



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

# تأثير الكولشيسين على وقوع الحوادث القلبية الوعائية الكبرى في فترة السنة أشهر الثالث للملازمة الإكلية الحادة

بحث أعد لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في أمراض القلب والأوعية

بإشراف:

أ.د علي خدام

الطالب الباحث:

حسن عكاش علوه

## لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة

### Approval

السيد الأستاذ الدكتور عميد كلية الطب البشري في جامعة دمشق

بعد الاطلاع على النسخة المعدلة المقدمة من طالب الدراسات العليا: **حسن عكاش علوه**

تبين أنها تقيدت بالملاحظات وأجرت التصويبات المطلوبة كلها.

### أعضاء لجنة الحكم:

الدكتور:

الأستاذ/المدرس الدكتور في الشعبة.....، قسم.....، كلية الطب البشري، جامعة دمشق - رئيساً.

الاسم: أ.د.

الدكتور:

الأستاذ/المدرس الدكتور في الشعبة.....، قسم.....، كلية الطب البشري، جامعة دمشق - مشرفاً.

الاسم: أ.د.

الدكتور:

الأستاذ/المدرس الدكتور في الشعبة.....، قسم.....، كلية الطب البشري، جامعة دمشق - عضواً.

الاسم: أ.د.

## تصريح

أصرح بأن البحث الموصوف في الأطروحة بعنوان ( تأثير الكولشيسين على وقوع الحوادث القلبية الوعائية الكبرى في فترة الستة أشهر التالية للملازمة الإكليلية الحادة) لا يوجد أي جزء من هذه الرسالة أخذ بالكامل من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في هذه الجامعة أو جامعة أخرى أو أي معهد تعليمي وأن كافة الأعمال والنتائج المذكورة هي نتيجة مجهود شخصي وبتوجيه من الأستاذ المشرف، وأن أية معلومات أو نتائج ذكرت قد نسبت إلى مصادرها ومؤلفيها في النص وفي قائمة المراجع.

الاسم والتوقيع:

حسن عكاش علوه

## فهرس المحتويات

الصفحة	المحتوى
III	فهرس الأشكال
IV	فهرس الجداول
V	فهرس المخططات البيانية
VI	فهرس الاختصارات
VII	الملخص
1	الجزء التمهيدي
7	الجزء الأول - الدراسة النظرية
8	1. التشريح الطبيعي للشرايين الإكليلية
12	2. التصلب العصيدي
12	1.2 مقدمة
12	2.2 الآلية الإمراضية
13	3.2 العوامل المؤهبة للتصلب العصيدي
17	3. المتلازمة الإكليلية الحادة
19	1.3 الوبائيات
20	2.3 التشخيص
24	4. خناق الصدر غير المستقر/ احتشاء العضلة القلبية دون ارتفاع القطعة ST
26	5. احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع القطعة ST
28	6. تدبير المتلازمة الإكليلية الحادة
28	1.6 الرعاية قبل دخول المستشفى
29	2.6 الأدوية الإسعافية
30	3.6 إعادة التروية
33	4.6 العلاج المضاد للتخثر
37	7. التدبير الدوائي طويل الأمد
37	1.7 العلاج الخافض للشحوم
38	2.7 حاصرات بيتا

38	3.7 النترات وحاصرات أقتنية الكالسيوم
38	4.7 مثبطات الرينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون
39	5.7 مثبطات مضخة البروتون
39	6.7 اللقاحات
39	7.7 الأدوية المضادة للالتهاب
<b>41</b>	<b>الجزء الثاني - الدراسة العملية</b>
42	1. هدف البحث
42	2. مناهج البحث وأدواته
42	1.2 مكان وتاريخ الدراسة
42	2.2 تصميم الدراسة
42	3.2 معايير الاشتمال
42	4.2 معايير الاستبعاد من الدراسة
43	5.2 طريقة الدراسة
44	3. النتائج ومناقشتها
53	4. المقارنة مع الدراسات العالمية
63	5. الاستنتاجات
64	6. التوصيات
<b>65</b>	<b>المراجع</b>

## فهرس الأشكال

الصفحة	الشكل
8	الشكل (1): الشرايين الإكليلية
18	الشكل (2): طيف المظاهر السريرية، موجودات تخطيط القلب، مستويات التروبونين عالي الحساسية لدى مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة
19	الشكل (3): تصنيف المرضى الذين يُشتبه بإصابتهم بالمتلازمة الإكليلية الحادة
31	الشكل (4): طرق التظاهر والمسارات إلى التدبير الغازي وإعادة التوعية لدى مرضى STEMI
32	الشكل (5): اختيار الاستراتيجية الغازية وطرق إعادة التروية لدى مرضى NSTE-ACS

## فهرس الجداول

الصفحة	الجدول
34	الجدول (1): أنظمة جرعات الأدوية المضادة للفيروسات ومضادات التخثر لدى مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة
45	الجدول (2): السمات الديموغرافية والسريرية للمرضى في مجموعتي الدراسة
47	الجدول (3): التشخيص النهائي للمرضى في مجموعتي الدراسة
48	الجدول (4): التصوير الوعائي الإكليلي في مجموعتي الدراسة
50	الجدول (5): الحوادث القلبية الوعائية الكبرى في مجموعتي الدراسة
50	الجدول (6): خلاصة أسباب الوفيات
51	الجدول (7): المشعرات الحيوية في مجموعتي الدراسة
52	الجدول (8): التأثيرات الجانبية للعلاج الدوائي في مجموعتي الدراسة
55	الجدول (9): المقارنة بين دراستنا ودراسة Tardif من حيث السمات الديموغرافية والسريرية للمرضى في مجموعتي كل دراسة
57	الجدول (10): المقارنة بين دراستنا ودراسة Tardif من حيث الحوادث القلبية الوعائية الكبرى في مجموعتي كل دراسة
58	الجدول (11): المقارنة بين دراستنا ودراسة Tong من حيث السمات الديموغرافية والسريرية للمرضى في مجموعتي كل دراسة
59	الجدول (12): المقارنة بين دراستنا ودراسة Tong من حيث التشخيص النهائي للمرضى في مجموعتي كل دراسة
61	الجدول (13): المقارنة بين دراستنا ودراسة Tong من حيث التصوير الوعائي الإكليلي للمرضى في مجموعتي كل دراسة
62	الجدول (14): المقارنة بين دراستنا ودراسة Tong من حيث الحوادث القلبية الوعائية الكبرى MACE في مجموعتي كل دراسة

## فهرس المخططات البيانية

الصفحة	المخطط البياني
46	المخطط البياني (1): المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث السوابق
47	المخطط البياني (2): المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث التشخيص النهائي
48	المخطط البياني (3): المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث الشريان المتسبب
49	المخطط البياني (4): المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث الحوادث القلبية الوعائية الكبرى MACE خلال فترة المتابعة
56	المخطط البياني (5): المقارنة بين دراستنا ودراسة Tardif من حيث السوابق
59	المخطط البياني (6): المقارنة بين دراستنا ودراسة Tong من حيث السوابق
60	المخطط البياني (7): المقارنة بين دراستنا ودراسة Tong من حيث التشخيص النهائي للمرضى
60	المخطط البياني (8): المقارنة بين دراستنا ودراسة Tong من حيث نتيجة التصوير الوعائي الإكليلي

## فہرست الاختصارات

<b>ACS</b>	Acute Coronary Artery
<b>AMI</b>	Acute Myocardial Infraction
<b>CABG</b>	Coronary Artery Bypass Grafting
<b>CRP</b>	C–Reactive protein
<b>CS</b>	Cardiogenic Shock
<b>CVA</b>	Cerebrovascular accident
<b>DHF</b>	Decompensated Heart Failure
<b>HF</b>	Heart Failure
<b>LAD</b>	Left Anterior Descendy Artery
<b>LCX</b>	Left Circumflex Artery
<b>LDL</b>	Low–density Lipoprotein
<b>LM</b>	Left Main
<b>MACE</b>	Major Adverse Cardiac Events
<b>NSTEMI</b>	Non ST–elevation myocardial infraction
<b>PDA</b>	Posteior Descending Artery
<b>PLA</b>	Posterolateral Artery
<b>RCA</b>	Right Coronary Artery
<b>PCI</b>	Percutaneous Coronary Intervention
<b>STEMI</b>	ST–elevation myocardial infraction
<b>TIA</b>	Transient Ischemic Attack
<b>UA</b>	Unstable Angina
<b>UFH</b>	Unfractionated heparin

## الملخص

- **هدف البحث:** إن هدف هذا البحث هو تقييم تأثير الكولشيسين على نسبة الإصابة بالحوادث القلبية الوعائية الكبرى في فترة السنة التالية للمتلازمة الإكليلية الحادة.
- **المواد والطرائق:** دراسة عشوائية تقدمية تشمل المرضى (70-18 سنة) المقبولون بمتلازمة إكليلية حادة سواء خناق غير مستقر أو احتشاء عضلة قلبية دون ارتفاع القطعة ST أو مع ارتفاع القطعة ST والذين تم علاجهم بالتدخل الوعائي عبر الجلد.
- **النتائج:** شملت الدراسة 240 مريض، تم توزيعهم إلى مجموعتين: المجموعة A (مجموعة العلاج الدوائي القياسي إضافة للكولشيسين)، المجموعة B (مجموعة العلاج الدوائي القياسي فقط). متوسط أعمار المرضى في كلتا المجموعتين كان في العقد السادس من العمر، معظمهم من الذكور. كانت السمات الديموغرافية والسريرية للمرضى متقاربة بين مجموعتي الدراسة دون وجود فارق إحصائي هام. 52% من المشاركين شُخص لهم STEMI، 36.6% UA، والبقية NSTEMI. كان الشريان الأمامي النازل الأيسر LAD هو المتسبب في غالبية الحالات. تم تسجيل حدوث 8 حوادث قلبية وعائية كبرى لدى مرضى المجموعة A بنسبة 6.7%، بينما في مجموعة العلاج القياسي فقط تم تسجيل حدوث 25 حالة بنسبة 20.8% مع وجود فارق إحصائي هام ( $P= 0.001$ ) لصالح المجموعة A. ولم يؤدِّ إضافة الكولشيسين إلى العلاج إلى تأثيرات جانبية هامة أدت إلى ضرورة إيقاف العلاج به لدى أي من المرضى.
- **الخلاصة:** الاستخدام اليومي لجرعة 0.5 ملغ من الكولشيسين إضافة للعلاج الدوائي القياسي بعد ACS، يؤدي إلى تناقص هام في الحوادث القلبية الوعائية الكبرى (MACE، STEMI، NSTEMI، UA، قصور قلب غير معاوض، الوفاة، السكتة الدماغية) خلال الأشهر الستة التالية لـ ACS.
- **الكلمات المفتاحية:** خناق صدر، احتشاء عضلة قلبية، كولشيسين.

## الجزء التمهيدي

### مقدمة:

- الأمراض القلبية الوعائية وبشكل خاص المتلازمة الإكليلية الحادة تعد من أهم أسباب المراضة والوفيات سنوياً، وعلى اعتبار أن الحديثة الالتهابية لها دور رئيسي في التصلب العصيدي، فإن الكولشيسين - باعتباره دواء مضاد للالتهاب- من المفترض أن يكون له دور في تعديل الآلية المرضية والإنذار والوفيات عند هؤلاء المرضى. [2,1]
- وعلى الرغم من المحاولات متعددة الجوانب لضبط استراتيجيات الوقاية الأولية والثانية، بقيت الأمراض القلبية الوعائية السبب الرئيسي للوفيات في العقود الأخيرة. [2,1]
- وبناءً على ذلك أصبح الاهتمام بالخطط الوقائية والعلاجية الجديدة والفعالة قضية ناشئة مهمة، حيث تلعب الحديثة الالتهابية (والتي هي عبارة عن شلال متعدد السبل في الجسم البشري مع تأثيرات مزمنة) دوراً أساسياً وحيوياً في كل المراحل المرضية للتصلب العصيدي. [3-5]
- إضافةً إلى ذلك فإن عوامل الخطورة القلبية الوعائية مثل اضطراب شحوم الدم وارتفاع التوتر الشرياني والداء السكري والتدخين، جميعها تؤدي إلى أذية في البطانة الوعائية، وكنتيجة لذلك تتعرض استجابة التهابية والتي تؤدي إلى تحرير السيتوكينات والوسائط الالتهابية الأخرى مما ينتج عنه مزيد من التخرب في البطانة الوعائية. [6,7]
- وبالمثل كانت نتائج دراسة CANTOS والتي بينت دور مركب الكانكينوماب في تثبيط الإنترلوكين (IL-1B) وانعكاسه على تخفيف الاستجابة الالتهابية والذي كان له دور واضح في خفض خطورة الحوادث القلبية الوعائية. [8]
- الكولشيسين (دواء قديم ولكن مع تأثيرات مضادة للالتهاب حديثة) أدى إلى تغيير مهم في تدبير الأمراض القلبية المتعلقة بالحديثة الالتهابية. [9] تم استخراجه لأول مرة من نبات زعفران الخريف

واستخدامه من قرون عديدة، الطرق الرئيسية لعمل الكولشيسين تتم عن طريق بلمرة التيوبلين وتثبيط

تركيب الأنابيب الدقيقة والتي تؤثر على الوسائط الالتهابية والحدثية الالتهابية. [11,10]

• تؤدي هذه المسارات الجزئية في نهاية المطاف إلى حدوث الشلالات الالتهابية والتي تعد المسببات

الرئيسية للحوادث الخثارية والتي تشكل الآلية المرضية الرئيسية عند مرضى المتلازمة الإكليلية

الحادة. [5]

### المشكلة البحثية:

دور الكولشيسين في الوقاية من الحوادث القلبية الوعائية الكبرى وخفض خطر حدوثها عند مرضى المتلازمة

الإكليلية الحادة غير واضح بشكل جيد.

### تساؤلات البحث:

هل هناك تأثير للعلاج بالكولشيسين بعد تخريج مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة ACS على نسبة وقوع

الحوادث القلبية الوعائية الكبرى بالمقارنة مع المعالجة التقليدية بدون الكولشيسين؟

### هدف البحث:

• تقييم تأثير الكولشيسين على نسبة الإصابة بالحوادث القلبية الكبرى في فترة الستة أشهر التالية للمتلازمة

الإكليلية الحادة وهي: الموت لأي سبب، النشبة الإقفارية غير قلبية المنشأ، القبول في المشفى بسبب

تكرار المتلازمة الإكليلية الحادة بقصة ألم صدري خنقي وصفي (خناق غير مستقر، احتشاء بدون

ارتفاع القطعة ST، احتشاء مع ارتفاع القطعة ST)، الحاجة إلى إعادة التروية بشكل إسعافي أو القبول بقصور قلب مع انكسار معاوضة (قصور قلب حاد).

- دراسة العلاقة بين وجود عوامل خطر قلبية وعائية سابقة وتكرار القبول بالمتلازمة الإكليلية الحادة.

### أهمية البحث:

تتطوي أهمية البحث في أن المتلازمة الإكليلية الحادة ما تزال من أهم أسباب المراضة والوفيات السنوية على الرغم من وجود عدة أدوية حسب التوصيات العالمية، فلذلك تبقى المعالجة الدوائية الفعالة والوقاية الثانوية من الحوادث القلبية حجر الأساس في السيطرة على أمراض الشرايين الإكليلية، ونحن بحاجة تقييم مستمر للعلاجات الدوائية المستخدمة وبحث إمكانية إدخال علاجات جديدة لتعزيز الوقاية من الحوادث القلبية الكبرى والاختلالات القلبية الوعائية، وعلى الرغم من دراسة تأثيرات الكولشيسين على أمراض الشرايين الإكليلية والاختلالات القلبية الوعائية في عدة دراسات عالمية لا يزال هناك شح بالمعلومات المتعلقة بهذا الموضوع فيما إذا يجب إدخال الكولشيسين عند جميع مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة أم لا، وتأثيره على الإنذار والتقليل من الحوادث القلبية الوعائية.

### مبررات البحث:

وجود دراسة تبحث أثر العلاج بالكولشيسين عند مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة من حيث الفعالية في خفض نسبة وقوع الحوادث القلبية الوعائية الكبرى، مما يسهم بتقديم رعاية طبية نموذجية أفضل، والتقليل من عود الاستشفاء بسبب الاختلالات القلبية الوعائية، وما ينتج عن ذلك من تأثيرات على تحسين نوعية حياة المرضى، بالإضافة إلى التخفيف من التكاليف الاقتصادية على المرضى والمشافي الحكومية.

## مناهج البحث وأدواته:

**مكان وتاريخ الدراسة:** مشفى جامعة دمشق (المواساة الجامعي، الوطني الجامعي) في الفترة الممتدة ما بين

2023/9 وحتى 2025/4

**تصميم الدراسة:** دراسة عشوائية تقديمية Prospective randomized trial

**معايير الأشمال:** المرضى (18-70 سنة) المقبولون بمتلازمة إكليلية حادة سواء خناق غير مستقر أو احتشاء

عضلة قلبية بدون ارتفاع القطعة ST أو احتشاء عضلة قلبية مع ارتفاع القطعة ST والذين أجري لهم تصوير

وعائي إكليلي وتم علاجهم بالتداخل الوعائي عبر الجلد (التوسيع الإكليلي) PCI.

### معايير الاستبعاد من الدراسة:

- قصة استخدام طويل الأمد للكولشيسين أو حساسية تجاهه.
- المرضى الذين لم يُجرى لهم تداخل وعائي عبر الجلد (PCI)
- سوء وظيفة كلوية (معدل الرشح الكبي أقل من 50)
- سوء وظيفة كبدية
- ابيضاض دم
- كسر قذفي للبطين الأيسر EF أقل من 30%
- المرضى الذين تم علاجهم بإعادة التروية عن طريق الجراحة

**حجم العينة:** تم استخدام حاسبة إلكترونية على الموقع: [www.surveysystem.com/sscalc](http://www.surveysystem.com/sscalc)

لحساب حجم العينة في الدراسات الوبائية مع اعتبار فاصلة ثقة 95% وفاصلة خطأ 5% فكان حجم العينة

المطلوب 240 كعدد كلي على الأقل و120 في كل مجموعة على الأقل (مجموعة العلاج التقليدي ومجموعة

الكولشيسين).

**مصادر البيانات:** البيانات التي سترد في الدراسة مأخوذة من السجلات الطبية للمرضى المدروسين والتي تم الاحتفاظ بها في أرشيف المشافي الجامعية بدمشق.

### **تحليل البيانات:**

- تم إجراء الدراسة الإحصائية من خلال برنامج (SPSS) وتم اعتبار قيمة الخطأ ألفا تساوي  $a=0.05$ .
- تم استخدام اختبارات (T.tests) للمتغيرات الرقمية ذات التوزع الطبيعي أو مكافئاتها غير المعيارية للمتغيرات الرقمية ذات التوزع غير الطبيعي واختبار (Chi-square)) للمتغيرات الفئوية.
- مقارنة النتائج الموصول إليها مع النتائج العالمية المتوفرة ومناقشتها.

### **الدراسات المرجعية:**

- 1. دراسة Tardif وزملاؤه:** [12] المنشورة عام 2019، أوصت هذه الدراسة بأن العلاج بجرعة منخفضة من الكولشيسين لدى مرضى احتشاء العضلة القلبية أدى إلى انخفاض في خطر الحوادث القلبية الوعائية الإقفارية بالمقارنة مع العلاج الغفل (placebo)، إضافة إلى خفض نسبة الوفيات لأسباب قلبية.
- 2. دراسة Tong وزملاؤه:** [13] المنشورة عام 2020، وقد توصلت هذه الدراسة إلى أن إضافة الكولشيسين إلى العلاج الدوائي القياسي لم يؤثر بشكل كبير على النتائج القلبية الوعائية بعد 12 شهراً لدى المرضى المصابين بالمتلازمة الإكليلية الحاد وقد ارتبط بمعدل وفيات أعلى.

