضى إلّا بعد 6-12 ساعة. حيث يصل للذروة بعد 12 ساعة, ويبقى مرتفعاً حوالي 7-10 أيام. وهذا يُفيد في التشخيص المتأخر للاحتشاء مقارنةً مع الخمائر الأخرى مثل الـ CK-MB و الذي يرتفع باكراً و لكنه ينخفض بعد حوالي 36-40 ساعة من بدء ارتفاعه مما يتيح استخدامه في تشخيص تكرر(عودة) الاحتشاء.
و بالاستعانة بعينة وحيدة عند قدوم المريض, فإنّ حساسيّة المُقايسات الحديثة لكشف احتشاء العضلة القلبيّة تصل حتى (Sen:%90) و النوعيّة (Spe:%90) و القيمة التنبؤيّة السلبيّة(99-NPP:%97)[161-163].
تقل حساسيّة الاختبار عند إجرائه خلال أول ساعتين من بدء الألم الصدري حيث تبلغ (85-80%).
النوعيّة العالية للتربونين القلبي للعضلة القلبيّة تجعل الإيجابيّة الكاذبة نادرة.

الارتفاع في غياب دلائل سريريّة على ACS, يعكس عادةً أذيّة في العضلة القلبيّة ناجمة عن أسباب غير التصلب العصيدي للشرايين الإكليليّة. كما هي الحال في: أدواء القلب الالتهابيّة(التهاب عضلة قلبيّة, التهاب شغاف, التهاب تأمور), أدواء القلب الارتشاحيّة(نشواني, ساركوئيد, هيموكروماتوز, صلابة جلد), اضطرابات النظم(التسرعيّة و التباطؤيّة), تكدم القلب, قلب النظم وإزالة الرجفان, التداخلات القلبيّة(ناظم خطا, شبكة), إجهاد البطين الأيسر الناجم عن قصور القلب الاحتقاني[164],اعتلال عضلة قلبيّة مُحَرض بالشدة(تاكوتسوبو), نوب فرط التوتر الشرياني, التمارين المُجهدة, إجهاد البطين الأيمن الناجم عن صمة رئويّة[165], فرط التوتر الرئوي لأسباب أخرى, تعاطي الكوكائين.
كما يرتفع التربونين لأسباب غير قلبيّة منها[167,168] : الإنتانات الشديدة[166], رض أو انحلال العضلات الهيكليّة, الحروق الواسعة, تسممات دوائيّة, القصور التنفسي, حوادث عصبيّة مركزيّة(CVA,SAH). آليّة الارتفاع غير واضحة في معظمها.
و يرتفع أيضاً لدى مرضى القصور الكلوي[169], حيث يرتفع التربونينT لدى حوالي(15-50%) من مرضى القصور الكلوي الانتهائي مقارنةً مع التربونينI (<10%) و الآليّة غير واضحة.
ارتفاع التربونين لدى مرضى القصور الكلوي الانتهائي غير ناجم بالضرورة عن داء إكليلي ساد لكنه يترافق مع خطورة قلبيّة أعلى مقارنة مع مرضى القصور الكلوي الانتهائي ذوي القيم السلبيّة للتربونين[170].

ارتفاع قيم التربونين يترافق مع ازدياد الاختلاطات القلبيّة الوعائيّة و الوفيات مقارنة مع القيم السلبيّة, وذلك مستقل عن قيم الـCK-MB و موجودات الـECG[171].
لا توجد عتبة دُنيا يمكن اعتبار قيم التربونين دونها غير مؤذيّة, و يجب دوماً تقييم الإيجابيّة الكاذبة في ضوء الشكاية الرئيسيّة[172].

- **الكرياتين كيناز[173]: أنزيم داخل خلوي يتدخل في نقل الفوسفات من ATP إلى الكرياتين. مؤلف من تحت وحدتين عضليّة(M) و دماغيّة(B), ينتج عنهما ثلاث نظائر أنزيميّة:**
  CK-BB مسيطر في الدماغ.
  CK-MM بمعظمه في العضلات الهيكليّة.
  CK-MB يتواجد بنسبة جيدة في العضلة القلبيّة لكنه مسؤول فقط عن(42-14%) من كامل الفعاليّة القلبيّة.
  يرتفع الـtotal CK خلال 4-8 ساعات بعد الاحتشاء, يصل الذروة خلال 12-24 ساعة و يعود للطبيعي خلال 3-4 أيام. و يحتاج تشخيص الاحتشاء اعتماداً عليه إلى ارتفاع أكثر من ضعفين مع ارتفاع مرافق للنظيرCK-MB.
  منحني النظير الأنزيمي CK-MB موازٍ لمنحني total CK, لكنّه يصل الذروة بشكل أبكر و يزول من المصل بشكل أسرع خلال 48 ساعة (مقابل 96-72 ساعة للـtotal CK).

يفتقر الـCK إلى النوعيّة حيث يتواجد في العديد من أنسجة الجسم (عضلات هيكليّة, اللسان, الحجاب الحاجز, الأمعاء الدقيقة, الرحم, البروستات).
وهناك العديد من الأسباب الأخرى يمكن أن تؤدي إلى ارتفاع الـ total CK و لكن هذا الارتفاع يتميز بأنّه أبطأ من الارتفاع الحاصل بسبب الأذيّة القلبيّة و كذلك استمرار الارتفاع يكون لفترة أطول و من أهمّ هذه الأسباب:

1. **أذيّات العضلات الهيكليّة**
2. **اذيّات الجملة العصبيّة المركزيّة**
3. **أمراض الجهاز الهضمي**
4. **أمراض السبيل البولي**

يستخدم الـCK-MB في حال عدم توافر التربونين, وهو يساعد في تشخيص تكرر(عودة) الاحتشاء أو ازدياد مساحته كونه يعود إلى السواء بشكل أسرع من التربونين. حالياً يُعتَمد على التربونين في تشخيص تكرر الاحتشاء و ذلك في حال حصول زيادة أكثر من 20% من قيمة التربونين في العينة السابقة.
يُعتبر التربونين المشعر المفضل لتشخيص احتشاء العضلة القلبيّة لأنّه أكثر نوعيّة و حساسيّة من الـ CK-MB.

في حال سلبيّة التربونين و خاصةً عند مشاهدة المريض خلال فترة زمنية قصيرة من ظهور الأعراض فإنّ ذلك لا ينفي وجود أذيّة في العضلة القلبيّة. يمكن نفي احتشاء العضلة القلبيّة الحاد في معظم المرضى خلال 6 ساعات و لكن في حال وجود احتماليّة عالية للاحتشاء يجب إجراء التربونين بعد12 ساعة.

التقييم و التشخيص:

يُعرّف الاحتشاء القلبي بأنّه حدثيّة سريريّة ناجمة عن إقفار العضلة القلبيّة مع دلائل مخبريّة على التأذي الخلوي[174,175].

معايير تشخيص الاحتشاء القلبي الحاد تشمل[176]:

كشف ارتفاع أو انخفاض في قيم الخمائر القلبيّة(الأفضل هو التربونين cTn مع قيمة واحدة على الأقل فوق الخط المئوي 99^{th}) مع واحد على الأقل ممايلي:

- **أعراض نقص تروية قلبيّة**
- **تطور موجة Q مرضيّة على التخطيط**
- **تبدلات تخطيطيّة تشير إلى نقص تروية قلبيّة (تبدلات الموجة ST, الشدفة ST, حصار غصن أيسر حديث)**
- **دليل مصور على فقد جديد لنسيج عضلي قلبي, أو اضطراب جديد في حركيّة العضلة القلبيّة**

نفس المعايير تُطبق بعد التداخل عبر الجلد لتصويرالشرايين الإكليليّة مع مراعاة ارتفاع الخمائر القلبيّة(يُفضل التربونين)> 5*الخط المئوي 99^{th} في حال كون القيم القاعديّة طبيعيّة, أو ارتفاع في قيم الخمائر >20% في حال كانت القيم القاعديّة مرتفعةأصلاً . يُضاف إلى ما سبق فقد الجريان عبر الشريان الإكليلي أو أحد فروعه أثناء التداخل عليه.

بعد المجازات الإكليليّة يجب أن يكون ارتفاع الخمائر (يُفضل التربونين)> 10*الخط المئوي 99^{th} في حال كون القيم القاعديّة طبيعيّة, و يُضاف إلى المعايير السابقة دليل بتصوير الأوعيّة الظليل على انسداد المجازة.

المعايير التخطيطية لتشخيص الاحتشاء القلبي الحاد[177]:

الذكور بعمر(≤ 40)سنة العتبة لارتفاع (J-point) المرضي يجب أن يكون ≥0.2 mv (2 mm) في الاتجاهين (V_3, V_2).

الذكور بعمر(< 40) سنة القيمة الدنيا لارتفاع (J-point) المرضي يجب أن يكون ≥0.25 mv (2.5 mm) في الاتجاهين (V_3, V_2).

عند الإناث القيمة الدنيا لارتفاع (J-point) المرضي يجب أن تكون ≥0.15 mv (1.5 mm) في الاتجاهين(V_3, V_2).

باقي الاتجاهات(بما فيها V_3R, V_4R والمساري الخلفية) لدى الجنسين و في كُلّ الأعمار القيمة الدُنيا لارتفاع (J-point) المرضي يجب أن يكون ≤ 0.1 mv (1 mm) في مسريين متجاورين على الأقل.

للذكور والإناث في كل الأعمار القيمة الدنيا لانخفاض الشدفة ST الأفقي أو المائل للأسفل المرضي يجب أن تكون ≤0.05 mv (0.5 mm) في مسريين متجاورين على الأقل.

انقلابات في الموجة T ≤0.1 mv (1 mm) في اتجاهين متجاورين مع موجات R حادة أو ارتفاع في النسبة1< R/S.

يجب أن يتم تقييم تخطيط القلب الكهربائي في السياق السريري, مع إجراء سلسلة من التخطيطات عند الشك السريري. التطبيق الحرفي لمعايير التخطيط القلب الكهربائي يتسبب في عدم الدقة في التشخيص والذي ينجم عنه زيادة الحالات الطبيعيّة في القثطرة لدى مرضى يُفتَرَض وجود احتشاء عضلة قلبيّة لديهم وقد تصل نسبتهم إلى 14% في بعض الدراسات.

التقييم و تقدير الخطورة:

بعد تشخيص الـACS يُقسَّم المرضى إلى مجموعتين ويتم تقييمهم حسب TIMI score لتحديد الإنذار و نوعيّة العلاج المطبق.

مرضى الـ(UA/ NSTEMI)[178,179] حسب TIMI score و يشمل7 عوامل:

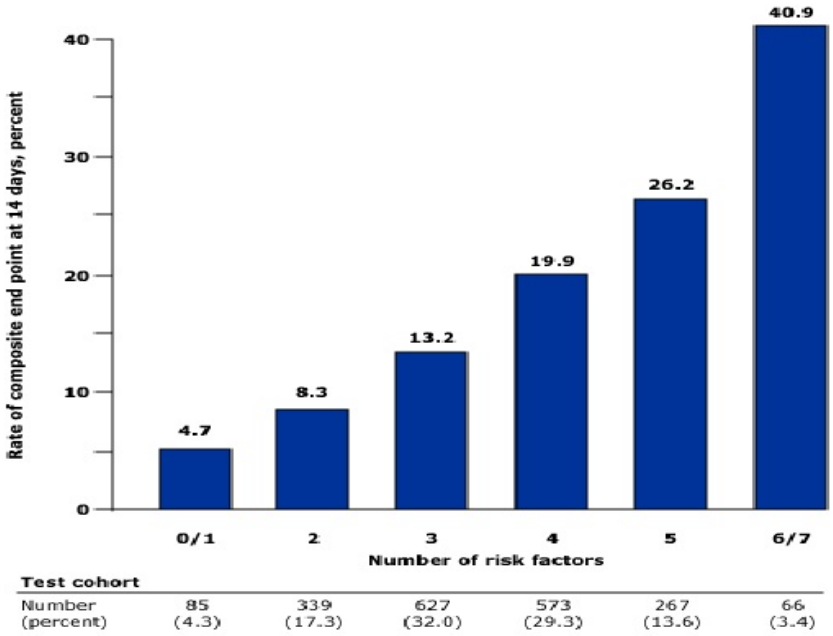
1- **العمر ≤ 65 سنة**
2- **≤ ثلاثة عوامل خطورة للإصابة بالداء القلبي الإكليلي**
3- **تضيق شرياني ≤ 50% مثبت بالقثطرة**
4- **تطور خناق صدر أثناء تناول الأسبرين في الأيام السبعة الماضية**
5- **≤ نوبتين نقص تروية خلال 24 ساعة الماضية**
6- **انحراف ST ≤ 0.5مم في تخطيط القلب الكهربائي**
7- **ارتفاع الخمائر القلبية**

- **و يُعتبر المريض منخفض الخطورة عند وجود أقل من ثلاثة عوامل.**
- **و يُعتبر متوسط الخطورة عند وجود 3-4 عوامل.**
- **و يُعتبر عالي الخطورة عند وجود أكثر من أربعة عوامل.**

حيث يتم قبول المرضى ذوي الخطورة المنخفضة إلى وحدة الألم الصدري و تتم متابعتهم سريريّاً, تخطيطيّاً و مخبريّاً عند القبول و بعد 6 ساعات و بعد 12 ساعة. و في حال عدم تكرر الألم الصدري أو حدوث تبدل تخطيطي أو ارتفاع بالخمائر يمكن إجراء اختبار جهد بعد ذلك, أو يتم إجراؤه بعد 72 ساعة كمريض خارجي. و عند المرضى غير القادرين على المشي أو مع وجود تبدلات تخطيطيّة ثابتة يتم إجراؤه دوائيّاً.

أما المرضى ذوي الخطورة المتوسطة و العالية, أو في حال تكرر الألم الصدري أو حدوث أي تبدل تخطيطي أو ارتفاع بالخمائر عند المرضى ذوي منخفضي الخطورة فيتم قبولهم في المشفى و يوضعون على علاج دوائي.

الجدول التالي يُبيّن معدلات الاختلاطات (الوفيات, الاحتشاء القلبي, إقفار شديد متكرر تطلب إعادة توعّي) لدى مرضى الـ(NSTEMI) خلال 14 يوم حسب (TIMI RISK SCORE).



أما مرضى الـ(STEMI)[180] فيتم حساب TIMI RISK SCORE عن طريق جمع النقاط التالية:

***العمر : < 65 سنة يعطى +0 نقطة**

- (65-74)سنة يعطى +2 نقطة

- ≥75 سنة يعطى +3 نقطة

***سوابق مرضيّة (سكري, ارتفاع توتر شرياني, خناق صدر) يعطى +1 نقطة**

***ضغط شرياني انقباضي < 100 مم ز يعطى +3 نقطة**

***معدل ضربات القلب >100/د يعطى +2 نقطة**

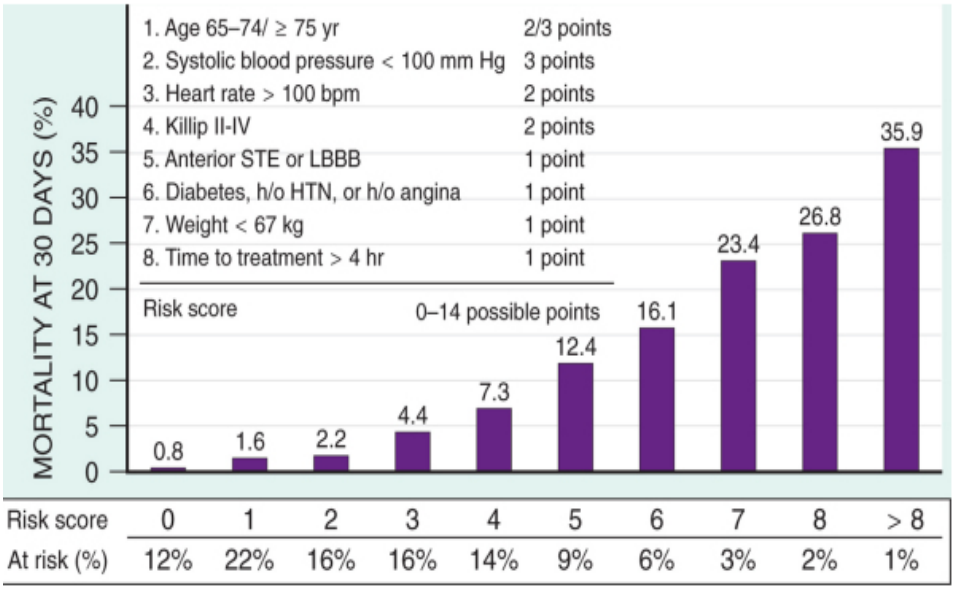
***تصنيف كليب ما بين(2- 4) يعطى +2 نقطة**

***الوزن < 67 كغ يعطى +1 نقطة**

***احتشاء أمامي أو حصار غصن أيسر يعطى +1 نقطة**

***الزمن من بدء الأعراض حتى العلاج >4 ساعات يعطى +1 نقطة**

الجدول التالي يبين معدلات الوفيات لدى مرضى الـ(STEMI) خلال 30 يوم حسب (TIMI RISK SCORE).



العلاج:

خطة العلاج الدوائي نفسها تقريباً لدى مرضى (UA/ NSTEMI) و مرضى (STEMI) في المرحلة الحادة. مع فارق أنّ استعادة التروية عبر حالات الخثرة أو تداخل فوري عبر الجلد للشرايين الإكليليّة (PPCI) مع إعادة توعّي هي إجراء إسعافي لدى مرضى (STEMI).

بينما علاج(UA) دوائي فقط و يتم تحديد موعد لاحق لإجراء قثطرة قلبيّة يُحدَّد العلاج على أساسها.
مرضى (NSTEMI) العلاج بحالات الخثرة غير منصوح به هنا و يجب إجراء(PCI), و عدم الاكتفاء بالعلاج الدوائي خاصةً لدى المرضى ذوي الخطورة العاليّة جداً الذين قد يعانون واحداً ممايلي:

- **عدم استقرار هيموديناميكي أو صدمة قلبيّة**
- **قصور قلب أيسر شديد**
- **خناق مستمر أو متكرر على الراحة رغم العلاج الدوائي المُكثّف**
- **اضطراب جديد في الصمام التاجي أو الحاجز بين البطينات**
- **اضطراب نظم بطيني مديد**

1- الأكسجين:

يوصى بإعطاء الأكسجين للمرضى عند وجود انخفاض بإشباع الأكسجين دون 90% أو في حال وجود إجهاد تنفسي أو خطورة لحدوث نقص أكسجة[181,182].
يُعتَقد أنّ إعطاء الأكسجين دون وجود الاستطبابات السابقة ينجم عنه زيادة في الأذيّة القلبيّة[183].

