الجمهوريَّة العربيَّة السوريَّة
جامعة دمشق
كليَّة الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

تأثير السبيرونولاكتون على إعادة نمذجة البطين الأيسر عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد مع نتاج قلبي محافظ

Effect of Spironolacton on Remodeling of Left Ventricular in Patients of Acute Myocardial Infarction with Preserved Ejection Fraction

بحث علمي أُعدّ لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصيّة في أمراض القلب والأوعية

إشراف
المدرّس الدكتور
أحمد رشيد السعدي

برئاسة
الأستاذ الدكتور
محمد شحادة آغا

إعداد طالب الدراسات العليا
المغيرة محمد قصيراوي

2021 م

فهرس المحتويات

العنوان : **رقم الصفحة :**

الملخّص 6

Abstract 7

الفصل الأول : المقدّمة النظريّة 8

1- تعريف احتشاء العضلة القلبية 9
2- الوبائيات 12
3- عوامل الخطر 13
4- المقاربة التشخيصية 16
5- تدبير STEMI 21
6- إنذار STEMI 24
7- إعادة نمذجة البطين بعد احتشاء العضلة القلبية الحاد 26
8- التقييم السريري لإعادة النمذجة القلبية 30
9- المقاربة العلاجية لإعادة النمذجة القلبية 33

الفصل الثاني : الدراسة العمليّة 35

خلفية البحث وأهميته 36
هدف البحث 36
عينة البحث 37
مواد وطرق إجراء البحث 38
النتائج 44
المناقشة والمقارنة بالنتائج العالمية 63
الاستنتاجات 67
التوصيات 67
المراجع 68

فهرس الجداول

رقم الجدول : **رقم الصفحة :**

الجدول (1): عوامل الخطر للتصلب العصيدي..... 14

الجدول (2): تصنيف Killip للخطر عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد..... 25

الجدول (3): توزّع مرضى البحث حسب مجموعات الدراسة..... 45

الجدول (4): مقارنة متوسّط العمر بين مجموعات البحث 46

الجدول (5): توزّع الذكور والإناث بين مجموعات البحث..... 47

الجدول (6): توزّع عوامل الخطر بين مجموعات البحث..... 48

الجدول (7): توزّع موقع الاحتشاء بين مجموعات البحث..... 49

الجدول (8): مقارنة متوسّط العلامات الحيوية عند القبول بين مجموعات البحث..... 50

الجدول (9): مقارنة متوسّط التحاليل المخبرية عند القبول بين مجموعات البحث..... 51

الجدول (10): طريقة إعادة التروية بين مجموعات البحث..... 52

الجدول (11): توزّع المرضى في مجموعات البحث حسب تصنيف Killip عند القبول..... 53

الجدول (12): الخصائص الصدوية القلبية خلال 3 أيام من STEMI للمرضى بين مجموعات البحث..... 54

الجدول (13): مقارنة الخصائص الصدوية القلبية بعد المتابعة لمرضى العلاج التقليدي..... 55

الجدول (14): مقارنة الخصائص الصدوية بعد المتابعة لمرضى العلاج بسبيرونولاكتون (12.5 مغ) 56

الجدول (15): مقارنة الخصائص الصدوية بعد المتابعة لمرضى العلاج بسبيرونولاكتون (25 مغ) 57

الجدول (16): مقارنة الخصائص الصدوية بعد 6 أشهر من المتابة بين مجموعات البحث 58

الجدول (17): مقارنة تغيرات LVEDV بين مجموعة العلاج التقليدي ومجموعة سبيرونولاكتون (12.5 مغ) 59

الجدول (18): مقارنة تغيرات LVEDV بين مجموعة العلاج التقليدي ومجموعة سبيرونولاكتون (25 مغ)... 60

الجدول (19): مقارنة تغيرات LVEDV بين مرضى سبيرونولاكتون (12.5 مغ) وسبيرونولاكتون (25 مغ) 61

الجدول (20): توزّع المرضى حسب حدوث إعادة نمذجة البطين الأيسر بعد 6 أشهر من المتابعة 62

فهرس الأشكال

رقم الشكل : **رقم الصفحة :**

الشكل (1): شكل ترسيمي يوضّح تشكّل الخثرة بعد تمزّق عصيدة ليفية 13

الشكل (2): رسم تخطيطي لمراحل تطور STEMI على ECG..... 18

الشكل (3): ECG يُظهر حصار فرع غصن أيسر(LBBB) 18

الشكل (4): تحرّر وذروة الواسمات الحيوية القلبية المختلفة بعد بدء الاحتشاء القلبي..... 19

الشكل (5): إعادة نمذجة البطين الأيسر بعد احتشاء العضلة القلبية..... 28

الشكل (6): نموذج الموافقة المستنيرة المستخدمة في البحث..... 42

الشكل (7): نموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث..... 43

الشكل (8): توزّع مرضى البحث حسب مجموعات الدراسة..... 45

الشكل (9): توزّع الذكور والإناث بين مجموعات البحث..... 47

الشكل (10): توزّع موقع الاحتشاء بين مجموعات البحث..... 49

الشكل (11): توزّع المرضى في مجموعات البحث حسب تصنيف Killip عند القبول..... 53

قائمة الإختصارات

MI	Myocardial infarction
ECG	Electrocardiography
ESC	European Society of Cardiology
ACCF	American College of Cardiology Foundation
AHA	American Heart Association
WHF	World Heart Federation
LBBB	Left bundle branch block
CAD	Coronary artery disease
PCI	Percutaneous coronary intervention
CABG	Coronary artery bypass grafting
ACS	Acute coronary syndrome
STEMI	ST-elevation myocardial infarction
NSTEMI	Non ST-elevation myocardial infarction
WHO	the World Health Organization
CK-MB	Creatine kinase-MB
MDCT	Multidetector computed tomography
MPI	Myocardial Perfusion Imaging
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
PET	Positron emission tomography
UFH	Unfractionated heparin
LMWH	Low molecular weight heparin
LVEDV	Left ventricular end diastolic volume
LVESV	Left ventricular end systolic volume
LVEF	Left ventricular ejection fraction
LVEDD	Left ventricular end diastolic diameter
LVESD	Left ventricular end systolic diameter
MPI	Myocardial Performance Index
BNP	B-type natriuretic peptide
MMPs	Matrix metalloproteinases
MRI	Magnetic resonance imaging
ACEIs	Angiotensin-converting enzyme inhibitors
ARBs	Angiotensin receptor blockers

الملخّص

الخلفية: أفادت دراساتٌ قليلةٌ عن تـأثير مضـادات مسـتقبلات الألدوسـتيرون علـى إعـادة نمذجـة العضلة القلبية بعد احتشاء القلب الحاد.

الهدف: دراسة تأثير سبيرونولاكتون على إعادة نمذجة البطين الأيسـر (LV) فـي المرضـى مـع وظيفة بطين أيسر محافظة بعد احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع القطعة ST (STEMI).

المـواد والطـرق: كانـت هـذه دراسـة حشـدية مسـتقبلية أجريـت فـي مستشـفيي الأسـد والمواسـاة الجامعيين بدمشق خلال الفترة من أيلول 2019 إلى أيلول 2020. تم اشتمال 130 مـن مرضـى STEMI المعاد توعيتهم بنجـاح فـي الدراسـة. تـم تقسـيم المرضـى بشـكل عشـوائي إلـى ثـلاث مجموعات، تم إعطاء كل منهـا جرعـة مختلفـة مـن سـبيرونولاكتون (12.5 مـغ، 25 مـغ، أو لا شيء). تم إجراء إيكو قلب في غضون الأيام الثلاثة الأولى من STEMI وبعد 6 أشهر.