### **مكونات البحث:**

❖ **الجزء الأول:** يتحدث عن الإطار النظري ويشمل:

1. التشريح الطبيعي للشرابين الإكليلية

2. التصلب العصيدي

3. المتلازمة الإكليلية الحادة

4. خناق الصدر غير المستقر/احتشاء العضلة القلبية دون ارتفاع القطعة ST

5. احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع القطعة ST

6. تدبير المتلازمة الإكليلية الحادة

7. التدبير الدوائي طويل الأمد

❖ **الجزء الثاني:** يتحدث عن الإطار العملي لدراستنا ويشمل طريقة الدراسة والنتائج التي توصلنا لها

ومقارنتها مع الدراسات العالمية، ويشمل الفصول الآتية:

1. هدف البحث

2. مناهج البحث وأدواته

3. النتائج

4. المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية

5. الاستنتاجات

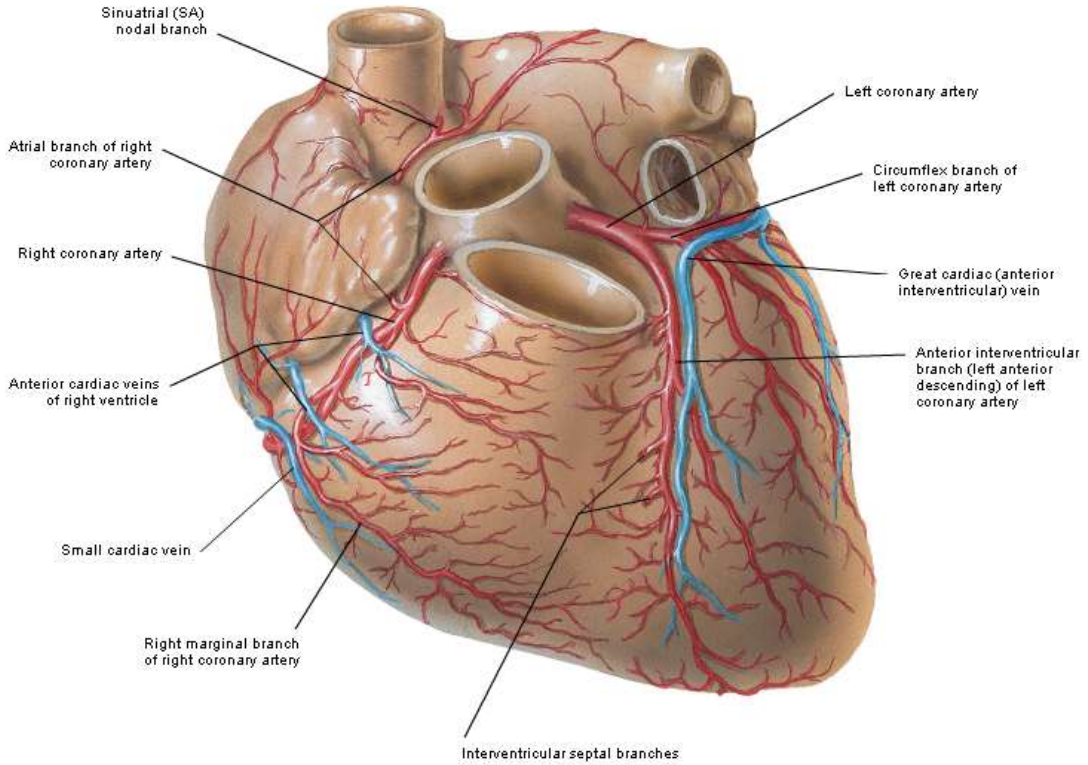
6. التوصيات

# الجزء الأول – الدراسة النظرية

## 1. التشريح الطبيعي للشرايين الإكليلية:

ينشأ الجذع الإكليلي الأيسر والشريان الإكليلي الأيمن من جيوب فالسلفا الأيسر والأيمن على الترتيب. تؤمن هذه الشرايين التروية الدموية للعضلة القلبية. تتوضع جيوب فالسلفا بعد الصمام الأبهرى تماماً. ويكون توضع الجيب الأيسر عادةً خلفي بينما الجيب الأيمن توضع أمامي. بالإضافة إلى وجود جيب خلفي يدعى الجيب اللاإكليلي.

يتغذى البطين الأيمن غالباً من الشريان الإكليلي الأيمن، بينما يتغذى الجزء الأمامي للحاجز بين البطينين بالإضافة للجدار الحر الأمامي للبطين الأيسر من الشريان الإكليلي الأيسر. أما ما تبقى من جدار البطين الأيسر فعادةً تصلها تروية دموية من فروع من كلا الشريانيين الإكليليين ويعتمد ذلك على الشريان الإكليلي المسيطر. ولكن هذا التوزع للتروية الدموية غير ثابت حيث تختلف كتلة العضلة القلبية التي تتغذى من كلا الشريانيين الإكليليين بين الأشخاص.



الشكل (1): الشرايين الإكليلية

تتغذى العقدة الجيبية الأذينية SA node بشكل أساسي من الشريان الإكليلي الأيمن لدى حوالي 60% من الأشخاص ومن الشريان المنعكس الأيسر لدى البقية. بينما تتغذى العقدة الأذينية البطينية AV node من الشريان الإكليلي الأيمن لدى حوالي 90% من الأشخاص ومن الشريان المنعكس الأيسر عند البقية. [16,15]

### 1.1 الشريان الإكليلي الأيسر Left Coronary Artery:

ينشأ الشريان الإكليلي الأيسر من جيب فالسلفا ويسمى الجذع الأيسر الرئيسي LM (Left Main). طوله حوالي 10-20 ملم وقطره حوالي 3-6 ملم. يتفرع ليعطي الشريان الأمامي النازل (Left Anterior Descendy Artery)، والشريان المنعكس (Left Circumflex Artery) LCX، وفي بعض الأحيان يعطي فرعاً ثالثاً هو الشريان المتوسطي Intermedius بين الأمامي النازل والمنعكس. قد يغيب LM لدى بعض الأشخاص وعندها ينشأ LCX، LAD من فتحة قد تكون موحدة أو فتحتين منفصلتين، يسير LM خلف الجذع الرئوي ويسير قليلاً للخلف في البداية وبعدها للأمام قبل أن يتشعب. يسير LAD في الثلم بين البطينين الأمامي مغزياً الجدار الأمامي للبطين الأيسر ومنطقة القمة. طوله حوالي 130 ملم وقطره حوالي 3-4 ملم في قسمه القريب. وفروعه الرئيسية هي:

- الشرايين الحاجزية Septal Arteries: والتي تغذي الثلثين الأماميين من الحجاب والحزمة اليسرى.
  - الشرايين القطرية Diagonal Arteries: والتي تغذي الجدار الأمامي الجانبي للبطين الأيسر.
- يتابع LAD مسيره حتى قمة القلب ثم ينعطف حولها باتجاه الجدار السفلي للقلب أو أن ينتهي قبل القمة وعندها تأتي تروية القمة إما من PDA أو القطري أو الهامشي غير الحاد. [16,15]

\* يقسم الشريان الأمامي النازل إلى 3 قطع:

- القطعة الأولى (القريبة): تمتد بين الجذع الإكليلي الأيسر والقطري الأول (وعندما يغيب القطري الأول تنتهي القطعة الأولى عند الفرع الحاجزي الأول)
- القطعة الثانية (المتوسطة): تمتد بين الفرع القطري الأول والثاني

▪ **القطعة الثالثة (البعيدة):** تمتد إلى ما بعد الفرع القطري الثاني.

أما الشريان المنعكس الأيسر LCX فإنه يسير في الثلم الأذيني البطني الخلفي ويغذي الجدار الخلفي للبطين الأيسر. طوله حوالي 90 ملم وقطره حوالي 3 ملم في قسمه القريب. وفي حوالي 40% من الحالات ينشأ SANA من الجزء القريب لـ LCX وهناك فرع آخر للأذنين الأيسر والذي يدعى Artrial Circumflex. أما الفروع الأساسية لـ LCX فإنها تدعى الشرايين الهامشية الإكليلية وهي تروي الجدار الجانبي الحر للبطين الأيسر. قد تكون أحد الفروع الهامشية ضخمة وتكون مسؤولة عن تروية معظم الجدار الجانبي للبطين الأيسر.

✳ يقسم الشريان المنعكس الأيسر إلى قطعتين:

▪ **القطعة القريبة:** تمتد من منشأ الشريان المنعكس إلى منشأ الشريان الهامشي الأول

▪ **القطعة البعيدة:** تمتد من منشأ الهامشي الأول إلى نهاية الشريان. [16,15]

## 2.1 الشريان الإكليلي الأيمن Right Coronary Artery:

ينشأ من جيب فالسلفا الأيمن ويسير تحت الأذينة اليمنى ثم يصل للثلم الأذيني البطينين ومنه إلى تصالب القلب. طوله حوالي 110 ملم وقطره 4 ملم في قسمه القريب. وله انحناءان مميزان.

✳ يعطى الشريان الإكليلي الأيمن خلال مسيره الفروع التالية:

▪ **الشريان المخروطي Conus artery:** يغذي مخرج البطين الأيمن ولدى حوالي 50% من الأشخاص

يكون الفرع الأول

▪ **فرع العقدة الجيبية الأذينية SAN Artery** في 60% من الحالات

▪ **الهامشي الحاد Acute Marginal:** يغذي الجدار الحر للبطين الأيمن (بالإضافة لمشاركة LAD في

تغذية الجدار الأمامي للبطين الأيمن، حيث يصدر عنه عدة فروع مغذية لـ RV).

▪ **فرع العقدة الأذينية البطينية AVN Artery** في 90% من الحالات

- الشريان النازل الخلفي (Posterior Descending Artery) PDA يغذي الثلث السفلي من الحاجز بين البطينين والجدار السفلي للبطين الأيسر وأحياناً قد يزود القمة. وهو ينشأ عندما يصل الشريان الإكليلي الأيمن إلى منطقة صليب القلب ويسير في الأخدود ما بين البطينين الخلفي.
- الشريان الخلفي الوحشي (Posterolateral Artery) PLA: وهو يشكل استمرار لمسيرة RCA في التلم الأذيني البطيني الخلفي ويعطي فروع متعددة تزود السطح الخلفي الجانبي للبطين الأيسر.

\* يُقسم الشريان الإكليلي الأيمن إلى 3 قطع:

- القطعة الأولى: تمتد من المنشأ إلى الانحناء الأول.
- القطعة الثانية: تمتد من الانحناء الأول إلى الانحناء الثاني
- القطعة الثالثة: تمتد من الانحناء الثاني إلى تصالب القلب crux. [16,15]

### 3.1 الشريان المسيطر Coronary Dominance:

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

- لدى 85% من الناس تقريباً ينشأ PDA و PLVs من RCA يسمى عندئذٍ دوران إكليلي أيمن مسيطر Right Dominant (وهو الأشيع)
- لدى 8% من المرضى تقريباً ينشأ PDA و PLVs من LCX فيسمى عندها دوران إكليلي أيسر مسيطر Left Dominant.
- أما ما تبقى (7% من الحالات) فيسمى فيها بالدوران الإكليلي التشاركي Co-dominant أو ما يسمى بالتوازن في السيطرة Balanced-Dominant Circulation، وفي هذه الحالة فإن الشريان الإكليلي الأيمن يعطي PDA والشريان المنعكس يعطي جميع الفروع الخلفية الجانبية PLVs. [16]

## 2. التصلب العصيدي:

### 1.2 مقدمة:

التصلب العصيدي هو السبب الرئيسي المؤدي للوفاة والعجز في العالم المتقدم. رغم اعتيادنا على هذا المرض فإن بعض خصائصه الأساسية لا تزال غير محددة بدقة وغير مفهومة. التصلب العصيدي يصيب مناطق متنوعة من الدوران ويعطي تظاهرات سريرية مميزة اعتماداً على السرير الدوراني المصاب. يسبب التصلب العصيدي للشرايين الإكليلية بشكل شائع خناق صدر أو احتشاء عضلة قلبية، ويسبب في الشرايين المغذية للجهاز العصبي المركزي النشبة والإقفار الدماغي العابر، وفي الدوران المحيطي يسبب حدوث العرج المتقطع أو نقص التروية الحرج في الطرف. غالباً ما تشارك هذه الكينونات مع بعضها البعض وتكون الآلية الإمرضية للداء متشابهة في كل الأوعية الدموية المتأثرة. إن الداء الإكليلي الخفي شائع عند الذين يراجعون بأشكال أخرى من التصلب العصيدي مثل العرج المتقطع، وهو يشكل سبباً هاماً للمراضة والوفيات لاحقاً عندهم. [18,17]

### 2.2 الآلية الإمرضية:

التصلب العصيدي هو اضطراب التهابي مترقي يصيب الشرايين الكبيرة والمتوسطة. ويتميز بترسبات بؤرية غنية بالشموم على شكل عصائد تتوضع غالباً عند نقاط التفرع الشريانية وفي مناطق اضطراب الجريان الدموي، وتبقى صامتة سريرياً إلى أن يكبر حجمها لدرجة تسبب فيها ضعفاً في الإرواء الشرياني أو إلى أن تتقشر أو تتمزق مسببة انسداداً خثارياً أو انصماماً ضمن الوعاء المتأثر. هذه الآليات شائعة بالنسبة لكل الشجرة الوعائية، وتعتمد المظاهر السريرية للتصلب العصيدي على موقع الآفة وقابلية العضو للتعرض لنقص التروية. يظهر الفحص النسيجي للشرايين أنها تتألف من ثلاث طبقات وهي من اللمعة باتجاه الخارج:

▪ طبقة داخلية أو باطنة Intima

▪ طبقة متوسط Media

▪ طبقة خارجية Adventitia

تتضمن عملية التصلب العصيدي بشكل أولي تغيرات تشريحية مرضية في الطبقة الداخلي مع تغيرات ثانوية في الطبقة المتوسطة والخارجية.

تعتبر أذية البطانة الحديثة البدئية في التصلب العصيدي، والعوامل المترافقة مع سوء وظيفة البطانة: العمر المتقدم، الجنس الذكري، التدخين، قصة عائلية إيجابية للداء القلبي الإقفاري، ارتفاع التوتر الشرياني، الداء السكري، البدانة، ارتفاع مستوى الكوليسترول المصلي وانخفاض HDL، ارتفاع مستوى هوموسيستئين المصل.

ومن الممكن أن تتسبب أذية البطانة بحدوث تغيرات دائمة أو عابرة، معمة أو موضعة تلخص بالتالي:

- زيادة النفوذية للبروتينات الشحمية
- نقص إنتاج أوكسيد النترريك
- زيادة هجرة والتصاق الكريات البيض
- سيطرة طلائع العوامل الخثارية
- تنبيه التكاثرات الوعائي
- تحرر المواد الفعالة وعائياً. [18,17]

### 3.2 العوامل المؤهبة للتصلب العصيدي:

#### 1.3.2 عوامل الخطورة غير القابلة للتعديل:

- **العمر:** عند الرجال  $\leq 45$  سنة، وعند النساء  $\leq 55$  سنة [19]
- **الجنس:** الذكور أكثر إصابة من الإناث. تبدي النساء في سن ما قبل الضهي معدلات خطورة أقل من الذكور الذين بنفس العمر ولديهم نفس عوامل الخطر الأخرى. وهذا الاختلاف بين الجنسين يختفي بسرعة بعد سن الضهي. حيث أن الخطورة الإكليلية تزداد بشكل متسارع بعد سن الضهي وخاصة لدى النساء اللواتي حدث لديهن سن يأس مبكر. وتعزى الوقاية الواضحة ضد الداء القلبي الإكليلي في سن

ما قبل الضهي في جزء منها إلى وجود مستويات مرتفعة نسبياً من HDL مقارنةً مع مستوياته عند الرجال. قد تُنقص الإعاضة الهرمونية بالإستروجين الخطورة الإكليلية دون فائدة مثبتة. [20,19]

- **القصة العائلية:** يميل التصلب العصيدي للحدوث بشكل عائلي وقد يكون ذلك ناجماً عن مزيج من العوامل المشتركة بين أفراد هذه العائلة مثل العوامل الوراثية والبيئية ونمط الحياة (التدخين، الجهد، والحمية) أو بوجود عوامل خطر عائلية مثل البدانة وارتفاع التوتر الشرياني وارتفاع كولسترول الدم والداء السكري خاصة عند حدوث ذلك عند أقرباء الدرجة الأولى في سن مبكرة (أقل من 55 سنة عند الرجال وأقل من 65 سنة عند النساء). [19]

### 2.3.2 عوامل خطر قابلة للتعديل:

- **التدخين:** يرتبط تأثيره بالمدة وعدد السجائر وسن البدء ووجود عوامل خطر مرافقة، وهو يزيد من خطورة الأمراض القلبية الوعائية بآليات مختلفة حيث يؤثر على كل من وظيفة الصفائح وعوامل التخثر، حيث ينخفض تكس الصفائح بعد تدخين السجائر ويزداد العامل الخامس V والفيبرينوجين في البلازما، كما أن التدخين يُنقص من تحرر الأوكسجين بسبب أول أوكسيد الكربون CO ويزداد مستوى كاربوكسي هيموغلوبين بنسبة 5% لكل باكيت يومياً. إن التعرض لأول أوكسيد الكربون خلال الجهد يزيد من خطورة اضطرابات النظم المعقدة، كما يزيد التدخين من تشنج الشرايين الإكليلية بسبب تنبيه المستقبلات الأدرينالية ألفا. بالإضافة للتأثيرات السابقة هناك تأثيرات هيموديناميكية متعددة تشمل: ارتفاع ضغط الدم، تسرع القلب، وهي متواسطة بالنيكوتين، كما يسرع التدخين من تطور التصلب العصيدي حيث يسبب أذية للخلايا البطانية لأن استنشاق CO يؤثر بشكل مباشر على الخلايا البطانية وبذلك يلعب التدخين دوراً محرضاً للمتلازمة الإكليلية الحادة وكعامل مسبب للتصلب العصيدي. [22,21]
- **ارتفاع التوتر الشرياني:** ترتفع نسبة التصلب العصيدي بوجود ارتفاع التوتر الشرياني وتزداد خطورة الداء القلبي الإقفاري والنسبة وقصور القلب. ويعتبر كعامل خطر إذا كان التوتر الشرياني  $\leq 80/130$  ملم زئبقي عند السكريين ومرضى القصور الكلوي المزمن، أو  $\leq 90/140$  ملم زئبقي عند باقي الفئات.

إن ارتفاع كل من الضغط الانقباضي والانبساطي يترافق مع ازدياد نسبة الأمراض والوفيات الناجمة عن الأمراض القلبية الوعائية. تتضمن الآلية التي يحرض بها ارتفاع التوتر الشرياني حادثة التصلب العصيدي إحداث أذية في الخلايا البطانية وتفعيل دخول الكوليسترول إلى الطبقة تحت البطانية وتحريض تكاثر الخلايا العضية الملساء. [23,21]

■ **اضطرابات الشحوم:** أظهرت المعلومات الوبائية أن خطورة الداء الإكليلي وبقية أشكال الداء الوعائي التصلبي العصيدي ترتفع مع ارتفاع تركيز كوليسترول المصل ولا سيما نسبة الكوليسترول الكلي إلى الكوليسترول عالي الكثافة HDL. ويعد البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL متورطاً بشكل كبير في الآلية المرضية للتصلب العصيدي. [22-20]

■ **الداء السكري:** يعد عامل خطر قوي بالنسبة لكل أشكال الداء الوعائي التصلبي العصيدي، وهو يترافق غالباً مع داء عصيدي تصلبي منتشر يصعب علاجه. وبسبب الخطورة الكبيرة المرافقة للداء السكري فإن الأغلبية يتفقون حالياً أن الداء السكري مكافئ في خطورته لداء الشرايين الإكليلية وليس فقط عامل خطر. ويعود ذلك بشكل أساسي إلى المقاومة للأنسولين وفرط سكر الدم والميل الخلوي لزيادة الشدة التأكسدية. هذا ويرتفع خطر الإصابة القلبية عندما يكون الداء السكري مترافقاً مع المتلازمة الاستقلابية، مما يشير إلى أهميته في الأمراض الإكليلية. [24,20]

■ **غياب الفعالية الفيزيائية:** يضاعف انعدام الفعالية الفيزيائية خطورة الداء الإكليلي ويعد عامل خطر كبير للإصابة بالنسبة الدماغية. يبدو أن التمارين المنتظمة (المشي السريع، أو قيادة الدراجة، أو السباحة) لمدة 20 دقيقة 2-3 مرات أسبوعياً تبدي تأثيراً واثماً ربما يكون مرتبطاً بارتفاع تركيز HDL وانخفاض التوتر الشرياني وتطور الدوران الجانبي (الرادف). [20,19]

■ **البدانة:** تعد البدانة ولا سيما المركزية أو الجذعية عامل خطر مستقل للإصابة بالأمراض القلبية الوعائية (وخاصة عندما يكون مؤشر كتلة الجسم BMI أكبر أو يساوي 30 كغ/م<sup>2</sup>). إن آلية تأثير الوزن الزائد على الجهاز القلبي الوعائي تتضمن تأثيرات غير مباشرة (اضطراب شحوم الدم، ارتفاع ضغط الدم،

توقف التنفس الانسدادي أثناء النوم، زيادة المقاومة للأنسولين). أما التأثيرات المباشرة تتضمن التأثير

السام للشحوم على خلايا العضلة القلبية والتأثيرات الهامة للتراكم المرتفعة من هرمون الليبتين. [20,19]

▪ **العوامل النفسية والاجتماعية:** حيث أن الشدة وفقدان الدعم النفسي والاجتماعي، والضغط العائلي

والمهنية والعاطفية، والحالة الاقتصادية والاجتماعية بالإضافة للاكتئاب لها دور هام كعامل خطر

للإصابة الإكليلية.

▪ **الحمية الغذائية:** حيث أن الغذاء الغني بالحموض الدسمة المشبعة والفقير بالفواكه والخضروات

والمنتجات النباتية عموماً يعتبر عامل خطر للإصابة الإكليلية. [24,20]

### 3.3.2 عوامل الخطورة غير الكلاسيكية:

▪ **الهوموسيستين:** تشير بعض الدراسات إلى وجود علاقة بين فرط هوموسيستين الدم والحوادث الإكليلية،

حيث له دور في إحداث أذية مباشرة للخلايا البطانية وحدوث الخثار. لوحظ وجود حالات من التصلب

العصيدي الشديد عند الأطفال والبالغين الشباب ناجمة عن عيب ولادي في استقلاب الهوموسيستين مثل

عوز الأنزيم الصانع للحمض بيتا سيستاثيونين، كما أنه هناك العديد من المرضى المصابين بفرط

الهوموسيستين في الدم المترافق مع أمراض قلبية وعائية لديهم عوز في فيتامين B6 أو فيتامين B12،

لكن لا توجد دراسات تدعم إعطاء معالجة تعويضية بحمض القويك أو فيتامين B6 في حالات ارتفاع

الهوموسيستين المتوسط والخفيف. [23,21,20]

▪ **البروتين الارتكاسي C عالي الحساسية (hs-CRP):** أظهرت عدد من الأدلة السريرية وجود ارتباط

بين الواسمات الالتهابية وبين الخطورة الإكليلية. فعلى سبيل المثال، يمكن للتبدلات في المستوى

المصلي للبروتين الارتكاسي C (CRP) المقاس بطريقة مقايسة عالية الحساسية أن تعطي تنبؤاً

مستقبلياً على خطورة احتشاء العضلة القلبية، وهو مشعر مستقل للتصلب العصيدي والخثار واحتشاء

العضلة القلبية بعد الأخذ بالاعتبار عوامل الخطر الأخرى إن المستويات المصلية المرتفعة لـ CRP

تعكس وجود مشكلة إجمالية تصلبية عصيدية، يمكن أن يعزز حدوث التصلب العصيدى واختلاطاته.