2- النتروغليسيرين:

و يتم البدء بإعطائه تحت اللسان بجرعة(0.4 mg) تكرر كل 5 دقائق لثلاث مرات, و يُتبع وريديّاً في حال عدم تحسن الألم الصدري بعد الجرعات الثلاث أو وجود ارتفاع توتر شرياني أو وجود قصور عضلة قلبيّة.

مع تجنب استخدامه في حال وجود انخفاض بالضغط أو احتشاء بطين أيمن أو تضيّق أبهر شديد. كما أنّ تناول المريض لمثبطات PDE-5 خلال الـ24 ساعة الماضية هو مضاد استطباب لإعطاء النتروغليسرين.

3- المورفين:

(2-4 mg) مورفين حقن بطئ في حال استمرار الألم الصدري و تُكرّر الجرعة بعد 10 دقائق في حال استمرار الألم الصدري و لتخفيف قلق المريض.

4- حاصرات مستقبلات β:

يجب أن يتم البدء بها خلال أول 24 ساعة بغياب مضادات الاستطباب[181,184].

و تُعطى وريديّاً لدى المرضى المستقرين هيموديناميكيّاً في حال استمرار الألم الصدري, وجود ارتفاع توتر شرياني أو تسرع نبض غير ناجم عن قصور القلب[185].

5- مضادات التصاق الصفيحات:

- **الأسبرين: يجب أن يُعطى كل المرضى (325-162 mg) في الإسعاف مضغاً في البداية لتسريع امتصاص الدواء مع جرعة دائمة يوميّة تتراوح بين (100-75 mg/يوم)[186-188].**
- **الكلوبيدوغريل: يجب أن يُعطى كل المرضى جرعة تحميل (300 mg) في الإسعاف ثم (150-75 mg/يوم). يمكن رفع جرعة التحميل إلى (600 mg) إذا كانت القثطرة ستجرى خلال أول 24 ساعة, و تبقى(300 mg) إذا كان سيتم تطبيق حال خثرة أو كانت القثطرة ستجرى لاحقاً[187,189-191], كما يجب أن يُعطى للمرضى الذين لا يخضعون لإجراءات عود التروية[192-193].**
- **البراسوغريل: يعطى كبديل عن الكلوبيدوغريل بجرعة تحميل (60 mg) ثم (10 mg/يوم), يتميز بسرعة تأثيره ولذلك يعطى في حالات القثطرة الإسعافيّة كما يملك تأثيراً مثبطاً للصفيحات أكبر من تأثير الكلوبيدوغريل لذا فهو يفيد في الحالات المقاومة على الكلوبيدوغريل لكنه يتسبب في حدوث نزوف بنسب أعلى من الكلوبيدوغريل كما أنّه لا يعطى في حال وجود احتشاء دماغي سابق[194,195].**
- **مثبطات الغليكوبروتين IIb/IIIa: تتداخل مع تراص الصفيحات الناجم عن كافة أشكال المحرضات (ترومبين, ADP, كولاجين, سيروتونين), كما تقوم بحصار المرحلة الأخيرة من تراكم الصفيحات و هي مرحلة تشكل الروابط المتواسط بالفيبرينوجين.**

Abciximab يستعمل فقط لدى المرضى الذين سيجرى لهم قثطرة قلبيّة مع أو دون وضع ستنت.

tirofiban,eptifibatide أكثر من يستفيد من هذه الزمرة هم مرضى UA/NSTEMI ذوي

الخطورة العالية, أو الذين ترتفع لديهم أرقام التربونين لقيم عالية أو السكريين حيث تزداد لدى هؤلاء المرضى احتماليّة الخثارات في الأوعية المجهريّة, الاستعمال المتزامن مع الأسبرين و الهيبارين قلل معدلات الوفيات و الاحتشاء[92-94].

تُعطى جميعها بشكل وريدي و تزول فعاليتها الحاصرة للصفيحات و النزوف الناجمة عنها سريعاً بإيقاف التسريب.

فعالية استخدام حاصرات مستقبلات(P2Y12) (الكلوبيدوغريل, البراسوغريل) مع مثبطات الثرومبين لدى مرضى الـACS قلل من دور مثبطات Gp IIb/IIIa[196,197].

لكن دراسات جديدة بيّنت وجود فائدة من استعمال GP IIb/IIIa inhibitor لدى المرض ذوي الخطورة العالية المعالجين بالكلوبيدوغريل سواء الذين خضعوا لإجراءات عود التروية أو من دونها[198].

Intravenous Antiplatelet Therapy	
Abciximab	0.25 mg/kg bolus followed by infusion of 0.125 µg/kg per min (maximum 10 µg/min) for 12 to 24 h
Eptifibatide	180 µg/kg bolus followed by infusion of 2.0 µg/kg per min for 72 to 96 h
Tirofiban	0.4 µg/kg per min for 30 min followed by infusion of 0.1 µg/kg per min for 48 to 96 h

6- إعادة التروية:

و هو الهدف الأساسي لدى مرضى (STEMI) خلال أول 12 ساعة (و حتى أول 24 ساعة) سواء عبر حالات الخثرة أو عبر Primary PCI, رَغم أنّ الأفضليّة للأخير من حيث النتائج على المدى القصير و البعيد, النكس أو من حيث اختلاطات حالّات الخثرة كالنزف داخل القحف. لا يُقلل ذلك من أهميّة حالّات الخثرة كونها الوسيلة الوحيدة المتاحة غالباً[199,200].

مدى الأذيّة في النسيج العضلي القلبي الناجمة عن انسداد الشريان الإكليلي تُحددها عِدّة عوامل غير مكان الانسداد فقط. ففي حين أنّ المنطقة المركزيّة من الاحتشاء تكون عبارة عن نسيج نخري لا يمكن استعادته غالباً, فإنّ المنطقة المحيطة (ظل الإقفار) يمكن إنقاذها إن تمّت استعادة التروية الإكليليّة في الوقت المناسب.

محاولة تأمين التوازن بين ما يصل من أوكسجين للعضلة القلبيّة و ما تحتاجه من خلال تسكين الألم, تدبير قصور القلب الاحتقاني, إبطاء القلب المتسرع و تخفيض التوتر الشرياني المرتفع جميع هذه الإجراءات معاً قد تساهم في حماية النسيج القلبي المقفر و قد تطيل المدة الزمنيّة اللازمة لإنقاذ النسيج العضلي القلبي المتأذي.

يمكن إنقاذ العضلة القلبيّة فقط قبل تحول الأذيّة الإقفاريّة الحاصلة إلى أذيّة غير عكوسة, لذا فإن توقيت استعادة التروية بحالّات الخثرة أو القثطرة القلبيّة غاية في الأهميّة لتحقيق أقصى فائدة و الحفاظ على النسيج العضلي القلبي[201].

- **القثطرة القلبيّة فعّالة في استعادة التروية القلبيّة لدى مرضى STEMI عند إجرائها إسعافيّاً في الساعات الأولى من الاحتشاء. يجب إجراء القثطرة القلبيّة خلال 120 دقيقة من التماس الطبّي الأول, أما في حال الاحتشاء الواسع فالتأخير الزمني يجب ألا يتجاوز 90 دقيقة.**
كما أنّها أكثر فاعليّة من حالّات الخثرة في فتح الشريان المسدود عند إجرائها بيد خبيرة و في مراكز متخصصة.
و في حال تعذّر ذلك يتم تطبيق العلاج الحالّ للخثرة, و في حال فشل العلاج الحالّ للخثرة يتم اللجوء إلى التداخل الإكليلي الإنقاذي (rescue pci) خلال 12 ساعة, أما في حال نجاح العلاج الحالّ للخثرة فلا بد أيضاً من تصوير الأوعية الإكليليّة خلال (3-24) ساعة من بدء تطبيق حالّات الخثرة[202].
Primary PCI مُفضلة على حالّات الخثرة عندما يكون هناك شك في التشخيص, صدمة قلبيّة المنشأ, قصور قلب شديد, وجود مضاد استطباب لتطبيق حالّات الخثرة, مرور أكثر من 2-3 ساعات على الاحتشاء حيث تكون الخثرة أكثر نضجاً و أقل قابليّة للانحلال بحالّات الخثرة.
لكن الكلفة العالية للـ(Primary PCI) و الحاجة لممارس خبير و مراكز مؤهّلة تجعل من حالّات الخثرة الخيار الوحيد المتوفر غالباً[201].

- **حالّات الخثرة: عند عدم وجود مضاد استطباب لحالّات الخثرة, يجب إعطاؤها خلال 30 دقيقة من التماس الأول مع المريض.**

حالّات الخثرة المتوفرة هي: tissue plasminogen activator (tPA), streptokinase(SK), reteplase (rPA) و tenecteplase (TNK). تعمل جميع هذه الأدوية على قلب البلاسمينوجين إلى بلاسمين و الذي يقوم بحَلّ خثرة الفيبرين.
(SK) هو الأقل كلفة و فاعلية, تتشكل أضداد في الجسم تجاهه تنقص من فعاليته عند عود الاستخدام, يُضاف إلى ذلك خطر الارتكاس التحسسي.
(tPA) نتائجه أفضل من (SK), (rPA) نفس نتائج الـ (tPA) و إعطاؤه أسهل.
(TNK) و هو الأفضل. يملك نفس فعالية (tPA), لكن نزوف دماغية أقل حدوثاً مقارنةً مع ما سبق, اعطاؤه أسهل و أسرع.
(TNK ,rPA ,tPA) فعاليتها أفضل من(SK) في استعادة التروية كاملةً (TIMI grade 3), كما تُحسِّن معدلات الوفيات بشكل أفضل مقارنة بـ(SK)[203,204].

البدء الباكر باستخدام حالّات الخثرة يُنقص حجم الاحتشاء, يَحُد من فقد وظيفة البطين الأيسر, يقلل معدلات الاختلاطات المهددة للحياة (تمزق الجدار, صدمة قلبيّة المنشأ, اضطرابات نظم بطينيّة) و يقلل معدلات الوفيات حوالي(30-15%)[205-207].

يجب البدء بالعلاج خلال 30 دقيقة من وضع التشخيص, حيث أنّ أعلى نسب النجاح حُقّقت خلال أول 70 دقيقة من حدوث الاحتشاء[208].

الحدود العليا زمنيّاً لتطبيق حالّات الخثرة تعتمد على عوامل معينة لدى المريض, لكن المرضى المعالجين خلال أول ثلاث ساعات من حدوث الاحتشاء ينالون الفائدة القصوى[199,200,209-211].

و رغم أنّ تناقص معدلات الوفيات يقل, تبقى هناك فائدة من العلاج خلال 3-6 ساعات التالية للاحتشاء لدى العديد من المرضى.

حتى 12 ساعة من حدوث الاحتشاء تبقى إمكانيّة تطبيق حالّات الخثرة قائمة و خاصةً مع بقاء عدم الارتياح الصدري و بقاء الشدفة ST مرتفعة[212].

بعد 12 ساعة الفائدة قد لا تفوق الخطر و هنا تصبح PCI هي الخيار الوحيد الممكن.

بالمقارنة مع (primary PCI), فإن حالّات الخثرة هي المفضلة كاستراتيجيّة استعادة تروية في الحالات التالية[3]:

1. **للمرضى المشاهدين خلال أول ساعة من حدوث الاحتشاء**
2. **إذا كان هناك معوقات قد تؤخر نقل المرضى >120 دقيقة إلى مراكز تخصصيّة لإجراء (primary PCI)**
3. **إذا كانت استعادة التروية بواسطة PCI تستغرق أكثر من ساعة مقارنة باستعادتها بحالّات الخثرة.**

يجب عدم انتظار نتائج المشعرات القلبيّة لبدء العلاج سواءاً بحالّات الخثرة أو القثطرة القلبيّة.

- **جراحة مجازات الشرايين الإكليليّة(CABG) تبقى كخيار أخير بعد فشل حالّات الخثرة و PCI لدى المرضى ذوي التشريح الإكليلي غير الملائم و الذين هم عُرضة لعدم استقرار هيموديناميكي ناجم عن أذية قلبيّة واسعة, أو تكرر حدوث الاحتشاء لديهم رغم التدبير[213].**

يجب تجنّب استخدام حالات الخثرة عند مرضى (NSTEMI) وذلك بعد ملاحظة ان65-85%من المرضى الذين أُجريَّ لهم قثطرة بدئيّة لم يُلاحظ وجود انسداد لديهم و البقيّة وُجدَ لديهم خثرة رمادية اللون (غنية بالصفيحات). فهؤلاء المرضى لن يستفيدوا من حالّات الفيبرين, و في هذه الحالة يُنصح بإجراء القثطرة خلال 48 ساعة الأولى من بدء الأعراض عند المرضى متوسطي و عاليي الخطورة حسب TIMI score.

Alteplase	15 mgدفش وريدي	نتائج أفضل منSK, لكن أكثر كلفة, و أصعب إعطاءاً بسبب نصف العمر القصير
	ثم 0.75 mg/kg(حد أقصى 50 mg) خلال 30 دقيقة	
	ثم 0.5 mg/kg(حد أقصى 30 mg) خلال 60 دقيقة	
Tenecteplase	جرعة وحيدة خلال 5-10 ثوان بناءاً على وزن الجسم:	نفس فعاليةAlteplase , يتميز بمعدلات نزوف غير دماغية أقل والإعطاء أسهل وأسرع
	<60 kg: 30 mg	
	60 to 69 kg: 35 mg	
	70 to 79 kg: 40 mg	
	80 to 89 kg: 45 mg	
	≥90 kg: 50 mg	
Reteplase	10 وحدات خلال دقيقتين ثم 10 وحدات دفش وريدي بعد 30 دقيقة	نفس فعاليةAlteplase , الإعطاء أسهل وأسرع
Streptokinase	1,5مليون وحدة خلال 30-60 دقيقة	الأقل كلفة و الأقل فاعليّة

مضادات الاستطباب المطلقة لحالات الخثرة[214]:

- **سوابق نزف دماغي**
- **سوابق احتشاء دماغي خلال الأشهر الثلاثة الماضية مع استثناء الثلاث الساعات السابقة حيث يستطب إعطاء حالات الخثرة**
- **المعرفة بوجود تشوه وعائي دماغي**
- **المعرفة بوجود ورم داخل القحف**
- **الشك بتسلخ الأبهر أو التهاب التأمور**
- **وجود اضطراب نزفي أو نزف داخلي فعال باستثناء الدورة الطمثية**
- **رض هام على الرأس خلال الأشهر الثلاث الماضية**
- **بزل غير قابل للضغط (خزعة كبد, بزل قطني)**

مضادات الاستطباب النسبيّة لتطبيق حالات الخثرة[214]:

- **ارتفاع ضغط شديد غير مسيطر عليه عند القبول (انقباضي> 180 mm Hg/ انبساطي > 110 Hg mm)**
- **قصة ارتفاع توتر شرياني شديد مزمن غير مضبوط**
- **نشبة دماغيّة عابرة خلال 6 أشهر الماضية**
- **العتاهة**
- **سوابق احتشاء دماغي> 3 أشهر, أي مرض ضمن القحف لم يُذكر ضمن مضادات الاستطباب المطلقة**
- **التهاب شغاف إنتاني**
- **إنعاش قلبي رئوي مطول>10 دقائق**
- **نزف داخلي خلال (2-4) أسابيع السابقة**
- **قرحة مَعِديّة فعّالة**
- **الحمل أو خلال أسبوع بعد الولادة**
- **جراحة كبرى خلال الأسابيع الثلاث السابقة**
- **علاج حالي بالوارفارين مع INR >2-3**
- **مريض مُعالج سابقاً بالستريبتوكيناز**
- **أمراض يمكن أن تزيد الأُهَبَة للنزف(اعتلال شبكية سكري)**

7- مضادات التخثر[215,216]:

يجب أن يتمَّ البدء بها باكراً بالمشاركة مع مضادات التصاق الصفيحات ويختلف تطبيقها تبعاً للبروتوكول المُطبّق لإعادة التروية. ترتيب الأدوية لكل تدبير أدناه حسب الأفضليّة.

أولاً : في حال التداخل الإكليلي البدئي: (توقف مضادات الخثار بعد إنهاء التداخل)

1. **الهيبارين غير المجزأ: حيث يتم البدء بـ(100 وحدة\كغ) كجرعة بدئيّة مع المحافظة على زمن التخثر المفعل ACT ضمن المجال(250-350) ثانية, و في حال استخدام مثبطات GP IIb/IIIa ضمن المجال(200-250) ثانية و يوقف التسريب في نهاية التداخل.**
2. **bivalirudin: يعطى جرعة بدئيّة وريديّة قبل الـ PCI (0.5 mg/kg), ثم تسريب (1.75 mg/kg)/ساعة و يوقف التسريب في نهاية التداخل(يُفضل بعد 4 ساعات من نهاية التداخل).**
3. **Enoxaparin: يعطى بجرعة وريديّة (0.5 mg/kg)(لا يُفضَل إعطاؤه هنا إلا عند إجراء القثطرة عبر الشريان الكعبري, و تزداد الجرعة إلى 0.75 mg/kg إذا تأخر الإجراء أكثر من ساعتين).**
4. **Fondaparinux: لا يُنصح به هنا, يجب إعطاء الهيبارين غير المجزأ أو bivalirudin معه قبل إجراء القثطرة.**

ثانياً: في حال تطبيق حالات الخثرة: (توقف مضادات الخثار بعد 8 أيام أو عند تخريج المريض من المشفى)
1-Enoxaparin: يعطى بجرعة وريديّة (30 mg) تتبع بعد 15 دقيقة بجرعة يعطى تحت الجلد (1 mg/kg) كل 12 ساعة على ألا تتجاوز الجرعتين الأوليتين (100 mg).
و في حال كان العمر >75 سنة لا يُعطى جرعة وريديّة و إنما تحت الجلد (0.75 mg/kg) على ألا تتجاوز الجرعتين الأوليتين (75 mg).
و في حال وجود قصور كلوي (تصفية الكرياتينين <30 مل /د) يُعطى جرعة تحت الجلد كل 24 ساعة.
2-الهيبارين غير المجزأ : حيث يتم البدء بـ(60-100 وحدة\كغ) كجرعة بدئيّة على ألا تتجاوز 4000 وحدة و يتبع بتسريب (12 وحدة/ كغ/سا) مع المحافظة على PTT ضمن المجال (50-70) ثانية.
3-fondaparinux: و يعطى بجرعة 2.5 mg/يوم تحت الجلد.