النتائج: زاد متوسط الكسر القذفي للبطين الأيسر (LVEF) بشكل هام ضمن كل مجموعة، ولكن لم يلاحظ فرق هام إحصائياً بين المجموعات (P = 0.179). فـي نهايـة الشـهر السـادس، تحسـن مشعر أداء العضلة القلبية (MPI) في كل مجموعة من المجموعات الثلاث، ولكن لم يوجـد فـرق هـام إحصـائياً بـين المجموعـات (P = 0.23). تحسـن حجـم البطـين الأيسـر بنهايـة الانبسـاط (LVEDV) بشكل هام إحصائياً في مجموعتي العلاج مقارنة بمجموعة العـلاج التقليـدي بعـد 6 أشهر (P <0.05). لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً بين مجموعتي العـلاج فيمـا يتعلـق بالتحسـن في LVEDD.

الخلاصـة: بالاعتمـاد علـى العـلاج التقليـدي، فـإن الإعطـاء المبكـر لجرعـة منخفضـة مـن سبيرونولاكتون (12.5 - 25 مغ/يوم) يمكن أن يثبط إعادة النمذجة القلبية ويمنع قصور القلب.

كلمات مفتاحية: الألدوستيرون, احتشاء العضلة القلبية, الكسر القذفي المحافظ, إعادة النمذجة, سبيرونولاكتون

Abstract

Background: Few studies have reported the effect of aldosterone receptor antagonist on myocardial remodeling after acute myocardial infarction.

Aim: To investigate the effects of spironolactone on left ventricular (LV) remodeling in patients with preserved LV function following acute ST elevation myocardial infarction (STEMI).

Materials and Methods: This was a prospective cohort study conducted at Al-Assad and Al-Mouassat University Hospitals at Damascus during the period between September 2019–September 2020. Successfully revascularized STEMI patients (n=130) were included in the study. Patients were randomly divided into three groups, each of which was administered a different dose of spironolactone (12.5 mg, 25 mg, or none). Echocardiography was performed within the first 3 days and at 6 months after MI.

Results: The mean left ventricular ejection fraction (LVEF) increased significantly in all groups, but no significant difference was observed between groups (P = 0.179). At the end of the sixth month, the myocardial performance index (MPI) had improved in each of the three groups, but no significant difference was found between groups (P= 0.23). The left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) significantly improved in the treatment group compared with the control group at 6 months ($P<0.05$). No significant difference was found between the two treatment groups regarding the improvement in LVEDD.

Conclusion: On the basis of conventional treatment, the early administration of low-dose spironolactone (12.5 -25 mg/d) could inhibit cardiac remodeling and prevent heart failure.

Keywords: Aldosterone, Myocardial infarction, Preserved ejection fraction, Remodeling, Spironolactone

أولاً ـ المُقدّمة النظريّة

1- تعريف احتشاء العضلة القلبية (Myocardial infarction)

1-1- التعريف العالمي الثالث لاحتشاء العضلة القلبية

يُعرَّف احتشاءُ العضلة القلبية (MI) من الناحية الباثولوجية بأنّه موتٌ غيرُ عكوسٍ لخلايا العضلة القلبية بسبب الإقفار (ischemia). من الناحية السريرية, إنّ MI هو متلازمةٌ يُمكن تمييزها من خلال مجموعةٍ من الأعراض، في معظم الحالات يكونُ ألمُ الصدر هو السمةُ المميزةُ لهذه الأعراض، مدعوماً بالتغيرات المخبرية الكيميائية الحيوية، التغيرات في تخطيط القلب الكهربائي (ECG)، أو الموجودات بطرق التصوير القادرة على كشف أذيةِ ونخرِ العضلة القلبية.

وفقًا للتعريف العالمي الثالث لـ MI، الذي نفذّته لجنةُ عملٍ مشتركةٍ من الجمعية الأوروبية لأمراض القلب (ESC)، الكلية الأمريكية لأمراض القلب (ACCF)، مؤسسة القلب الأمريكية (AHA)، واتحاد القلب العالمي (WHF) عام 2012، يتمُّ تشخيص MI عند استيفاءِ أيٍّ من المعيارين التاليين [1]:

1- الكشفُ عن زيادةٍ أو نقصانٍ في قيم الواسمات الحيوية القلبية (يفضّلُ استخدامُ التروبونين القلبي) مع قيمةٍ واحدةٍ على الأقلّ أعلى من الشريحة المئوية الـ 99 للحدّ الأعلى المرجعي ومع واحدٍ على الأقل من الموجودات التالية:

- أعراض نقص تروية
- تغييرات هامّة جديدة أو مفترض أنّها جديدة للقطعة (ST) – الموجة T (ST-T) أو حصار فرع غصن أيسر (LBBB) جديد
- تطوّر موجات Q مرضية على ECG
- دليلٌ تصويريٌّ على فقدٍ حديثٍ لعيوشيةِ العضلة القلبية أو خللٍ حديثٍ ناحيٍّ في حركية الجدار
- كشفُ خثرةٍ داخل الشريان الإكليلي عن طريق تصوير الأوعية أو تشريح الجثة

2- الموت القلبي مع أعراضٍ تقترحُ نقص تروية العضلة القلبية وتغيراتٍ إقفاريةٍ جديدةٍ مفترضةٍ أو حصار فرع غصن BBB جديد على ECG، ولكن حدثت الوفاة قبل الحصول على مستويات الواسمات الحيوية القلبية، أو قبل ارتفاع قيم هذه الواسمات الحيوية القلبية.

2-1- أنماط احتشاء العضلة القلبية

قامت لجنة العمل المشتركة (ESC /ACC /AHA /WHF) بتصنيف احتشاء العضلة القلبية إلى 5 أنواعٍ وفقاً للسبب المستبطن [2]:

- **Type 1 (MI العفوي)**: يُعزى إلى تمزّق (rupture)، تقرّح (ulceration)، تشقّق (fissuring)، تآكل (erosion)، أو تسلّخ (dissection) لويحة تصلب عصيدي مع خثرةٍ داخل لمعة واحدٍ أو أكثر من الشرايين الإكليلية، مما يؤدّي إلى انخفاض الجريان الدموي القلبي أو صمةٍ بعيدةٍ للصفيحات الدموية وبالتالي يؤدّي إلى نخرٍ في الخلية العضلية. قد يعاني المريض أو لا يعاني من داء شريان إكليلي (CAD) انسدادي.

- **Type 2 (MI الثانوي لخلل التوازن الإقفاري):** ناتجٌ عن زيادة الطلب على الأكسجين أو نقص الدعم الدوراني (على سبيل المثال، سوء وظيفة بطانية إكليلية, تشنج الشريان الإكليلي, اضطرابات النظم التسرعية/ التباطؤية، فقر الدم، القصور التنفسي، ارتفاع أو انخفاض التوتر الشرياني).

- **Type 3 (MI الذي يسبب الوفاة عندما لا تتوفّر قيم الواسمات الحيوية):** الموت القلبي المفاجئ وغير المتوقع قبل سحب عينات الدم لقياس الواسمات الحيوية أو قبل أوانِ ظهورها في الدوران الدموي.