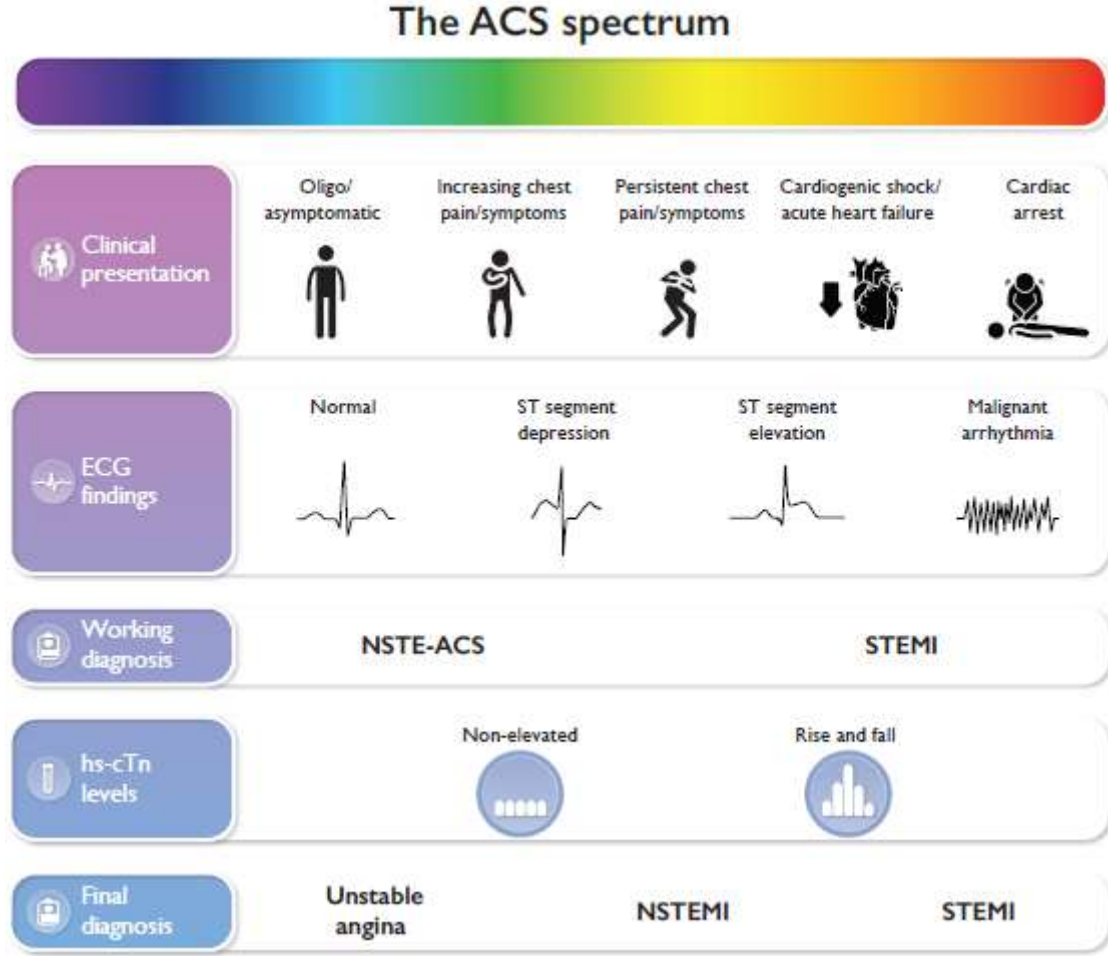
ويتم تقييم الخطورة القلبية الوعائية كالتالى:

- إذا كان الـ hs-CRP > 1 ملغ/ل فالخطورة القلبية منخفضة.
- إذا كان الـ hs-CRP بين 1-3 ملغ فالخطورة القلبية متوسطة
- إذا كان الـ hs-CRP < 3 ملغ/ل فالخطورة القلبية عالية
- إذا كان الـ hs-CRP < 10 ملغ/مل فهذا يدل غالباً على التهاب جهازى. [26,25]
- **الفيريونجين:** هو أحد العناصر الهامة لشلل التخثر وأحد عناصر الطور الحاد. وقد بينت الدراسات أن التراكيز العالية من الفيريونجين في البلازما تترافق مع ازدياد خطورة الأمراض الإكليلية والنشبة الدماغية والوفيات الناجمة عنها عند البالغين الأصحاء بأعمار باكرة. حيث أنه يزيد من لزوجة البلازما بسبب الوزن الجزيئى المرتفع وبالتالي يقلل من الجريان الدموي في الأوعية الدقيقة والشعريات الدموية. كما يزيد من تكس الصفائح ويلعب الدور المحوري في عملية التخثر. [27,20]
- **الليپوبروتين (a):** وهو يتكون من اتحاد ليپوبروتين منخفض الكثافة (LDL) مع غليكوپروتين منخفض الوزن الجزيئى، ويترافق ارتفاعه مع زيادة الخطورة القلبية. [20]

### 3. المتلازمة الإكليلية الحادة:

تشمل المتلازمة الإكليلية الحادة (Acute Coronary Syndromes) ACS مجموعة من الحالات، تشمل مرضى يعانون من تغيرات حديثة في الأعراض أو العلامات السريرية، مع أو بدون تغيرات في تخطيط القلب الكهربائى، ومع أو بدون ارتفاع حادة في تركيزات التروبونين القلبي (cTn). قد يُشخص المرضى الذين يُشتبه بإصابتهم بـ ACS في نهاية المطاف باحتشاء العضلة القلبية الحاد (Acute Myocardial Infraction) AMI أو خناق الصدر غير المستقر (Unstable Angina) UA. يرتبط تشخيص احتشاء العضلة القلبية بإفراز التروبونين القلبي (cTn) اعتماداً على التعريف العالمى الرابع لاحتشاء العضلة القلبية. يُعرف UA بأنه نقص

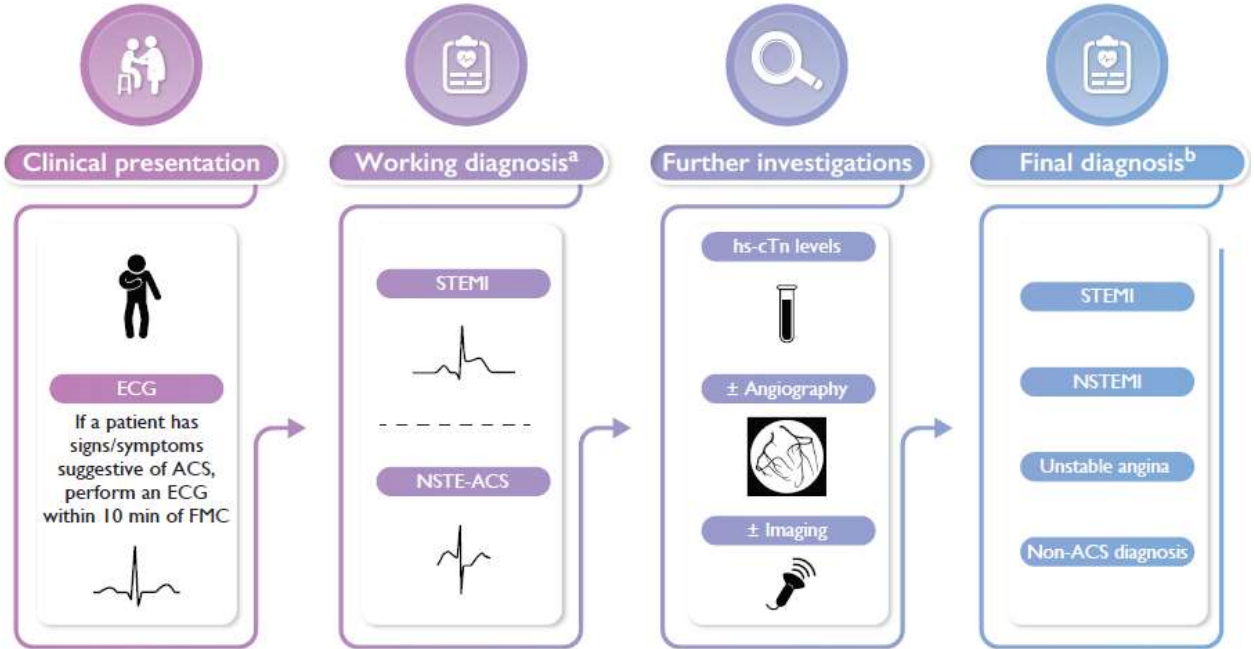
تروية عضلة القلب أثناء الراحة أو عند بذل جهد بسيط في غياب وجود أذية/نخر في عضلة القلب. يتميز بنتائج سريرية محددة تتمثل في ذبحة صدرية مطولة (أكثر من 20 دقيقة) أثناء الراحة، أو ظهور ذبحة صدرية حادة جديدة، أو ذبحة صدرية متزايدة التردد، أو أطول مدة، أو أقل عتبة، أو ذبحة صدرية تحدث بعد نوبة احتشاء عضلة قلبية حديث. [28]



**الشكل (2):** طيف المظاهر السريرية، موجودات تخطيط القلب، مستويات التروبونين القلبي عالي الحساسية لدى مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة

ترتبط ACS بمجموعة واسعة من الأعراض السريرية، بدءاً من المرضى الذين لا تظهر عليهم أعراض عند وصولهم، إلى المرضى الذين يعانون من انزعاج/أعراض مستمرة في الصدر، والمرضى الذين يعانون من سكتة قلبية، أو عدم استقرار كهربائي/هيموديناميكي، أو صدمة قلبية المنشأ (Cardiogenic shock) CS.

يُصنف المرضى الذين يُشتبه بإصابتهم بـ ACS عادةً بناءً على تخطيط القلب الكهربائي ECG عند التظاهر لأعراض العلاج الأولي. بعد ذلك، يُمكن تصنيف المرضى بناءً على وجود أو غياب ارتفاع التروبونين القلبي (بمجرد توفر هذه النتائج). تعد هذه السمات (تغيرات ECG وارتفاع التروبونين القلبي) مهمة في الفرز والتشخيص الأولي لمرضى ACS، مما يُساعد في تصنيف المرضى حسب المخاطر وتوجيه استراتيجية العلاج الأولية. ومع ذلك، بعد مرحلة التدبير الأولي والاستقرار، تكون معظم جوانب استراتيجية العلاج اللاحقة مشتركة بين جميع مرضى ACS (بغض النظر عن نمط ECG أو وجود/غياب ارتفاع التروبونين القلبي عند التظاهر)، وبالتالي يمكن النظر إليهم ضمن مسار علاجي مشترك. [28]



**الشكل (3):** تصنيف المرضى الذين يُشتبه بإصابتهم بالمتلازمة الإكليلية الحادة من التشخيص الأولي إلى التشخيص النهائي

### 1.3 الوبائيات:

أمراض القلب والأوعية الدموية (CVD) هي السبب الأكثر شيوعاً للوفاة والمرض في جميع أنحاء العالم، حيث تتحمل البلدان منخفضة ومتوسطة الدخل جزءاً كبيراً من هذا العبء. غالباً ما تكون ACS هي أول مظهر سريري لأمراض القلب والأوعية الدموية. في عام 2019، كان هناك ما يقدر بنحو 5.8 مليون حالة جديدة من

أمراض القلب الإقفارية في 57 دولة عضو في ESC. بلغ متوسط تقدير الإصابة المعياري حسب العمر لكل 100000 شخص 293.3. لا تزال أمراض القلب والأوعية الدموية هي السبب الأكثر شيوعاً للوفاة في الدول الأعضاء في ESC حيث تمثل ما يقل قليلاً عن 2.2 مليون حالة وفاة لدى الإناث وأكثر قليلاً من 1.9 مليون حالة وفاة لدى الذكور في أحدث سنة من البيانات المتاحة. الداء القلبي الإقفاري هو السبب الأكثر شيوعاً للوفاة المرتبطة بأمراض القلب والأوعية الدموية، حيث يمثل 38% من جميع وفيات أمراض القلب والأوعية الدموية لدى الإناث و44% لدى الذكور. [30,29]

### 2.3 التشخيص:

#### 1.2.3 التظاهرات السريرية والفحص السريري:

##### \* التظاهرات السريرية:

يعد الانزعاج الصدري الحاد - والذي قد يوصف بالألم، أو الضغط، أو الضيق أو الثقل أو الحرقنة - العرض الرئيسي الذي يستدعي التفكير في التشخيص السريري للمتلازمة الإكليلية الحادة وبدء الاختبارات المتوافقة مع خوارزميات تشخيصية محددة. يجب تصنيف أوصاف ألم الصدر على أنها قلبية، ربما قلبية وربما غير قلبية. تشمل الأعراض المكافئة لألم الصدر ضيق التنفس، الألم الشرسوفي، ألم في الذراع الأيسر أو الأيمن أو العنق/الفك.

يحدث التشخيص الخاطئ أو التأخر في التشخيص أحياناً بسبب القصة المرضية غير المكتملة أو صعوبة استنباط الأعراض من المريض. لفهم تعقيد الأعراض المرتبطة بالمتلازمة الإكليلية الحادة، فإن أخذ قصة مرضية بعناية والتفاعل الشامل مع المريض أمران بالغ الأهمية وقد يساعدان في تسهيل التشخيص المبكر والدقيق. من المهم أن يكون الوعي بالأعراض المرتبطة بالمتلازمة الإكليلية الحادة ACS مرتفعاً بين عامة الناس، وخاصة الأعراض التحذيرية مثل ألم الصدر المطول (أكثر من 15 دقيقة) و/أو الألم المتكرر خلال ساعة

واحدة، مما يدفع المرضى أو غيرهم من أفراد المجتمع إلى طلب المساعدة الطبية العاجلة. ومن المهم مواصلة التثقيف والتوعية لضمان توافر هذه المعلومات على أوسع نطاق ممكن لعامة الناس. [29]

### \* الفحص السريري:

يُنصح بإجراء تقييم فوري للعلامات الحيوية عند أول اتصال طبي، مع إجراء تخطيط قلب كهربائي أولي. يُنصح بإجراء فحص سريري للمرضى الذين يُشتبه بإصابتهم بالمتلازمة الإكليلية الحادة، وهو مفيد لاستبعاد التشخيصات التفريقية، ولتحديد سمات ACS شديدة الخطورة وعالية الخطورة. قد يكون هذا الأمر ذا أهمية خاصة للمرضى الذين يعانون من سكتة قلبية، وعلامات سكتة دماغية، و/أو عدم استقرار كهربائي/هيموديناميكي. يجب أن يشمل الفحص السريري المركز التحقق من وجود جميع النبضات الرئيسية، وقياس ضغط الدم في كلا الذراعين، إصغاء القلب والرئتين، تقييم علامات قصور القلب أو الوهط الدوراني. [31]

### 2.2.3 تخطيط القلب الكهربائي:

يعد تخطيط القلب الكهربائي ذو 12 مسار أداة التشخيص الأولية لتقييم المرضى الذين يُشتبه بإصابتهم بـ ACS. يُنصح بإجراء ECG فوراً وتفسيره من قبل فني طوارئ طبية مؤهل أو طبيب خلال 10 دقائق. ويجب تكراره عند الضرورة. بناء على تخطيط القلب الكهربائي يمكن التمييز بين المرضى الذين يشتبه بإصابتهم بـ ACS إلى تشخيصين: [32,31]

- المرضى الذين يعانون من ألم حاد في الصدر (أو علامات/أعراض مكافئة لألم الصدر) وارتفاع مستمر في القطعة ST (أو ما يعادله) في تخطيط القلب الكهربائي ← احتشاء عضلة قلبية مع ارتفاع ST (STEMI): ستعاني الغالبية العظمى من هؤلاء المرضى من نخر عضلة القلب وارتفاع التروبونين، مما يستوفي معايير احتشاء العضلة القلبية، ولكن احتشاء العضلة القلبية لن يكون التشخيص النهائي لجميع المرضى الذين تم تشخيصهم عملياً بـ STEMI.

- المرضى الذين يعانون من ألم حاد في الصدر (أو علامات/أعراض مكافئة لألم الصدر) دون ارتفاع مستمر في القطعة ST (أو ما يعادله) في تخطيط القلب الكهربائي ← ACS دون ارتفاع ST (NSTE-ACS): قد يُظهر هؤلاء المرضى تغيرات أخرى في ECG، بما في ذلك ارتفاع مؤقت في القطعة ST، وانخفاض مستمر أو مؤقت في القطعة ST، اضطرابات في موجة T (بما في ذلك موجات T شديدة الحدة، انقلاب موجة T، موجات T ثنائية الطور، موجات T مسطحة، موجات T طبيعية كاذبة). قد يكون تخطيط القلب الكهربائي طبيعياً. غالبية المرضى في هذه الفئة الذين يُظهرون لاحقاً ارتفاعاً وانخفاضاً نموذجياً في مستويات التروبونين القلبي (أي الذين يستوفون معايير احتشاء العضلة القلبية وفقاً للتعريف العالمي لاحتشاء العضلة القلبية) سيحصلون على تشخيص نهائي باحتشاء العضلة القلبية غير المرتبط بارتفاع القطعة ST (NSTEMI). لدى مرضى آخرون سيبقى مستوى التروبونين منخفضاً وسيحصلون على تشخيص نهائي للحنق الصدري غير المستقر UA.

### 3.2.3 التروبونين القلبي عالي الحساسية:

بعد استبعاد العلامات السريرية وعلامات تخطيط القلب الكهربائي التي يتشير إلى STEMI أو NSTE-ACS شديد الخطورة، تلعب المشعرات الحيوية دوراً مكماً في تشخيص المرضى الذين يُشتب بإصابتهم بالمتلازمة الإكليلية الحادة، وتصنيفهم حسب المخاطر، وتدبيرهم.

يُنصح بقياس مشعر حيوي لإصابة عضلة القلب، ويُفضل أن يكون تروبونين القلب عالي الحساسية (hs-cTn) لدى جميع المرضى الذين يُشتبه بإصابتهم بـ ACS. إذا كانت الأعراض السريرية متوافقة مع احتشاء العضلة القلبية، فإن ارتفاع و/أو انخفاض مستوى cTn فوق النسبة المئوية 99 لدى الأفراد الأصحاء يشير إلى تشخيص احتشاء العضلة القلبية وفقاً لمعايير التعريف العالمي الرابع لاحتشاء العضلة القلبية.

لدى مرضى احتشاء العضلة القلبية، ترتفع مستويات cTn بسرعة (عادةً خلال ساعة واحدة عند استخدام فحوصات عالية الحساسية) بعد ظهور الأعراض، وتبقى مرتفعة لفترات زمنية متفاوتة (عادةً عدة أيام). [34,33]

### 4.2.3 الاستقصاءات الشعاعية غير الغازية:

#### \* التصوير بالصدى القلبي Echocardiography:

في غرفة الطوارئ، يجب أن يكون التصوير بالصدى القلبي عبر الصدر (TEE) متاحاً بشكل روتيني، ويجريه أو يفسره أخصائيو رعاية صحية مدربون. في حالات الاشتباه في الإصابة بـACS، مع عدم اليقين التشخيصي، يُمكن أن يكون TEE مفيداً لتحديد العلامات التي تشير إلى وجود إقفار مستمر أو احتشاء سابق. مع ذلك، لا ينبغي أن يؤدي هذا إلى تأخير كبير في النقل إلى مختبر القثطرة القلبية في حال الاشتباه في انسداد حاد في الشريان الإكليلي. كما يُمكن أن يكون TEE مفيداً لاقتراح أسباب بديلة مرتبطة بألم الصدر (مثل الداء الأبهرى الحاد، الصمة الرئوية).

#### \* التصوير المقطعي المحوسب Computed Tomography:

عند التشخيص السريري، غالباً ما يكون التصوير المقطعي المحوسب هو الأداة التشخيصية المفضلة لاستبعاد التشخيصات التفريقية البديلة المهددة للحياة، مثل الصمة الرئوية أو تسلخ الأبهر. عموماً لا يؤخذ التصوير المقطعي المحوسب بعين الاعتبار لدى المرضى الذين يُشتبه بإصابتهم بانسداد إكليلي حاد مستمر، والذين تعد ICA الطارئة أولوية لديهم. [36.35]

#### \* التصوير بالرنين المغناطيسي للقلب مع أو بدون اختبار الجهد Cardiac magnetic resonance

##### :imaging with or without stress testing

يُحدد تصوير القلب بالرنين المغناطيسي (CMR) بنية القلب ووظيفته، كما يُتيح تقييم تروية عضلة القلب ونمط إصابتها. ويعد هذا التصوير الخيار الأمثل عندما تعيق نوافذ تخطيط صدوية القلب الضعيفة إجراء تقييم تشخيصي. يتيح هذا التصوير الرؤية المباشرة للمناطق المصابة باحتشاء، موفراً معلومات عن التندب وقابلية العيوشية، والتي يمكن تمييزها عن أشكال أخرى من أدنات العضلة القلبية (مثل التهاب العضلة القلبية). ولذلك،

يتميز هذا التصوير بقيمة سريرية خاصة في تشخيص احتشاء العضلة القلبية الحاد AMI في الحالات التي يكون فيها التشخيص غير مؤكد.