ثالثاً: في حال التدبير المحافظ: (توقف مضادات الخثار بعد 8 أيام أو عند تخريج المريض من المشفى)
1-Enoxaparin: لا يُعطى جرعة تحميل, يعطى بجرعة (1 mg/kg) كل 12 ساعة, و في حال وجود قصور كلوي (تصفية الكرياتينين <30 مل /د) يعطى بنفس الجرعة تحت الجلد كل 24 ساعة لمدة يومين كحد أدنى و ثمانية أيام كحد أقصى.
2-fondaparinux: و يعطى بجرعة وريديّة بدئيّة (2.5 mg), ثم (2.5 mg/يوم) تحت الجلد.
3-الهيبارين غير المجزأ: حيث يتم البدء بـ(50-70 وحدة\كغ) كجرعة بدئيّة على ألا تتجاوز 4000 وحدة و يتبع بتسريب 12 وحدة/ كغ/ساعة(1000 وحدة كحد أقصى) مع المحافظة على (APTT) ضمن مجال (50-70) ثانية.

8- الستاتينات:
البيانات الحاليّة تدعم البدء بالستاتينات خلال أول 24 ساعة من التشخيص[181], بإعطاء (80 mg) atorvastatin مع إعادة معايرة LDL بعد شهرين لتعديل جرعة الستاتين[217-219].

9-حاصرات الأنظيم القالب للأنجيوتنسين(ACEI's) :
و ينصح بالبدء بها خلال فترة الإقامة في المشفى بالنسبة لمرضى الUA/NSTEMI عند وجود أعراض قصور قلب أو ارتفاع توتر شرياني أو داء سكري أو في حال وظيفة البطين الأيسر < 40% و ليس من الضروري أن يتم ذلك خلال ال 24 ساعة الأولى[181].
مرضى STEMI فهي مفيدة خاصّة في حال الاحتشاء الأمامي أو اضطراب وظيفة البطين الأيسر[200].

10-حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين(ARB'S) :
و ذلك في حال عدم تحمل حاصرات الخميرة و خاصة نتيجة السعال الجاف.

11-معاكسات الألدوستيرون: aldosterone antagonists

و يُنصح بالبدء بها قبل خروج المريض من المشفى و ذلك عند توفر الشروط التالية [181,200]:

- **مرضى يتناولون حاصرات الخميرة القالبة للأنجيوتنسين**
- **Ejection fraction ≥ 40 %**
- **قصور قلب عرضي على الرغم من استخدام حاصرات الخميرة**
- **كرياتينين <2.5مغ/ دل عند الذكور و تحت 2مغ/ دل عند النساء**
- **بوتاسيوم الدم ≥ 5 مغ/ دل**

12-حاصرات أقنية الكالسيوم:

لا دلائل على أنّها تنقص معدلات الوفيات أو تقلل من مساحة الاحتشاء.

تُستخدم كعلاج مساعد لدى المرضى الذين يشكون من آلام خناقيّة مديدة أو ناكسة رغم العلاج بحاصرات β(مع أو دون النترات), أو لديهم عدم تحمّل لأحد أو كلا الدوائين السابقين, و لعلاج فرط التوتر الشرياني غير المستجيب على الأدوية الأخرى (حاصرات الخميرة, حاصرات β) و كما تستخدم لضبط الاستجابة لدى المرضى اللذين لديهم رجفان أذيني[220].

يُستخدم الفيراباميل أو الديلتيازيم لضبط الاستجابة. و تستخدم حاصرات أقنية الكالسيوم طويلة الأمد(أملودبين) بشكل آمن في حال وجود ارتفاع توتر شرياني لدى مرضى UA/NSTEMI الذين لديهم سوء وظيفة بطين أيسر أو داء إكليلي مستقر[221], لا يُنصح باستخدامها لدى مرضى STEMI الحاد (Killip Class II).

13-نقل الدم:

خطر الوفيّات القلبيّة الوعائيّة, خناق الصدر الناكس و الاحتشاءات القلبيّة يزداد بشكل ملحوظ عندما تكون قيمة الهيموغلوبين <11 mg/dl [222].

14-المحافظة على بوتاسيوم الدم <(4 mg/dl) و المغنزيوم <(4 mg/dl).

15-الوقاية من قرحة الشدّة :

و يتم ذلك باستخدام مثبّطات مضخة البروتون لكل مرضى المتلازمة الإكليليّة الحادة و خاصة (العمر المتقدم, سوابق قرحة هضميّة, استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيديّة).

أساسيّات في تخطيط القلب الكهربائيECG [223,224]:

لمحة كهربائيّة فيزيولوجيّة: يُعتَبَر تخطيط القلب الكهربائي وسيلة مُهمّة وأساسيّة لتشخيص نقص التروية القلبيّة أو الاحتشاء.

تُشير التبدّلات الحديثة في الشدفة ST والموجة T إلى نقص التروية القلبيّة وأحياناً إلى الاحتشاء ويمكن أنّ يَتبع ذلك تشكل الموجة Q. و قد يكون تخطيط القلب الكهربائي طبيعيّاً أو غير نوعي لدى مريض مصاب بنقص التروية أو الاحتشاء.

تبدّلات تخطيط القلب الكهربائي ليست المعيار الوحيد لتشخيص احتشاء العضلة القلبيّة فقد تكون هذه التبدلات غائبة أو غير نوعيّة وإذا كانت موجودة فقد تكون بسبب نقص التروية دون وجود احتشاء أو قد تكون بسبب اضطرابات غير إقفاريّة مثل التهاب التامور الحاد.

لذا يُشَخّص الاحتشاء بالربط المناسب مع السريريّات والفحوصات المخبريّة بالإضافة لوجود تبدّلات نوعيّة في تخطيط القلب الكهربائي.

تعتمد الموجودات في تخطيط القلب الكهربائي على عدة أمور تميز نقص التروية أو الاحتشاء وتشمل:

- **المدة : فوق حاد أو حاد أو مترق أو مزمن**
- **الحجم : كميّة العضلة القلبيّة المتأذيّة**
- **التوضع : أمامي أو سفلي خلفي**

يقدم تخطيط القلب معلومات حول الإنذار, و قد يتأثر تخطيط القلب الكهربائي بوجود اضطرابات أخرى كحصار الغصن الأيسر أو ناظم خطا.

تيار الأذيّة: في الظروف الاعتياديّة تكون الوصلة ST سويّة كهربائيّاً نسبيّاً (مسطحة ومتمادية مع الخط القاعدي) وهذا يُعزى إلى أنّ خلايا العضلة القلبيّة السليمة ذات كمون متشابه خلال الطور الهضبي من عود الاستقطاب أي خلال الطور الثاني من كمون العمل القلبي.

يُبدي نقص التروية القلبيّة تأثيرات تعتمد على الزمن وعلى الخصائص الكهربائيّة لخلايا العضلة القلبيّة المتأذيّة.
فنقص التروية الحاد الشديد يُخَفّض كمون الراحة في الغشاء الخلوي مما يجعله أكثر سلبيّة ويُنقص من زمن كمون العمل ويُغير من الشكل الهضبي للطور الثاني لكمون العمل في المنطقة الإقفاريّة.
هذه التغيرات تخلق فرقاً في الكمون بين المناطق الطبيعيّة والإقفاريّة مما يشكل تيار الأذيّة بين هذه المناطق خلال كل من الانقباض (بسبب التغيرات في شكل كمون العمل) والانبساط (بسبب التغيرات في كمون الراحة للغشاء), وتُلاحظ تيارات الأذيّة تلك على تخطيط القلب الكهربائي بتزحلات للوصلة ST عن خط السواء الكهربائي.

وتعتمد هذه التغيرات من حيث الارتفاع والقطبيّة على توضع وشدة الأذيّة.

فعندما يكون نقص التروية الحاد ضمن العضلة فإنّ توجه الشدفة ST ينحرف عادة باتجاه الخارج (التأمور) مما يشكل ارتفاعاً في الوصلة ST وأحياناً موجات T إيجابيّة عالية (فوق حادة) في منطقة الإقفار.

يُعزى انحراف اتجاه ST على الأقل جُزئيّاً لقصر زمن كمون العمل المُحدث بنقص التروية.

عود الاستقطاب الباكر المرضي يجعل السطح الخارجي للخلايا المصابة بنقص التروية مشحوناً بشحنة إيجابيّة نسبة للخلايا السليمة التي لا تزال في حالة الاستقطاب (السطح الخارجي مشحون بشحنة سلبيّة), وفي تخطيط القلب الكهربائي في هذه الحالة يكون الاتجاه بعيداً عن المناطق السلبيّة باتجاه المناطق الإيجابية مما يٌحدث ارتفاعاً في الشدفةST.

هناك ما يسمى بتيار الأذيّة الانبساطي الذي يُعزى إلى الانخفاض في كمون راحة الغشاء, يساهم هذا التيار في ظهور ارتفاع الشدفةST على تخطيط القلب الكهربائي, حيث يجعل فرق الكمون اتجاه المحصلة بعيداً عن العضلة القلبيّة مما يشكل ما يكافئ تزحلاً للأسفل في الشدفة TP.

الشدفة TP تستخدم كخط سواء كهربائي لقياس تزحل الشدفة ST على تخطيط القلب الكهربائي و لكن تزحل TP للأسفل في سياق الاحتشاء الحاد لا يُلاحَظ بذاته حقيقةً, حيث أنّ انخفاض الخط السواء القاعدي يخلق منظراً يزيد في ارتفاع الشدفة ST.

وعلى ذلك فإنّ ارتفاع ST الملاحظ يُعزى إلى كل من ارتفاع ST الحقيقي المسبب بتيارات الأذيّة الانقباضيّة وإلى ارتفاع ST للأعلى بسبب تيارات الأذيّة الانبساطيّة التي تسبب انخفاض TP.

عندما يَقتصر نقص التروية على المنطقة تحت الشغاف فإن محصلة ST الانقباضيّة تنحرف نموذجيّاً باتجاه الطبقة البطينيّة الداخليّة والجوف البطيني, بينما تتجه محصلة تيارات الأذيّة الانبساطيّة باتجاه العضلة القلبيّة. تكون الاتجاهات معاكسة لما سبق في نقص التروية الذي يحدث ضمن العضلة القلبيّة.

يتمثل هذا على تخطيط القلب الكهربائي بتزحل ST للأسفل على الاتجاهات الموافقة (الأماميّة الصدريّة مثلاً) مع تزحل ST للأعلى على الاتجاه aVR (الذي يعكس الكمونات الموجودة في التجويف البطيني).

تؤثر عوامل متعددة على مدى تزحلات ST خلال نقص التروية الحاد. حيث تشـير التزحلات الملحوظة للأسفل أو للأعلى على اتجاهات متعددة عادة إلى نقص تروية شديد أو نقص تروية يصيب مناطق كبيرة من العضلة القلبيّة. على النقيض من ذلك فإنّ تراجع ارتفاع ST للأعلى أكثر من 70% مباشرة بعد تطبيق العلاج الحالّ للخثرة هو مؤشر جيد لكل من جريان الشرايين الإكليليّة والإنذار.

هذه القواعد ليست عامة فكثيراً ما يكون هناك نقص تروية شديد وحتى احتشاء في غياب تبدلات ST, T أو بوجود تبدلات طفيفة.

اتجاهات تخطيط القلب الكهربائي: تخطيط القلب الكهربائي هو عبارة عن تسجيل ترسيمي للنشاط الكهربائي للقلب.
كل خليّة قلبيّة تولد كمون عمل يتمثل بنزع استقطاب يَعقبُه عود استقطاب خلال الدورة القلبيّة.

نزع الاستقطاب في الخلايا القلبيّة يسير بشكل منتظم في الحالة الطبيعيّة ابتداءاً من العقدة الجيبيّة ثم ينتشر عبر الأذينة فالعقدة الأذينيّة البطينيّة فالبطينات.

تنتشر الإشارة الكهربائيّة عبر القلب كموجة من نزع الاستقطاب, يَنجم عنها حقول كهربائيّة يمكن تحريها على سطح الجسم عن طريق تخطيط القلب الكهربائي الذي يُسجِّل الحقل الكهربائي الذي تولده خلايا العضلة القلبيّة.

يوجد أنظمة متعددة للاتجاهات التي تسجل كمون العضلة القلبيّة عن طريق الجسم.
النظام الأكثر استخداماً طوّره ويلين آينتهوفن Willen Einthoven و قد طرأت عليه عدّة تعديلات لاحقاً.
وصف آينتهوفن نظاماً مؤلفاً من ثلاث اتجاهات ثُنائية القطب تتوضع على الذراع الأيمن والذراع الأيسر والساق اليسرى لتشكل مثلثاً يدعى (مثلث آينتهوفن).
إضافةً لهذه الاتجاهات الثلاث, يُسجِّل تخطيط القلب الكهربائي ثلاث اتجاهات أُحادية القطب وستة اتجاهات صدريّة.

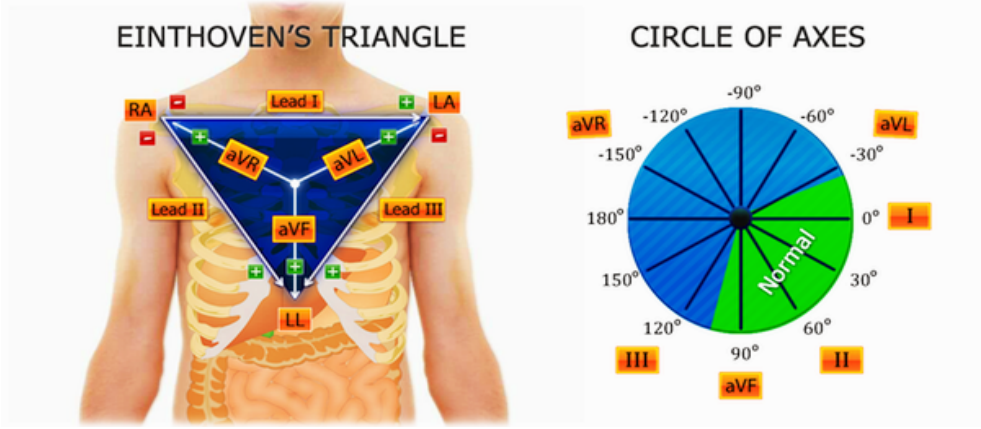
1. **الاتجاهات ثنائيّة القطب و الاتجاهات أحاديّة القطب:**

تُسجّل الاتجاهات ثنائية القطب الاختلاف في الكمون الكهربائي بين أيٍّ مسريين.
في مثلث آينتهوفن يُسجّل الاتجاه I الاختلاف بين الذراع اليسرى و الذراع اليمنى بينما يسجل الاتجاه II الاختلاف بين الساق اليسرى والذراع اليمنى أمّا الاتجاه III فيسجل الاختلاف بين الساق اليسرى والذراع اليسرى.

يوجد مسرى مَرجع تمّ إيجاده من أجل الاتجاهات أحاديّة القطب وذلك بوصل الأطراف الثلاثة التي يُفترض أن تعطي كموناً مقداره صفر. اختلاف الكمون بين المسرى المرجع (الذي يُعتَبر صفر) والمسرى الفاحص يشكل الاتجاه أحادي القطب.
المساري أحاديّة القطب الثلاثة هي: R(الذراع اليمنى), L(الذراع اليسرى) وF(الساق اليسرى).
بما أنّ المسرى المَرجع كمونه مساوي للصِفر فإنّ الكمون أحادي القطب يمثل فقط ذلك المقاس بالمساري الثلاثة. يُرمَز لتلك الاتجاهات aVR, aVL, aVF.

اتجاهات الأطراف ثنائيّة القطب الثلاث مع الاتجاهات أحاديّة القطب الثلاث تجمع في نظام سُداسيّ المحاور:
الاتجاه I: يتجه أفقيّاً من اليمين إلى اليسار يُمثل الخط صفر, تُعتَبر المُحَصّلات فوق هذا الخط سلبيّة وتحت هذا الخط إيجابيّة.
الاتجاه aVF: عمودي على الاتجاه I ويتجه عمودياً من الأعلى إلى الأسفل وهكذا تكون المحصّلات أيسر هذا الخط إيجابيّة وأيمن هذا الخط سلبيّة.

هذه الاتجاهات تَقسم القلب إلى قطاعات بقياس 30° تُظهر الحقل الكهربائي بمستوى جبهي (أيمن وأيسر, علوي وسفلي).



2. **الاتجاهات الصدريّة:**

تَستخدم الاتجاهات الصدريّة نفس المسرى المرجع المستخدم في اتجاهات الأطراف أحاديّة القطب.

توصل المساري الفاحصة إلى الصدر على النحو التالي:

V_1: في الورب الرابع أيمن القص.

V_2: في الورب الرابع أيسر القص.

V_3: منتصف المسافة بين V_2 و V_4.

V_4: في الورب الخامس على الخط منتصف الترقوة.

V_5: في نفس مستوى V_4 على الخط الإبطي الأمامي.

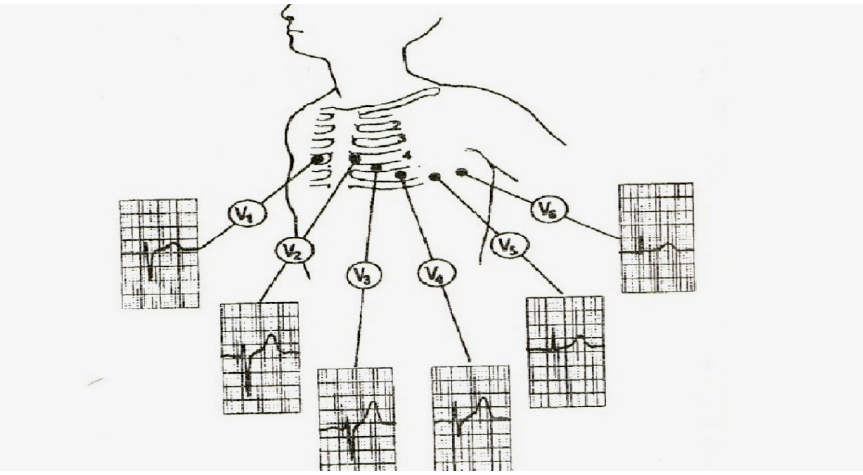
V_6: في نفس مستوى V_4 على الخط الإبطي المتوسط.

تقيس هذه المساري الحقل الكهربائي في مستوى أفقي (من اليمين إلى اليسار ومن الأمام إلى الخلف).

يمكن استخدام اتجاهات إضافيّة في حالات معينة، كمثال: الاتجاهات الصدرية اليُمنى والاتجاهات الخلفيّة.

(RV_1-RV_6) تساعد في تشخيص احتشاء البطين الأيمن.

(V_7 على الخط الإبطي الخلفي) و (V_8 عند رأس لوح الكتف الأيسر) و (V_9 أيسر العمود الفقري) تساعد في تشخيص احتشاء الجدار الخلفي.