- **Type 4a (MI المتعلّق بالتداخل الإكليلي عبر الجلد) (PCI):** ارتفاع قيم الواسمات الحيوية (يفضل التروبونين) إلى أكثر من 5 أضعاف الشريحة المئوية الـ 99 للحد الأعلى المرجعي في المرضى الذين لديهم قيم قاعدية طبيعية أو ارتفاع القيم بمقدار أكثر من 20% إذا كانت القيم القاعدية مرتفعةً لكنّها مستقرة . بالإضافة إلى ذلك، يكونُ أيٌّ مما يلي مطلوباً:

(1) أعراض تقترح نقص تروية العضلة القلبية.
(2) تغييرات ECG إقفارية جديدة أو حصار فرع غصن (BBB)حديث.
(3) بتصوير الأوعية الدموية, هنالك فقدانٌ لسلوكية شريان إكليلي رئيسي أو فرع جانبي أو جريان بطيء مستمر أو عدم جريان .
(4) دليل على فقدٍ حديثٍ لعيوشية العضلة القلبية أو خللٍ حديثٍ في الحركية الجدارية الناحية عن طريق التصوير القلبي.

- **Type 4b (MI المتعلّق بخثار الشبكة):** الاحتشاء القلبي المتعلّق بخثار الشبكة الذي يُكتشَف بتصوير الأوعية الإكليلية أو تشريح الجثة في سياق إقفار العضلة القلبية بالاشتراك مع ارتفاع الواسمات الحيوية القلبية مع قيمةٍ واحدةٍ على الأقل فوق الشريحة المئوية الـ 99 للحد الأعلى المرجعي.

- **Type5 (MI المتعلّق بتطعيم مجازة الشريان الإكليلي) (CABG):** ارتفاع قيم الواسمات الحيوية القلبية أكثر من 10 أضعاف الشريحة المئوية الـ 99 للحد الأعلى المرجعي في المرضى مع قيم تروبونين قاعدية طبيعية. بالإضافة إلى ذلك، يُطلبُ وجودُ واحدٍ مما يلي:
(1) موجات Q مرضية جديدة أو حصار فرع غصن (BBB) جديد.
(2) انسداد طعم جديد أو شريان إكليلي أصلي موثق بتصوير الأوعية الدموية.
(3) دليل على فقدٍ حديثٍ لعيوشية العضلة القلبية أو خللٍ حديثٍ في الحركية الجدارية الناحية عن طريق التصوير القلبي.

3-1- المتلازمة الإكليلية الحادة

يُشير مصطلح "المتلازمة الإكليلية الحادة" (ACS) إلى مجموعةٍ من الحالات التي تحدث بسبب نقص تروية حاد و/أو احتشاء حاد في العضلة القلبية نتيجة انخفاضٍ مفاجئٍ في جريان الدم عبر الدوران الشرياني الإكليلي.

تنقسم ACS إلى فئتين رئيسيتين، المتلازمة الإكليلية الحادة بدون ارتفاع القطعةT (NSTE-ACS) واحتشاء العضلة القلبية المترافق مع ارتفاع القطعة ST (STEMI).

المتلازمة الإكليلية الحادة بدون ارتفاع القطعة ST (NSTE-ACS): تنقسم هذه المتلازمةُ أيضاً إلى خناق الصدر غير المستقر (UA) واحتشاء العضلة القلبية غير المترافق مع ارتفاع القطعة ST (NSTEMI). تتشابه هاتان الحالتان بشكلٍ وثيقٍ للغاية. يتميز UA عن NSTEMI من خلال عدم وجود ارتفاعٍ في مستويات الواسمات الحيوية القلبية [3].

احتشاء العضلة القلبية المترافق مع ارتفاع القطعة ST (STEMI): السمة الرئيسية المميزة لـ STEMI هي وجود أعراض نقص تروية/أذية قلبية بالتزامن مع ارتفاعٍ مستمرٍّ في القطعة ST على ECG بالإضافة إلى ارتفاع مستويات الواسمات الحيوية القلبية [4].

2- الوبائيات

2-1- إحصائيات الولايات المتحدة :

إنّ داء الشريان الإكليلي (CAD) هو السبب الرئيسي للوفاة في الولايات المتحدة الأمريكية. يحدث سنوياً ما يقارب 500 – 700 ألف حالة وفاة متعلّقة بـ CAD, ما يجعلهُ السبب في ما يقدّر بثلث حالات الوفاة بين الأفراد الذين تزيدُ أعمارهم عن 35 عاماً. يحدث ما يقرب من 1.5 مليون حالة احتشاء عضلة قلبية (MI) سنوياً في الولايات المتحدة, ويبلغ المعدّل السنوي للحدوث 600 حالة لكل 100 ألف شخص. ازدادت نسبة المرضى الذين يتمّ تشخيص إصابتهم باحتشاء العضلة القلبية بدون ارتفاع القطعة ST (NSTEMI) مقارنةً باحتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع القطعة ST (STEMI). على الرغم من الانخفاض الكبير في معدلات الوفيات المعدّلة حسب العمر والتي تُعزى إلى MI الحاد منذ منتصف السبعينيات، إلاّ أنّ العدد الإجمالي للوفيات المرتبطة بـ MI في الولايات المتحدة لم ينخفض [5]. إنّ معدل الوفيات المرتبطة باحتشاء العضلة القلبية الحاد أعلى بثلاث مرات عند الرجال منه لدى النساء. MI أكثر شيوعاً لدى الأفراد من أصلٍ أفريقي مقارنة بأفراد العرق الأبيض، ويختفي هذا الفرق بعد عمر 75 سنة [6].

2-2- الإحصاءات الأوروبية

CADهو أيضاً السبب الأول للوفاة في البلدان الأوروبية. في الاتحاد الأوروبي، انخفضت معدلات الوفيات المرتبطة بـ CAD بنسبة 30% تقريباً بين منتصف الستينيات وحتى منتصف وأواخر التسعينات, ومع ذلك، في دول أوروبا الشرقية، كانت هناك زيادة في معدلات الوفيات المرتبطة بـ MI الحادة في أوائل التسعينات، تلاها انخفاضٌ لاحقٌ. في روسيا الاتحادية, بقيت الوفيات القلبية الوعائية كما هي [7].

2-3- البلدان المتقدمة الأخرى والدول النامية

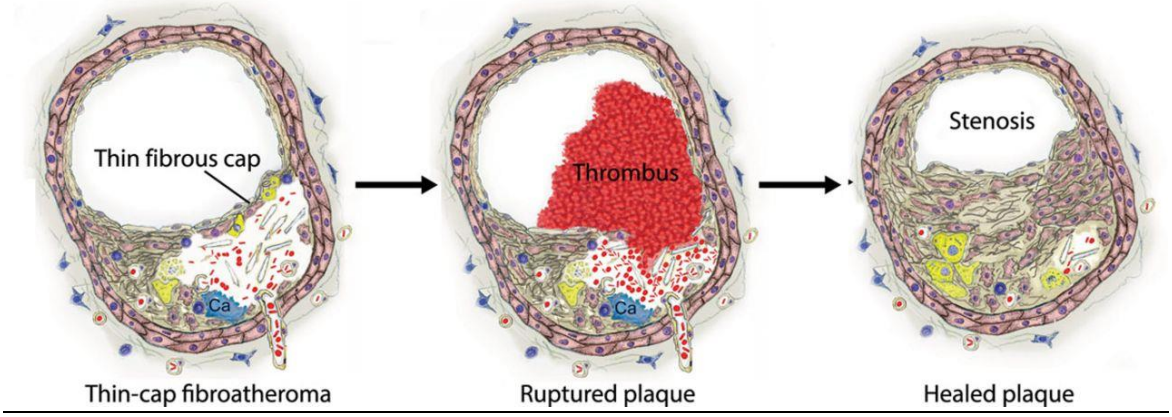
أظهر تحليل شهادات الوفاة من قاعدة بيانات منظمة الصحة العالمية (WHO) أن وفيات CAD في اليابان أقل بكثير مقارنةً بالولايات المتحدة وأوروبا، وقد انخفضت أيضاً بنحو 30% في منتصف التسعينات [7]. في الصين، كانت هناك زيادةٌ كبيرةٌ في الوفيات المرتبطة بـ CAD، ويرجع ذلك على الأرجح إلى زيادة عوامل خطر الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية, خاصةً التدخين واضطراب الشحوم [8]. من المتوقع أن يرتفع معدل حدوث CAD والوفيات المصاحبة له بشكلٍ كبيرٍ في البلدان النامية الأخرى بما في ذلك الهند, أمريكا اللاتينية, الشرق الأوسط, أفريقيا جنوب الصحراء الكبرى، مع زيادةٍ تُقدَّر بنسبة 80%، من حوالي 9 ملايين في عام 1990 إلى 20 مليون بحلول عام 2020 [9].