#### 4. خناق الصدر غير المستقر/ احتشاء العضلة القلبية دون ارتفاع القطعة ST:

##### 1.4 التعريف:

متلازمتان سريريتان تعتبران جزءاً من المتلازمة الإكليلية الحادة. والسبب غالباً هو التصلب العصيدي ولكن ليس دائماً.

يُعرف خناق الصدر غير المستقر بأنه ألم صدري خنقي يتميز بواحد على الأقل من المظاهر الثلاثة التالية:

- يحدث في وضعية الراحة ويستمر أكثر من 10 دقائق
- شديد وحديث البدء (أي خلال الأسابيع 4-6 السابقة)
- يحدث بنمط متصاعد (أي أكثر شدة أو أكثر تواتراً أو لمدة أطول مما سبق)

ويتم تشخيص خناق الصدر غير المستقر بوجود أنزيمات النخر القلبي ضمن الطبيعي وذلك خلال المعايير بفاصل 6 ساعات.

يوضع تشخيص الاحتشاء القلبي بدون ارتفاع القطعة ST بوجود نفس المظاهر السريرية لخنق الصدر غير

المستقر مع وجود دليل على النخر العضلي القلبي كارتفاع الواسمات الحيوية القلبية.<sup>[37]</sup>

#### 2.4 الفيزيولوجيا المرضية:

انخفاض في تزويد العضلة القلبية بالأوكسجين و/أو زيادة حاجتها له بوجود انسداد أو تضيق إكليلي.

لقد تم تحديد أربع آليات فيزيولوجية مرضية:

- تمزق اللويحة أو تآكلها مع تشكل خثرة غير سادة، ويُعتقد أنه السبب الأكثر شيوعاً.
- الانسداد الميكانيكي (مثل التشنج الإكليلي كما في خناق برنزميتال)
- انسداد ميكانيكي مترقي (كما في التصلب العصيدي الإكليلي المترقي بسرعة أو عودة التضيق التالي للتداخل الإكليلي عبر الجلد PCI)
- خناق الصدر غير المستقر الثانوي المرتبط بزيادة حاجة العضلة القلبية للأوكسجين و/أو نقص الوارد منه (كما في فقر الدم الشديد أو تسرع القلب).

ومن الممكن أن تجتمع أكثر من آلية مرضية واحدة لدى العديد من المرضى.<sup>[37]</sup>

### 3.4 التظاهرات السريرية:

التظاهر الأساسي هو ألم صدري خنقي يتوضع نموذجياً خلف القص أو في الشرسوف أحياناً وينتشر بشكل متواتر إلى العنق والكتف الأيسر والذراع الأيسر. وقد تحدث مكافئات خنقية كالزلة التنفسية والانزعاج الشرسوفي. يمكن للموجودات الفيزيائية أن تشمل في حال وجود منطقة واسعة من الإقفار أو NSTEMI كبير كلاً من التعرق وبرودة وشحوب الجلد وتسرع القلب الجيبي وسماع الصوت القلبي الثالث و/أو الرابع، وسماع خراخر قاعدية، وهبوط ضغط دم أحياناً.<sup>[37]</sup>

### 4.4 التقييم التشخيصي والتدبير:

إن الخطوة الأولى في التقييم هي تحديد احتمالية أن يكون الداء الوعائي الإكليلي هو سبب الأعراض التي يشكو منها المريض.

تتضمن العوامل المترافقة مع احتمالية مرتفعة لوجود متلازمة إكليلية حادة ACS: قصة سريرية نموذجية للإقفار، قصة داء شرياني إكليلي مثبت بتصوير الأوعية، احتشاء عضلة قلبية سابق، قصور قلب احتقاني، تبدلات حديثة على تخطيط القلب الكهربائي، ارتفاع الواسمات الحيوية القلبية.

تتضمن العوامل المترافقة مع احتمالية متوسطة لوجود ACS: العمر < 70 سنة، الجنس الذكري، الداء السكري، الداء الشرياني المحيطي المعروف أو الداء الوعائي الدماغى، شذوذات قديمة على تخطيط القلب الكهربائى. يتضمن التدبير العناية المركزة ضمن المشفى، إجراءات إعادة التروية، العناية المتأخرة ضمن المشفى، تخريج المريض والتوصيات بعد التخريج.<sup>[37]</sup>

## 5. احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع القطعة ST:

### 1.5 التعريف:

انخفاض أو ارتفاع في قيم الإنزيمات القلبية (التروبونين) مع واحد على الأقل مما يلي:

- أعراض إقفار قلبي
- تغيرات تخطيطية لإقفار حديث (تغيرات ST-T) حديثة أو حصار غصن أيسر حديث
- تطور موجات Q في التخطيط القلبي
- دليل تصويري على فقد حديث في عيوشية العضلة القلبية أو شذوذ حديث في الحركية
- دليل تصويري وعائى على خثرة داخل الوعاء الإكليلي أو بتشريح الجثة.<sup>[38-40]</sup>

### 2.5 الوبائيات:

حوالى 1.5 مليون حالة احتشاء عضلة قلبية تحدث سنوياً في الولايات المتحدة الأمريكية، معدل الحدوث السنوي تقريباً 600 حالة لكل 100 ألف من السكان. وهو سبب ثلث حالات الوفيات عند الأشخاص الأكبر من 35 سنة. معدل الوفيات المرتبط بالاحتشاء القلبي الحاد عند الرجال أعلى بثلاثة أضعاف منه عند النساء. وهو أكثر تواتراً عند المرضى السود مقارنةً مع البيض.

تتأثر الوفيات ضمن المشفى بعدد من العوامل: العمر، تصنيف كيليب، التأخر الزمني حتى بدء العلاج، نمط العلاج، سوابق احتشاء عضلة قلبية، الداء السكري، قصور الكلية، عدد الأوعية الإكليلية المصابة، الوظيفة الانقباضية، نمط المعالجة. [40-38]

### 3.5 الفيزيولوجيا المرضية:

يحدث احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع قطعة ST بشكل عام عندما ينخفض الجريان الدموي الإكليلي بشكل مفاجئ بعد حدوث انسداد خثاري لشريان إكليلي مصاب مسبقاً بالتصلب العصيدي (حيث تتشقق اللويحة التصليبية العصيدية أو تتمزق أو تتفح وتتشكل خثرة جدارية في مكان التمزق وتؤدي إلى انسداد الشريان الإكليلي). وبالمقابل لا تحرض التضيقات الإكليلية الشديدة المتطورة ببطء حدوث STEMI بسبب تطور دوران جانبي رديف مع الوقت. [40-38]

### 4.5 التظاهرات السريرية:

يوجد عامل محرض عند نصف المرضى مثل نشاط فيزيائي أو شدة عاطفية، وقد يبدأ التظاهر السريري بأي وقت ولكن لوحظ تجمع للحالات في الصباح الباكر، ويعتبر الألم الصدري التظاهر السريري الأشيع ويكون عميقاً وحشويماً ويوصف بأنه عاصر، ضاغط، حارق، ويكون مشابه للألم في خناق الصدر غير المستقر لكنه أشد ويستمر لفترة أطول (أكثر من 30 دقيقة) وقد ينتشر للذراعين والكتف وبترافق مع تعب عام وتعرق وغثيان وإقياء وقلق. وتعتبر نسبة الاحتشاء دون حدوث ألم أعلى عند المرضى المسنين والسكريين، أما النساء فتظاهرن بألم صدري غير وصفي. ومن التظاهرات الأقل شيوعاً اضطراب الوعي، التخليط الذهني، برودة الأطراف والصدمة. [40-38]

## 5.5 التدبير:

إراحة الألم والزلزلة والقلق، تدبير توقف القلب، إعادة التروية سواء عن طريق حالات الخثرة أو التداخل الإكليلي

الأولي عبر الجلد. [38-40]

## 6. تدبير المتلازمة الإكليلية الحادة:

### 1.6 الرعاية قبل دخول المستشفى Pre-hospital care:

يُمثل الأفراد الذين يعانون من ألم حاد في الصدر في المجتمع فئة غير مميزة، وغالباً ما يُراجعون فرق الاستجابة الأولية في مرحلة ما قبل المستشفى. يجب أن يخضع هؤلاء المرضى لتقييم فوري للمخاطر وفرز الحالات وفقاً للبروتوكولات المعتمدة في خدمات الطوارئ الطبية (EMS).

إذا اشتبه أول طبيب مُستجيب في الإصابة بـ ACS، فيجب إجراء ECG وتحليله في أسرع وقت ممكن. يُوصى بأن يكون لدى جميع الكوادر الطبية التي ترعى مرضى متلازمة ACS في بيئة خدمات الطوارئ أجهزة إزالة الرجفان وأن يكونوا مدربين على أساسيات دعم الحياة القلبية.

يُصنف المرضى المشتبه بإصابتهم بـ ACS في البداية بناءً على موجودات ECG إلى مسارين علاجيين أوليين:

- (A) مسار للمرضى الذين لديهم ECG متوافق مع STEMI
- (B) مسار للمرضى الذين لا يعانون من ارتفاع في القطعة ST أو أنماط تخطيط كهربية القلب المكافئة (يُشتبه بإصابتهم بـ NSTEMI-ACS).

يجب أن يحفز التقسيم الطبقي الأولي للمخاطر الموجه بـ ECG أيضاً قرارات العلاج في بيئة ما قبل المستشفى، بما في ذلك اختيار المستشفى المستهدف، أو يساعد في تحديد تسلسل الاستقصاءات والتدخلات الأولية (بما في ذلك الدوائية)، وخاصة توقيت ICA.

يُنذر التشخيص الأولي للاشتباه في احتشاء العضلة القلبية STEMI بارتفاع خطر حدوث مضاعفات فورية تهدد الحياة (مثل الرجفان البطيني). لذا، يُنصح ببدء استراتيجية إعادة تروية طارئة ونقل المريض مباشرة إلى مركز مجهز بإمكانيات التداخل الإكليلي عن طريق الجلد PCI على مدار الساعة. يجب على المرضى الذين يُظهر ECG لديهم دون ارتفاع في القطعة ST ولكنهم يعانون من أعراض نقص تروية مستمرة الخضوع للفحص قبل دخول المستشفى وفقاً للبروتوكولات المتبعة لمرضى احتشاء العضلة القلبية STEMI، نظراً لمواجهتهم أيضاً لمخاطر فورية، بما في ذلك اللانظميات البطينية.<sup>[41]</sup>

## 2.6 الأدوية الإسعافية:

### 1.2.6 الأوكسجين:

يُنصح بإعطاء الأوكسجين لمرضى متلازمة ACS الذين يعانون من نقص الأكسجة (إشباع الأوكسجين > 90%)، أما بالنسبة للمرضى الذين لا يعانون من نقص الأكسجة (إشباع الأوكسجين < 90%)، فلا يرتبط إعطاء الأوكسجين بفوائد سريرية، ولذلك لا يُنصح به.<sup>[42]</sup>

### 2.2.6 النترات:

قد يكون استخدام النترات تحت اللسان مفيداً في تخفيف أعراض نقص التروية. ومع ذلك، قد يكون انخفاض ألم الصدر بعد تناول النتروغليسرين مضللاً، ولا يُنصح به كإجراء تشخيصي. لدى المرضى الذين يُظهر ECG لديهم توافقاً مع استمرار الاحتشاء (STEMI) وتدني الأعراض بعد تناول النتروغليسرين، يُنصح بإجراء تخطيط آخر. يشير عودة ارتفاع القطعة ST إلى طبيعتها تماماً، إلى جانب تدني الأعراض، بعد تناول النتروغليسرين، إلى وجود تشنج إكليلي، سواء كان مصحوباً باحتشاء عضلة قلبية أو بدونه. لا ينبغي إعطاء النترات للمرضى الذين يعانون من انخفاض ضغط الدم، أو بط أو تسرع القلب الملحوظ، أو احتشاء البطين الأيمن، أو تضيق الأبهر الشديد المعروف، أو استخدام مثبطات فوسفوديستراز-5 خلال الـ 24-48 ساعة السابقة.<sup>[43]</sup>

### 3.2.6 مسكنات الألم:

ينبغي النظر في استخدام المواد الأفيونية الوريدية (مثل المورفين 5-10 ملغ) لتخفيف آلام الصدر الشديدة. وقد أُفيد بأن مسكنات الألم الأخرى مثل (أوكسيد النيتروز/الأوكسجين بالإضافة إلى الأسيتامينوفين الوريدي) أقل فعالية من المورفين. ومع ذلك، قد يزيد المورفين من الغثيان والإقياء ويُبطلُ امتصاص الجهاز الهضمي للأدوية الفموية، مما قد يُؤخر بدء مفعول العلاج المضاد لتجمع الصفائح المعطى. تشير الأدلة المستمدة من تجارب محدودة النطاق إلى أن المورفين الوريدي قد يُقلل أيضاً من أذية العضلة القلبية والأوعية الدموية الدقيقة عند إعطائه للمرضى الذين يعانون من انسداد حاد مستمر في الشريان الإكليلي.<sup>[44]</sup>

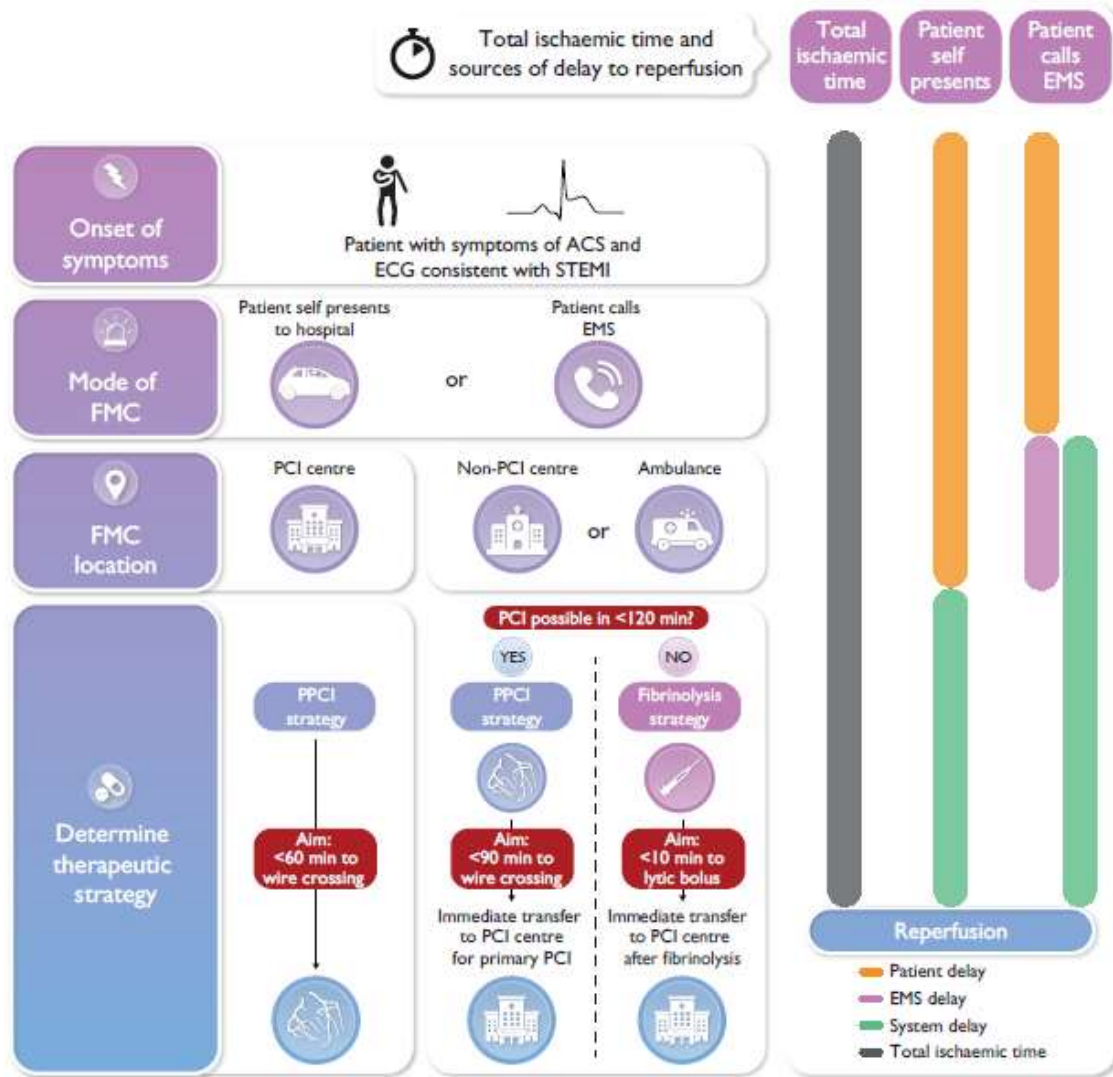
### 4.2.6 حاصرات بيتا الوريدية:

لا يبدو أن جميع حاصرات بيتا تمارس نفس التأثير الوقائي للقلب في سياق انسداد الشريان الإكليلي الحاد المستمر، حيث أظهر الميتوبرولول التأثير الوقائي الأكبر في الدراسات التجريبية. كما يُعد الميتوبرولول الوريدي أكثر حاصرات بيتا اختباراً على نطاق واسع في التجارب. في حين أن الفوائد السريرية طويلة الأمد المرتبطة بالإعطاء المبكر للميتوبرولول عن طريق الوريد غير واضحة، إلا أنه آمن عند استخدامه لدى المرضى الذين لا تظهر عليهم علامات قصور القلب الحاد، وقد ارتبط باستمرار بانخفاض في معدل حدوث الرجفان البطيني واندسداد الأوعية الدموية الدقيقة. بناءً على هذه البيانات، يجب أن يؤخذ في الاعتبار إعطاء حاصرات بيتا (يفضل ميتوبرولول) في وقت التظاهر للمرضى الذين تم تشخيصهم بـSTEMI والذين سيخضعون لإجراء قنطرة قلبية بدون أي علامات على قصور القلب الحاد وضغط دم انقباضي < 120 ملم زئبقي وبدون موانع أخرى. لم يتم اختبار إعطاء حاصرات بيتا عن طريق الوريد للمرضى الذين يُشتبه بإصابتهم بـNSTEMI-ACS.<sup>[45]</sup>

### 3.6 إعادة التروية:

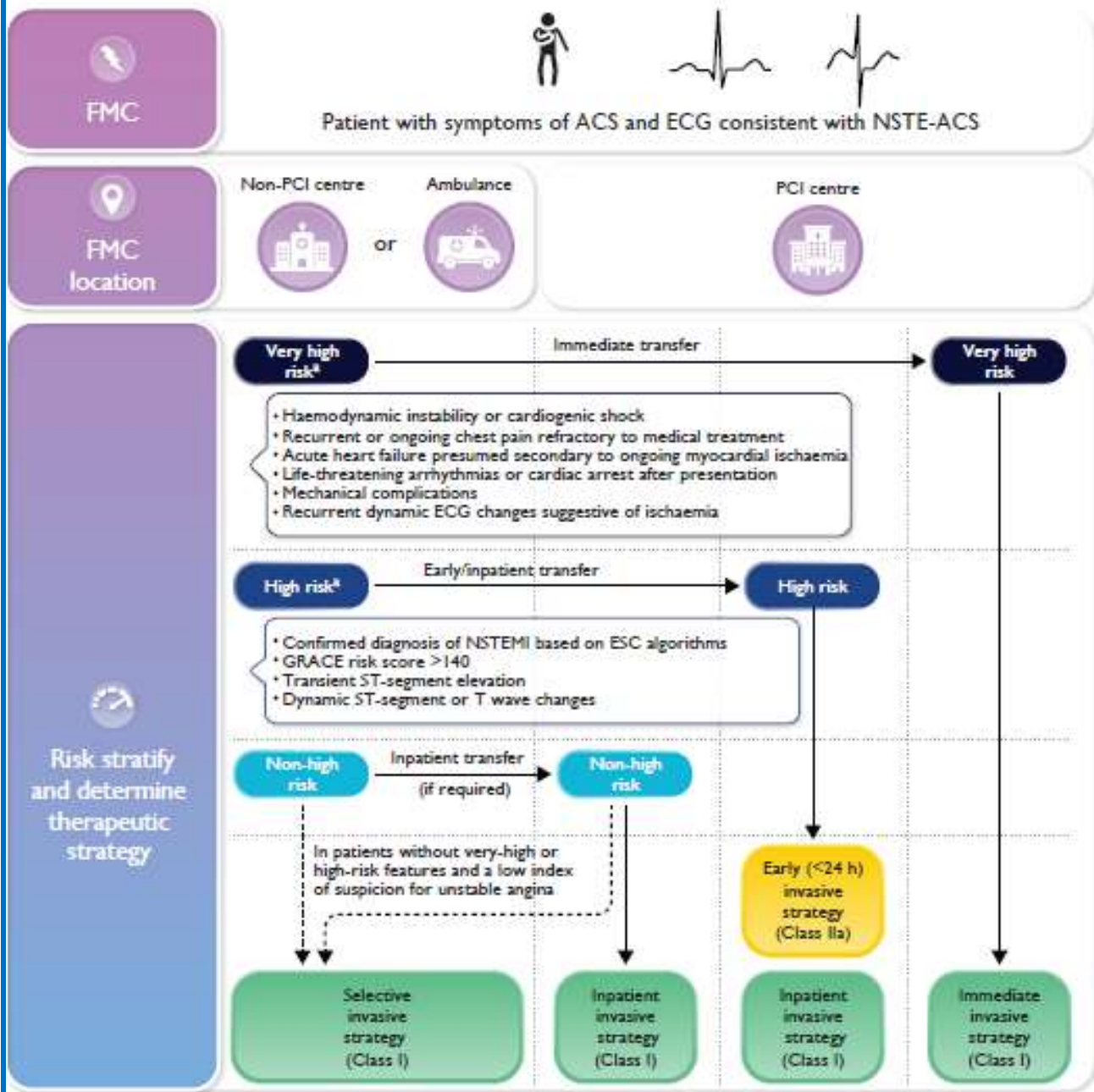
بناءً على التقييم الأولي لتخطيط القلب الكهربائي والسياق السريري والاستقرار الهيموديناميكي، يجب تصنيف المرضى الذين يُشتبه بإصابتهم بالمتلازمة الإكليلية الحادة على أنهم إما:

- **STEMI**: يجب فرز هؤلاء المرضى للعلاج بإعادة التروية الفوري (أي استراتيجية PPCI أو حالات الفيبيرين إذا لم يكن PPCI ممكناً في غضون 120 دقيقة).