القسم العملي:

- **مقدّمة**
- **طرائق البحث**
  - **مجموعات الدراسة**
  - **الاحتشاء القلبي و تعريف نقطة الانتهاء**
  - **تحليل ECG**
  - **التحليل الإحصائي**
- **النتائج**
  - **القيم الإحصائيّة**
  - **النتائج استناداً إلى العلاج و تبدلات الشدفة ST**
  - **العوامل السريريّة و تبدلات الشدفة ST على المسرى aVR**
- **مناقشة النتائج و مقارنتها مع الدراسة الأصليّة و الدراسات العالميّة**
  - **تزحل الشدفة ST للأسفل على المسرى aVR**
  - **تزحل الشدفة ST للأعلى على المسرى aVR**
  - **الأهميّة السريريّة لتبدلات الشدفة ST على المسرى aVR**
  - **مُحَدِّدات الدراسة**
- **الاستنتاجات**
- **مراجع الدراستين النظريّة و العمليّة**

مُقدّمة:

يُعتبر احتشاء العضلة القلبيّة (STEMI) السفلي أقل خطورة من STEMI الأمامي [225,226].
رغم ذلك فإن حوالي 30% من مرضى STEMI السفلي هم عُرضة لحدوث اختلاطات أثناء إقامتهم في المشفى الأمر الذي قد يُسيئ للإنذار[227-230].
هناك حاجة لإيجاد معيار أو اختبار غير غازي يُقيّيم فيما إذا كان مريض STEMI السفلي أكثر عرضة للاختلاطات و/ أو النتائج السلبيّة.

تبدلات الشدفة ST على المساري الاثني عشر توحي بالتشخيص لدى مرضى الألم الصدري. هذه التبدلات تَعكِس الحدثيّة المرضيّة بشكل جيد وسريع وأقل كلفة من أي وسيلة أخرى. لكن تبدلات الشدفة ST في المسرى aVR متجاهلة عادة في الممارسة السريريّة عند تحليل الـ ECG, والسبب قد يكون عدم مجاورته لأي مسرى آخر[231-233,235].

واستناداً إلى الدلائل الإرشادية للجمعية الأوربية لأمراض القلب(ESC) هذه التبدلات (تبدلات الشدفة ST في المسرى aVR) غير مفيدة في تشخيص احتشاء العضلة القلبيّة. لكن المنشورات خلال السنوات العشرة الماضية أشارت إلى حدوث هذه التبدلات على المسرى aVR في المتلازمة الاكليلية الحادة (ACS)[234,235].

حيث أَظهرت دراسات القثطرة الإكليليّة من خلال دراسات حشديّة صغيرة أنَ ارتفاع الشدفة ST في المسرى aVR لدى مرضى ACS قد يُشير لتضيق في الجذع الأيسر أو داء شرياني إكليلي ثلاثي الأوعية مع ما يرافق ذلك من سوء إنذار, كما بَيّنت هذه الدراسات أنّ تلك التبدلات في الشدفة ST قد تكون مفيدة في توقع نجاح PCI[236-240].

ورَغم الدراسات المنشورة فإنّ القيمة الإنذاريّة لتبدلات الشدفة ST في المسرى aVR لدى مرضى STEMI تبقى بحاجة للتأكيد, وخاصةً أنّ الانتباه لحدوث هذه التبدلات قليل عادة.

هذه الدراسة ستُقيّم تبدلات الشدفة ST (ارتفاع أوانخفاض) في المسرى aVR لدى مرضى STEMI السفلي الحاد, حيث ستحدد شيوع هذه التبدلات وإنذار كل منها وفق العلاج المحافظ أو بإعادة التروية لمحاولة الخروج بنتائج تحدد مدى القيمة الإنذاريّة لهذه التبدلات (علاقتها بمعدلات الوفاة أو الصدمة القلبية دون وفاة) وذلك على المدى القصير أثناء تواجد المريض داخل المشفى.

طرائق البحث:

أولاً : مجموعات الدراسة

تمّ إجراء تحليل استشرافي لبيانات 100 مريض (66ذكور, 34إناث, متوسط العمر 59±13.0سنة) و الذين راجعوا الإسعاف المركزي بمشفى المواساة الجامعي في الفترة الممتدة بين2013-2014, حيث شُخِّصَ لديهم احتشاء عضلة قلبيّة (STEMI) سفلي حاد.

تمّ إجراء تخطيط قلب مباشرة عند وصول المريض إلى قسم الإسعاف خلال مدة لم تتجاوز 10 دقائق, و تحري التبدلات في الشدفة ST (لا تبدل,تزحل للأعلى أو للأسفل) على المسرى aVR المرافقة لـSTEMI السفلي الحاد, إضافة إلى الاحتشاءات المرافقة(أيمن, خلفي, قمي).

كما تمّ إجراء تقييم سريري سريع لتحري وجود اختلاطات عند القبول, و تمّت معايرة CK الكلي. ثمّ تمّ نقل المرضى إلى وحدة العناية الإكليليّة المشددة خلال مدة لم تتجاوز 30 دقيقة دون انتظارالمخبريات لبدء العلاج.

معايير الاشتمال:

المرضى المقبولين في العناية الإكليليّة المشددة بتشخيص احتشاء عضلة قلبيّة (STEMI) سفلي حاد لأول مرة.

معايير الاستبعاد:

- وجود اضطراب نقل ضمن البطينات على تخطيط القلب الكهربائي عند القبول
- وجود احتشاء عضلة قلبيّة سابق
- وجود توسيع إكليلي عبر الجلد أو مجازات إكليليّة سابقة
- وجود قصور قلب مشخص سابقاً
- وجود قصور كلوي (كرياتينين المصل أكثر أو يساوي 3 ملغ/دل أو تصفية الكرياتينين أقل من 30 مل/د)

تمّ تقسيم العينة المدروسة إلى مجموعتين اعتماداً على الطريقة العلاجيّة المتبعة:

- المجموعة A هي المجموعة التي خضعت لعلاج لإعادة التروية بحالّات الخثرة وهي الطريقة الوحيدة المتوفرة تقريباً لإعادة التروية (52ذكور, 20إناث, متوسط العمر 59±13.2سنة).
- المجموعة B هي المجموعة التي لم تتلق علاجاً لإعادة التروية لسبب ما (تأخر وصول المريض, وجود مضاد استطباب, عدم الحصول على موافقة المريض المكتوبة) (14ذكور, 14إناث, متوسط العمر 60±12.0سنة).

تمّت متابعة المرضى في وحدة العناية الإكليليّة, و تمّ تحديد و تحليل العوامل الديموغرافيّة و عوامل الخطر لدى جميع المرضى (العمر, الجنس, HTN, DM, ارتفاع شحوم الدم, التدخين, السمنة,قصة عائلية) (جدول رقم 1).

وتمّ ضبط قيم (Heart rate,Glu, K, Hb), وإعادة تقييم التبدلات على المسرى aVR حسب الطريقة العلاجيّة المتبعة, ومتابعة تطور الاختلاطات وتسجيلها كمشعرات مستقلة للوفيات داخل المشفى.

جدول رقم 1. الخصائص السريريّة و الديموغرافيّة للعينة

	المجموعة A(--)	المجموعة B(--)	كل المرضى(--)	P*
العمر	13.2±59	12.0±60	13.0±59	NS
الجنس(ذكر/ أنثى)	20/52	14/14	34/66	NS
ارتفاع التوتر الشرياني	37(51%)	14(50%)	51(51%)	NS
فرط كولسترول الدم	44(61%)	16(57%)	60(60%)	NS
التدخين	39(54%)	12(42%)	51(51%)	NS
السمنة	13(18%)	7(25%)	20(20%)	NS
الداء السكري	13(18%)	10(35%)	23(23%)	NS

ثانيّاً: الاحتشاء القلبي و تحديد نقطة الانتهاء للدراسة

تمّ تعريف احتشاء العضلة القلبيّة حسب الدلائل الإرشادية للـ(ESC) و (ACC)[225]:

- **استمرار الألم >30 دقيقة**
- **ارتفاع الخمائر القلبيّة الناجمة عن النخر(تربونين, Total CK ضعفي الحد الأعلى)**
- **تزحل الشدفة ST إلى الأعلى على مسريين متجاوريين III,II أو aVF على الأقل 1mm و (60 ms) بعد J point.**

تمّ تعريف مدّة الألم الاحتشائي بأنّها الفترة الممتدة منذ بدء الألم الصدري حتى التماس الطبّي الأول.

نقطة الانتهاء المركبة للدراسة (composite end point) تمّ تحديدها بحدوث الوفاة أوصدمة قلبيّة دون وفاة.

تمّ تشخيص القصور القلبي اعتماداً على وجود خراخر رئوية, صورة الصدر, وذمة رئة, صوت قلبي ثالث أو وذمة محيطية.

تمّ تسجيل وجود حصار أذيني-بطيني درجة II-III, رجفان أذيني انتيابي, تسرع قلب بطيني مديد, و رجفان بطيني.

ثالثاً: تحليل ECG

تمّ تحليل الـ ECG بسرعة(mm/s25), و تمّ تسجيل الزمن منذ بدء الألم و حتى إجراء أول ECG.
تبدلات الشدفة ST (تزحل للأعلى أو للأسفل) تمّ قياسها يدوياً على بعد (ms 60) من J point, و تمّ اعتبار تبدل مساوٍ لـ(mm 1) تبدلاً ذا أهميّة.
تمّت مقارنة التبدل في الشدفة ST على المسرى aVR مع الشدفة TP حيث تمّ اعتبارها خط السواء.
تمّ تحليل أنماط التبدلات في الشدفة ST في المساري III,II,aVF و المسرى aVR, وتمّت الاستعانة بأخصائي أمراض القلب لتأكيد هذه التبدلات.

رابعاً: التحليل الإحصائي

المتغيرات الكيفيّة تمّ تمثيلها كأرقام أو نسب مئوية للمرضى, و المتغيرات الكميّة(العدديّة) المستمرة تمّ تمثيلها كمتوسطات ± انحراف معياري.
لمقارنة التغيرات الكيفيّة, تمّ استخدام اختبار Chi-Square و مع تصحيح Yates في حال كان ذلك مناسباً.
تمّ استخدام اختبار Mann-Whitney لمقارنة المتغيرات الثنائيّة الكميّة.
تمّ استخدام اختبار Kruskal-Wallis لمقارنة المتغيرات الثلاثيّة الكميّة.
جميع المتغيرات السريريّة و الديموغرافيّة خضعت لتحليل قهقري لوجستي (logistic analysis regression) لتحديد المشعرات التنبؤيّة المستقلة لتزحل الشدفة ST للأعلى.
تمّ حساب نسب الأرجحيّة و فواصل الثقة المعادلة لـ95%.
تمّ اعتبار قيمة P ثنائية الذيل أقل من (0.05) للدلالة على الأهميّة الإحصائيّة للنتائج.
تمّ تحليل البيانات بالاستعانة بالبرنامجين الإحصائيّين SPSS V.20, MedCalc V.14

النتائج:

من مجموع 100 مريض, (72) خضعوا لإجراء استعادة التروية بحالات الخثرة و هي الطريقة الوحيدة المتوفرة تقريباً(72%, 52 ذكر) (المجموعة A).

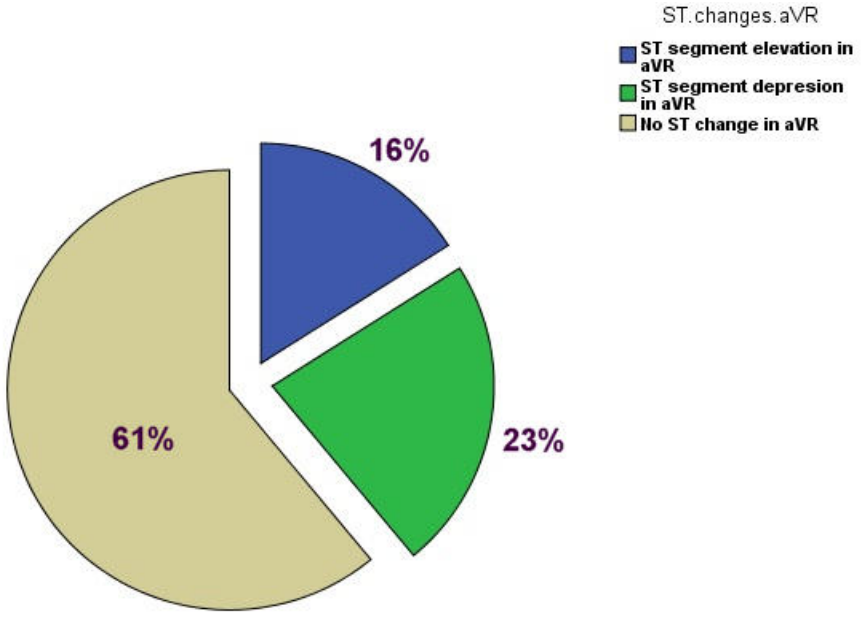
الباقي(28) خضعوا لعلاج محافظ (المجموعة B).

المدة الزمنيّة منذ بدء الألم الصدري حتى التماس الطبي الأول لجميع المرضى تراوحت بين 4.4±4.1ساعات, 3.2±2.4 ساعة للمجموعة A, 7.6±5.9 ساعة للمجموعة B (P<0.0009) للمجموعة A مقارنةً مع المجموعة B).

أثناء الإقامة بالمشفى, حدثت 16(16%) وفاة, منها 6(8.3%) لدى المجموعة A, و 10(35.7%) لدى المجموعة B (P = 0.0023).

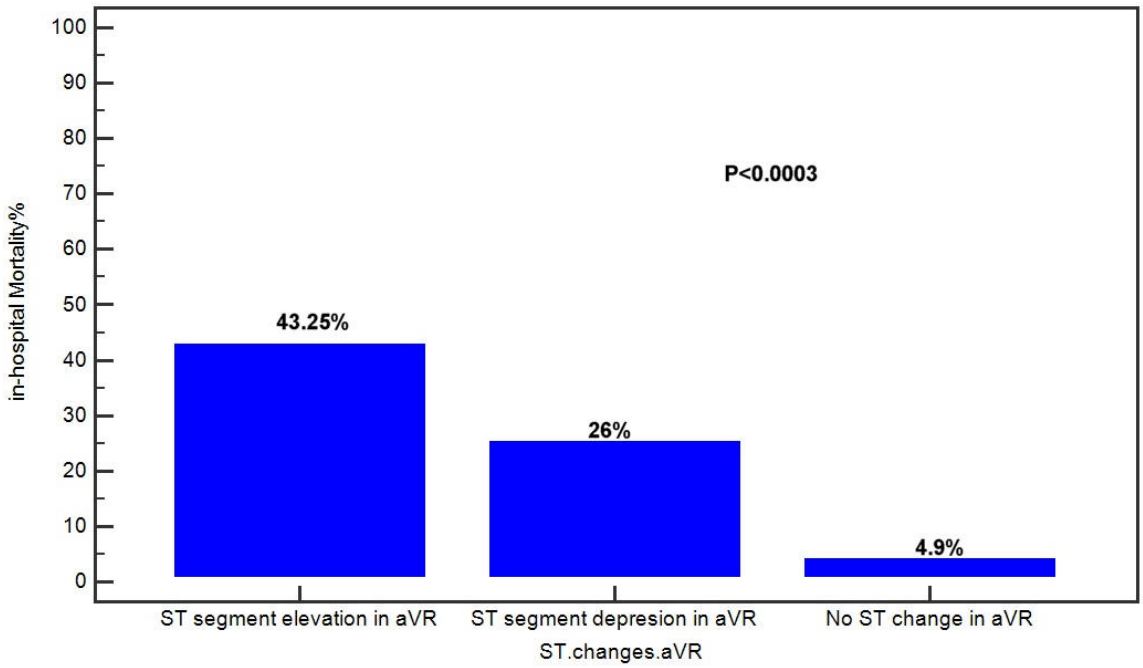
تراوحت القيم القصوى للكرياتين كيناز(CPK) لدى المجموعتين A و B ما بين 1327±659 وحدة/ليتر, 1439±557 وحدة/ليتر, على التوالي (P=0.009).

كانت هناك تبدلات في الشدفة ST على المسرى aVR لدى 39(39%) من مرضى العينة المدروسة.
شملت هذه التبدلات تزحل للأعلى لدى 16(16%) مريض, و تزحل إلى الأسفل لدى 23(23%) مريض.



بلغ عدد حالات الوفيّات داخل المشفى 16(16%) حالة, توزعت حسب التبدل الملاحظ في الشدفة ST على المسرى aVR إلى (7) حالات ترافقت مع تزحل الشدفة ST إلى الأعلى, (6) حالات ترافقت مع تزحل الشدفة ST إلى الأسفل, (3) حالات دون تبدلات في الشدفة ST. (43.25%, 26%, 4.9%, على التوالي) (P<0.0003; شكل رقم.1).

شكل رقم 1. العلاقة بين تبدلات الشدفة ST على المسرىaVR و الوفيات داخل المشفى



بلغ عدد المرضى الذين بلغوا نقطة الانتهاء المركبة 20(20%), توزعت حسب التبدل المُلاحظ في الشدفة ST على المسرى aVR إلى (9) حالات ترافقت مع تزحل الشدفة ST إلى الأعلى, (7) حالات ترافقت مع تزحل الشدفة ST إلى الأسفل, (4) حالات دون تبدلات في الشدفة ST. (56.25%, 30.4%, 6.5%, على التوالي(P=0.0002).

مرضى تزحل الشدفة ST للأعلى على المسرى aVR كان متوسط قيم (CPK) لديهم أعلى مقارنةً مع مرضى تزحل الشدفة ST للأسفل على المسرى aVR (على العكس من الدراسة الأصليّة), حيث كان متوسط قيم (CPK) في الدراسة الحاليّة أعلى بشكل طفيف لدى مرضى تزحل الشدفة ST للأعلى على المسرى aVR مقارنةً مع مرضى تزحل الشدفة ST للأسفل (أعلى قيم CPK المسجلة: 1535±870 مقابل 1527±934 وحدة/ليتر, على التوالي), و في الدراستين كانت القيم لدى المرضى ذوي التبدلات أعلى مقارنةً مع المرضى الذين لم تُشاهد لديهم تبدلات في الشدفة ST (في دراستنا أعلى قيم CPK المسجلة: 1530±896 لدى المرضى ذوي التبدلات مقابل 964±688 وحدة/ليتر لدى المرضى دون تبدلات, P=0.001).