3- عوامل الخطر (Risk factors)

إنّ التصلّب العصيدي (Atherosclerosis) هو المرضُ المسؤولُ في المقام الأوّل عن معظم حالات المتلازمة الإكليلية الحادة (ACS). ينتج حوالي 90% من حالات احتشاء العضلة القلبية عن خثرةٍ حادةٍ تسبب انسداداً في شريانٍ إكليلي عصيدي. يُعتَبَر تمزّق وتآكل اللويحات العصيدية المحرّضَ الرئيسي للخثار الإكليلي.

تتطوّر اللويحة العصيدية المسؤولة عن MI الحاد في حدثيةٍ ديناميكيةٍ على عدّة مراحل. تبدأُ بتسمّك البطانة الشريانية، التي تتكوّن من عضلاتٍ ملساءَ وعائيةٍ بدون خلايا التهابية أو مع عددٍ ضئيلٍ جداً منها, يمكن ملاحظة هذه الحدثية بعد الولادة بوقتٍ قصيرٍ. لاحقاً، يحدث تشكّل العصيدة (atheroma) مع غطاءٍ ليفي والتي تحتوي على لب نخري غني بالشحوم محاطٍ بنسيجٍ ليفي. في نهاية المطاف، تتطور عصيدة ليفية (fibroatheroma) رقيقة الغطاء، وتُعرف أيضاً باسم اللويحة الهشّة التي تتكون بشكلٍ أساسي من لبٍ نخري كبيرٍ مفصولٍ عن لمعة الوعاء بواسطة غطاء ليفي رقيق ترتشح فيها خلايا التهابية مع قليلٍ من خلايا العضلات الملساء، مما يجعلها عرضة للتمزّق [10] [11].

تشملُ حدثيةُ الخثار الإكليلي الحاد المؤديةِ إلى ACS على الآلية الممرضة لتمزق (rupture) اللويحة، وبشكلٍ أقل تواتراً تآكل (erosion) اللويحة (الشكل 1).



الشكل (1): شكل ترسيمي يوضّح تشكّل الخثرة بعد تمزّق عصيدة ليفية (fibroatheroma) رقيقة الغطاء, والشفاء اللاحق بتشكّل نسيج ليفي وإعادة نمذجةٍ مضيّقةٍ

بعد تمزّق أو تآكل اللويحات، يحدث تفعيلٌ وتجمّعٌ للصفيحات الدموية، تفعيلٌ لشلّال التخثّر، وتقبضٌ وعائي بطانيّ، مما يؤدّي إلى خثارٍ وانسدادٍ إكليلي.

تتدخّل ديناميكيات الجريان في إمراضية تشكّل اللويحة الهشّة ضمن السرير الوعائي الإكليلي [12]. تشيرُ مجموعةٌ كبيرةٌ من الأدلّة إلى أنّهُ في العديد من الحالات تكون الآفات المسؤولة هي تضيقاتٌ بمقدار أقل من 70% [13]. يكون التصلّب العصيدي الإكليلي بارزاً بشكلٍ خاصٍ بالقرب من نقاط تفرع الأوعية [14]. إنّ الآفات المتّهمة التي تكون معرضةً للتمزق هي عصائد تحتوي على الكثير من البالعات, لبٍّ كبيرٍ غنيٍّ بالشحوم محاط بغطاءٍ ليفيةٍ رقيقةٍ.

يوضّح الجدول (1) عوامل الخطر للتصلّب العصيدي [15].

الجدول (1): عوامل الخطر للتصلب العصيدي[15]

عوامل الخطر القابلة للتعديل	عوامل الخطر غير القابلة للتعديل
- التدخين - فرط كوليسترول الدم وفرط شحوم الدم الثلاثية، بما في ذلك اضطرابات البروتينات الدهنية الوراثية - اضطراب شحوم الدم (dyslipidemia) - الداء السكري - ارتفاع التوتر الشرياني - البدانة - الشدّة النفسية الاجتماعية - نمط الحياة الخمول و/ أو عدم ممارسة الرياضة - قلّة استهلاك الفواكه والخضروات - نظافة الفم السيئة - الشخصية من النمط A - ارتفاع مستويات الهوموسيستين - وجود مرض وعائي محيطي	- العمر - الجنس - القصة العائلية للداء القلبي الإكليلي المبكّر - الصلع بنمط ذكوري

يمكن أن يحدث MI أيضاً لأسبابٍ أخرى غير التصلّب العصيدي. تشملُ الأسباب الأخرى غير التصلب العصيدي ما يلي:

- الانسداد الإكليلي الثانوي لالتهاب الأوعية الدموية
- الضخامة البطينية (مثل ضخامة البطين الأيسر، اعتلال العضلة القلبية الضخامي)
- صمّة الشريان الإكليلي الثانوية للكوليسترول، الهواء، أو منتجات الخمج
- رضّ الشريان الإكليلي
- التشنج الوعائي الإكليلي البدئي (الخناق المتغاير)
- تعاطي المخدرات (مثل الكوكائين, الأمفيتامينات والإيفيدرين)
- التهاب الشرايين
- الشذوذات الإكليلية، بما في ذلك أم الدم في الشرايين الإكليلية
- العوامل التي تزيد من متطلبات الأكسجين، كالجهد الشديد, الحمى أو فرط نشاط الدرق
- العوامل التي تقلّل من توصيل الأكسجين، مثل نقص الأكسجة بسبب فقر الدم الشديد
- تسلّخ الأبهر، مع إصابة راجعة للشرايين الإكليلية
- أخماج الجهاز التنفسي، خاصة الإنفلونزا [16]

بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن ينتج MI عن نقص الأكسجة الناجم عن الإنسمام بأول أكسيد الكربون أو الاضطرابات الرئوية الحادة.

4- المقاربة التشخيصية

4-1- اعتبارات في المقاربة

تتضمّن أهداف الفحوص المخبرية والتصويرية ما يلي:

- تحديد وجود أو عدم وجود MI للتشخيص والتشخيص التفريقي.
- تمييز الموضع والطبيعة (STEMI أو NSTEMI)، وتقدير حجم الاحتشاء.
- الكشف عن نقص التروية أو MI الناكس.
- الكشف عن الاختلاطات الباكرة والمتأخرة لـ MI
- تقدير إنذار المريض

بالنسبة للمريض الذي يتظاهرُ باحتشاءٍ قلبيٍّ حادٍّ مشتبهٍ، فإن خصائص الألم الصدري وموجودات ECG تتيحُ تحديدَ المخاطر الأولية. يجب الحصول على ECG, قصّةٍ مختصرةٍ, وفحصٍ سريري سريعٍ في غضون 10 دقائق من وصول المريض [17]. يجب أن تشمل القصّة المرضية مدّة الألم، خصائصه, التشابه مع نوبٍ سابقةٍ محتملَةٍ، العوامل المحرّضة، وسوابق عوامل الخطر للإصابة بداء الشريان الإكليلي. يشمل الفحص السريري إصغاء القلب والرئتين، قياس ضغط الدم في كلي الذراعين، تقييم قصور القلب أو الوهط الدوراني, والتي ترتبط بارتفاع معدل الوفيات الباكرة. ينبغي افتراضُ المرضى مع قصّةٍ سريريةٍ وصفيةٍ وارتفاع القطعة ST أو حصار فرع غصن أيسر (LBBB) حديث بأنّ لديهم AMI وأن يخضعوا لإجراءات إعادة التروية الفورية.