الشكل (4): طرق التظاهر والمسارات إلى التدبير الغازي وإعادة توعية العضلة القلب لدى مرضى STEMI

- **NSTE-ACS**: يوصى باستراتيجية غازية للمرضى الداخليين، يوصى باستراتيجية غازية فورية عند وجود أي سمة شديدة الخطورة، يجب النظر في استراتيجية غازية مبكرة (أي في غضون 24 ساعة) عند وجود أي سمة عالية الخطورة.<sup>[46]</sup>



الشكل (5): اختيار الاستراتيجية الغازية وطرق إعادة التروية لدى مرضى NSTEMI-ACS

### \* العلاج الحال للفيبرين:

يعد العلاج بحل الفيبرين استراتيجية مهمة لإعادة التروية لمرضى احتشاء العضلة القلبية STEMI الذين يعانون من STEMI خلال 12 ساعة من ظهور الأعراض، وذلك عندما يتعذر إجراء PPCI في الوقت المناسب، إذ يمنع هذا العلاج 30 حالة وفاة مبكرة لكل 1000 مريض يُعالجون خلال 6 ساعات من ظهور الأعراض.

وتلاحظ أكبر فائدة علاجية مطلقة لدى المرضى الأكثر عرضة للخطر، بمن فيهم كبار السن. يرتبط نجاح إعادة التروية عموماً بتحسّن ملحوظ في أعراض نقص التروية، وتحسّن بنسبة  $\leq 50\%$  في القطعة ST، واستقرار هيموديناميكي.

إذا كان بإمكان الطاقم الطبي أو الصحي المُدرّب تفسير تخطيط القلب في الموقع قبل الوصول إلى المستشفى، يُنصح البدء بالعلاج الحال للفيبرين. يُفضل البدء باستخدام عامل نوعي للفيبرين (مثل teneclapase، alteplase، أو reteplase). الهدف هو البدء بالعلاج خلال 10 دقائق من تشخيص احتشاء العضلة القلبية STEMI. لا ينبغي تأخير بدء العلاج بانتظار نتائج اختبارات المشعرات الحيوية للقلب.

يُنصح بنقل المرضى إلى مركز PCI فوراً بعد العلاج الحال للفيبرين. في حالات فشل حل الفيبرين أو وجود دليل على عودة الانسداد أو الاحتشاء مع تكرار ارتفاع القطعة ST، يُنصح بإجراء تصوير الأوعية الدموية الفوري وتدخّل PCI الإنقاذي. في هذا السياق، لا يكون إعادة إعطاء العلاج الحال للفيبرين مفيداً ولا يُنصح به. حتى لو كان من المرجح نجاح حل الفيبرين (على سبيل المثال، زوال ارتفاع القطعة ST  $< 50\%$  عند 60-90 دقيقة، اللانظميات الناتجة عن عودة التروية، اختفاء ألم الصدر)، يوصى بإجراء تصوير الأوعية الدموية الروتيني المبكر (أي في غضون 2-24 ساعة).<sup>[47]</sup>

#### 4.6 العلاج المضاد للتخثر Antithrombotic therapy:

يعد العلاج المضاد للتخثر جزءاً أساسياً من تدبير جميع مرضى ACS. يعتمد اختيار العلاج المناسب وتركيبته، ووقت بدء العلاج، ومدته على عوامل مختلفة تتعلق بالمرضى والإجراءات المتبعة. يجب اتخاذ قرارات العلاج مع الموازنة بين فوائد العلاج بمضادات التخثر وخطر النزيف، بما في ذلك النزيف الحاد الذي يُهدد الحياة.<sup>[48]</sup>

### 1.4.6 العلاج المضاد للصفائح **Antiplatelet therapy**:

تلعب مضادات الصفائح دوراً رئيسياً في المرحلة الحادة من علاج متلازمة ACS. يلخص الجدول (1) ست أنظمة جرعات مضادات صفائح متاحة. يبدأ العلاج بالأسبرين بجرعة تحميل في أسرع وقت ممكن، متبوعاً بجرعات الصيانة. تدعم الأدلة الحالية جرعة صيانة من الأسبرين تتراوح بين 75 و 100 ملغ مرة واحدة يومياً. يجب استخدام كلوبيدوغريل، الذي يتميز بنشاط أقل فعالية وأكثر تنوعاً، فقط عندما يكون prasugrel أو ticagrelor مضاد استقلاب/غير متوفرين. بالإضافة إلى ذلك يمكن النظر في استخدام كلوبيدوغريل لدى المرضى الأكبر سناً (على سبيل المثال  $\leq 70$  عاماً).<sup>[49]</sup>

الجدول (1): أنظمة جرعات الأدوية المضادة للصفائح ومضادات التخثر لدى مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة:

#### 1. الأدوية المضادة للصفائح **Antiplatelet drugs**:

جرعة تحميل 150-300 ملغ فموياً أو 75-250 ملغ وريدياً إذا كان الابتلاع عن طريق الفم غير ممكناً، تليها جرعة الصيانة 75-100 ملغ فموياً مرة واحدة يومياً، لا يوجد تعديل محدد للجرعة لدى مرضى القصور الكلوي المزمن.	<b>Aspirin</b>
<b>مثبطات مستقبلات P2Y<sub>12</sub>:</b>	
جرعة تحميل 300-600 ملغ فموياً، متبوعاً بجرعة صيانة 75 ملغ فموياً، لا يوجد تعديل محدد للجرعة لدى مرضى القصور الكلوي المزمن. حالات الفيبرين: في وقت إعطاء حالات الفيبرين بجرعة أولية قدرها 300 ملغ (75 ملغ للمرضى الذين تزيد أعمارهم عن 75 عاماً).	<b>Clopidogrel</b>
جرعة تحميل 60 ملغ فموياً، تليها جرعة صيانة 10 ملغ يومياً. يُنصح باستخدام براسوغريل بجرعة صيانة 5 ملغ يومياً للمرضى الذين يقل وزنهم عن 60 كغ. لا يوجد تعديل محدد	<b>Prasugrel</b>

للجرعة لدى مرضى القصور الكلوي المزمن. يمنع استخدامه في حال وجود سوابق نشبة دماغية.	
جرعة تحميل 180 ملغ فموياً، تليها جرعة صيانة 90 ملغ مرتين يومياً، لا يوجد تعديل محدد للجرعة لدى مرضى القصور الكلوي المزمن.	<b>Ticagrelor</b>
جرعة وريدية مقدارها 30 ميكروغرام/كغ، يتبعها تسريب وريدي بجرعة 4 ميكروغرام/كغ/د لمدة ساعتين على الأقل أو طوال مدة الإجراء (أيهما أطول).	<b>Cangrelor</b>
<b>مثبطات مستقبلات GO IIb/IIIa (وريدي):</b>	
جرعة مضاعفة من 180 ميكروغرام/كغ وريدي (بفاصل 10 دقائق) يتبعها تسريب 2 ميكروغرام/كغ/دقيقة لمدة تصل إلى 18 ساعة. يمنع استخدامه لدى مرضى القصور الكلوي الانتهائي أو سوابق سكتة دماغية إقفارية خلال 30 يوم، أو استخدام حالات الفيبرين، أو عدد الصفيحات الدموية $> 100.000/ملم^3$	<b>Eptifibatide</b>
جرعة وريدية مقدارها 25 ميكروغرام/كغ على مدى 3 دقائق، يتبعها تسريب وريدي بمقدر 0.15 ميكروغرام/كغ/دقيقة لمدة تصل إلى 18 ساعة. يمنع استخدامه لدى مرضى يعانون من نزيف داخلي سابق أو سوابق سكتة دماغية إقفارية خلال 30 يوم، أو استخدام حالات الفيبرين، أو عدد الصفيحات الدموية $> 100.000/ملم^3$	<b>Tirofiban</b>
<b>II. الأدوية المضادة للتخثر Anticoagulant drugs:</b>	
العلاج الأولي: جرعة وريدية 70-100 وحدة/كغ، يتبعها تسريب وريدي معاً لتحقيق aPTT يتراوح بين 60 و 80 ثانية. أثناء PCI: جرعة وريدية 70-100 وحدة/كغ، أو وفقاً لاختبار ACT في حالة العلاج المسبق بـ UFH	<b>UFH</b>
العلاج الأولي: يُعطى 1 ملغ/كغ مرتين يومياً تحت الجلد لمدة يومين على الأقل. ويستمر العلاج حتى الاستقرار السريري. أثناء PCI: إذا أعطيت آخر جرعة من الإينوكسابارين قبل	<b>Enoxaparin</b>

<p>أقل من 8 ساعات من نفخ البالون، فلا حاجة لجرعة إضافية. أما إذا أعطيت آخر جرعة تحت الجلد قبل أكثر من 8 ساعات من نفخ البالون، فيجب إعطاء جرعة وريدية من الإينوكسابارين بمقدار 0.3 ملغ/كغ.</p>	
<p>أثناء PCI: جرعة وريدية مقدارها 0.75 ملغ/كغ، يتبعها تسريب وريدي بمقدار 1.75 ملغ/كغ/سا لمدة 4 ساعات بعد العملية</p>	<b>Bivalirudin</b>

#### 2.4.6 العلاج المضاد للتخثر :Anticoagulant therapy

تعد مضادات التخثر عنصراً هاماً في العلاج الأولي لـ ACS، وفي العلاج ما قبل الإجراء التداخلي لمرضى ACS الذين يُعالجون باستراتيجية غازية. لذلك، يُوصى بإعطاء مضادات التخثر وريدياً لجميع مرضى ACS عند التشخيص.

تم اعتماد الهيبارين غير المجزأ كمعيار رعاية للمرضى المصابين باحتشاء العضلة القلبية STEMI الخاضعين لتقنية PCI نظراً لنسب المخاطر والفوائد الإيجابية التي يتميز بها. تشمل بدائل الهيبارين غير المجزأ التي ينبغي أخذها في الاعتبار لدى مرضى STEMI الخاضعين لـ PCI الإينوكسابارين والبيفاليرودين (مثبط مباشر للثرومبين).

يُنصح مرضى NSTE-ACS أيضاً بتلقي مضادات التخثر عن طريق الوريد. أما مرضى NSTE-ACS المتوقع خضوعهم لتصوير الأوعية الباضع فوراً أو مبكراً (أي قبل أقل من 24 ساعة من التشخيص) و PCI عند الحاجة، فيُنصح بتلقي مضادات التخثر عن طريق الحقن وقت التشخيص، وقد ثبت تاريخياً أن UFH هو مضاد التخثر المفضل. ومع ذلك في تحليل تلوي للتجارب التي قارنت UFH مع الإينوكسابارين، لم يكن هناك اختلاف في معدل الوفيات والنزيف الحاد بين كلا الدوائين لدى مرضى NSTE-AC أو المرضى المستقرين المقرر

إجراء PCI لديهم. لذلك ينبغي اعتبار الإينوكسابارين بديلاً عن UFH لدى هؤلاء المرضى (خاصة في الحالات التي تكون فيها مراقبة زمن التخثر معقدة).

يُنصح مرضى NSTE-ACS الذين لم يخضعوا لتصوير الأوعية الباضع المبكر (أي خلال 24 ساعة من التشخيص) بمرحلة علاج أولية مطولة تتكون من العلاج الدوائي فقط، عبر استخدام Fondaparinux بدلاً من الإينوكسابارين أثناء انتظار إجراء تصوير الأوعية.<sup>[50]</sup>

## 7. التدبير الدوائي طويل الأمد:

إضافة للأدوية المضادة للتخثر ومضادات الصفائح الموضحة في الجدول (1) يوصى بما يلي:

### 1.7 العلاج الخافض للشحوم Lipid-lowering therapy:

ينبغي تدبير خلل شحميات الدم عبر الجمع بين نمط الحياة والتدخلات الدوائية. وقد أظهرت التجارب باستمرار أن انخفاض مستويات LDL-C بعد ACS يرتبط بانخفاض معدلات الإصابة بالمرض القلبية والوعائية. يتمثل الهدف العلاجي الحالي للوقاية الثانوية في خفض LDL-C إلى ما دون 1.4 مليمول/ل (أقل من 55 ملغ/دل) وتحقيق انخفاض بنسبة  $\leq 50\%$  في LDL-C عن خط الأساس. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من نوبة قلبية وعائية ثانية خلال عامين (ليس بالضرورة من نفس نوع النوبة الأولى)، يبدو أن هدف LDL-C الأقل من 1.0 ميلمول/ل (أقل من 40 ملغ/دل) يمنح فائدة إضافية.

بعد حدوث ACS، ينبغي البدء في العلاج الخافض للشحوم في أقرب وقت ممكن، سواء لتحقيق فائدة تشخيصية أو لزيادة التزام المريض بالعلاج بعد التخرج. يُنصح ببدء العلاج باستخدام ستاتين عالي الكثافة (مثل أتورفاستاتين أو روسفاستاتين) في أقرب وقت ممكن بعد دخول المستشفى، مع وصف أقصى جرعة يتحملها المريض للوصول إلى مستويات الكوليسترول الضار (LDL-C) المُستهدفة.<sup>[51]</sup>

## 2.7 حاصرات بيتا Beta-blockers:

تعد مدة العلاج بحاصرات بيتا بعد ACS غير المعقدة موضوعاً مثيراً للجدل. تشير بعض الدراسات الرصدية إلى أن الفائدة السريرية للعلاج بحاصرات بيتا تقتصر على السنة الأولى بعد الإصابة بـ ACS، إلا أن الطبيعة غير العشوائية للدراسات تحد من استنتاجاتها. [52]

## 3.7 النترات وحاصرات أقتية الكالسيوم Nitrates and Calcium channel blockers:

قد تكون النترات الوريدية مفيدة خلال المرحلة الحادة لمرضى STEMI المصابين بارتفاع ضغط الدم أو قصور القلب، شريطة عدم وجود انخفاض في ضغط الدم أو احتشاء البطين الأيمن. في تجربة ISIS-4 (الدراسة الدولية الرابعة للبقيا على قيد الحياة بعد الاحتشاء)، لم تُحقق النترات الفموية أي فائدة في البقايا على قيد الحياة لدى مرضى احتشاء العضلة القلبية. [53]

لم يرتبط استخدام حاصرات قنوات الكالسيوم بأي فائدة تشخيصية في مراجعة منهجية شملت 28 تجربة. يمكن النظر في استخدام حاصرات قنوات الكالسيوم في سياق الذبحة الصدرية المتبقية وللتحكم في ضغط الدم. [54]

## 4.7 مثبطات الرينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون Renin-angiotensin-aldosterone

### :inhibitors

لقد ثبت أن مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) تعمل على تحسين النتائج لدى المرضى بعد احتشاء العضلة القلبية الذين يعانون من حالات إضافية، مثل قصور القلب السريري و/أو EF البطين الأيسر  $\geq 40\%$ ، الداء السكري، القصور الكلوي المزمن، و/أو ارتفاع ضغط الدم. وقد أظهرت النظرة العامة المنهجية للتجارب (القديمة) لتثبيط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين في وقت مبكر من احتشاء العضلة القلبية STEMI أن استخدامها يرتبط بانخفاض صغير ولكنه مهم في معدل الوفيات خلال 30 يوماً، وخاصة في احتشاء العضلة القلبية الأمامي. [55]

## 5.7 مثبطات مضخة البروتون (PPIs): Proton pump inhibitors

تقلل PPIs من خطر النزيف المعدي العفجي العلوي لدى المرضى الذين عولجوا بعوامل مضادة للصفائح. يُشار إلى العلاج باستخدام PPIs للمرضى الذين يتلقون أي نظام مضاد للتخثر والذين هم معرضون لخطر كبير للنزيف المعدي.<sup>[56]</sup>

## 6.7 اللقاحات Vaccination:

يبدو أن التطعيم السنوي ضد الإنفلونزا لدى المرضى الذين يعانون من ASCVD مستقر يرتبط بانخفاض معدل الإصابة باحتشاء العضلة القلبية، وتحسن التشخيص لدى المرضى الذين يعانون من قصور القلب، وانخفاض خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية لدى البالغين الذين تبلغ أعمارهم 65 عاماً أو أكثر. بالإضافة إلى ذلك، فقد ثبت أن التطعيم ضد الإنفلونزا الذي يتم إعطاؤه في وقت مبكر بعد احتشاء العضلة القلبية، أو الداء الإكليلي عالي الخطورة يؤدي إلى انخفاض خطر الوفاة لأي سبب والوفاة بأمراض القلب والأوعية الدموية خلال 12 شهراً.<sup>[57]</sup>

## 7.7 الأدوية المضادة للالتهاب Anti-inflammatory drugs:

يلعب الالتهاب دوراً محورياً في التسبب بالتصلب العصيدي للشرايين ونوبات الشرايين الإكليلية الحادة. وقد اختبرت العديد من التجارب الحديثة دور الكولشيسين، وهو عامل مضاد للالتهاب، في متلازمات الشريان الإكليلي الحادة والمزمنة.<sup>[59,58]</sup> في تجربة تقييم تأثير الكولشيسين على النتائج القلبية والوعائية (COLCOT)، التي شملت 4745 مريض مصاب بـ ACS مؤخراً، ارتبط تناول جرعة منخفضة من الكولشيسين (0.5 ملغ يومياً) بانخفاض ملحوظ في الوفاة القلبية الوعائية أو السكتة القلبية الإنعاشية أو احتشاء العضلة القلبية أو السكتة الدماغية مقارنةً بالعلاج الوهمي.<sup>[14]</sup> وتجدر الإشارة إلى أن الالتهاب الرئوي كان أكثر شيوعاً في مجموعة الكولشيسين.

شملت تجربة LoDoCo2 (Low-dose Colchicine trial-2) 5522 مريضاً سبق لهم الإصابة بـACS، والذين وزعوا عشوائياً على كولشيسين (0.5 ملغ يومياً) أو دواء وهمي.<sup>[13]</sup> كان معدل نقطة النهاية الأولية (المركب من الوفاة بأمراض القلب والأوعية الدموية، أو احتشاء العضلة القلبية أو السكتة الدماغية، أو إعادة توعية الشريان الإكليلي بسبب نقص التروية) أقل بكثير في مجموعة الكولشيسين، ومع ذلك، كان معدل الوفيات غير المرتبطة بأمراض القلب والأوعية الدموية أعلى في مجموعة الكولشيسين. وقد ثبت أن فوائد الكولشيسين في الحد من الأحداث القلبية الوعائية ثابتة بغض النظر عن تاريخ الإصابة بـACS وتوقيتها.<sup>[60]</sup>

# الجزء الثاني – الدراسة العملية

## 1. هدف البحث:

إن هدف هذا البحث هو تقييم تأثير الكولشيسين على نسبة الإصابة بالحوادث القلبية الكبرى في فترة الستة أشهر التالية للمتلازمة الإكليلية الحادة وهي: الموت لأي سبب، النسبة الإقفارية غير قلبية المنشأ، القبول في المشفى بسبب تكرار المتلازمة الإكليلية الحادة بقصة ألم صدري خنقي وصفي (خناق غير مستقر، احتشاء بدون ارتفاع القطعة ST، احتشاء مع ارتفاع القطعة ST)، الحاجة إلى إعادة التروية بشكل إسعافي أو القبول بقصور قلب مع انكسار معاوضة (قصور قلب حاد).

## 2. مناهج البحث وأدواته:

**1.2 مكان وتاريخ الدراسة:** مشفى جامعة دمشق (المواساة الجامعي، الوطني الجامعي) في الفترة الممتدة ما

بين 2023/9 وحتى 2025/4

**2.2 تصميم الدراسة:** دراسة عشوائية تقديمية Prospective randomized trial

**3.2 معايير الاشتمال:** المرضى (18-70 سنة) المقبولون بمتلازمة إكليلية حادة سواء خناق غير مستقر أو

احتشاء عضلة قلبية بدون ارتفاع القطعة ST أو احتشاء عضلة قلبية مع ارتفاع القطعة ST والذين أجري لهم

تصوير وعائي إكليلي وتم علاجهم بالتداخل الوعائي عبر الجلد (التوسيع الإكليلي) PCI.