التحليل القهقري اللوجستي للدراسة الحاليّة حدّد مكان الاحتشاء, الكسر القذفي(EF%), الصدمة القلبيّة عند القبول, VT/VF, حصار أذيني بطيني درجة ثالثة (AVB III degree), الداء السكري, قيمة الـCPK, و تبدلات الشدفة ST على المسرى aVR كشعرات مستقلّة تفيد التنبؤ عن الوفيات داخل المشفى(جدول رقم2), و بخلاف الدراسة الأصليّة لم نجد أنّ العمر مشعر مستقل يفيد التنبؤ عن الوفيات داخل المشفى. و كما الدراسة الأصليّة لم نجد قيمة احصائيّة تفيد بأنّ الجنس قد يكون مشعر مستقل تفيد التنبؤ عن الوفيات داخل المشفى, ربما لصغر حجم العينة في الدراستين.

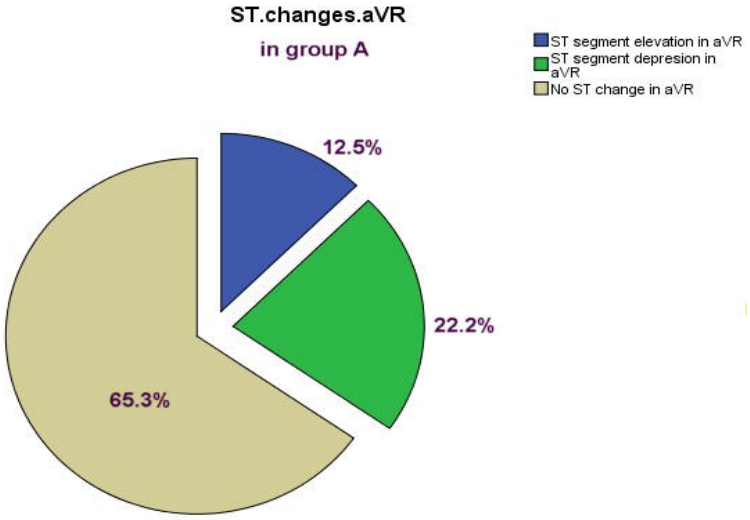
التحليل القهقري اللوجستي للدراسة الأصليّة استثنى الجنس و حدّد العمر, مكان الاحتشاء, الكسر القذفي(EF%), الصدمة القلبية عند القبول, VT/VF, حصار أذيني بطيني درجة ثالثة (AVB III degree), الداء السكري, و تبدلات الشدفة ST على المسرى aVR كشعرات مستقلة تفيد التنبؤ عن الوفيات داخل المشفى.

جدول رقم 2. التحليل القهقري اللوجستي للمشعرات التنبؤية المستقلة عن الوفيات داخل المشفى

المتغيرات	فاصلة الموثوقية 95%	نسبة الأرجحية OR	P
الجنس	1.80-0.20	0.60	0.37
العمر	42.68-0.66	5.32	0.11
VT/VF	20.14-2.05	6.42	0.0014
الداء السكري	20.14-2.05	6.42	0.0014
AVB III degree	16.50-1.72	5.33	0.0037
الصدمة القلبية	432.5-17.3	86.6	< 0.0001
قصور القلب	30.63-2.12	8.06	0.0022
كرياتينين فوسفوكيناز	0.41-0.006	0.052	0.0053
EF%	0.48-0.03	0.12	0.0025
تبدلات ST على المسرى aVR	36.84-2.53	9.66	0.0009

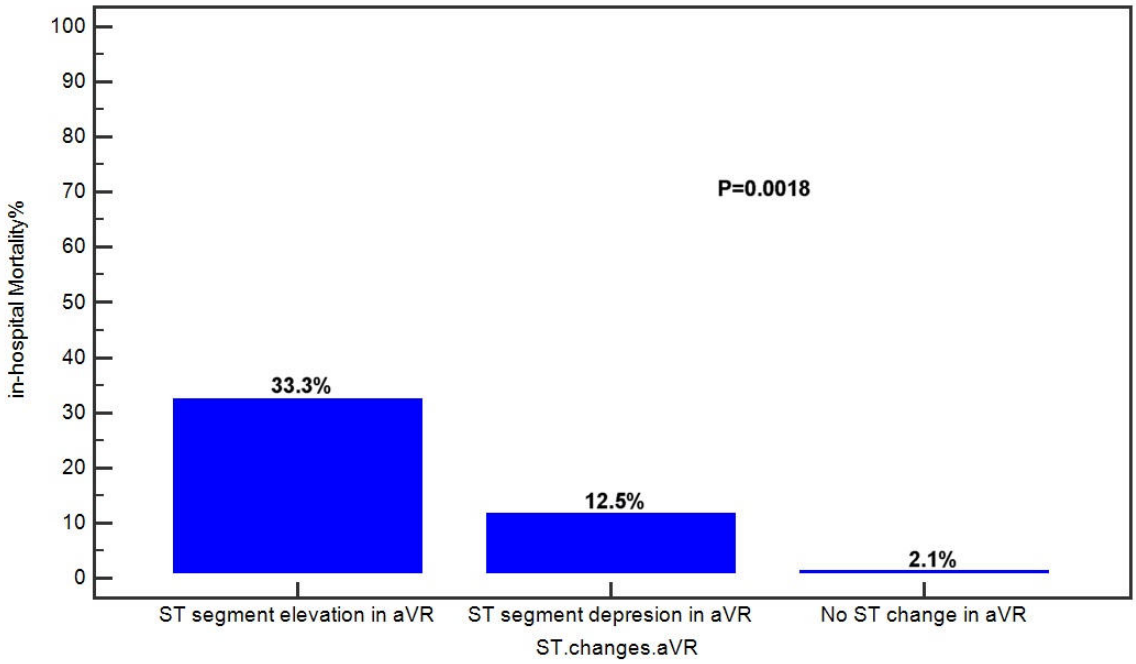
النتائج استناداً إلى العلاج و تبدلات الشدفة ST:

في المجموعة A, 25(34.7%) مريضاً كان لديهم تبدلات في الشدفة ST على المسرى aVR, شملت هذه التبدلات تزحل للأعلى لدى 9(12.5%) مرضى و تزحل للأسفل لدى 16(22.2%) مريض, و لم يكن هناك تبدلات في الشدفة ST لدى 47(65.3%) مريض.



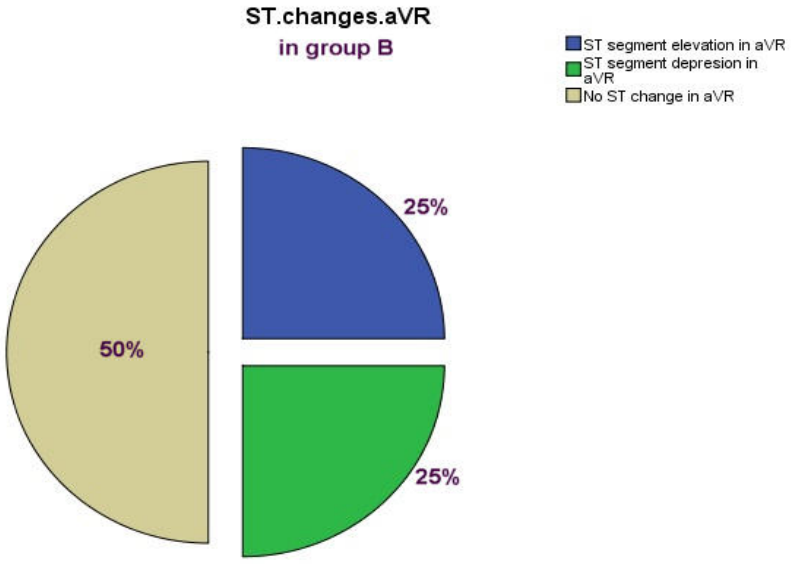
معدلات الوفيات داخل المشفى لدى المرضى ذوي تزحل الشدفة ST للأعلى على المسرى aVR كانت أعلى مقارنةً مع المرضى ذوي تزحل الشدفة ST للأسفل أو الذين لم يكن لديهم تبدلات بالشدفة ST على المسرى aVR (شكل رقم. 2).

شكل رقم 2. العلاقة بين تبدلات الشدفة ST على المسرىaVR و الوفيات داخل المشفى لدى المجموعة التي تلقت حالّ للخثرة (المجموعةA)



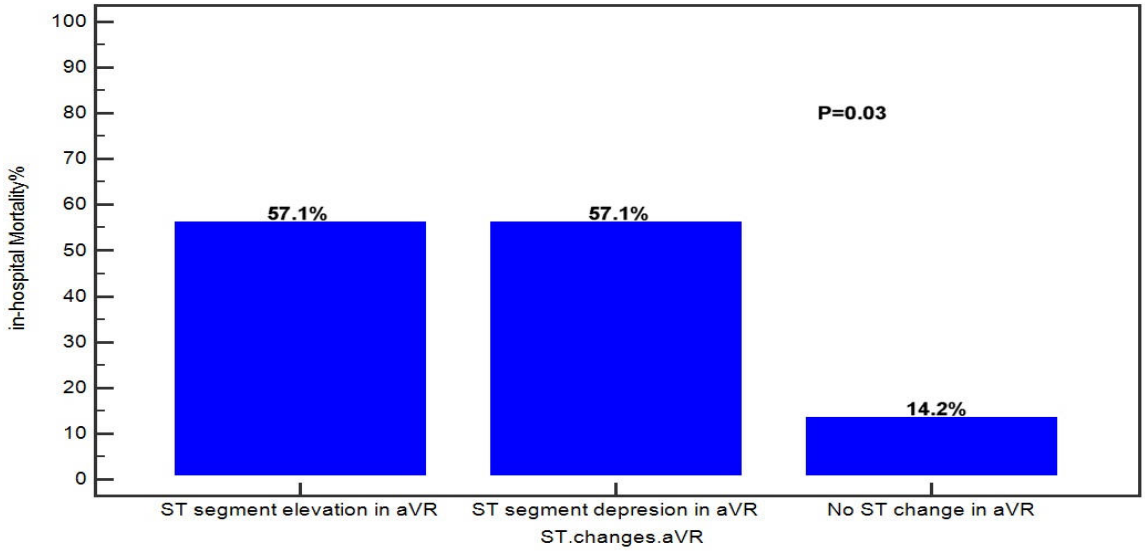
نسبة المرضى الذين بلغوا نقطة الانتهاء المركبة للدراسة (وفاة أو صدمة قلبيّة دون وفاة) كانت أكبر لدى مرضى تزحل الشدفة ST للأعلى 4(44.4%) مقارنةً مع المرضى ذوي تزحل الشدفة ST للأسفل 3(18.75%) أو الذين لم يكن لديهم تبدلات بالشدفة ST 2(4.2%) على المسرى aVR (P=0.014).

في المجموعة B, 14(50%) من المرضى كان لديهم تبدلات في الشدفة ST على المسرى aVR, شملت هذه التبدلات تزحل للأعلى لدى 7(25%) مريض و تزحل للأسفل لدى 7(25%) مريض, و لم يكن هناك تبدلات في الشدفة ST لدى 14(50%) مريض.



عدد الوفيات داخل المشفى لدى مرضى المجموعة B ذوي تزحل الشدفة ST للأعلى على المسرى aVR كان مساوياً لعدد وفيات المرضى ذوي تزحل الشدفة ST للأسفل, و فاق بشكل ملحوظ العدد الملاحظ لدى المرضى الذين لم يكن لديهم تبدلات بالشدفة ST على المسرى aVR (شكل رقم. 3).

شكل رقم 3. العلاقة بين تبدلات الشدفة ST على المسرىaVR و الوفيات داخل المشفى لدى المجموعة التي لم تلقَّ علاجاً لاستعادة التروية (المجموعةB)



نسبة المرضى الذين بلغوا نقطة الانتهاء المركبة للدراسة (وفاة أو صدمة قلبيّة دون وفاة) كانت أكبر لدى مرضى تزحل الشدفة ST للأعلى 5(71.4%) مقارنةً مع المرضى ذوي تزحل الشدفة ST للأسفل 4 (57.1%) أو الذين لم يكن لديهم تبدلات بالشدفة ST 2(14.2%) على المسرى aVR (P=0.047).

العوامل السريريّة و تبدلات الشدفة ST على المسرى aVR:

بيّن التحليل القهقري اللوجستي للدراسة الحاليّة أنّ المشعرات المستقلّة المنبئة بتزحل الشدفة ST للأعلى على المسرى aVR كانت الصدمة القلبيّة عند القبول, تدني قيم الكسر القذفي (جدول رقم 3).

بينما بيّن التحليل القهقري اللوجستي للدراسة الأصليّة أنّ المشعرات المستقلّة المنبئة بتزحل الشدفة ST للأعلى على المسرى aVR كانت الجنس(أنثى), الداء السكري, فرط التوتر الشرياني, تدني قيم الكسر القذفي, و الصدمة القلبيّة عند القبول.

جدول رقم 3. التحليل القهقري اللوجستي للمشعرات التنبؤيّة المستقلّة بتزحل الشدفة ST للأعلى على المسرى aVR

المتغيرات	فاصلة الموثوقية 95%	نسبة الأرجحية OR	P
الجنس	2.52-0.27	0.83	0.74
التدخين	2.77-0.32	0.95	0.93
السمنة	2.51-0.10	0.52	0.419
الداء السكري	7.42-0.75	2.36	0.14
فرط التوتر الشرياني	5.24-0.58	1.74	0.31
الصدمة القلبيّة	13.14-1.20	3.98	0.023
قصور القلب	5.74-0.66	1.94	0.22
كرياتينين فوسفوكيناز	1.01-0.09	0.30	0.053
EF%	0.48-0.03	0.12	0.0025
داء إكليلي عديد الأوعية	***	***	***

في حين بَيَّنَ التحليلالقهقري اللوجستي للدراسة الحاليّة أنّ المشعرات المستقلّة المنبئة بتزحل الشدفة ST للأسفل على المسرى aVR كانت قصور القلب, تدني قيم الكسر القذفي (جدول رقم 4).

في حين أنّ الدراسة الأصليّة لم تذكر نتائج التحليل القهقري اللوجستي لدى مرضى STEMI السفلي ذوي تزحل الشدفة ST للأسفل.

جدول رقم 4. التحليل القهقري اللوجستي للمشعرات التنبؤيّة المستقلّة بتزحل الشدفة ST للأسفل على المسرى aVR

المتغيرات	فاصلة الموثوقية 95%	نسبة الأرجحية OR	P
الجنس	1.70-0.21	0.59	0.33
التدخين	2.15-0.33	0.84	0.72
السمنة	3.59-0.36	1.14	0.81
الداء السكري	3.65-0.42	1.24	0.68
فرط التوتر الشرياني	3.40-0.52	1.33	0.54
الصدمة القلبيّة	8.88-0.96	2.93	0.057
قصور القلب	10.9-1.44	3.96	0.0073
كرياتينين فوسفوكيناز	1.61-0.24	0.62	0.33
EF%	0.64-0.086	0.23	0.0049
داء إكليلي عديد الأوعية	***	***	***

مناقشة النتائج و مقارنتها مع الدراسة الأصليّة و الدراسات العالميّة:

- **تزحل الشدفة ST للأسفل على المسرى aVR:**

في الدراسة الحاليّة وجدنا أن تزحل الشدفة ST للأسفل شوهد لدى (23%) من المرضى, مقارنةً مع الدراسة الأصليّة حيث بلغ (26.6%).

كما وجدنا في الدراسة الحاليّة أنّ تزحل الشدفة ST للأسفل على المسرى aVR ترافق مع قيم CPK أعلى مقارنةً مع المرضى الذين لم يكن لديهم تزحل للشدفة ST للأسفل على المسرى aVR (1527±934 مقابل 964±688 وحدة/ليتر, P=0.05).

هذه النتائج تتماشى مع نتائج الدراسة الأصليّة و التي بيّنت أيضاً أنّ تزحل الشدفة ST للأسفل على المسرى aVR ترافق مع قيم CPK أعلى مقارنةً مع المرضى الذين لم يكن لديهم تزحل للشدفة ST للأسفل على المسرى aVR (2,375 ± 2,012 مقابل 1,563 ± 1,422 وحدة/ليتر, P=0.004).

في دراستنا وجدنا أنّ مرضى تزحل الشدفة ST للأسفل على المسرى aVR كانت معدلات الوفيات لديهم أعلى (26% مقابل 4.9%), نقطة الانتهاء المركبة (30.4% مقابل 6.5%) و رجفان بطيني (26.08% مقابل 8.1%) مقارنةً مع المرضى الذين لم يكن لديهم تزحل للشدفة ST للأسفل على المسرى aVR (لجميع المقارنات P<0.016). و هذه النتائج كانت أشيع لدى المرضى ذوي العلاج المحافظ.

و في الدراسة الأصليّة, فإنّ مرضى تزحل الشدفة ST للأسفل على المسرى aVR كانت معدلات الوفيات لديهم أعلى (16.5% مقابل 1.0%), نقطة الانتهاء المركبة (27.0% مقابل 3.2%) و رجفان بطيني (12.1% مقابل 4.8%) مقارنةً مع المرضى الذين لم يكن لديهم تزحل للشدفة ST للأسفل على المسرى aVR (لجميع المقارنات P<0.001).و هذه النتائج كانت مستقلّة عن نوع العلاج المطبق.

المقارنة مع الدراسات العالميّة:
عدة دراسات تحرّت تبدلات الشدفة ST على المسرى aVR لدى مرضى STEMI السفلي[240-245].

فقد وجدت إحدى الدراسات [245] أنّ مرضى STEMI السفلي يُشاهد لديهم تزحل الشدفة ST للأسفل على المسرى aVR أكثر من مرضى STEMI الأمامي(20.6% مقابل 5.8%, P<0.05).

كما وجدت هذه الدراسة[245], أنّ مرضى STEMI السفلي (181 مريض) ذوي تزحل الشدفة ST للأسفل على المسرى aVR كانت قيم CPK لديهم أعلى مقارنةً مع المرضى الذين لم يكن لديهم تزحل للشدفة ST للأسفل على المسرى aVR, لكن التحليل الإحصائي أظهر أنّ هذه القيم لم تختلف بشكلٍ مهم

(2,196 ± 368 مقابل 1,566 ± 151, P=0.79). من المحتمل أن يكون الاختلاف في القيم أكثر أهميّة في حال كان عدد المرضى أكبر في هذه الدراسة.

و قد بيّنت دراسة أخرى[240] لدى مرضى STEMI السفلي المشَخّص خلال 6 ساعات منذ بدء الألم الصدري, أنّ تزحل الشدفة ST للأسفل على المسرى aVR ترافق مع سوء الإرواء الإكليلي في الجزء المصاب رَغم استعادة التروية (TIMI-3) بواسطة primary PCI.