4-2- الألم الصدري:

إن وجود الألم الصدري ، خاصةً إذا كان وصفياً لنقص تروية العضلة القلبية، قد يؤثر على عملية صنع القرار حول احتمال وجود AMI. من بين المرضى الذين يعانون من ألم صدريّ وصفيّ لإقفار العضلة القلبية (خناق صدر)، هناك ثلاثة تظاهراتٍ أولية تشيرُ إلى تغييرٍ في النمط الخناقي كالمتلازمة الإكليلية الحادة على عكس الخناق المستقر أو الجهدي:

- خناق الصدر على الراحة، الذي يدومُ عادةً أكثر من 20 دقيقة
- خناق الصدر الحديث الذي يُحدِّدُ بشكلٍ ملحوظٍ من الفعالية البدنية
- خناق الصدر الأكثر تواتراً, الأطول مدةً, أو الذي يحدثُ بجهدٍ أقل من الخناق السابق

إن غياب الألم الصدري له آثارٌ مهمةٌ على العلاج والإنذار. في إحدى الدراسات كان المرضى بدونِ ألمٍ صدريٍّ أقلُّ احتمالاً للتشخيص بـ AMI مؤكّدٍ عند القبول (22% مقابل 50% من الذين تظاهروا بألمٍ صدريّ) وكانوا أقل احتمالاً لتلقي العلاج الدوائي المناسب وتلقي العلاج الحالّ للخثرة (25% مقابل 74 %) [18].

3-4- تخطيط القلب الكهربائي (Electrocardiography) (ECG)

هو حجرُ الأساس في التشخيص الأولي للمرضى المشتبه لديهم بمتلازمة إكليلية حادة (ACS). يسمح بالتصنيف الأوّلي للمرضى المشتبهين باحتشاء عضلة قلبية إلى واحدةٍ من ثلاث مجموعات:

- **احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع القطعة ST (STEMI)**: إما ارتفاع في القطعة ST أو حصار فرع غصن أيسر (LBBB) حديث.

- **المتلازمة الإكليلية الحادة بدون ارتفاع القطعة ST**: إمّا احتشاء عضلة قلبية بدون ارتفاع القطعة ST (NSTEMI) أو خناق صدر غير مستقر (تزحل القطعة ST للأسفل, انقلابات الموجة T.

- **متلازمة الألم الصدري غير المحدّد** (ECG غير مشخّص).

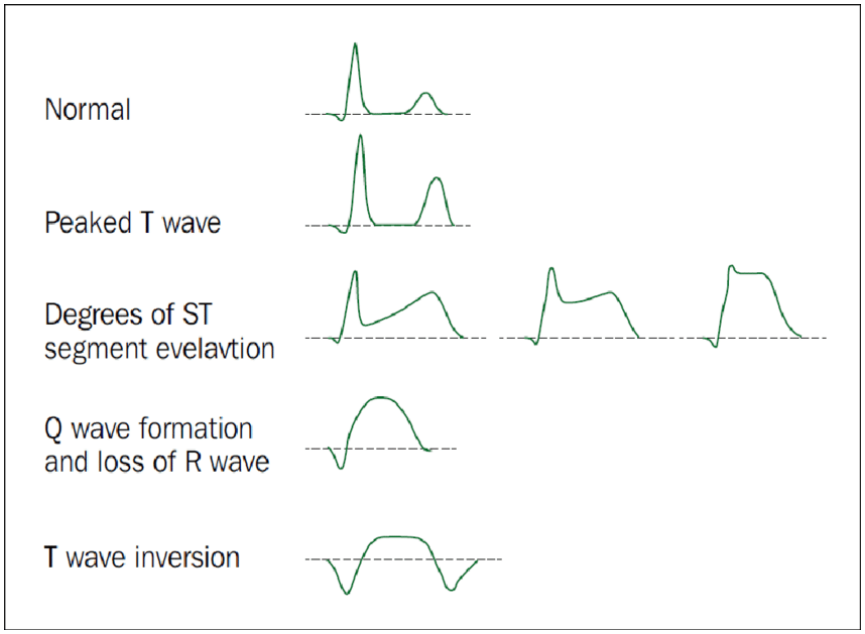
في المرضى مع STEMI حاد، يتطور ECG من خلال تسلسل نموذجي. على الرغم من عدم رؤيته بشكلٍ متكررٍ، فإن أوّل تغيّر في STEMI هو تطوير موجة T المؤنفة التي تعكس فرط بوتاسيوم الدم الموضعي. بعد ذلك، ترتفع القطعة ST في الاتجاهات التي تسجل النشاط الكهربائي للمنطقة المصابة من عضلة القلب. وتبدي المظهر التالي:

- في البداية، هناك ارتفاع للنقطة J وتبقى القطعة ST بشكلها المقعر
- بمرور الوقت، يصبح ارتفاع القطعة ST أكثر وضوحاً وتصبح القطعة ST أكثر تحدّباً للأعلى.
- في النهاية, قد يتعذّر تمييز القطعة ST عن الموجة T, يمكن لمركب QRS-T أن يشبه في الواقع جهد عمل أحادي الطور.

وضعت لجنة (ESC/ACCF/AHA/WHF) [1] معايير تخطيطية محددة لتشخيص STEMI:

- ارتفاع حديث في القطعة ST عند النقطة J في اتجاهين مترابطين بمقدار > 0.1 ميلي فولت في جميع الاتجاهات ما عدا الاتجاهين V2-V3.
- بالنسبة للاتجاهين V2-V3، تُطبق الارتفاعات التالية: ≥ 0.2 ميلي فولت (عند الرجال بعمر ≥ 40 سنة)، ≥ 0.25 ميلي فولت (عند الرجال بعمر < 40 سنة)، أو ≥ 0.15 ميلي فولت (عند النساء).

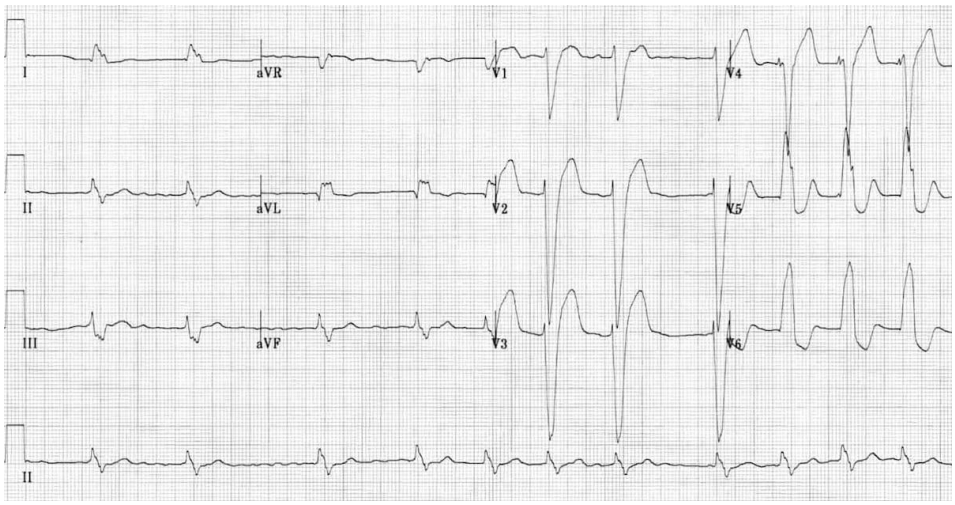
بمرور الوقت، هناك المزيد من التطور في تغييرات ECG هذه, حيثُ تعود القطعة ST تدريجياً إلى الخط القاعدي، يقلّ اتساع موجة R بشكلٍ ملحوظٍ، وتتعمق الموجة Q. بالإضافة إلى ذلك، تصبح الموجة T مقلوبة. تحدث هذه التغييرات بشكلٍ عامٍ خلال الأسبوعين الأولين بعد الحدث، ولكنها قد تترقّى بسرعةٍ أكبر خلال عدة ساعات من التظاهر (الشكل 2).