**4.2 معايير الاستبعاد من الدراسة:** تم استثناء المرضى:

- قصة استخدام طويل الأمد للكولشيسين أو حساسية تجاهه.
- المرضى الذين لم يُجرى لهم تداخل وعائي عبر الجلد (PCI)
- سوء وظيفة كلوية (معدل الرشح الكبي أقل من 50)
- سوء وظيفة كبدية

- ابيضاض دم
- كسر قذفي للبطين الأيسر EF أقل من 30%
- المرضى الذين تم علاجهم بإعادة التروية عن طريق الجراحة

### 5.2 طريقة الدراسة:

شملت الدراسة جميع المرضى المقبولين بمتلازمة إكليلية حادة والتي تشمل ثلاث تصنيفات (خناق غير مستقر، احتشاء عضلة قلبية دون ارتفاع القطعة ST، أو احتشاء عضلة قلبية مع ارتفاع القطعة ST، وتم علاجهم بالتوسيع الوعائي الإكليلي، ثم تم توزيع المرضى عشوائياً إلى مجموعتين متساويتين:

- **المجموعة A:** ضمت المرضى الذين تلقوا المعالجة الدوائية المعيارية بالإضافة إلى الكولشيسين بجرعة 0.5 ملغ

- **المجموعة B:** ضمت المرضى الذين تلقوا المعالجة الدوائية المعيارية فقط دون الكولشيسين. تم إجراء المتابعة بعد سبعة أيام من تخريج المرضى من المستشفى عن طريق مقابلات هاتفية منظمة. علاوةً على ذلك، استمرت عملية المتابعة شهرياً للتحكم في تحمل المرضى والتزامهم بالدراسة وتحري الحوادث القلبية الوعائية الكبرى (Major Adverse Cardiac Events) MACE). أبقينا المرضى تحت المراقبة لمدة ستة أشهر.

كانت النتائج الأولية هي: الوفاة لأي سبب، السكتة الدماغية الإقفارية غير القلبية أو الصمية، دخول المستشفى بسبب ألم صدري نموذجي (احتشاء عضلة قلبية STEMI أو NSTEMI، خناق صدر غير مستقر)، الحاجة الملحة لإعادة التروية، قصور القلب غير المعاوض. أما النتائج الثانوية فتتألف من مكونات نقطة الفعالية الأولية، ومزيج من دخول المستشفى بسبب ألم الصدر، والوفاة لأسباب قلبية وعائية، والسكتة القلبية، واحتشاء العضلة القلبية أو السكتة الدماغية، وإجمالي الوفيات.

### 3. النتائج:

ضمت العينة النهائية للمرضى 240 مريض موزعين بالتساوي على كلتا المجموعتين (120 مريض في كل مجموعة).

#### 1.3 السمات الديموغرافية والسريية للمرضى:

متوسط العمر كان متقارباً بين مجموعتي الدراسة دون وجود فارق إحصائي هام ( $P= 0.993$ )، حيث بلغ 56.9  $\pm$  7.56 سنة في مجموعة العلاج بالكولشيبيين مقارنةً بـ 56.89  $\pm$  7.45 سنة في مجموعة العلاج الدوائي القياسي فقط. كذلك بالنسبة للتوزع الجنسي حيث كان أغلب المرضى من الذكور في كلتا المجموعتين (71.7% في المجموعة A مقابل 72.5% في المجموعة B).

بالنسبة للسوابق المرضية: فقد لوحظ وجود ارتفاع توتر شرياني لدى 43.3% من مرضى المجموعة A مقابل 44.1% في المجموعة B دون وجود فارق إحصائي هام ( $P= 0.819$ )، كذلك بالنسبة للداء السكري (22.5% مقابل 25%،  $P= 0.33$ )، وفرط الشحوم (30.8% مقابل 29.1%،  $P= 0.87$ ).

52 مريض من مرضى المجموعة A كانوا من المدخنين بنسبة 43.3% مقابل 50 مريض في المجموعة B بنسبة 41.6%، دون وجود فارق إحصائي هام ( $P= 0.39$ ).

لوحظ لدى نسبة قليلة من المرضى وجود سوابق احتشاء قلبية بنسبة 7.5% في المجموعة A، مقابل 8.3% في المجموعة B ( $P= 0.887$ )، وبالاستفسار عن الإجراءات الاستقصائية السابقة لوحظ أن 11.6% من مرضى المجموعة A كان قد أجري لهم قثطرة قلبية سابقاً، بنسبة مماثلة في المجموعة B. كما أن ثلاث مرضى (2.5%) من مرضى المجموعة A كانوا قد أجروا سابقاً مجازات إكليلية مقابل أربع مرضى (3.3%) من مرضى المجموعة B ( $P= 0.819$ ).

عانى اثنين من مرضى المجموعة A من قصور قلب مقابل ثلاث مرضى في المجموعة B ( $P= 0.878$ ). كما  
 ذُكر أن 4.2% من مرضى المجموعة A سبق أن شُخص لديهم حادث وعائي دماغي أو نشبة إقفارية عابرة  
 مقابل 3.3% في المجموعة B ( $P= 0.653$ ).

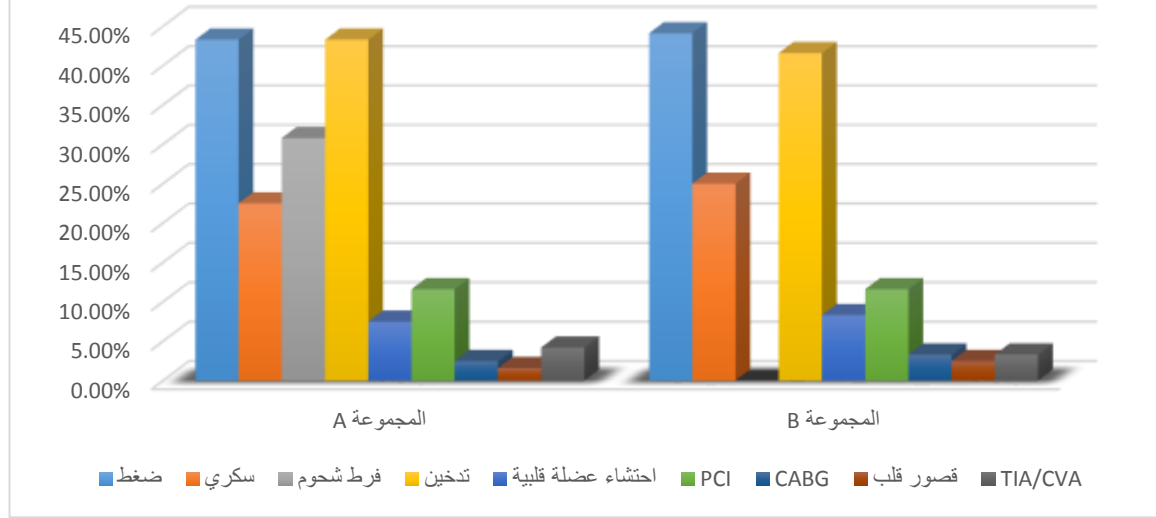
مما سبق نستنتج عدم وجود فوارق إحصائية هامة بين مجموعتي الدراسة من حيث متوسط العمر والتوزيع الجنسي  
 والسوابق، أي أن العينتين منسجتين معملياً وقابلتين للمقارنة.

الجدول (2): السمات الديموغرافية والسريرية للمرضى في مجموعتي الدراسة:

P-Value	المجموعة B (العلاج القياسي فقط)	المجموعة A (العلاج القياسي + كولشيسين)		
0.993	7.45 ± 56.89	7.56 ± 56.9	متوسط العمر (سنة)	
0.939	87 (72.5%)	86 (71.7%)	ذكر	الجنس
	33 (27.5%)	34 (28.3%)	أنثى	
0.819	53 (44.1%)	52 (43.3%)	ضغط	السوابق
0.33	30 (25%)	27 (22.5%)	سكري	
0.87	35 (29.1%)	37 (30.8%)	فرط شحوم	
0.39	50 (41.6%)	52 (43.3%)	تدخين	
0.887	10 (8.3%)	9 (7.5%)	MI	
1	14 (11.6%)	14 (11.6%)	PCI	
0.819	4 (3.3%)	3 (2.5%)	CABG	
0.878	3 (2.5%)	2 (1.6%)	HF	
0.653	4 (3.3%)	5 (4.2%)	CVA (TIA)	

MI: احتشاء عضلة قلبية، PCI: قنطرة قلبية، CABG: مجازات إكليلية، HF: قصور قلب، TIA: نشبة إقفارية  
 عابرة، CVA: حادث وعائي دماغي

### المخطط البياني (١): المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث السوابق



### 2.3 التشخيص النهائي للمرضى:

تم توزيع المرضى حسب تشخيصهم النهائي إلى:

• **STEMI**: احتشاء عضلة قلبية مع ارتفاع القطعة ST حيث لوحظ لدى 62 مريض (51.6%) في

المجموعة A مقابل 63 مريض (52.5%) في المجموعة B دون وجود فارق إحصائي هام (P= 0.887)

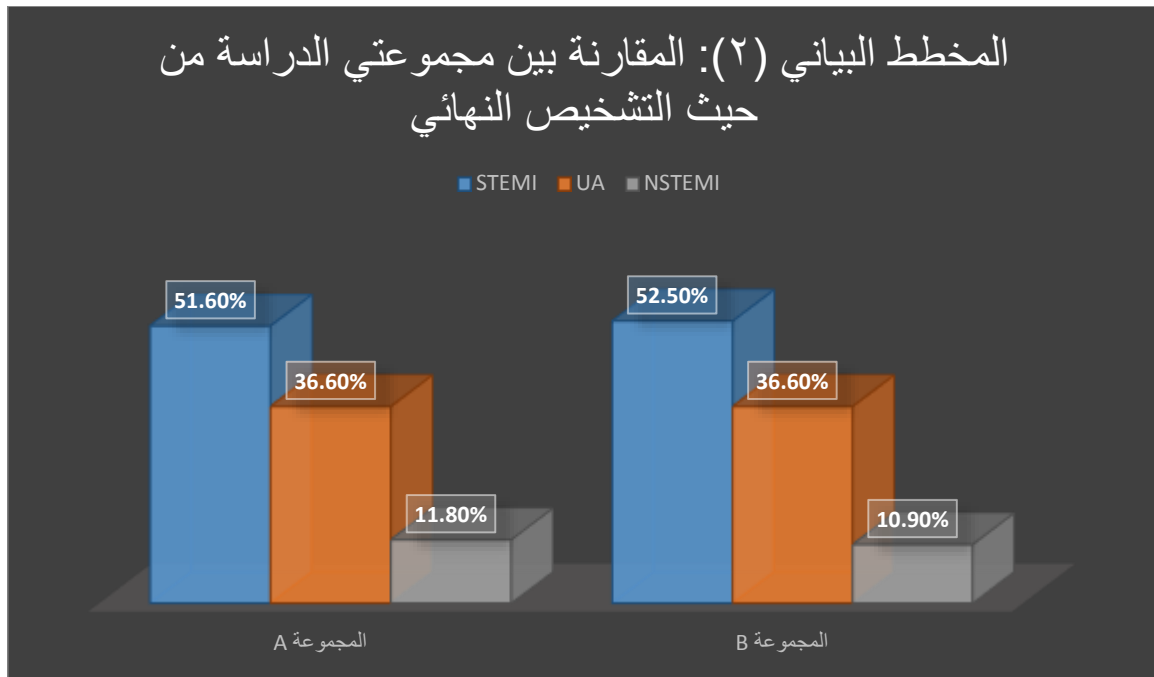
• **NSTEMI + UA**: خناق صدر غير مستقر أو احتشاء عضلة قلبية دون ارتفاع القطعة ST، حيث

لوحظ لدى 58 مريض (48.4%) في المجموعة A مقابل 57 مريض (47.5%) في المجموعة B دون وجود فارق إحصائي هام (P= 0.905).

الجدول (3): التشخيص النهائي للمرضى في مجموعتي الدراسة:

P-Value	المجموعة B (العلاج القياسي فقط)	المجموعة A (العلاج القياسي + كولشيسين)	
0.887	63 (52.5%)	62 (51.6%)	STEMI
0.905	57 (47.5%)	58 (48.4%)	NSTEMI + UA
1	44 (36.6%)	44 (36.6%)	UA
0.897	13 (10.9%)	14 (11.8%)	NSTEMI

المخطط البياني (٢): المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث التشخيص النهائي



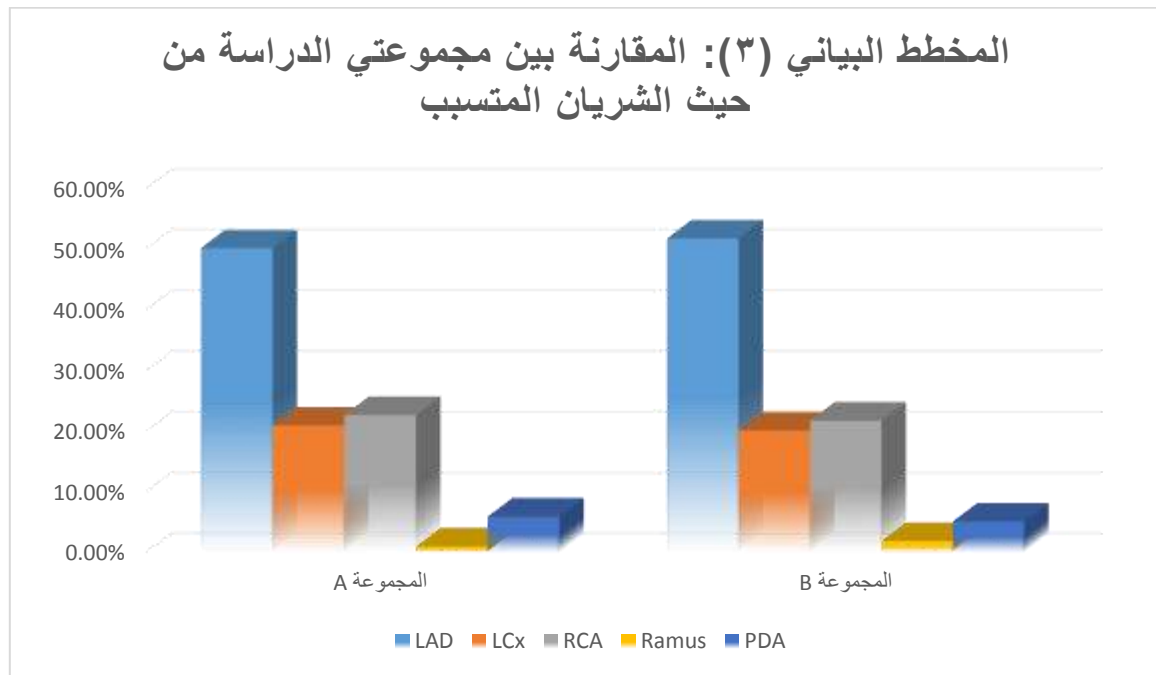
من خلال التصوير الوعائي الإكليلي تم تصنيف المرضى حسب الشريان المتورط والمتسبب في ظهور هذه الأعراض كما هو موضح في الجدول (4). حيث لم يُلاحظ وجود فارق إحصائي هام بين مجموعتي الدراسة من حيث الشريان المتسبب في ظهور الأعراض.

الجدول (4): التصوير الوعائي الإكليلي في مجموعتي الدراسة:

P-Value	المجموعة B (العلاج القياسي فقط)	المجموعة A (العلاج القياسي + كولشيسين)		الشريان المتورط والمتسبب
0.528	62 (51.6%)	60 (50%)	LAD	
0.898	24 (20%)	25 (20.8%)	LCx	
0.923	26 (21.6%)	27 (22.5%)	RCA	
0.421	2 (1.8%)	1 (0.9%)	Ramus	
0.411	6 (5%)	7 (5.8%)	PDA	

LAD: شريان أمامي نازل أيسر، LCx: شريان منعطف، RCA: شريان إكليلي أيمن، PDA: شريان خلفي نازل

المخطط البياني (3): المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث الشريان المتسبب

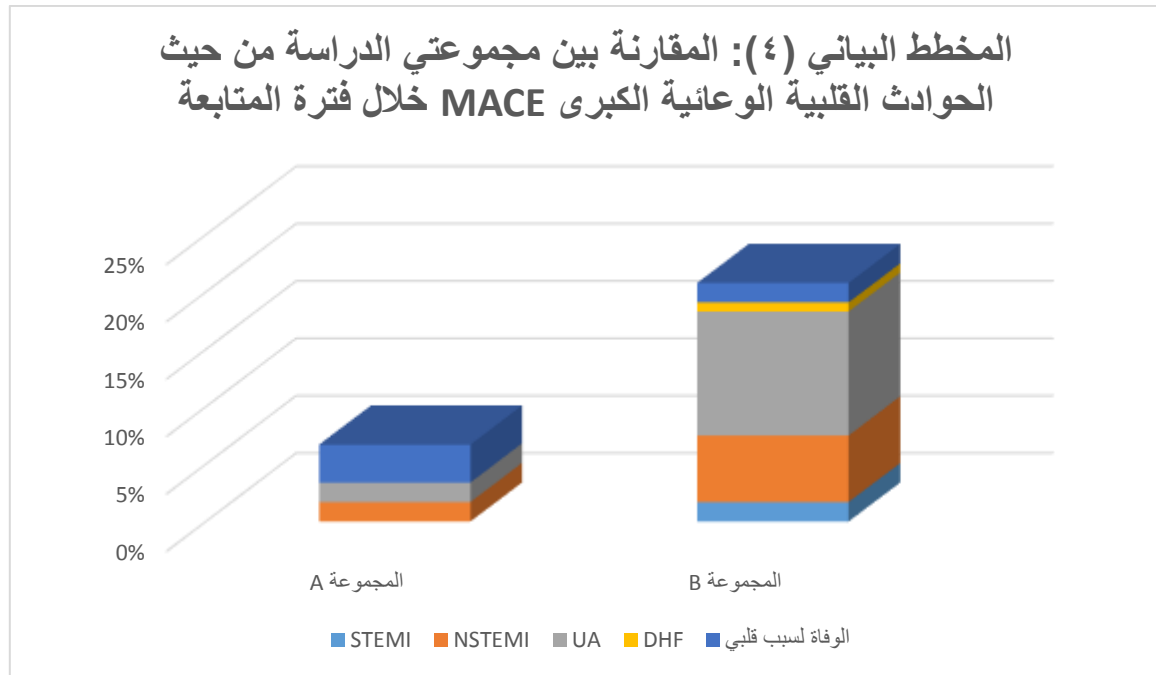


### 3.3 الحوادث القلبية الوعائية الكبرى (MACE):

خلال فترة المتابعة التي بلغت 6 أشهر لكل مريض، تم تسجيل حدوث 8 حوادث قلبية وعائية كبرى (MACE) لدى مرضى مجموعة العلاج القياسي مع الكولشيسين بنسبة 6.7%، بينما في مجموعة العلاج القياسي فقط تم تسجيل حدوث 25 حالة بنسبة 20.8%، مع وجود فارق إحصائي هام ( $P= 0.001$ ) لصالح المجموعة A، أي أن إضافة الكولشيسين للعلاج أدى لتناقص هام وذو دلالة إحصائية في الحوادث القلبية الوعائية الكبرى التالية لتدبير المتلازمة الإكليلية الحادة ACS.

بالتفصيل بالحالات الثمانية التي سجلت في المجموعة A: فقد كانت عبارة عن NSTEMI لدى مريضين، UA لدى مريضين، والوفاة بسبب قلبي وعائي لدى أربعة مرضى. مع عدم تسجيل أي حالة احتشاء عضلة قلبية مع ارتفاع القطعة ST (STEMI) أو قصور قلب احتقاني (DHF). بينما في المجموعة B: حالتى STEMI، سبع حالات NSTEMI، والأشيع كان خناق الصدر غير المستقر لدى 13 مريض (10.8%)، مع تسجيل حالة قصور قلب غير معاوض واحد، وحالتى وفاة بسبب قلبي وعائي.

#### المخطط البياني (٤): المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث الحوادث القلبية الوعائية الكبرى MACE خلال فترة المتابعة



الجدول (5): الحوادث القلبية الوعائية الكبرى في مجموعتي الدراسة:

P-Value	المجموعة B (العلاج القياسي فقط)	المجموعة A (العلاج القياسي + كولشيسين)		
0.001	25 (20.8%)	8 (6.7%)	جميع MACE	
0.001	22 (18.3%)	4 (3.3%)	ACS	
0.091	2 (1.7%)	-	STEMI	
0.069	7 (5.8%)	2 (1.7%)	NSTEMI	
0.003	13 (10.8%)	2 (1.7%)	UA	
0.334	1 (0.8%)	-	DHF	
-	-	-	نشبة دماغية	
0.091	2 (1.7%)	-	الحاجة لإعادة التوعية إسعافياً	
0.359	2 (1.7%)	4 (3.3%)	لأي سبب	الوفاة
0.359	2 (1.7%)	4 (3.3%)	قلبي وعائي	

الجدول (6): خلاصة أسباب الوفيات:

المعلومات السريرية	المجموعة	
فقدان للوعي مع توقف القلب، مع علامات احتشاء جدار أمامي للعضلة القلبية، تم إجراء إنعاش قلبي رئوي دون جدوى.	A	1
عُثر عليه ميتاً في المنزل، أظهرت التقارير السابقة أن القثطرة القلبية أجريت على الفرع Ramus، مع وجود تضيق خفيف في RCA (40%).	A	2
تم العثور عليه ميتاً في منزله من قبل عائلته في الصباح	A	3
أدخل إلى المستشفى مع انطباع بوجود احتشاء عضلة قلبية في الجدار الأمامي وصدمة قلبية، لكنها تطورت إلى توقف قلب ورئتين قبل إجراء تصوير الأوعية	A	4

توقف قلب وريثتين، تم إجراء إنعاش قلبي رئوي دون جدوى. في تصوير الأوعية السابق تم تدبير تضيق على مستوى LAD، وكان لديه أيضاً آفة غير مهمة على RCA	B	5
سكتة قلبية في المنزل، أجرى فريق الطوارئ إنعاش قلبي رئوي دون جدوى. أشارت التقارير السابقة إلى أنه قد خضع لـ PCI على LAD.	B	6

### 4.3 المشعرات الحيوية في مجموعتي الدراسة:

يُظهر الجدول (7) المشعرات الحيوية في كلتا مجموعتي الدراسة التي شملت قيم مثل تعداد الكريات البيضاء، الشحوم الثلاثية، الكوليسترول، البولة والكرياتينين، التروبونين، خمائر الكبد. وتشير النتائج لعدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية هامة بين مجموعتي الدراسة لأيٍ منهم.