دراسة جديدة[244] أيدت نتائج الدراسة السابقة, حيث بيّنت أنّ مقدار تزحل الشدفة ST للأسفل على المسرى aVR هو مُشعر قوي لسوء تروية العضلة القلبيّة التالي لـ primary PCI ناجحة و ذلك استناداً إلى تحليلات قهقريّة متعددة المتغيرات. فقد ذكرت تزحل الشدفة ST للأسفل على المسرى aVR يمكن أن يشير إلى سوء التروية النسيجيّة, و ما يرافق ذلك من سوء في الإنذار حتى لدى مرضى ذو جريان معادل لـ(TIMI-3) تال لـprimary PCI [244].

من المحتمل أن المرضى في الدراسة المذكورة[244] و في الدراسة الأصليّة التي اعتمدنا عليها إضافةً إلى دراستنا, ترافق لديهم تزحل الشدفة ST للأسفل على المسرى aVR مع مساحة أكبر من الاحتشاء (و ذلك يُفسر قيم CPK المرتفعة), وهذا سيؤدي حتماً إلى زيادة الاختلاطات المتوقعة.

و وجدت دراسة أخرى[246] أنّ تزحل الشدفة ST للأسفل على المسرى aVR لدى مرضى STEMI السفلي كان مشعراً تنبؤيّاً مستقلاً لسوء عودة التروية, حيث اعتبرت أنّ STEMI السفلي المترافق مع تزحل الشدفة STللأسفل يعكس احتشاءاً واسعاً شاملاً للجدار يتجاوز الجدر الجانبيّة السفليّة و القمة.

دراسة أخرى[247] نشرت أنّ تزحل الشدفة ST للأسفل على المسرى aVR لدى مرضى STEMI السفلي ترافق مع مساحة احتشاء أكبر(تمّ تقدير ذلك من خلال أرقام الـCPK), لدى مرضى STEMI السفلي الناجم عن انسداد الـ RCA ,و لم يُلاحَظ ذلك لدى مرضى STEMI السفلي الناجم عن انسداد الـ LCx.
لدى مجموعة الـ RCA لُوحِظ حدوث تزحل الشدفة ST للأسفل على المسرى aVR بنسبة أكبر عند وجود فرع جانبي-خلفي كبير للـ RCA مقارنةً مع المرضى الذين لم يُشاهد لديهم فرع جانبي- خلفي كبير للـRCA(67% مقابل 16%, P=0.0006). في هذه الدراسة كانت مجموعة مرضى الـ LCx صغيرة بشكل لافت مقارنةً مع مجموعة الـ RCA مما يشير إلى الحاجة إلى المزيد من الدراسات مع حجم عينة أكبر.

و بخلاف النتائج السابقة فقد اقترحت دراستان كبيرتان[248,249] أنّ القيمة الإنذاريّة لتزحل الشدفة ST على المسرى aVR لدى مرضى STEMI السفلي كانت فقط بالتزحل للأعلى.

لكن الدراسة الأولى(HERO-2 substudy) و التي قيّمت القيمة الإنذاريّة لتبدلات الشدفة STعلى المسرى Avr خلال 30 يوماً من حدوث الاحتشاء, لم توضح الآليات التي بُنيت عليها هذه الملاحظة, فلم تُقيّم هذه الدراسة التشريح الإكليلي بتصوير الأوعيّة الظليل.

لكن ذكرت هذه الدراسة أنّ زوال تزحل الشدفة ST للأسفل على المسرى aVR لدى مرضى STEMI السفلي بعد تطبيق حالات الخثرة ترافق مع معدلات وفيات أقل خلال 30 يوماً من حدوث الاحتشاء(5.3% مقابل 6.8%, P= 0.048) لدى المرضى الذين زال لديهم التزحل مقارنةً لدى المرضى الذين استمرّ لديهم التزحل, على التوالي. قد لا تكون النتائج ذات قيمة احصائيّة هامة, لكن قد يُبنى عليها لاجراء دراسات مستقبليّة.

لم نقيم النقطة السابقة في دراستنا.

في حين أنّ الدراسة الثانية(APEX-AMI substudy) قيّمت القيمة الإنذاريّة لتبدلات الشدفة STعلى المسرى aVR خلال 90 يوماً من حدوث الاحتشاء. فرَغمَ تقييمها التبدلات لدى المرضى الذين خضعوا للـ PCI إلّا أنّها أغفلت ذكر التشريح الإكليلي المفصل(من حيث ذكر مكان الانسداد و طول الشرايين الإكليليّة), كما أنّها قيمت جميع مرضى STEMI سويّةً (LMT, LAD, RCA, ,or graft occlusion LCX) رغم اختلاف النتائج المتوقعة من المجموعات و التي قد تؤثّر على نتائج العينة بكاملها.

تزحل الشدفة ST للأسفل على المسرى aVR لم يُوصَّف بشكل جيد. حيث تقترح المنشورات الحالية أنّ هذا التبدل يعكس إقفاراً شاملاً للجدار في منطقة القمة من القلب و/أو المنطقة السفليّة- الجانبيّة-الجانبيّة-[240,241] [245]. هذه المناطق تُروّى من الفروع الخلفيّة- الجانبيّة للـLCx أو من الـ RCA (عبر فروع خلفية جانبية كبيرة) (أو من LAD طويل عبر انسداد بعيد في مساره). و قد اعتُبر المسرى aVR في عدّة دراسات بمثابة مرآة للمسرى V_7 الذي قد يُسجل التبدلات التخطيطيّة في المنطقة السفليّة القميّة من القلب.

- **<u>تزحل الشدفة ST للأعلى على المسرى aVR:</u>**

الدراسات التي قيّمت تزحل الشدفة للأعلى ST على المسرى aVR في STEMI السفلي قليلة جدّاً. غالبيّة الدراسات قيّمت الأهميّة الإنذاريّة لتبدلات الشدفة ST على المسرى aVR لدى مرضى NSTEMI أو STEMI الأمامي[237,239,250-253].

لُوحظ في الدراسة الحاليّة معدلات أعلى للوفيات(43.75% مقابل 4.9%, P<0.0002), نقطة الانتهاء المركبة(56.25% مقابل 6.5%, P<0.0001), الرجفان البطيني(43.75% مقابل 8.1%, P<0.0019), حصار أذيني-بطيني درجة III(50% مقابل 18.0%, P<0.02) لدى مرضى تزحل الشدفة ST للأعلى مقارنةً مع المرضى الذين لم تُلاحظ لديهم مثل هذه التبدلات.

تتفق النتائج السابقة بغالبيتها مع ما وصلت إليه الدراسة الأصليّة, حيث كانت المعدلات التي وصلت إليها كمايلي: الوفيات(27% مقابل 1.0%, P<0.001), نقطة الانتهاء المركبة(1.9% مقابل 3.2%, P<0.001), الرجفان البطيني(12.8% مقابل 4.8%, P<0.045), حصار أذيني-بطيني درجة III

(21.3% مقابل 8.5%, P<0.001) لدى مرضى تزحل الشدفة ST للأعلى مقارنةً مع المرضى الذين لم تُلاحظ لديهم مثل هذه التبدلات.

على النقيض من الدراسة الأصليّة لم تلحظ الدراسة الحاليّة وجود ترابط بين ارتفاع التوتر الشرياني و تزحل الشدفة ST للأعلى على المسرى aVR(جدول رقم 3).و قد لُوحظ هذا الترابط أيضاً في دراسة أخرى[250].

كما لُوحظ في الدراسة الحاليّة و الأصليّة وجود ترابط بين تزحل الشدفة ST للأعلى على المسرى aVR و كل ممايلي: تدني الكسر القذفي, و الصدمة القلبيّة عند القبول(جدول رقم 3).

و لم يُلاحظ ما وصلت إليه الدراسة الأصليّة من وجود ترابط بين تزحل الشدفة ST للأعلى على المسرى aVR و الجنس(الإناث>الذكور) و الداء السكري.

بلغت معدلات الوفيات في دراستنا لدى المرضى ذوي تزحل الشدفة ST للأعلى على المسرى aVR حسب الجنس (16.6%) لدى الإناث و (60%) لدى الذكور.

و لم تتفق هذه النتائج في دراستنا مع ما وصلت إليه الدراسة الأصليّة من أنّ تزحل الشدفة ST للأعلى على المسرى aVR إنذاره لدى الإناث أسوأ منه لدى الذكور. و قد عزت الدراسة الأصليّة ذلك لأنّ حدوث الاحتشاء القلبي لدى الإناث غالباً ما يكون بعمر أكبر, و العمر يترافق مع ازدياد معدلات الوفيات لدى مرضى الاحتشاء. أيضاً عوامل الخطر (ارتفاع التوتر الشرياني, الداء السكري و السمنة) أكثر شيوعاً لدى النساء.

المقارنة مع الدراسات العالميّة:
دراسة صينيّة[254] من الدراسات القليلة التي قيّمت تزحل الشدفة للأعلى ST على المسرى aVR في STEMI السفلي خرجت بنتيجة أنّ:
ترافق تزحل الشدفة للأعلى ST على المسرى aVR المرضى مقارنةً بالمرضى دون تزحل الشدفة للأعلى ST على المسرى aVR مع معدلات وفيات بلغت(22% مقابل 1.5%, P=0.001) على التوالي.
و بالتحليل عديد المتغيرات لعوامل الخطر بينت الدراسة أنّ تزحل الشدفة للأعلى ST على المسرى aVR يزيد معدل الوفيات بـ(18.388) (P=0.001) لدى مرضى STEMI (بشكل عام و ليس السفلي فقط).

أيضاً دراسة مصريّة[255] قيّمت القيمة الإنذاريّة لتبدلات الشدفة ST على المسرى aVR في STEMI السفلي دون تفصيل هذه التبدلات, حيث خرجت بالنتائج التالية:
معدل الوفيات لدى المرضى ذوي التبدلات على المسرى aVR مقارنةً مع المرضى الذين لم تُلاحظ لديهم تبدلات كانت(13% مقابل 0.0%,P>0.05)على التوالي
معدل الصدمة القلبية كان(17% مقابل 4%,P>0.05)على التوالي

نقطة الانتهاء المركبة (وفاة أو صدمة قلبية دون وفاة)(22% مقابل 4%, P<0.05)على التوالي لا تبدو نتائج الدراسة ذات قيمة إحصائيّة ربما لأنّها اقتصرت على 50 مريض STEMI سفلي فقط.

لاحظت الدراسة الأصليّة ميلاً نحو زيادة الاختلاطات لدى مرضى تزحل ST للأعلى على المسرى aVR بغض النظر عن أسلوب استعادة التروية المُتبع. ففي الدراسة الأصليّة خضعت مجموعة للـ PCI, حيث وُجِدَ داء شرياني إكليلي ثلاثي الأوعية لدى 33% من مرضى تزحل الشدفة ST للأعلى على المسرى aVR. لذا فإنّ سوء الإنذار لدى مرضى تزحل الشدفة ST للأعلى على المسرى aVR قد يكون ناجماً و لو جزئيّاً عن معدلات الانتشار المرتفعة نسبيّاً للداء الشرياني الإكليلي ثلاثي الأوعية. و هو ما لم نتمكن من تقييمه رغم ملاحظته في دراستنا الحاليّة.

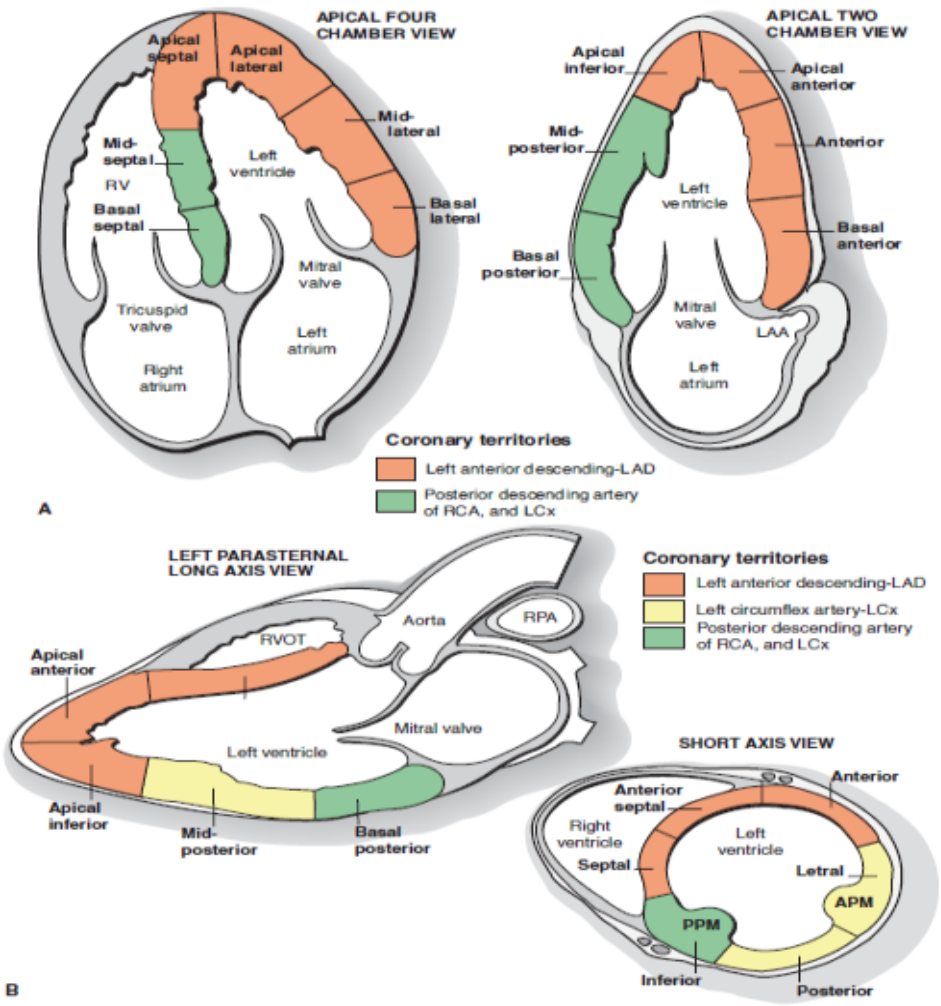
بالمقابل ذكرت دراسة(HERO-2 substudy)[248] أنّ زوال تزحل الشدفة ST للأعلى على المسرى aVR لدى مرضى STEMI السفلي بعد تطبيق حالّات الخثرة ترافق مع معدلات وفيات أقل خلال 30 يوماً من حدوث الاحتشاء(11.1% مقابل 21.5%, P= 0.0067) لدى المرضى الذين زال لديهم التزحل مقارنةً لدى المرضى الذين استمر لديهم التزحل, على التوالي.

لم نقيم النقطة السابقة في دراستنا.

نفس الدراسة السابقة و التي لم تجد قيمة إنذاريّة لتزحل الشدفة ST للأسفل على المسرى aVR, وجدت أنّ تزحل الشدفة ST للأعلى على المسرى aVR ترافق مع ازدياد معدلات الوفيات خلال 30 يوماً من حدوث الاحتشاء(13.2%مع aVR STE=1mm , و 22.5% معaVR STE ≥1mm), حيث كان الإنذار أسوأ لدى المرضى الذين كان لديهم مقدار تزحل ST للأعلى على المسرىaVR أكبر و لم نقيم هذه النقطة في دراستنا حيث اعتبرنا تزحلاً بمقدار (1≥mm) كافياً للاشتمال في الدراسة.

و تقترح المنشورات الحالية أنّ تزحل الشدفة ST للأعلى على المسرى aVRيعكس إقفاراً شاملاً للجدار في منطقة مخرج البطين الأيمن ناجم عن انسداد قريب للـ RCA أو احتشاء شامل للجدار في الجزء القاعدي الخلفي من الحجاب بين البطينات ناجم عن انسداد الـ PDA أو (احتشاء شامل للجدار في الجزء القاعدي الأمامي من الحجاب بين البطينات ناجم عن انسداد الـ LAD في جزئه الداني, أو احتشاء تحت شغافي معمم ناجم عن داء إكليلي ثلاثي الأوعية أو تضيق LMT, أو تبدل مرآة يعكس إقفاراً علي مساري الأطراف أو المساري الصدريّة الجانبيّة)[240,241-245].

كما أشارت العديد من المنشورات الحاليّة إلى أنّ تزحل الشدفة ST للأعلى على المسرى aVR يترافق مع داء شرياني إكليلي ثلاثي الأوعية أو تضيق الجذع الرئيسي الأيسر و كلا الحالتين تُعَرضان المرضى لاحتماليّة تطور الصدمة القلبيّة عند حدوث الاحتشاء.



الأهميّة السريريّة لتبدلات الشدفة ST على المسرى aVR:

وجدت كل من الدراسة الحاليّة و الأصليّة أنّ تقييم الشدفة ST على المسرى aVR لدى مرضى STEMI السفلي يؤمن معلومات قد تُساعد في تصنيف الخطورة لدى المرضى و تحديد الإنذار.

و قد بينت هذه الدراسة أنّ المرضى ذوي التبدلات على الشدفة ST(سواء كان تزحل للأعلى أو للأسفل) لديهم إنذار أسوأ, و توافقت هذه النتائج مع الدراسة الأصليّة.

و بناءاً على نتائج البيانات المتوفرة للدراستين الحاليّة و الأصليّة يمكن تصنيف مرضى STEMIالسفلي الحاد إلى عالي الخطورة عند المرضى الذين يُلاحظ لديهم حدوث تبدلات الشدفة ST على المسرى aVR(ارتفاع أو انخفاض).

يُقتَرَح خضوع هؤلاء المرضى للعلاج بـ(primary PCI) حسب الدراسة الأصليّة.

ونقترح نحن حسب نتائج دراستنا الحاليّة تطبيق حالّات الخثرة لجميع مرضى STEMI السفلي الحاد المترافق مع تبدلات في الشدفة ST على المسرىaVR ما لم يكن هناك مضاد استطباب.
فرَغمَ أنّ معظم التجارب السريريّة الكبيرة بيّنت أنّ علاج STEMI السفلي بحالّات الخثرة لم يؤثر على معدلات الوفيات[272,256-258]. حيث يترافق استخدام حالّات الخثرة لعلاج STEMI السفلي مع معدلات وفيات تتراوح بين 2-9%[256-258]. إلّا أنّه في تحليل مخططات القلب الكهربائيّة, في جميع االدراسات السابقة تمّ تقييم جميع المساري باستثناء المسرى aVR لتشخيص الاحتشاء القلبي و تحديد مكانه[259].

مع ملاحظتنا في دراستنا الحاليّة و الدراسة الأصليّة أنّه حتى مع نجاح العلاج الغازي, يبقى هؤلاء المرضى معرضين لخطورة عالية للوفاة ناجمة عن الاحتشاء الحاد.