الشكل (2): رسم تخطيطي لمراحل تطور STEMI على ECG

بالإضافة إلى المرضى مع ارتفاع الوصلة ST على ECG، هنالك مجموعتان أخرتان من مرضى ACS تصنفان على أنهما STEMI:

- المرضى مع حصار فرع غصن أيسر (LBBB) حديث أو مفترض أنّه حديث (الشكل3)
- المرضى مع احتشاء عضلة قلبية خلفي حقيقي



الشكل (3): ECG يُظهر حصار فرع غصن أيسر(LBBB)

4-4- الواسمات الحيوية القلبية [19]

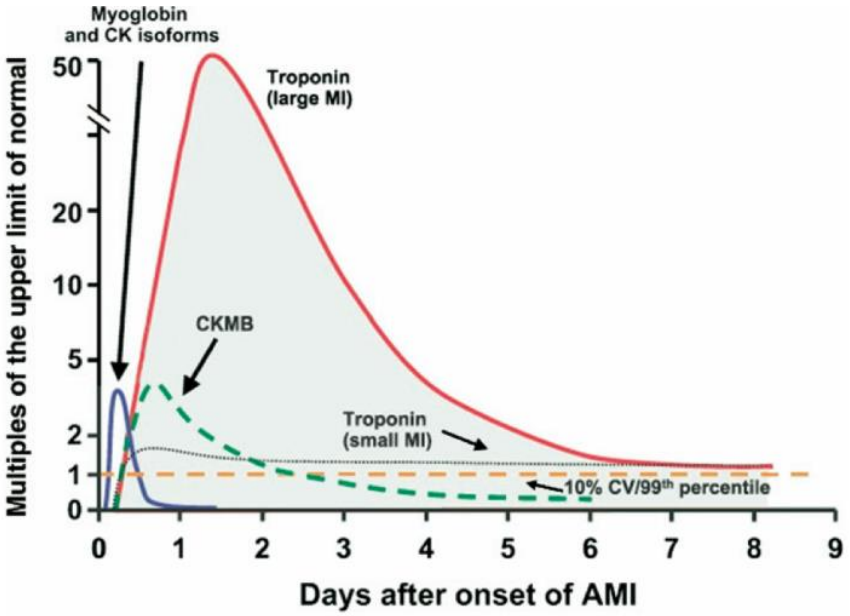
في الماضي، تمّ استخدام واسمات حيوية قلبية مختلفة لتقييم المرضى الذين يشتبه لديهم بـ MI, ACS, وSTEMI. تمّ استخدام التروبونين النوعي للقلب I وT، كرياتين كيناز (CK)، النظير الإنزيمي MB للكرياتين كيناز (CK-MB), والميوغلوبين كدلائلَ على نخر العضلة القلبية.

التروبونين القلبي هو بروتين قلوص لا يوجد عادةً في المصل, يتمُّ تحريره فقط عندما يحدث نخرٌ في العضلة القلبية. هنالك ثلاث وحدات فرعية للتروبونين، اثنتان منها تُشتَق من العضلة القلبية (تروبونين I وتروبونين T).

يمكن الآن للمقايسات عالية الحساسة الكشف عن التروبونين القلبي في مرضى MI الحاد بدرجةٍ عاليةٍ من اليقين. قاد ذلك إلى تغييرٍ في إرشادات الممارسة السريرية بالاعتماد فقط على نتائج فحوصات التروبونين I أو التروبونين T الحساسة أو عالية الحساسية لأغراض التشخيص والإنذار في المرضى الذين يراجعون بأعراضٍ توحي بـ MI حاد.

تزدادُ المستويات المصلية في غضون 3-12 ساعة من بداية الألم الصدري، تصلُ إلى الذروة عند 24-48 ساعة، وتعود إلى الخط القاعدي خلال 5-14 يوم (الشكل 4).

بعد القياس الأوّلي للتروبونين القلبي عند التظاهر, يوصى بالحصول على القياسات المتسلسلة بعد 3 إلى 6 ساعات من التظاهر. إذا كانت المستويات الأوّلية سلبيةً، فيجب عندئذٍ الحصول على قياسات إضافية بعد أكثر من 6 ساعات.



الشكل (4): تحرّر وذروة الواسمات الحيوية القلبية المختلفة بعد بدء الاحتشاء القلبي

4-5- التصوير القلبي

إنّ دور التصوير في متابعة MI الحاد واسعٌ، ولكن تُستخدَم الإجراءات في المقام الأول لتأكيد أو استبعاد الداء الشرياني الإكليلي (CAD).علاوةً على ذلك، قد يُساعد التصوير في تحديد تشريح ودرجة اضطرابات تروية العضلة القلبية.

في الأفراد الأقل خطورةً المشتبه لديهم بـ ACS والذين ليس لديهم تغييرات في ECG التسلسلي أو نتائج واسمات حيوية قلبية تسلسلية إيجابية، قد تُساعد بعض أشكال اختبار الجهد في تأكيد التشخيص وتوجيه العلاج [3] [20].

بالنسبة للأفراد مع ACS محتملةٍ جداً أو مؤكدةٍ، يجب استشارة طبيب الأمراض القلبية لإجراء تصوير الأوعية الإكليلية العاجل, يمكن استخدام هذا الإجراء لتشخيص CAD أو استبعاده بشكلٍ نهائيّ. بناءً على النتائج التصويرية الوعائية والأمراض المرافقة, يمكن تقديم توصيات العلاج اللاحقة، والتي قد تشمل العلاج الدوائي, التداخل الإكليلي عبر الجلد (PCI) أو جراحة طعم مجازة الشريان الإكليلي (CABG).

يمكن التفكير بتصوير الأوعية الإكليلية بالطبقي المحوري متعدد المقاطع (MSCT) بديلاً عن التصوير الوعائي الغازي لاستبعاد ACS عندما يكون هناك احتمال منخفض إلى متوسط لـ CAD، وعندما تكون نتائج التروبونين القلبي و/أو ECG غيرَ حاسمةٍ [21]. يمكن استخدام طريقة التصوير هذه في قسم الطوارئ لفرز المرضى الذين يعانون من ألم صدري [22].

إنّ الفائدة التشخيصية من تصوير تروية العضلة القلبية بالتصوير المقطعي بإصدار الفوتون المفرد (SPECT) أو التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET) في قسم الطوارئ للمرضى ذوي الخطر المنخفض قليلةٌ للكشف عن الإقفار. لذلك، لا يتم بشكلٍ روتينيّ إجراء SPECT أو PET لتشخيص MI في المرضى مع نتائج تروبونين تسلسلي سلبية وECG غير مُشخِّص [23].

يوصى بشدةٍ بالتصوير الصدوي القلبي، وهو مطلوبٌ لتقييم الوظيفة البطينية وشذوذات حركة الجدار. كما أنه يُستخدم لتحديد انصباب التامور، القصور التاجي الإقفاري، والسطام التاموري الذي قد يحدث كاختلاطٍ في MI الحاد.