الجدول (7): المشعرات الحيوية في مجموعتي الدراسة:			
P-Value	المجموعة B (العلاج القياسي فقط)	المجموعة A (العلاج القياسي + كولشيسين)	
0.541	1338.4 ± 6156.59	1357.6 ± 6210	WBC
0.698	299.96 ± 2189.92	307.26 ± 2206.67	اللمفاويات
0.793	834.41 ± 3596.9	857.83 ± 3625.83	العدلات
0.093	81 (67.5%)	79 (65.8%)	التروبونين
0.101	58.20 ± 198.34	46.46 ± 188.91	الشحوم الثلاثية (ملغ/دل)
0.204	53.36 ± 188.76	58.73 ± 197.93	كوليسترول (ملغ/دل)
0.137	27.98 ± 150.44	28.92 ± 146.43	LDL-c (ملغ/دل)
0.084	5.35 ± 39.09	5.58 ± 40.42	HDL-c (ملغ/دل)

0.099	4.97 ± 20.59	6.02 ± 20.23	البولة (ملغ/دل)
0.21	0.22 ± 1.13	0.21 ± 1.16	الكرياتينين (ملغ/دل)
0.781	5.94 ± 30.31	6.05 ± 29.45	SGOT (ملغ/دل)
0.196	4.94 ± 28.45	4.85 ± 29.04	SGPT (ملغ/دل)
0.589	44.26 ± 180.29	41.53 ± 174.55	ALP (ملغ/دل)
0.834	2.68 ± 50.3	2.78 ± 49.79	EF (%)

### 5.3 التأثيرات الجانبية للعلاج الدوائي:

لم يؤدِ إضافة الكولشيسين إلى العلاج الدوائي القياسي التالي للمتلازمة الإكليلية الحادة إلى تأثيرات جانبية هامة أدت إلى ضرورة إيقاف العلاج به لدى أي من المرضى، مع عدم وجود فوارق ذات دلالة إحصائية هامة بين مجموعتي الدراسة لأي من التأثيرات الجانبية المدروسة كما يُظهر الجدول رقم (8).

الجدول (8): التأثيرات الجانبية للعلاج الدوائي في مجموعتي الدراسة:

P-Value	المجموعة B (العلاج القياسي فقط)	المجموعة A (العلاج القياسي + كولشيسين)	
0.89	10 (8.3%)	12 (10%)	إسهال
0.99	5 (4.1%)	5 (4.1%)	غثيان
0.88	4 (3.3%)	5 (4.1%)	انتفاخ بطن
0.99	3 (2.5%)	3 (2.5%)	نزف هضمي
0.73	12 (10%)	14 (11.6%)	فقر دم
0.99	1 (0.8%)	1 (0.8%)	نقص عدلات
0.21	-	1 (0.8%)	نقص صفيحات

#### 4. المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية:

إلى جانب العلاج القياسي بمضادات الصفائح والسنتاتينات لمرضى المتلازمة الإكليلية الحادة، غالباً ما يكون المرضى أكثر عرضة لخطر الإصابة بالحوادث القلبية الوعائية نتيجة لتجاهل المسارات الالتهابية. الأوعية الدموية المريضة ذات الجدران المتصلبة تكون أكثر عرضة للإصابة وعدم استقرار اللويحات.<sup>[62,61]</sup> بشكل أساسي، أظهرت دراسة نُشرت مؤخراً بعنوان "تجربة CANTOS" أن مسار الالتهاب المستهدف لـ Canalinuma لدى مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة (ACS) المصابين بارتفاع مستوى hs-CRP يكون فعالاً عند استخدامه كمضاد لـ IL-1.<sup>[63]</sup> على الرغم من أن هذا الدواء أظهر تأثيرات مضادة للالتهابات تقلل من تكرار حدوث الأمراض القلبية الوعائية، إلا أنه لم يحقق رواجاً عالمياً نظراً لتكلفته، وضعف تأثيره الإيجابي، وارتفاع معدل الإصابات المميّنة الملاحظ في هذه الدراسة. من ناحية أخرى، يمكن استخدام الكولشيسين، نظراً لتوافره وتكلفته المنخفضة. بالإضافة إلى ذلك، نظراً لتأثيره الواسع المضاد للالتهابات، يعمل الكولشيسين وراثياً كعامل تفكيك للأنايب الدقيقة في الهيكل الخلوي وبالتالي يمنع التوطن المشترك مع NLRP3، مما يؤدي إلى منع تجميع معقد الالتهاب وتنشيطه.<sup>[66-64]</sup> بالنظر إلى آليات العمل الخلوية هذه، فإن الكولشيسين يعطل الأنايب الدقيقة بتأثير انقسامي ويثبط التنظيم الصادر لـ IL-1 و IL-6 للعب دوره المضاد للالتهابات.<sup>[68,67]</sup> على الرغم من أن وصف 1 ملغ من الكولشيسين يومياً لمدة 30 يوماً لن يقلل الالتهاب ومستويات CRP في المرضى الذين يعانون من ACS أو السكتة الإقفارية الحادة في دراسة Raju وآخرون<sup>[69]</sup>، إلا أنه في دراسة أخرى، أظهر Martinez وآخرون<sup>[64]</sup> انخفاضاً كبيراً في مستوى السيتوكينات الالتهابية مثل IL-1 و IL-18 و IL-6 بعد تناول الكولشيسين على المدى القصير لدى مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة.

أظهرت هذه الدراسة أن إضافة جرعة منخفضة من الكولشيسين الفموي إلى النظام العلاجي القياسي لمرضى المتلازمة الإكليلية الحادة ACS قد يكون فعالاً، إذ يُقلل بشكل ملحوظ من الحوادث القلبية الوعائية الكبرى MACE، مثل قصور القلب غير المعاوض والمتلازمة الإكليلية الحادة ACS. ولاستخلاص النتائج بشكل

أفضل، تمت مقارنة دراستنا مع دراسة Tardif وزملاؤه<sup>[12]</sup> المنشورة عام 2019، ودراسة Tong وزملاؤه<sup>[13]</sup> المنشورة عام 2020.

#### **1.4 المقارنة مع دراسة Tardif وزملاؤه:**

وهي دراسة كندية بعنوان ( Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infraction)، نُشرت عام 2019، تمت على 4745 مريض، تم تصنيفهم إلى مجموعتي علاج، حيث تلقى 2366 مريض منهم الكولشيسين (0.5 ملغ مرة يومياً) إضافة للعلاج الدوائي القياسي التالي للمتلازمة الإكليلية فقط، بينما تلقى البقية (2379 مريض) العلاج الدوائي القياسي فقط إضافة لدواء وهمي Placebo. وبلغ متوسط مدة المتابعة 22.6 شهراً.

بنهاية الدراسة لوحظ أن 18.4% من المرضى في مجموعة الكولشيسين امتنعوا عن المتابعة بأخذ الدواء مقابل 18.7% في مجموعة الدواء الوهمي، ومن بين هؤلاء كان متوسط مدة أخذ الدواء 7.1 شهر في مجموعة الكولشيسين مقابل 6.1 شهر في مجموعة الدواء الوهمي. بينما الذين استمروا بأخذ الدواء فقد كان متوسط مدة أخذ الدواء 19.6 شهر في مجموعة الكولشيسين مقابل 19.5 شهر في مجموعة الدواء الوهمي.

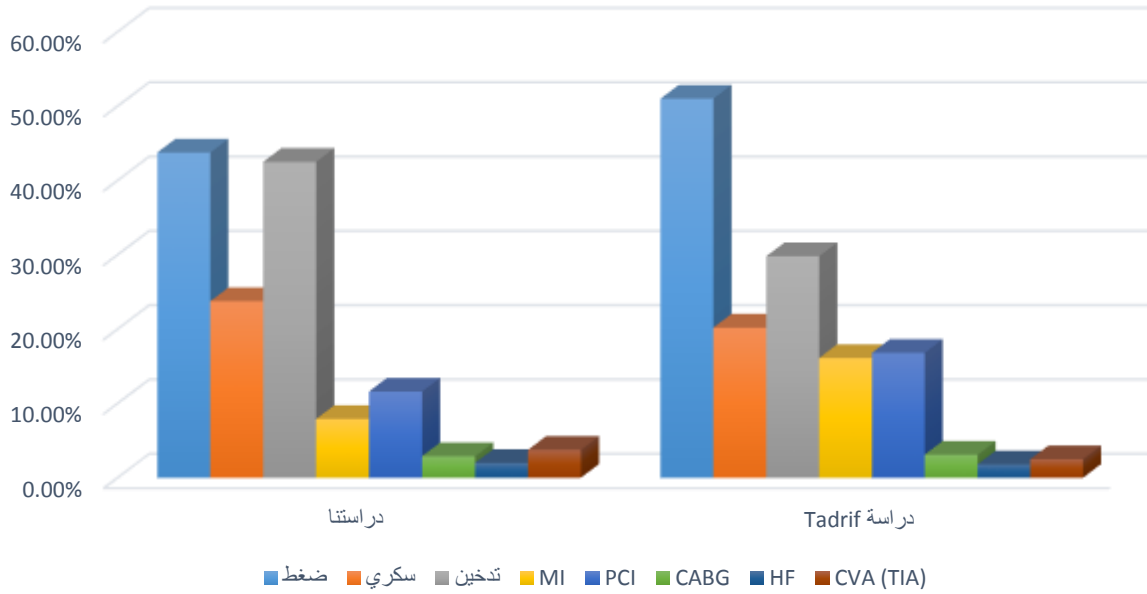
بالمقارنة مع دراستنا نلاحظ أن عدد المرضى في دراسة Tardif (4745 مريض) كان أكبر بكثير من عدد المرضى في دراستنا (240 مريض)، مع تقارب متوسط العمر في كلتا المجموعتين بين دراستنا ودراسة Tardif. إضافة لغلبة الذكور الواضحة في كلتا الدراستين.

نسبة شيوع وجود سوابق مرضية (الضغط والسكري) كانت متقاربة بين الدراستين، لكن لاحظنا أن نسبة المدخنين كانت في دراستنا (42.5%) أعلى من دراسة Tardif (29.8%)، وبالعكس كان وجود سوابق احتشاء عضلة قلبية أكثر حدوثاً في دراسة Tardif (16.1%) منه في دراستنا (7.9%)، كذلك بالنسبة للمرضى الذين سبق لهم أن أجروا قثطرة قلبية (16.8%) في دراسة Tardif مقابل (11.6%) في دراستنا. بينما كان وجود قصور قلب

أو سوابق إجراء مجازات إكليلية أو سوابق حادث وعائي دماغي أو نشبة إقفارية عابرة أصغرياً ومنتقارياً بين الدراساتتين.

الجدول (9): المقارنة بين دراستنا ودراسة Tardif من حيث السمات الديموغرافية والسريية للمرضى في مجموعتي كل دراسة:						
دراسة Tardif		دراستنا				
المجموعة B (العلاج القياسي فقط)	المجموعة A (كولشيسين)	المجموعة B (العلاج القياسي فقط)	المجموعة A (كولشيسين)			
2379	2366	120	120	عدد المرضى		
10.6 ± 60.5	10.7 ± 60.6	7.45 ± 56.89	7.56 ± 56.9	متوسط العمر (سنة)		
1942 (81.6%)	1894 (80.1%)	87 (72.5%)	86 (71.7%)	ذكر	الجنس	
437 (18.4%)	472 (19.9%)	33 (27.5%)	34 (28.3%)	أنثى		
1236 (52%)	1185 (50.1%)	53 (44.1%)	52 (43.3%)	ضغط	السوابق	
497 (20.9%)	462 (19.5%)	30 (25%)	27 (22.5%)	سكري		
708 (29.8%)	708 (29.9%)	50 (41.6%)	52 (43.3%)	تدخين		
397 (16.7%)	370 (15.6%)	10 (8.3%)	9 (7.5%)	MI		
406 (17.1%)	392 (16.6%)	14 (11.6%)	14 (11.6%)	PCI		
81 (3.4%)	69 (2.9%)	4 (3.3%)	3 (2.5%)	CABG		
42 (1.8%)	48 (2%)	3 (2.5%)	2 (1.6%)	HF		
67 (2.8%)	55 (2.3%)	4 (3.3%)	5 (4.2%)	CVA (TIA)		
MI: احتشاء عضلة قلبية، PCI: قنطرة قلبية، CABG: مجازات إكليلية، HF: قصور قلب، TIA: نشبة إقفارية عابرة، CVA: حادث وعائي دماغي						

### المخطط البياني (٥): المقارنة بين دراستنا ودراسة Tardif من حيث السوابق



أدى استخدام الكولشيسين إلى تناقص هام وذو دلالة إحصائية هامة في نسبة حدوث الحوادث القلبية الوعائية الكبرى MACE خلال الفترة التالية لـ ACS، مقارنةً بمجموعة العلاج الدوائي القياسي فقط ( $P= 0.001$  في دراستنا،  $P= 0.02$  في دراسة Tardif). حيث بلغت نسبة MACE في دراستنا (6.7% في مجموعة الكولشيسين مقابل 20.8% في مجموعة العلاج الدوائي القياسي فقط)، بينما في دراسة Tardif كانت نسبة MACE (5.8% في مجموعة الكولشيسين، مقابل 7.5% في مجموعة العلاج القياسي فقط)

يوضح الجدول التالي الحوادث القلبية الوعائية الكبرى التي سُجلت في كلتا الدراستين خلال فترة المتابعة. حيث يُلاحظ أنه في دراستنا كانت نسبة حدوث خناق الصدر غير المستقر أشيع من نسبة حدوث احتشاء العضلة القلبية دون ارتفاع القطعة ST (NSTEMI)، وبالعكس في دراسة Tardif.

الجدول (10): المقارنة بين دراستنا ودراسة Tardif من حيث الحوادث القلبية الوعائية الكبرى في مجموعتي كل دراسة:

دراسة Tardif		دراستنا		
المجموعة B (العلاج القياسي فقط)	المجموعة A (كولشيسين)	المجموعة B (العلاج القياسي فقط)	المجموعة A (كولشيسين)	
178 (7.5%)	139 (5.8%)	25 (20.8%)	8 (6.7%)	جميع MACE
154 (6.5%)	119 (5%)	22 (18.3%)	4 (3.3%)	ACS
6 (0.3%)	5 (0.2%)	2 (1.7%)	-	STEMI
98 (4.1%)	89 (3.8%)	7 (5.8%)	2 (1.7%)	NSTEMI
50 (2.1%)	25 (1.1%)	13 (10.8%)	2 (1.7%)	UA
-	-	1 (0.8%)	-	DHF
24 (1%)	20 (0.8%)	2 (1.7%)	4 (3.3%)	الوفاة بسبب قلبي وعائي

#### 2.4 المقارنة مع دراسة Tong وزملاؤه:

وهي دراسة أسترالية بعنوان (Colchicine in patients with acute coronary syndrome)، نُشرت عام 2020، تمت على 795 مريض، تم تصنيفهم إلى مجموعتي علاج، حيث تلقى 396 مريض منهم الكولشيسين (0.5 ملغ مرتين يومياً لمدة شهر، ثم مرة يومياً لمدة 11 شهر) إضافة للعلاج الدوائي القياسي التالي للمتلازمة الإكليلية فقط، بينما تلقى البقية (399 مريض) العلاج الدوائي القياسي فقط إضافة لدواء وهمي Placebo.

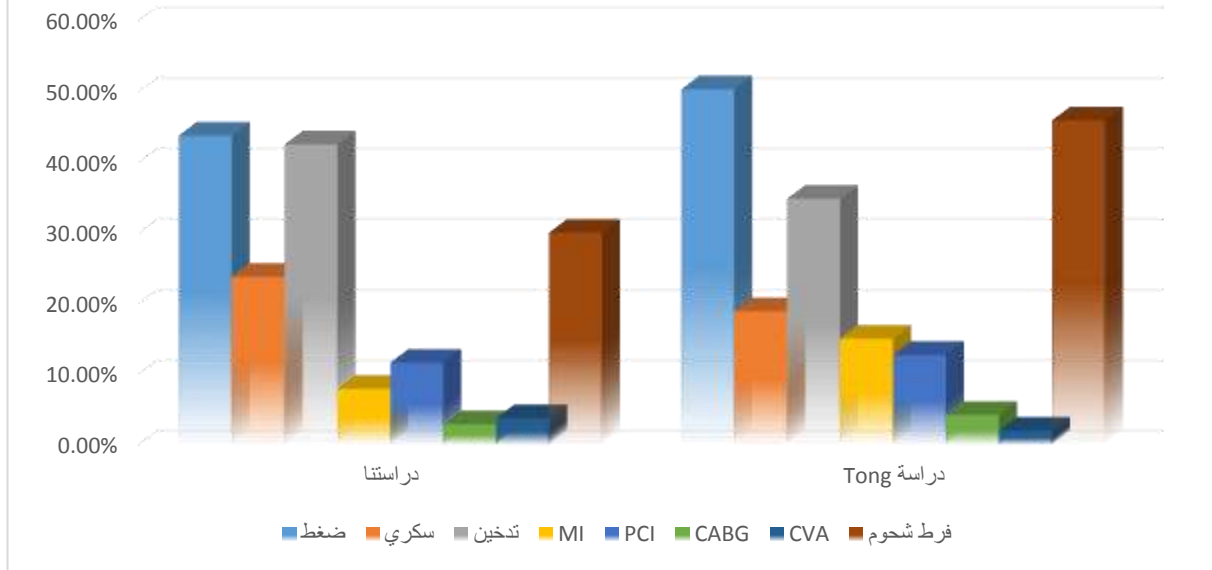
بالمقارنة مع دراستنا نلاحظ أن عدد المرضى في دراسة Tong (795 مريض) كان أكبر من عدد المرضى في دراستنا (240 مريض)، مع تقارب متوسط العمر في كلتا المجموعتين بين دراستنا ودراسة Tong. إضافة لغلبة الذكور الواضحة في كلتا الدراستين.

نسبة شيوع وجود سوابق مرضية (الضغط والسكري) كانت متقاربة بين الدراستين، لكن لاحظنا أن نسبة المدخنين كانت في دراستنا (42.5%) أعلى من دراسة Tong (34.8%)، وبالعكس كان فرط الشحوم أكثر تواتراً في دراسة Tong (45.9%) منه في دراستنا (30%)، ووجود سوابق احتشاء عضلة قلبية أكثر حدوثاً في دراسة Tong (15%) منه في دراستنا (7.9%). بالنسبة للمرضى الذين سبق لهم أن أجروا قثطرة قلبية فقد كانت النسب متقاربة (12.7%) في دراسة Tong مقابل (11.6%) في دراستنا. بينما كان وجود سوابق إجراء مجازات إكليلية أو سوابق حادث وعائي دماغي أو نشبة إقفارية عابرة أصغرياً ومتقارباً بين الدراستين.

الجدول (11): المقارنة بين دراستنا ودراسة Tong من حيث السمات الديموغرافية والسرييرية للمرضى في مجموعتي كل دراسة:

دراسة Tong		دراستنا			
المجموعة B (العلاج القياسي فقط)	المجموعة A (كولشيسين)	المجموعة B (العلاج القياسي فقط)	المجموعة A (كولشيسين)		
399	396	120	120	عدد المرضى	
10.4 ± 60	10.2 ± 59.7	7.45 ± 56.89	7.56 ± 56.9	متوسط العمر (سنة)	
310 (78%)	322 (81%)	87 (72.5%)	86 (71.7%)	ذكر	الجنس
89 (22%)	74 (19%)	33 (27.5%)	34 (28.3%)	أنثى	
199 (50%)	201 (51%)	53 (44.1%)	52 (43.3%)	ضغط	
76 (19%)	75 (19%)	30 (25%)	27 (22.5%)	سكري	
185 (46%)	180 (46%)	35 (29.1%)	37 (30.8%)	فرط شحوم	
149 (37%)	128 (32%)	50 (41.6%)	52 (43.3%)	تدخين	
59 (15%)	59 (15%)	10 (8.3%)	9 (7.5%)	MI	
50 (13%)	51 (13%)	14 (11.6%)	14 (11.6%)	PCI	
19 (5%)	15 (4%)	4 (3.3%)	3 (2.5%)	CABG	
11 (3%)	5 (1%)	4 (3.3%)	5 (4.2%)	CVA (TIA)	
MI: احتشاء عضلة قلبية، PCI: قثطرة قلبية، CABG: مجازات إكليلية، HF: قصور قلب، TIA: نشبة إقفارية عابرة، CVA: حادث وعائي دماغي					

## المخطط البياني (٦): المقارنة بين دراستنا ودراسة TONG من حيث السوابق

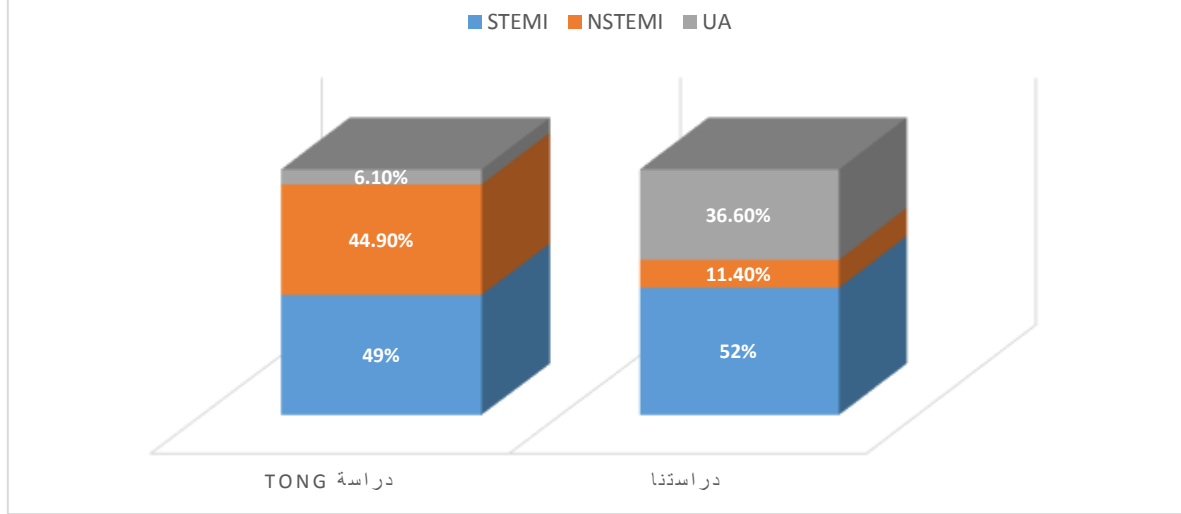


كان التشخيص النهائي للمتلازمة الإكليلية الحادة متقارباً بين كلتا مجموعتي كل دراسة. لكن في دراسة Tong لاحظنا أن التشخيص الأشيع كان STEMI بنسبة 49% تلاه NSTEMI بنسبة 44.9% وأخيراً خناق الصدر غير المستقر بنسبة 6.1%. بينما في دراستنا كان التشخيص الأشيع أيضاً STEMI بنسبة 52% لكن تلاه خناق الصدر غير المستقر بنسبة 36.6% وأخيراً NSTEMI بنسبة 11.4%.