محدّدات الدراسة:

تمّت هذه الدراسة في مركز وحيد, عينة دراسة صغيرة, مع محدوديّة في الخيارات العلاجيّة.

لُوحِظَ في دراستنا الانحراف في معدلات القبول (Referral Bias) المتوقع لدى الإناث. فكانت معدلات الوفيات العالية لدى الإناث مترافقة مع طول المدة المنقضية للتماس الطبي الأول و الأعراض غير الوصفيّة و الميل نحو التدبير المحافظ.

أيضاً من المحددات الرئيسيّة لدراستنا هو التصميم المتبع للدراسة. فرغم محاولتنا القيام بالضبط الإحصائي الدقيق, إلّا أنّ الانحراف قد يحدث بسبب عدم القدرة على إجراء تصميم عشوائي للدراسة و الناجم عن صعوبة الحصول على عينات الدراسة لقلتها. و ذلك لم يسمح بالحصول على إجابات دقيقة فيما يخص الاختلافات بين الجنسين على سبيل المثال.

رغم تلقي معظم المرضى للعلاج بحالّات الخثرة أو مضادات الخثار حسب الاستطباب و مع تقدير الخطورة و الفائدة المتوقعة, بقي غياب primary PCI عاملاً مهماً فرض نفسه في ازدياد معدلات الوفيات إضافةً إلى عدم معرفة التشريح الإكليلي في حال وجود تبدلات على aVR أو في حال غيابها.

لذا لم نتمكن من تقييم ما خلصت إليه الدراسة الأصليّة, التي وجدت أنّ معدلات الوفيات كانت متشابهة لدى مجموعتي المرضى الذين تلقوا علاج استعادة الترويّة(primary PCI أو حالّات الخثرة). و قد يكون ذلك ناجماً عن:

- **معدل الاختلاطات العالي أثناء الإقامة داخل المشفى لدى المرضى المجرى لهم primary PCI (مرضى الصدمة القلبيّة تشكل PPCI الخيار العلاجي الوحيد).**

- **الزمن منذ بدء الألم الصدري حتى تطبيق حالات الخثرة كان فقط 3.5 ساعة, و هذا ما قد يكون السبب في تحسين إنذار هذه المجموعة.**
- **و/أو حجم العينة صغير جداً لتحرّي فروق هامّة.**
- **أيضاً الدراسة شملت فقط مرضى الاحتشاء السفلي الحاد. و بحسب نتائج الدراسات الكبرى, ليس هنالك أفضليّة لحالات الخثرة على الغفل, وليس هنالك أفضليّة لـprimary PCI على حالات الخثرة خلال الإقامة داخل المشفى أو على المدى الطويل[260,261].**

<u>الاستنتاجات:</u>

الدلائل المتراكمة تشير إلى أنّ تبدلات الشدفة ST على المسرى aVR شائعة لدى حوالي 40% من مرضى STEMI السفلي الحاد.

هذه التبدلات تؤمن معلومات تفيد في تقييم الخطورة و تحديد الإنذار لدى مرضى STEMI السفلي الحاد.

كما تترافق هذه التبدلات مع سوء الإنذار خلال الإقامة داخل المشفى مما يستدعي المراقبة الدقيقة.

لا ينبغي إهمال هذه التبدلات من قبل الطبيب عند التشخيص, و يجب اختيار الأسلوب العلاجي في ضوئها.

هناك حاجة ماسة لإجراء الدراسة بحجم عينة أكبر و في مراكز مجهزة بـprimary PCI لتحديد الخيار العلاجي الأمثل لاستعادة التروية.

Reference: (مراجع الدراسة النظريّة)

1. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al: International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006; 95:180.
2. He J, Gu D, Wu X, et al: Major causes of death among men and women in China. *N Engl J Med* 2005; 353:1124.
3. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2008; 117:e25.
4. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2010; 121:948.
5. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. Lancet 1999; 353:89.
6.Towfighi A, Zheng L, Ovbiagele B. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence. Arch Intern Med 2009; 169:1762.
7. Deedwania PC, Carbajal EV. Silent myocardial ischemia. A clinical perspective. Arch Intern Med 1991; 151:2373.
8. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. Circulation 2001; 104:2855.
9. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. Lancet 2006; 367:1747.
10. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. Circulation 2001; 104:2746.
11. Critchley J, Liu J, Zhao D, et al. Explaining the increase in coronary heart disease mortality in Beijing between 1984 and 1999. Circulation 2004; 110:1236.
12. Beaglehole R, Reddy S, Leeder SR. Poverty and human development: the global implications of cardiovascular disease. Circulation 2007; 116:1871.
13. 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.
14. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, et al. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study. Circulation 2007; 115:1544.
15. Reddy KS. Cardiovascular disease in non-Western countries. N Engl J Med 2004; 350:2438.
16. Okrainec K, Banerjee DK, Eisenberg MJ. Coronary artery disease in the developing world. Am Heart J 2004; 148:7.

17. Leopold JA, Faxon DP. Diagnostic Cardiac Catheterization and Coronary Angiography .In Harrison's Cardiovascular Medicine: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 2nd edition, Loscalzo J (Eds), McGraw-Hill Education, LLC, 2013.
18. Birnbaum Y, Wagner GS, Barbash GI, et al. Correlation of angiographic findings and right (V1 to V3) versus left (V4 to V6) precordial ST-segment depression in inferior wall acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1999; 83:143–148
19. Correale E, Battista R, Martone A, et al. Electrocardiographic patterns in acute inferior myocardial infarction with and
without right ventricle involvement: classification, diagnostic and prognostic value, masking effect. Clin Cardiol 1999;
22:37–44
20. Canty J M Jr. Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia. In: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 9th edition, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P (Eds), W.B. Saunders Company, Philadelphia 2011.
21. Hoffman JIE: Transmural myocardial perfusion. *Prog Cardiovasc Dis* 1987; 29:429.
22. Canty Jr JM, Brooks A: Phasic volumetric coronary venous outflow patterns in conscious dogs. *Am J Physiol* 1990; 258:H1457.
23. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Nature 2011; 473:317.
24. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation 1995; 92:1355.
25. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. Circulation 2001; 103:2705.
26. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, et al. Association of Coronary Heart Disease Risk Factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. Circulation 2000; 102:374.
27. Kitta Y, Obata JE, Nakamura T, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2009; 53:323.
28. Anderson TJ, Meredith IT, Charbonneau F, et al. Endothelium-dependent coronary vasomotion relates to the susceptibility of LDL to oxidation in humans. Circulation 1996; 93:1647.
29. Harrison DG, Armstrong ML, Freiman PC, Heistad DD. Restoration of endothelium-dependent relaxation by dietary treatment of atherosclerosis. J Clin Invest 1987; 80:1808.

30. John S, Schlaich M, Langenfeld M, et al. Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. Circulation 1998; 98:211.

31. Steinberg D, Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010; 30:2311.

32. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The Expert Panel. Arch Intern Med 1988; 148:36.

33. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. Am J Med 1977; 62:707.

34. Romm PA, Green CE, Reagan K, Rackley CE. Relation of serum lipoprotein cholesterol levels to presence and severity of angiographic coronary artery disease. Am J Cardiol 1991; 67:479.

35. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. Circulation 1992; 85:37.

36. Criqui MH, Heiss G, Cohn R, et al. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. N Engl J Med 1993; 328:1220.

37. Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Münster study. Am J Cardiol 1992; 70:733.

38. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). JAMA 1993; 269:3015.

39. Ehara S, Ueda M, Naruko T, et al. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. Circulation 2001; 103:1955.

40. Tsimikas S, Bergmark C, Beyer RW, et al. Temporal increases in plasma markers of oxidized low-density lipoprotein strongly reflect the presence of acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2003; 41:360.

41. Podrez EA, Febbraio M, Sheibani N, et al. Macrophage scavenger receptor CD36 is the major receptor for LDL modified by monocyte-generated reactive nitrogen species. J Clin Invest 2000; 105:1095.

42. Febbraio M, Hajjar DP, Silverstein RL. CD36: a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism. J Clin Invest 2001; 108:785.

43. Vink H, Constantinescu AA, Spaan JA. Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer : implications for platelet-endothelial cell adhesion. Circulation 2000; 101:1500.

44. Iuliano L, Mauriello A, Sbarigia E, et al. Radiolabeled native low-density lipoprotein injected into patients with carotid stenosis accumulates in macrophages of atherosclerotic plaque : effect of vitamin E supplementation. Circulation 2000; 101:1249.
45. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002; 106:3143.
46. Paoletti R, Gotto AM Jr, Hajjar DP. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. Circulation 2004; 109:III20.
47. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med 2005; 352:1685.
48. Libby P, Ridker PM, Hansson GK, Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. J Am Coll Cardiol 2009; 54:2129.
49. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. Nat Med 2011; 17:1410.
50. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. Circulation 1995; 91:2488.
51. Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. Circulation 2003; 108:1917.
52. Rectenwald JE, Moldawer LL, Huber TS, et al. Direct evidence for cytokine involvement in neointimal hyperplasia. Circulation 2000; 102:1697.
53. Brizzi MF, Formato L, Dentelli P, et al. Interleukin-3 stimulates migration and proliferation of vascular smooth muscle cells: a potential role in atherogenesis. Circulation 2001; 103:549.
54. Simonini A, Moscucci M, Muller DW, et al. IL-8 is an angiogenic factor in human coronary atherectomy tissue. Circulation 2000; 101:1519.
55. Li H, Freeman MW, Libby P. Regulation of smooth muscle cell scavenger receptor expression in vivo by atherogenic diets and in vitro by cytokines. J Clin Invest 1995; 95:122.
56. Tintut Y, Patel J, Parhami F, Demer LL. Tumor necrosis factor-alpha promotes in vitro calcification of vascular cells via the cAMP pathway. Circulation 2000; 102:2636.
57. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. J Am Coll Cardiol 2004; 43:1731.
58. Mayhan WG, Sharpe GM. Effect of cigarette smoke extract on arteriolar dilatation in vivo. J Appl Physiol 1996; 81:1996.
59. Mayhan WG, Patel KP. Effect of nicotine on endothelium-dependent arteriolar dilatation in vivo. Am J Physiol 1997; 272:H2337.

60. Ota Y, Kugiyama K, Sugiyama S, et al. Impairment of endothelium-dependent relaxation of rabbit aortas by cigarette smoke extract--role of free radicals and attenuation by captopril. Atherosclerosis 1997; 131:195.
61. Ichiki K, Ikeda H, Haramaki N, et al. Long-term smoking impairs platelet-derived nitric oxide release. Circulation 1996; 94:3109.
62. Sawada M, Kishi Y, Numano F, Isobe M. Smokers lack morning increase in platelet sensitivity to nitric oxide. J Cardiovasc Pharmacol 2002; 40:571.
63. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. Am Heart J 1987; 113:1006.
64. Smith FB, Lee AJ, Fowkes FG, et al. Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17:3321.
65. Barua RS, Ambrose JA, Saha DC, Eales-Reynolds LJ. Smoking is associated with altered endothelial-derived fibrinolytic and antithrombotic factors: an in vitro demonstration. Circulation 2002; 106:905.
66. Heitzer T, Ylä-Herttuala S, Luoma J, et al. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL. Circulation 1996; 93:1346.
67. Nishio E, Watanabe Y. Cigarette smoke extract inhibits plasma paraoxonase activity by modification of the enzyme's free thiols. Biochem Biophys Res Commun 1997; 236:289.
68. Pyöräla K. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. Diabetes Care 1979; 2:131.
69. Welborn TA, Wearne K. Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. Diabetes Care 1979; 2:154.
70. Ducimetiere P, Eschwege E, Papoz L, et al. Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population. Diabetologia 1980; 19:205.
71. Pyörälä K, Savolainen E, Kaukola S, Haapakoski J. Plasma insulin as coronary heart disease risk factor: relationship to other risk factors and predictive value during 9 1/2-year follow-up of the Helsinki Policemen Study population. Acta Med Scand Suppl 1985; 701:38.
72. Eschwege E, Richard JL, Thibult N, et al. Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels. The Paris Prospective Study, ten years later. Horm Metab Res Suppl 1985; 15:41.
73. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, et al. Hyperinsulinemia in a population at high risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1986; 315:220.
74. Rönnemaa T, Laakso M, Pyörälä K, et al. High fasting plasma insulin is an indicator of coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetic patients and nondiabetic subjects. Arterioscler Thromb 1991; 11:80.

75. Park YM, R Kashyap S, A Major J, Silverstein RL. Insulin promotes macrophage foam cell formation: potential implications in diabetes-related atherosclerosis. Lab Invest 2012; 92:1171.
76. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. Endocr Rev 2003; 24:278.
77. Miller YI, Viriyakosol S, Worrall DS, et al. Toll-like receptor 4-dependent and -independent cytokine secretion induced by minimally oxidized low-density lipoprotein in macrophages. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25:1213.
78. Tsao PS, Buitrago R, Chan JR, Cooke JP. Fluid flow inhibits endothelial adhesiveness. Nitric oxide and transcriptional regulation of VCAM-1. Circulation 1996; 94:1682.
79. Hagiwara H, Mitsumata M, Yamane T, et al. Laminar shear stress-induced GRO mRNA and protein expression in endothelial cells. Circulation 1998; 98:2584.
80. Barger AC, Beeuwkes R 3rd, Lainey LL, Silverman KJ. Hypothesis: vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries. A possible role in the pathophysiology of atherosclerosis. N Engl J Med 1984; 310:175.
81. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. N Engl J Med 2003; 349:2316.
82. Virmani R, Narula J, Farb A. When neoangiogenesis ricochets. Am Heart J 1998; 136:937.
83. Tabas I. Consequences of cellular cholesterol accumulation: basic concepts and physiological implications. J Clin Invest 2002; 110:905.
84. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation 1995; 92:657.
85. Capron L. Chlamydia in coronary plaques--hidden culprit or harmless hobo? Nat Med 1996; 2:856.
86. Muhlestein JB, Hammond EH, Carlquist JF, et al. Increased incidence of Chlamydia species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerotic versus other forms of cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 1996; 27:1555.
87. Adler SP, Hur JK, Wang JB, Vetrovec GW. Prior infection with cytomegalovirus is not a major risk factor for angiographically demonstrated coronary artery atherosclerosis. J Infect Dis 1998; 177:209.
88. Blum A, Giladi M, Weinberg M, et al. High anti-cytomegalovirus (CMV) IgG antibody titer is associated with coronary artery disease and may predict post-coronary balloon angioplasty restenosis. Am J Cardiol 1998; 81:866.
89 . Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ, Wang F. Prospective study of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and the risk of future myocardial infarction and stroke. Circulation 1998; 98:2796.
90. Sorlie PD, Nieto FJ, Adam E, et al. A prospective study of cytomegalovirus, herpes simplex virus 1, and coronary heart disease: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. Arch Intern Med 2000; 160:2027.

91. Zhu J, Nieto FJ, Horne BD, et al. Prospective study of pathogen burden and risk of myocardial infarction or death. Circulation 2001; 103:45.
92. Rupprecht HJ, Blankenberg S, Bickel C, et al. Impact of viral and bacterial infectious burden on long-term prognosis in patients with coronary artery disease. Circulation 2001; 104:25.
93. Adam E, Melnick JL, Probtsfield JL, et al. High levels of cytomegalovirus antibody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis. Lancet 1987; 2:291.
94. Nieto FJ, Adam E, Sorlie P, et al. Cohort study of cytomegalovirus infection as a risk factor for carotid intimal-medial thickening, a measure of subclinical atherosclerosis. Circulation 1996; 94:922.
95. Melnick JL, Hu C, Burek J, et al. Cytomegalovirus DNA in arterial walls of patients with atherosclerosis. J Med Virol 1994; 42:170.
96. Zhou YF, Guetta E, Yu ZX, et al. Human cytomegalovirus increases modified low density lipoprotein uptake and scavenger receptor mRNA expression in vascular smooth muscle cells. J Clin Invest 1996; 98:2129.
97. Zhou YF, Shou M, Guetta E, et al. Cytomegalovirus infection of rats increases the neointimal response to vascular injury without consistent evidence of direct infection of the vascular wall. Circulation 1999; 100:1569.
98. Epstein SE, Zhou YF, Zhu J. Infection and atherosclerosis: emerging mechanistic paradigms. Circulation 1999; 100:e20.
99. Patel P, Mendall MA, Carrington D, et al. Association of Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. BMJ 1995; 311:711.
100. Gunn M, Stephens JC, Thompson JR, et al. Significant association of cagA positive Helicobacter pylori strains with risk of premature myocardial infarction. Heart 2000; 84:267.
101. Danesh J, Peto R. Risk factors for coronary heart disease and infection with Helicobacter pylori: meta-analysis of 18 studies. BMJ 1998; 316:1130.
102. Schoenhagen P, Ziada KM, Vince DG, et al. Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2001; 38:297.
103. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. Circulation 2001; 103:934.
104. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, et al. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes : an intravascular ultrasound study. Circulation 2000; 101:598.
105. Michaels D. A. Coronary Heart Disease: Risk Factors. In: Cecil Essentials of MEDICINE 8th EDITION, Andreoli TE, Benjamin IJ, Griggs IC, Wing EJ (Eds), Elsevier Inc. 2010.

106. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV: Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: A population-based retrospective cohort study. Lancet 2006; 368:29.
107. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses—United States. JAMA 2009; 301:593.
108. Kenfield SA, Stampfer MJ, Rosner BA, Colditz GA: Smoking and smoking cessation in relation to mortality in women. JAMA 2008; 299:2037.
109. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al: Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358:1887.
110. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al: Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. Circulation 2007; 115:450.
111. Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, et al: Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. N Engl J Med 2005; 353:46.
112. Mora S, Szklo M, Otvos JD, et al: LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Atherosclerosis 2007; 192:211.
113. Hajjar I, Kotchen TA: Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States. JAMA 2003; 90:199.
114. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al: Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. Lancet 2005; 365:217.
115. Lawes CMM, VanderHoorn S, Rodgers A: Global burden of blood-pressure related disease. Lancet 2008; 371:1513.
116. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D: Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. Ann Intern Med 2003; 38:10.
117. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al: Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: The CAMELOT study: A randomized controlled trial. JAMA 2004; 292:2217.
118. Lynch AI, Boerwinkle E, Davis BR, et al: Pharmacogenetic association of the NPPA T2238C genetic variant with cardiovascular disease outcomes in patients with hypertension. JAMA 2008; 299:296.
119. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al: Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359:1565.
120. Critchley JA, Capewell S: Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: A systematic review. JAMA 2003; 290:86.2003

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

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

123. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al: Obesity and cardiovascular disease: Pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: An update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Circulation 2006; 113:898.