5- تدبير STEMI

يعتمد تدبير STEMIعلى مكونين رئيسيين: التعرّف السريع وإعادة التروية في الوقت المناسب. لذلك، يجب وضع وتنفيذ خططٍ لمنع التأخير في تدبير هؤلاء المرضى. يترافق الحدّ من التأخير مع تحسين النتائج الإجمالية وكذلك انخفاض معدل الوفيات والمراضة على المدى الطويل [24].

5-2- إعادة التروية (Reperfusion):

يجب إجراء التداخل الإكليلي عبر الجلد (PCI) المبكّرأو إعادة التروية الدوائية في أقرب وقتٍ ممكنٍ لمرضى STEMI في غضون 12 ساعة من ظهور الأعراض والذين لديهم ارتفاع مستمر في القطعة ST أو حصار فرع غصن أيسر (LBBB) حديث. بالنسبة للمرضى الذين يراجعون مستشفى قادر على إجراء PCI إسعافية، ينبغي إجراء تصوير الأوعية الإكليلية الإسعافي و PCI في غضون 90 دقيقة. أما بالنسبة للمرضى الذين يراجعون مستشفى غير قادر على إجراء PCI إسعافية، إذا لم يكن بالإمكان نقلهم إلى مستشفى مجهّز بـ PCI في غضون 120 دقيقة، فمن المهم جداً إجراء تقييم سريع للتوصل إلى قرار بشأن إعطاء حالّات الخثرة.

5-1-1- التداخل عبر الجلد (PCI)

إنه استراتيجية إعادة التروية المفضّلة في مرضى STEMI، شريطة أن تُجرى على وجه السرعة ضمن إرشادات الممارسة السريرية وفي المراكز الكبيرة المجهّزة بفرق أمراض القلب التداخلية ذات الخبرة وموظفي دعمٍ ماهرين. يحقق PCI نتائج فائقة لإعادة التروية ويترافق مع معدّلٍ أقل للاختلاطات الحادّة, الوفاة, والاختلاطات طويلة الأمد لـ STEMI عند مقارنته بالعلاج بحالّات الخثرة [25]. توصي المبادئ التوجيهية الحالية بشدةٍ بإجراء PCI لدى المرضى مع أعراضٍ تقلُّ مدتها عن 12 ساعة، أو الذين يتظاهرون بصدمة قلبية أو الذين يطوّرون قصور قلب حاد، بغضّ النظر عن الوقت من ظهور الأعراض. توصي المبادئ التوجيهية أيضاً بالتفكير بـ PCI للمرضى الذين يتظاهرون ما بين 12 و 24 ساعة بعد بدء الأعراض، بشرط وجود دليل سريري أو بتخطيط القلب الكهربائي على نقص تروية قلبية.تنطوي طريقة إعادة التروية هذه على إجراء تصوير للأوعية الإكليلية بعد الوصول إلى الشرايين، والذي يمكن تحقيقه عبر الشريان الكعبري أو الفخذي. يتم استخدام الشبكات الدوائية أو المعدنية. ومع ذلك، إذا كانت هناك حواجز مالية أو اجتماعية قد تحد من مطاوعة المريض، زيادة خطر النزف، أو إجراء جراحي غازي متوقع، فلا يوصى باستخدام الشبكات الدوائية [4]. يتطلب وضع الشبكات الإكليلية علاجاً مزدوجاً مضاداً للصفيحات لفترة زمنية طويلةٍ. تعتمد مدّة العلاج على نوع الشبكة المستخدمة.

5-1-2- حلّ الفيبرين (Fibrinolysis)

إنّ حلّ الخثرة هو استراتيجية إعادة تروية مهمة، خاصة في الأماكن التي لا يمكن فيها تقديم PCI لمرضى STEMI ضمن الحدود الزمنية الموصى بها. إنّ فائدة حلّ الخثرة في مرضى STEMI راسخة، وتشاهد الفائدة الكبرى عند إعطائها مبكراً (في غضون 12 ساعة بعد ظهور الأعراض) وفي المرضى مع مخاطر قلبية وعائية أعلى، بما في ذلك المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 75 سنة. قد لا يكون العلاج الحالّ للخثرة مفيداً في المرضى الذين يتظاهرون بعد أكثر من 12 ساعة من بدء الأعراض, على الرغم من أن المبادئ التوجيهية الحالية للممارسة توصي بالتفكير بحالّات الخثرة في المرضى العرضيين مع منطقة كبيرة من أذية العضلة القلبية (بناءً على ECG أو التصوير القلبي الوعائي) أو عدم الاستقرار الهيموديناميكي إذا كانت PCI غير متوفر. يرتبط العلاج بحالّات الخثرة بزيادة السكتات الدماغية، ويرجع ذلك أساساً إلى النزف الدماغي، والذي أكثر ما يشاهد لدى المتقدمين في العمر، انخفاض الوزن، الجنس الأنثوي، أمراض الأوعية الدموية السابقة، وارتفاع ضغط الدم عند القبول [26].

5-1-3- تطعيم مجازة الشريان الإكليلي (CABG)

يملك CABG دوراً محدوداً في التدبير الحاد لـ STEMI. ومع ذلك، يبقى CABG مستطباً في الصدمة القلبية، فشل PCI، تشريح عالي الخطورة، إصلاح جراحي لاختلاطات ميكانيكية لـ STEMI (مثل، تمزق الحاجز البطيني، تمزق الجدار الحر، قصور التاجي الحاد الناجم عن سوء وظيفة أو تمزّق العضلات الحليمية).

5-2- التمييع (Anticoagulation):

إنّ المميعات هي عوامل علاجية مساعدة هامّة لعودة التروية بغض النظر عن الإستراتيجية المختارة (أي، سواء كانت PCI أو حالّات الخثرة). تتوفر العديد من المميعات المختلفة, تعتمد فائدة كل مميّع على السياق السريري، مع مراعاة طريقة إعادة التروية. بالنسبة لـ PCI، فإن الهيبارين غير المُجزّأ (UFH),bivalirudin والهيبارين منخفض الوزن الجزيئي (LMWH) مثل إينوكسابارين هي الخيارات المتاحة [4]. لا يستخدم Fondaparinux في هذا السياق بسبب زيادة خطر خثار القثطرة [27].

في المرضى الذين يتلقون حالّات الخثرة، يجب إعطاء المميعات حتى يتم إعادة التوعية. إذا لم تكن إعادة التروية ممكنةً، يجب إعطاء المميعات لمدة 48 ساعة على الأقل أو طول مدة الإقامة في المستشفى حتى 8 أيام. يمكن استخدام UFH أو LMWH، مع تفضيل LMWH [28]. ينبغي توخّي الحذر مع إعطاء إينوكسابارين في المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 75 سنة وكذلك المرضى مع سوء وظيفة كلوية، بسبب ترافق استخدام إينوكسابارين مع خطرٍ أعلى للنزف داخل القحف. يمكن استخدام Bivalirudin للمرضى اللذين يطورون أو لديهم سوابق نقص صفيحات محدث بالهيبارين.