## الجدول (12): المقارنة بين دراستنا ودراسة Tong من حيث التشخيص النهائي للمرضى في مجموعتي كل دراسة:

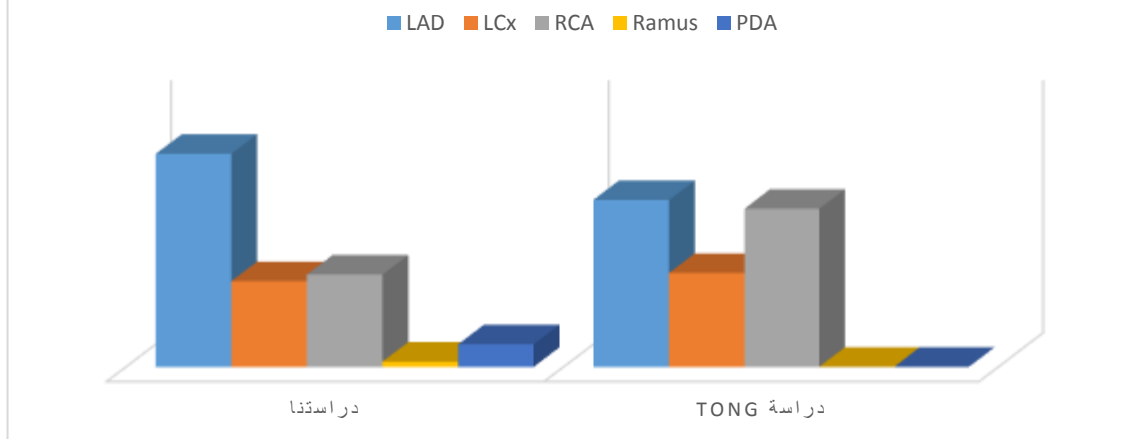
دراسة Tong		دراستنا		
المجموعة B (العلاج القياسي فقط)	المجموعة A (كولشيسين)	المجموعة B (العلاج القياسي فقط)	المجموعة A (كولشيسين)	
208 (53%)	182 (48%)	63 (52.5%)	62 (51.6%)	<b>STEMI</b>
11 (3%)	15 (4%)	44 (36.6%)	44 (36.6%)	<b>UA</b>
174 (44%)	183 (48%)	13 (10.9%)	14 (11.8%)	<b>NSTEMI</b>

### المخطط البياني (٧): المقارنة بين دراستنا ودراسة TONG من حيث التشخيص النهائي للمرضى



خضع جميع مرضى دراستنا لإجراء تداخل وعائي إكلينيكي مقابل 88% من المرضى في دراسة Tong. وكان الشريان المتورط الأشيع هو الأمامي النازل الأيسر بنسبة 50.8% في دراستنا و 39.8% في دراسة Tong، تلاه الشريان الإكلينيكي الأيمن بنسبة 22% في دراستنا و 37.7% في دراسة Tong، من ثم الشريان المنعطف بنسبة 20.4% في دراستنا و 22.4% في دراسة Tong. ولم يذكر Tong وزملاؤه أي حالة على حساب كل من الشريان الخلفي النازل أو على حساب فرع إكلينيكي، بينما في دراستنا وجدت 5.4% من الحالات على حساب الشريان الخلفي النازل و 1.25% على حساب فرع إكلينيكي.

### المخطط البياني (٨): المقارنة بين دراستنا ودراسة TONG من حيث نتيجة التصوير الوعائي الإكلينيكي



الجدول (13): المقارنة بين دراستنا ودراسة Tong من حيث التصوير الوعائي الإكليلي للمرضى في مجموعتي كل دراسة:

دراسة Tong		دراستنا			
المجموعة B (العلاج القياسي فقط)	المجموعة A (كولشيسين)	المجموعة B (العلاج القياسي فقط)	المجموعة A (كولشيسين)		
351 (%88)	349 (%88)	120 (%100)	120 (%100)	عدد المرضى الذين خضعوا لـ PCI	
128 (36.4%)	151 (43.2%)	62 (51.6%)	60 (50%)	LAD	الشريان المتورط والمتسبب
84 (23.9%)	73 (20.9%)	24 (20%)	25 (20.8%)	LCx	
139 (39.7%)	125 (35.9%)	26 (21.6%)	27 (22.5%)	RCA	
-	-	2 (1.8%)	1 (0.9%)	Ramus	
-	-	6 (5%)	7 (5.8%)	PDA	

لم يكن هناك فارق إحصائي هام في الحوادث القلبية الوعائية الكبرى ككل بعد 365 يوماً من المتابعة في دراسة Tong ( $P= 0.10$ )، حيث حصلت MACE لدى 6% من مرضى مجموعة الكولشيسين بينما حدثت لدى 9.5% من مرضى مجموعة العلاج القياسي فقط. بينما في دراستنا كان هنالك فارق إحصائي هام لصالح مجموعة الكولشيسين ( $P= 0.001$ ).

لم يكن هناك فارق إحصائي هام في تكرار حدوث ACS في دراسة Tong وزملاؤه ( $P= 0.13$ ) بينما في دراستنا كان هنالك فارق إحصائي هام لصالح الكولشيسين ( $P= 0.001$ ).

لم تسجل أي حالة قصور قلب تالية لـ ACS في دراسة Tong بينما في دراستنا سُجلت حالة واحدة فقط في مجموعة العلاج الدوائي القياسي فقط. بينما في دراستنا لم تسجل أي حالة نشبة دماغية لاحقاً، بينما في دراسة Tong سُجلت سبع حالات توزعت إلى (حالتين في مجموعة الكولشيسين و5 حالات في المجموعة المقابلة).

ذكر Tong وزملاؤه أن 15 مريض احتاجوا لإعادة التروية إسعافياً خلال فترة المتابعة، معظمهم (12 مريض) لم يكونوا قد تلقوا الكولشيسين، مع وجود دلالة إحصائية هامة ( $P= 0.037$ )، أي أن الكولشيسين يلعب دوراً هاماً في إنقاص الحاجة لإعادة التروية إسعافياً.

لم يكن هناك فارق إحصائي هام بين مجموعتي دراسة Tong ( $P= 0.33$ ) من حيث معدل الوفيات لأسباب قلبية وعائية كما في دراستنا ( $P= 0.359$ )، لكن كان هناك فارق إحصائي هام ( $P= 0.047$ ) من حيث معدل الوفيات لأسباب غير قلبية وعائية حيث سُجّلت خمسة حالات جميعها من المرضى الذين تلقوا الكولشيسين (مريضين بسبب ذات رئة، مريض بسبب إنتان الدم، مريض بسبب سرطان منتشر، ومريض بسبب ورم نقوي حاد تطور لديه إنتان دم شديد).

الجدول (14): المقارنة بين دراستنا ودراسة Tong من حيث الحوادث القلبية الوعائية الكبرى MACE في مجموعتي كل دراسة:

دراسة Tong		دراستنا		جميع MACE
المجموعة B (العلاج القياسي فقط)	المجموعة A (كولشيسين)	المجموعة B (العلاج القياسي فقط)	المجموعة A (كولشيسين)	
38 (9.5%)	24 (6%)	25 (20.8%)	8 (6.7%)	P= 0.10
P= 0.10		P= 0.001		
20 (5%)	11 (2.7%)	22 (18.3%)	4 (3.3%)	ACS
P= 0.13		P= 0.001		
3 (0.75%)	3 (0.75%)	2 (1.7%)	-	STEMI
		P= 0.001		
7 (1.75%)	4 (0.97%)	7 (5.8%)	2 (1.7%)	NSTEMI
		P= 0.069		
10 (2.5%)	4 (0.97%)	13 (10.8%)	2 (1.7%)	UA
		P= 0.003		
-	-	1 (0.8%)	-	DHF
-		P= 0.334		

5 (1.25%)	2 (0.5%)	-	-	نسبة دماغية
P= 0.28		-		
12 (3%)	3 (0.75%)	2 (1.7%)	-	الحاجة لإعادة التوعية إسعافياً
P= 0.037		P= 0.001		
1 (0.25%)	8 (1.95%)	2 (1.7%)	4 (3.3%)	لأي سبب
P= 0.047		P= 0.359		
1 (0.25%)	3 (0.75%)	2 (1.7%)	4 (3.3%)	قلبي
P= 0.33		P= 0.359		وعائي
الوفاة				

## 5. الاستنتاجات:

- المتلازمة الإكليلية الحادة ACS أشيع لدى الذكور منه لدى الإناث (1:2.5)
- عند إجراء تصوير الأوعية الإكليلية في حال المتلازمة الإكليلية الحادة، فإن الشريان المتسبب غالباً ما يكون الشريان الأمامي النازل LAD.
- الاستخدام اليومي لجرعة 0.5 ملغ من الكولشيسين إضافة للعلاج الدوائي القياسي بعد ACS، يؤدي إلى تناقص هام في الحوادث القلبية الوعائية الكبرى (MACE (STEMI، NSTEMI، UA، قصور قلب غير معاوز، الوفاة، السكتة الدماغية) خلال الأشهر الستة التالية لـ ACS.
- استخدام الكولشيسين اليومي بجرعة 0.5 ملغ لمدة 6 أشهر لا يؤدي إلى تأثيرات جانبية هامة تستدعي إيقاف العلاج الدوائي به.

## 6. التوصيات:

- استخدام الكولشيسين 0.5 ملغ مرة يومياً إضافة للعلاج الدوائي القياسي التالي لتدبير ACS لما له من دور في إنقاص الحوادث القلبية الوعائية MACE خلال الستة أشهر التالية لـ ACS.
- إجراء دراسات لاحقاً تتضمن مدة متابعة أطول تتجاوز السنة، لتقييم دور الكولشيسين في إنقاص الحوادث القلبية الوعائية MACE على المدى البعيد، إضافةً لتقييم التأثيرات الجانبية التي قد تنجم عن استخدامه.

## المراجع

1. Organization WHO. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>.
2. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015;**36**(19):1163–1170.
3. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;**352**(16):1685–1695.
4. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;**105**(9):1135–1143.
5. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;**54**(23):2129–2138. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.009.
6. Libby P. What have we learned about the biology of atherosclerosis? The role of inflammation. *Am J Cardiol*. 2001;**88**(7):3–6.
7. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2006;**47**(8 Supplement):C13–C18.
8. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;**377**(12):1119–1131.
9. Tong DC, Wilson AM, Layland J. Colchicine in cardiovascular disease: an ancient drug with modern tricks. *Heart*. 2016;**102**(13):995–1002.
10. Ravelli RB, Gigant B, Curmi PA, Jourdain I, Lachkar S, Sobel A, et al. Insight into tubulin regulation from a complex with colchicine and astathmin-like domain. *Nature*. 2004;**428**(6979):198–202.
11. Pope RM, Tschopp J. The role of interleukin-1 and the inflammasome in gout: implications for therapy. *Arthrit Rheumatism*. 2007;**56**(10):3183–3188.
12. Jean-Claude Tardif, Simon Kouz ,David Waters, Olivier Bertr and, Rafael Diaz, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*, 2019, 10.1056/NEJMoa1912388,hal-02368804.
13. Tong D.C, Layland J. Colchicine in Patients With Acute Coronary Syndrome, The Australian COPS Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2020;**142**:1890–1900.
14. Nawabi A Q, Hassan W, Chen L, et al. (March 05, 2022) Is Colchicine a New Game-Changer in Patients With Acute Coronary Syndrome?. *Cureus* 14(3): e22874.

15. Curtis E. Green. Normal Coronary Anatomy and Variations Coronary Cinematography. 19-27.
16. [http://www.heartupdate.com/anatomyfunction/coronary-arteries-anatomy\\_218/](http://www.heartupdate.com/anatomyfunction/coronary-arteries-anatomy_218/).
17. Faxon DP, Fuster V, Libby P, et. al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology. *Circulation* 109:2617.
18. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 473:317.
19. Peter WF Wilson, Christopher P Cannon, Gordon M Saperia. Overview of the Risk Factors For Cardiovascular Disease. UpToDate.
20. Localozo J., et al. by The McGraw-Hill Companies, Harrison Cardiovascular medicine 17th Ed, page (322...334).
21. Joseph G. Murphy., MD, Margaret A. Lloyd., MD, Gregory W. Barsness., MD, Arshad Jahangir., MD et al. Mayo Clinic Cardiology: Concise Textbook. 3th ed.
22. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert A. Spencer B. King, Ira S. Nash, Eric N. Prystowsky, et al. *The Heart*, 11th edition.
23. Ross R, Fuster V. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Ross R, Fuster V, Topol EJ eds. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 441-62.
24. Camm A. John, Thomas F. Luscher, Patric W. Serruys. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine* 159-419.
25. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 107:499.
26. Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Dan L. Longo, Eugene Braunwald, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 17ed, 1711-1718.
27. Ersan Tatli, Fatih Ozcelik, Meryem Aktoz Plasma fibrinogen level may predict critical coronary artery stenosis in young adults with myocardial infarction *Cardiology Journal* Vol. 1, No. 2, pp. 317-320.
28. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2019;40:237–269.
29. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1736–1788.
30. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J* 2022;43: 716–799.

31. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119–177.
32. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV, Kirk JD, et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006;97:437–442.
33. Shah ASV, Anand A, Strachan FE, Ferry AV, Lee KK, Chapman AR, et al. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2018;392:919–928.
34. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Balmelli C, et al. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med* 2012;125:1205–1213.e1.
35. Dedic A, Lubbers MM, Schaap J, Lammers J, Lamfers EJ, Rensing BJ, et al. Coronary CT angiography for suspected ACS in the era of high-sensitivity troponins: randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:16–26.
36. Gray AJ, Roobottom C, Smith JE, Goodacre S, Oatey K, O'Brien R, et al. Early computed tomography coronary angiography in patients with suspected acute coronary syndrome: randomised controlled trial. *BMJ* 2021;374:n2106.
37. Localozo J., et al. 2010 by The McGraw-Hill Companies, Harrison Cardiovascular medicine 17th Ed, page (387...393)
38. Esc guidelines for the management of acute myocardial infarction in patient presenting with ST elevation segment, 2020 EHJ.
39. Updated: 2017 Author: A Maziar Zafari, MD, PhD; Chief Editor: Eric H Yang, MD more. <http://emedicine.medscape.com/article/100411-overview#a6>.
40. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012:126.
41. Jackson AM, Zhang R, Findlay I, Robertson K, Lindsay M, Morris T, et al. Healthcare disparities for women hospitalized with myocardial infarction and angina. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2020;6:156–165.
42. Stewart RAH, Jones P, Dicker B, Jiang Y, Smith T, Swain A, et al. High flow oxygen and risk of mortality in patients with a suspected acute coronary syndrome: pragmatic, cluster randomised, crossover trial. *BMJ* 2021;372:n355.

43. Henrikson CA, Howell EE, Bush DE, Miles JS, Meininger GR, Friedlander T, et al. Chest pain relief by nitroglycerin does not predict active coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2003;139:979–986.
44. Stiermaier T, Schaefer P, Meyer-Saraei R, Saad M, de Waha-Thiele S, Pöss J, et al. Impact of morphine treatment with and without metoclopramide coadministration on myocardial and microvascular injury in acute myocardial infarction: insights from the randomized MonAMI trial. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e018881
45. Clemente-Moragón A, Gómez M, Villena-Gutiérrez R, Lalama DV, García-Prieto J, Martínez F, et al. Metoprolol exerts a non-class effect against ischaemia-reperfusion injury by abrogating exacerbated inflammation. *Eur Heart J* 2020;41:4425–4440.
46. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003;92: 824–826.
47. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2000; 283:2686–2692.
48. Vranckx P, White HD, Huang Z, Mahaffey KW, Armstrong PW, Van de Werf F, et al. Validation of BARC bleeding criteria in patients with acute coronary syndromes: the TRACER trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2135–2144.
49. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361: 1045–1057.
50. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:1936–1942.
51. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/ EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–188.
52. Dahl Aarvik M, Sandven I, Dondo TB, Gale CP, Ruddox V, Munkhaugen J, et al. Effect of oral  $\beta$ -blocker treatment on mortality in contemporary post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019; 5:12–20.
53. ISIS-4 Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669–685
54. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42:3227–3337.

55. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893–1906.
56. Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, Li YG, Brandt JT, et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol* 2008;48:475–484.
57. Yedlapati SH, Khan SU, Talluri S, Lone AN, Khan MZ, Khan MS, et al. Effects of influenza vaccine on mortality and cardiovascular outcomes in patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e019636.
58. Chen Y, Zhang H, Chen Y, Li M, Luo W, Liu Y, et al. Colchicine may become a new cornerstone therapy for coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol* 2022;41:1873–1887.
59. Razavi E, Ramezani A, Kazemi A, Attar A. Effect of treatment with colchicine after acute coronary syndrome on major cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Cardiovasc Ther* 2022;2022:8317011.
60. Opstal TSJ, Fiolet ATL, van Broekhoven A, Mosterd A, Eikelboom JW, Nidorf SM, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease in relation to prior acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:859–866.
61. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92(3):657–71.
62. van der Wal AC, Becker AE. Atherosclerotic plaque rupture—pathologic basis of plaque stability and instability. *Cardiovasc Res*. 1999;41(2):334–44.
63. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119–31.
64. Martínez GJ, Robertson S, Barraclough J, Xia Q, Mallat Z, Bursill C, et al. Colchicine acutely suppresses local cardiac production of inflammatory cytokines in patients with an acute coronary syndrome. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(8):e002128.
65. Chaldakov GN. George E. Palade lecture human body as a multicrine system, with special reference to cell protein secretion: from vascular smooth muscles to adipose tissue. *BMR*. 2016
66. Misawa T, Takahama M, Kozaki T, Lee H, Zou J, Saitoh T, et al. Microtubuledriven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol*. 2013;14(5):454–60.
67. Leung YY, Hui LLY, Kraus VB, editors. Colchicine—update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2015; 45(3):341–50.

68. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- $\beta$ . *Mol Cell*. 2002;10(2):417–26.
69. Raju NC, Yi Q, Nidorf M, Fagel ND, Hiralal R, Eikelboom JW. Effect of colchicine compared with placebo on high sensitivity C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome or acute stroke: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;33(1):88–94.

## **Abstract**

- **The aim:** The aim of this study was to evaluate the effect of colchicine on the incidence of major cardiovascular events in the six-month period following acute coronary syndrome (ACS).
- **Materials and Methods:** A prospective, randomized study involving patients (18–70 years old) admitted with acute coronary syndrome (ACS), either unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) or with ST-segment elevation (STEMI), who were treated with percutaneous coronary intervention (PCI)
- **Results:** The study included 240 patients, who were divided into two groups: Group A (standard drug therapy plus colchicine) and Group B (standard drug therapy alone). The mean age of patients in both groups was in their sixth decade, and most were male. The demographic and clinical characteristics of the patients were similar between the two study groups, with no statistically significant difference. 52% of participants were diagnosed with STEMI, 36.6% with UA, and the remainder with NSTEMI. The left anterior descending artery (LAD) was the causative agent in the majority of cases. Eight major adverse cardiovascular events (MACEs) were recorded in Group A patients, representing a 6.7% incidence, compared to 25 in the standard-treatment group, representing a 20.8% incidence, with a statistically significant difference ( $P = 0.001$ ) in favor of Group A. The addition of colchicine to treatment did not result in significant adverse events that required discontinuation in any of the patients.
- **Conclusion:** Daily use of 0.5 mg of colchicine in addition to standard drug therapy after ACS resulted in a significant reduction in major cardiovascular events (MACEs) (STEMI, NSTEMI, UA, decompensated heart failure, death, stroke) during the six months following ACS.
- **Keywords:** Angina, Myocardial Infarction, Colchicine.

**Syrian Arab Republic**

**Damascus University**

**Faculty of Medicine**

**Department of Internal Medicine**



# **Effects of colchicine on major adverse cardiac events in next 6-month period after acute coronary syndrome occurrence**

Medical research achieved to get the master degree in Cardiology

**Supervised by:**

**Prof. Ali Khaddam**

**Student:**

**Hasan Allo**

*2025*