124. Mora S, Lee IM, Buring JE, Ridker PM: Association of physical activity and body mass index with novel and traditional cardiovascular biomarkers in women. JAMA 2006; 295:1412.

125. Grundy SM, Brewer Jr HB, Cleeman JI, et al: Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. Circulation 2004; 109:433.

126. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al: C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. JAMA 2001; 286:327.

127. Hu FB, Meigs JB, Li TY, et al: Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. Diabetes 2004; 53:693.

128. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N: C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: An 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women. Circulation 2003; 107:391.

129. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ: The metabolic syndrome. Lancet 2005; 365:1415.

130. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, et al: Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. N Engl J Med 2002; 347:716.

131. Andersen LB, Harro M, Sardinha LB, et al: Physical activity and clustered cardiovascular risk in children: A cross-sectional study (The European Youth Heart Study). Lancet 2006; 368:299.

132. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al: Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. Lancet 2004; 364:953.

133. Whooley MA: Depression and cardiovascular disease: Healing the broken-hearted. JAMA 2006; 295:2874.

134. Libby P, Ridker PM, Hansson GK: Inflammation in atherosclerosis: From pathophysiology to practice. J Am Coll Cardiol 2009; 54:2129.

135. Ridker PM: C-reactive protein: Eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease. Clin Chem 2009; 55:209.

136. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Engl J Med 2002; 347:1557.
137. Ridker PM: C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: Moving an inflammatory hypothesis toward consensus. J Am Coll Cardiol 2007; 49:2129.
138. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al: C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: An individual participant meta-analysis. Lancet 2010; 375:132.

139. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al: C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. N Engl J Med 2004; 350:1387.
140. Michaels D. A. Coronary Heart Disease: Acute Coronary Syndromes. In: Cecil Essentials of MEDICINE, 8th EDITION, Andreoli TE, Benjamin IJ, Griggs IC, Wing EJ (Eds), Elsevier Inc. 2010.
141. Anderson J, Adams C, Antman E, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, American College or Physicians, Society for Academic Emergency Medicine, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2007; 50:e1 www.acc.org/qualityandscience/clinical/statements.htm (Accessed on September 18, 2007).
142. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). Circulation 2004; 110:588.
143. Lee TH, Cook EF, Weisberg M, et al: Acute chest pain in the emergency room: identification and examination of low-risk patients. *Arch Intern Med* 145: 65, 1985.[PMID: 3970650]
144. Castrina FP. Unexplained noncardiac chest pain. Ann Intern Med 1997; 126:663; author reply 663.
145. Ros E, Armengol X, Grande L, et al. Chest pain at rest in patients with coronary artery disease. Myocardial ischemia, esophageal dysfunction, or panic disorder? Dig Dis Sci 1997; 42:1344.
146. Grailey K, Glasziou PP. Diagnostic accuracy of nitroglycerine as a 'test of treatment' for cardiac chest pain: a systematic review. Emerg Med J 2012; 29:173.

147. Panju AA, Hemmelgarn BR, Guyatt GH, Simel DL. The rational clinical examination. Is this patient having a myocardial infarction? JAMA 1998; 280:1256.
148. Swap CJ, Nagurney JT. Value and limitations of chest pain history in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndromes. JAMA 2005; 294:2623.
149. Goodacre S, Locker T, Morris F, Campbell S. How useful are clinical features in the diagnosis of acute, undifferentiated chest pain? Acad Emerg Med 2002; 9:203.
150. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, et al. Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. JAMA 2000; 283:3223.
151. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. N Engl J Med 2000; 342:1163.
152. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, et al. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. Chest 2004; 126:461.
153. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. Circulation 2000; 101:2557.
154. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation MI: A report of the ACC/AHA task force of practice guidelines. *Circulation* 116: e148, 2007.
155. Masoudi FA, Magid DJ, Vinson DR, et al: Implication of the failure to identify high-risk ECG findings for the quality of care of patients with AMI: results of the emergency department quality in myocardial infarction (EDQMI) study. *Circulation* 114: 1565, 2006.[PMID: 17015790]
156. Pelliccia F, Cartoni D, Verde M, et al: critical pathways in the emergency department improve treatment modalities for patients with ST-elevation myocardial infarction in a European hospital. *Clin Cardiol* 27: 698, 2004.[PMID: 15628113]
157. Speake D, Terry P: Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the]Manchester Royal Infirmary. First ECG in chest pain. *Emerg Med* 18: 61, 2001.[PMID: 11310469
158. Singer AJ, Brogen GX, Valentine SM, et al: Effect of duration from symptom onset on the negative predictive value of a normal ECG for exclusion of acute myocardial infarction *Ann Emerg Med* 29: 575, 1997.[PMID: 9140239]
159. Drew BJ, Califf RM, Funk M, et al: Practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital settings: an AHA scientific statement from the councils of cardiovascular nursing, clinical cardiology and cardiovascular disease in the young. *Circulation* 110: 2721, 2004.[PMID: 15505110]
160. Thygesen K, Alpert JS, White HD: Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:2173.
161. Morrow DA: Clinical application of sensitive troponin assays. *N Engl J Med* 2009; 361:913.
162. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al: Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009; 361:858.

163. Keller T, Zeller T, Peetz D, et al: Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 61:868.
164. Peacock 4th WF, De Marco T, Fonarow GC, et al: Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358:2117.
165. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G: Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: A meta-analysis. *Circulation* 2007; 116:427.
166. Favory R, Neviere R: Significance and interpretation of elevated troponin in septic patients. *Crit Care* 2006; 10:224.
167. Thygesen K, Alpert JS, White HD, on behalf of the Joint SC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction: Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 116: 2634, 2007.[PMID: 17951284]
168. Thygesen K, Alpert JS, White HD on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 116: 2634, 2007.[PMID: 17951284]
169. Khan NA, Hemmelgarn BR, Tonelli M, et al: Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end-stage renal disease: A meta-analysis. *Circulation* 2005; 112:3088.
170. Wu AH, Jaffe AS, Apple FS, et al: National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines: Use of cardiac troponin and B-type natriuretic peptide or N-terminal proB-type natriuretic peptide for etiologies other than acute coronary syndromes and heart failure. *Clin Chem* 2007; 53:2086.
171. Green GB, Li DJ, Bessman ES, et al: The prognostic significance of troponin I and troponin T. *Acad Emerg Med* 5:758, 1998.[PMID: 9715236]
172. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP: Myocardial infarction redefined—a consensus document of the joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 36: 959, 2000.[PMID: 10987628]
173. Green G. Chest Pain: Cardiac or Not. In: Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 7th edition, Stapczynski J, Ma O, Cline D, Cydulka R, Meckler G (Eds), The McGraw-Hill Companies, Inc 2011.
174. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000; 36:959.
175. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2007; 28:2525.
176. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, Giugliano RP, McCabe CH, Braunwald E: TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient,

bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of Circulation. 2000 Oct 24;102(17):2031-7..infarcting myocardium early II trial substudy
177. Goldberger A. Electrocardiogram in the diagnosis of myocardial ischemia and infarction. uptodate 21.2
178. Pollack CV Jr, Sites FD, Shofer FS, Sease KL, Hollander JE: Application of the TIMI risk score for unstable angina and non-ST elevation acute coronary syndrome to an unselected Acad Emerg Med. 2006 Jan;13(1):13-8. Epub .emergency department chest pain population 2005 Dec 19.
179. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA 2000; 284:835.
180. Reeder S G,Kennedy L H: Criteria for the diagnosis of acute myocardial infarction. Uptodate 21.2
181. Anderson J, Adams C, Antman E, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, American College or Physicians, Society for Academic Emergency Medicine, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2007; 50:e1
www.acc.org/qualityandscience/clinical/statements.htm (Accessed on September 18, 2007).
182. Cabello JB, Burls A, Emparanza JI, et al. Oxygen therapy for acute myocardial infarction. Cochrane Database Syst Rev 2010; :CD007160.
183. Moradkhan R, Sinoway LI. Revisiting the role of oxygen therapy in cardiac patients. J Am Coll Cardiol 2010; 56:1013.
184. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. Eur Heart J 2004; 25:1341.
185. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. Circulation 2007; 115:2761.
186. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/ Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011; 123:2022.
187. CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2010; 363:930.

188. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, et al. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133:670S.
189. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet 2001; 358:527.
190. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. Lancet 2010; 376:1233.
191. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2002; 288:2411.
192. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001; 345:494.
193. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005; 366:1607.
194. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007; 357:2001.
195. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2009; 373:723.
196. ten Berg JM, van 't Hof AW, Dill T, et al. Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome. J Am Coll Cardiol 2010; 55:2446.
197. Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, et al. Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. Circulation 2009; 119:1933.
198. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al: Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: A meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002; 359:189.
199. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013; 127:529.
200. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013; 127:e362.

201. Antman E, Loscalzo J. ST-segment elevation myocardial infarction.In Harrison's Cardiovascular Medicine: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 2nd edition, Loscalzo J (Eds), McGraw-Hill Education, LLC, 2013.
202. Holmes DR Jr, Gersh BJ, Ellis SG. Rescue percutaneous coronary intervention after failed fibrinolytic therapy: have expectations been met? Am Heart J 2006; 151:779.
203. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators, Van De Werf F, Adgey J, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Lancet 1999; 354:716.
204. Anderson JL, Karagounis LA, Califf RM. Metaanalysis of five reported studies on the relation of early coronary patency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1996; 78:1.
205. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, et al. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy. The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. JAMA 1993; 270:1211.
206. Gibson CM, Murphy SA, Kirtane AJ, et al. Association of duration of symptoms at presentation with angiographic and clinical outcomes after fibrinolytic therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2004; 44:980.
207. Milavetz JJ, Giebel DW, Christian TF, et al. Time to therapy and salvage in myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1998; 31:1246.
208. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. Lancet 1996; 348:771.
209. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. N Engl J Med 1993; 329:673.
210. Steinberg JS, Hochman JS, Morgan CD, et al. Effects of thrombolytic therapy administered 6 to 24 hours after myocardial infarction on the signal-averaged ECG. Results of a multicenter randomized trial. LATE Ancillary Study Investigators. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy. Circulation 1994; 90:746.
211. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012; 33:2569.
212. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Lancet 1994; 343:311.
213. Gibson CM, Karha J, Murphy SA, et al. Early and long-term clinical outcomes associated with reinfarction following fibrinolytic administration in the Thrombolysis in Myocardial Infarction trials. J Am Coll Cardiol 2003; 42:7.
214. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise

the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 44: e1, 2004.
215. Anticoagulant therapy in acute ST elevation myocardial infarction. uptodate21.2
216. Anticoagulant therapy in non-ST elevation acute coronary syndromes. uptodate21.2
217. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004; 350:1495.
218. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285:1711.
219. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289:2560.
220. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group : The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 319:385.
221. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al: Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359:2417.
222. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. Circulation 2005; 111:2042.
223. Mirvis DM, Goldberger AL. Electrocardiography. In: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 9th edition, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P (Eds), W.B. Saunders Company, Philadelphia 2011.
224. Goldberger, AL. Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach, 7th ed, Mosby, Inc, St. Louis 2006

Reference: (مراجع الدراسة العمليّة)

225. Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A et al. Relation of time to treatment and mortality in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty. Am J Cardiol, 2002; 89: 1248–1252.
226. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F et al. ZWOLLE Myocardial Infarction Study Group. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. J Am Coll Cardiol, 2003; 42: 991–997.
227. Berger PR, Ryan TJ. Inferior myocardial — high risk subgroups. Circulation, 1990; 81: 401–411.
228. Erhardt LR, Sjogen A, Walberg L. Single right-sided precordial lead in the diagnosis of right ventricular involvement in inferior myocardial infarction. Am. Heart J, 1976; 91: 671–578.
229. Kukla P, Dudek D, Rakowski T et al. Inferior wall myocardial infarction with or without right ventricular involvement— treatment and in-hospital course. Kardiol Pol, 2006; 64:583–588.

230. Gumina RJ, Wright RS, Kopecky SL et al. Strong predictive value of TIMI risk score analysis for in-hospital and long-term survival of patients with right ventricular infarction. Eur Heart J, 2002; 23: 1678–1683.
231. Andersen HR, Nielsen D, Falk E. Right ventricular infarction: diagnostic value of ST elevation in lead III exceeding that of lead II during inferior/posterior infarction and comparison with right-chest leads V3R to V7R. Am Heart J, 1989; 117: 82–86.
232. Chia BL, Yip JW, Tan HC et al. Usefulness of ST elevation II/III ratio and ST deviation in lead I for identifying the culprit artery in inferior wall acute myocardial infarction. Am J Cardiol, 2000; 86: 341–343.
233. Fox KA, Steg PG, Eagle KA et al. GRACE Investigators. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999–2006. JAMA, 2007; 297: 1892–1900.
234. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW et al. American College of Cardiology; American Heart Association. Committee on the Management of Patients With Unstable Angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina).
Circulation, 2002; 106: 1893–1900.
235. Gorgels AP, Engelen DJ, Wellens HJ. Lead aVR, a mostly ignored but very valuable lead in clinical electrocardiography. J Am Coll Cardiol, 2001; 38: 1355–1356.
236. Yamaji H, Iwasaki K, Kusachi S et al. Prediction of acute left main coronary artery obstruction by 12-lead electrocardiography. ST segment elevation in lead aVR with less ST segment elevation in lead V(1). J Am Coll Cardiol, 2001; 38: 1348–1354.
237. Kosuge M, Ebina T, Hibi K et al. An early and simple predictor of severe left main and/or three-vessel disease in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Am J Cardiol, 2011; 107: 495–500.
238. Engelen DJ, Gorgels AP, Cheriex EC et al. Value of the electrocardiogram in localizing the occlusion site in the left anterior
descending coronary artery in acute anterior myocardial infarction. J Am Coll Cardiol, 1999; 34: 389–395.
239. Rostoff P, Piwowarska W, Konduracka E et al. Value of lead Avr in the detection of significant left main coronary artery stenosis in acute coronary syndrome. Kardiol Pol, 2005; 62: 128–135.
240. Kosuge M, Kimura K, Ishikawa T et al. ST-segment depression in lead aVR: a useful predictor of impaired myocardial reperfusion in patients with inferior acute myocardial infarction. Chest, 2005; 128: 780.
241. Nair R, Glancy DL. ECG discrimination between right and left circumflex coronary arterial occlusion in patients with acute inferior myocardial infarction: value of old criteria and use of lead aVR. Chest, 2002; 122: 134–139.
242. Menown IB, Adgey AA. Improving the ECG classification of
inferior and lateral myocardial infarction by inversion of lead aVR. Heart, 2000; 83: 657–660.
243. Sun TW, Wang LX, Zhang YZ. The value of ECG lead aVR in the differential diagnosis of acute inferior wall myocardial infarction. Intern Med, 2007; 46: 795–799.

244. Kosuge M, Kimura K, Ishikawa T et al. ST-segment depression in lead aVR predicts predischarge left ventricular dysfunction in patients with reperfused anterior acute myocardial infarction with anterolateral ST-segment elevation. Am Heart J, 2001;142: 51.
245. Senaratne MP, Weerasinghe C, Smith G et al. Clinical utility of ST-segment depression in lead AVR in acute myocardial infarction. J Electrocardiol, 2003; 1: 11–16.
246. Kosuge M, Kimura K, Ishikawa T, Ebina T, Hibi K, Toda N, Umemura S. ST-segment depression in lead aVR: a useful predictor of impaired myocardial reperfusion in patients with inferior acute myocardial infarction. Chest 2005; 128: 780-786 [PMID: 16100167 DOI: 10.1378/chest.128.2.780]
247. Kanei Y, Sharma J, Diwan R, Sklash R, Vales LL, Fox JT, Schweitzer P. ST-segment depression in aVR as a predictor of culprit artery and infarct size in acute inferior wall STsegment elevation myocardial infarction. J Electrocardiol 2010; 43: 132-135 [PMID: 19815231 DOI: 10.1016/ j.jelectrocard.2009.09.003]
248. Wong CK, Gao W, Stewart RA, French JK, Aylward PE White HD. The prognostic meaning of the full spectrum of aVR ST-segment changes in acute myocardial infarction. Eur Heart J 2012; 33: 384-392 [PMID: 21856681 DOI: 10.1093/eurheartj ehr301].
249. Alherbish A, Westerhout CM, Fu Y, White HD, Granger CB, Wagner G, Armstrong PW. The forgotten lead: does aVR ST-deviation add insight into the outcomes of ST-elevation myocardial infarction patients? Am Heart J 2013; 166: 333-339[PMID: 23895817 DOI: 10.1016/j.ahj.2013.05.018]
250. Rostoff P, Piwowarska W. ST segment elevation in lead aVR and coronary artery lesions in patients with acute coronary syndrome. Kardiol Pol, 2006; 64: 8–14
251. Dąbrowska B. Uniesienie ST w odprowadzeniu aVR — cenny niedoceniany parametr EKG. Kardiol Pol, 2006; 64: 15.
252. Kosuge M, Kimura K, Ishikawa T et al. Predictors of left main or three-vessel disease in patients who have acute coronary syndromes with non-ST-segment elevation. Am J Cardiol, 2005;95: 1366–1369.
253. Taglieri N, Marzocchi A, Saia F et al. Short and long-term prognostic significance of ST segment elevation in lead aVR in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Am J Cardiol, 2011; 108: 2128.
254. SH Eren, C Aktas, I Korkmaz, O Karcioglu, A Coskun, FM Kukul Guven. Prognostic value of aVR lead and the well-known risk factors in acute ST-segment elevated myocardial infarction. Hong Kong j.emerg.med. 2011;18:287-293
255. Elhammady W. aVR The Neglected Electrocardiographic Lead: Diagnostic and Prognostic Value in Inferior ST-Elevation Myocardial Infarction. Heart Mirror Journal
;Vol. 7, No. 1, 2013 ISSN 1687-6652.
256. ACC/AHA Guidelines for the clinical application of echocardiography.
Circulation, 1997; 95: 1686–1744.
257. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative

Group: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet, 1988; 2:349–360.
258. Kennedy JW, Martin GV, Davis KB et al. The Western Washington intravenous streptokinase in acute myocardial infarction randomized trial. Circulation, 1988; 77: 345–352.
259. Stone GW, Petrson MA, Lansky AJ et al. Impact of normalized myocardial perfusion after successful angioplasty in acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol, 2002; 39: 591–597.
260. Antman AM, Anbe DT, Armstrong PW et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol, 2004; 44: E1–E211.
261. Henriques JP, Zijlstra F, van't Hof AW et al. Primary percutaneous coronary intervention versus thrombolytic treatment: long-term follow-up according to infarct location. Heart, 2006; 92: 75–79.