3-5- مضادات الصفيحات (Antiplatelet agents) :

يجب أن يتلقى جميع مرضى STEMI جرعة تحميل تجريبية من الأسبرين (150.5 إلى 325 مغ) في أقرب وقت ممكن وقبل إعادة التروية، بغض النظر عن طريقة إعادة التروية. يجب وصف جرعة صيانة مدى الحياة (75-81 مغ) يومياً لجميع المرضى بعد STEMI. إنّ مضادات الصفيحات الأخرى المستخدمة في العلاج المزدوج هي مثبطات مستقبلات $P2Y_{12}$ (مثل كلوبيدوغريل، تيكاغريلور, برازوغريل), يتمّ إعطاء جرعة تحميل من هذه العوامل قبل أو في وقت إعادة التروية ويتم إعطاء جرعة صيانة طويلة الأمد بعد ذلك، اعتمادًا على طريقة إعادة التروية. بالنسبة للمرضى الخاضعين لـ PCI، يجب إعطاء جرعة تحميل 600 مغ من كلوبيدوغريل, أو 180 مغ من تيكاغريلور في أقرب وقت ممكن أو في وقت PCI. يجب أن تستمر جرعة الصيانة من مثبطات مستقبلات $P2Y_{12}$ لمدة عام واحد على الأقل للمرضى.

يوصى بجرعة يومية من كلوبيدوغريل (75 مغ)، تيكاغريلور (90 مع مرتين يومياً) ، أو برازوغريل (10 مغ). من المعقول التوقف عن استخدام مثبطات مستقبلات $P2Y_{12}$ قبل عام واحد للمرضى مع شبكة معدنية إذا كان هناك دليل على زيادة النزف. يترافق إدخال تيكاغريلور بعد احتشاء العضلة القلبية في المرضى مع سوابق سكتة دماغية مع معدّلاتٍ أقل من نكس السكتة الدماغية، دون زيادة في النزف داخل القحف [29]. لا يوصى باستخدام برازوغريل للمرضى الذين لديهم سوابق سكتة دماغية أو نشبة دماغية عابرة [30]. بالنسبة للمرضى الذين يتلقون حالّات الخثرة، يجب إعطاء جرعة تحميل من كلوبيدوغريل 300 مغ تليها جرعة صيانة يومية 75 مغ، ويفضل لمدة عام واحد . لم يتم دراسة استخدام مثبطات مستقبلات $P2Y_{12}$ الأخرى في المرضى الذين يتلقون حالّات الخثرة [4].

العوامل الأخرى المضادة للصفيحات التي يمكن استخدامها في تدبير STEMI هي مضادات مستقبلات الغليكوبروتين الوريدية IIb/IIIa. يمكن التفكير باستخدامها في وقت PCI على أساسٍ فرديٍّ في حل وجود خثرة كبيرة أو تحميل غير كافي لمضادات مستقبلات $P2Y_{12}$.

بالنسبة للمرضى الذين يتلقون bivalirudin كمميّع أوّلي, لا يوصى بالاستخدام الروتيني لمثبطات IIb / IIIa ولكن يمكن التفكير لها في حالات مختارة [4].

6- إنذار STEMI [6][7]

يترافق احتشاء العضلة القلبية الحاد مع معدّل 30% من الوفيات. يحدث حوالي نصف الوفيات قبل الوصول إلى المستشفى. يموت 5- 10% من الناجين خلال السنة الأولى بعد MI. يُعاد قبول ما يقرب من نصف مرضى MI في المستشفى في غضون سنة واحدة من الحدث.

بالنسبة لمرضى STEMI, تم الإبلاغ عن معدّلات وفيات داخل المستشفى تتراوح ما بين 7 - 9.7 % ومعدّلات وفيات خلال 30 يوما ما بين 11.1 - 14 %.

بشكلٍ عامٍ، يتباين الإنذار بدرجةٍ كبيرةٍ ويعتمد إلى حد كبيرٍ على مساحة الاحتشاء، وظيفة البطين الأيسر المتبقية، وما إذا كان المريض خضع لإعادة التروية.

يترافق الإنذار الأفضل مع العوامل التالية:

- إعادة تروية مبكرة ناجحة (حلّ خثرة في غضون 30 دقيقة أو PCI في غضون 90 دقيقة).
- وظيفة بطين أيسر جيدة
- علاج قصير الأمد وطويل الأمد بحاصرات بيتا, الأسبرين ومثبطات الإنزيم القالب للأنجيوتنسين (ACE)

يترافق الإنذار الأسوأ مع العوامل التالية:

- العمر المتقدم
- الداء السكري
- أمراض وعائية سابقة (مثل أمراض الأوعية الدماغية أو أمراض الأوعية المحيطية)
- إعادة تروية متأخرة أو غير ناجحة
- سوء وظيفة البطين الأيسر (أقوى مؤشر للنتائج)
- دليل على قصور قلب احتقاني أو وذمة رئة صريحة (تصنيف Killip ≤ III)
- ارتفاع مستويات الببتيد المدرّ للصوديوم .
- ارتفاع البروتين الارتكاسي C عالي الحساسية.
- إصابة على ECG الاتجاه aVR
- الاكتئاب

لقد تبين أن خمس مشعرات قاعدية عند تظاهر مرضى MI الحاد تمثل أكثر من 90% من المشعرات الإنذارية للوفيات خلال 30 يوم. تتضمن هذه المشعرات العمر، ضغط الدم الانقباضي عند التظاهر، تصنيف Killip، معدل ضربات القلب، والموقع التشريحي لـ MI .

تصنيف Killip [4]:

يصنف مرضى AMI بناءً على وجود أو غياب موجودات الفحص السريري البسيط التي تقترح سوء وظيفة البطين الأيسر (الجدول 2). كلما ارتفع تصنيف Killip عند التظاهر، زاد معدل الوفيات اللاحق. يعتبر تصنيف Killip هامّاً من الناحية الإنذارية في المرضى الذين يخضعون لحل الفيبرين أو PCI.

الجدول (2): تصنيف Killip للخطر عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد

Killip class	التوصيف
I	يشمل الأفراد الذين ليس لديهم علامات سريرية لقصور القلب
II	يشمل الأفراد مع خراخر في الرئتين، خبب ،صوت ثالث، وضغط وريدي وداجي مرتفع.
III	يشمل الأفراد الذين يعانون من وذمة رئة حادة صريحة.
IV	يشمل الأفراد الذين يعانون من صدمة قلبية أو هبوط ضغط الدم (ضغط شرياني انقباضي < 90 مم زئبقي)، ودليل على انخفاض النتاج القلبي (شحّ بول، زرقة، أو اضطراب الحالة العقلية)

6- إعادة نمذجة البطين بعد احتشاء العضلة القلبية الحاد

6-2- تعريف

يُستخدَم مصطلح إعادة النمذجة القلبية (cardiac remodling) لتحديد التغيّرات التي ينتجُ عنها إعادةُ ترتيبٍ هندسي للبُنى الطبيعية للقلب (الأبعاد, الكتلة, الشكل), جنباً إلى جنب مع التغيرات البيولوجية والجزيئية المعقدة استجابةً للحمل الهيموديناميكي و/أو الأذية القلبية بالترافق مع التفعيل الهرموني العصبي. تؤثّر إعادة النمذجة على القلب بشكلٍ أساسيٍّ على مستوى خلايا العضلة القلبية، الأوعية الدموية , أورمات الليف, الكولاجين, والمطرق خارج الخلوي. يُعدُّ تكاثر المطرق خارج الخلوي الذي يؤدّي إلى التليف(أحد السمات الباثولوجية المميزة لإعادة النمذجة القلبية). تمثل إعادة النمذجة القلبية سبباً رئيسياً لقصور القلب و للمراضة والوفيات القلبية [31].

يمكن أن تكون إعادة النمذجة القلبية نتيجةً لارتفاع التوتر الشرياني, اعتلال العضلة القلبية سواء التوسعي أو الضخامي, الاعتلالات الصمامية خاصة تلك التي تزيد الحمل الحجمي, الأدوية المضادة للأورام مثل دوكسوروبيسين, الداء السكري, وشيخوخة الأورمات الليفية القلبية [32].

ومع ذلك، فإنّ السبب الأكثر شيوعاً لإعادة نمذجة البطين هو احتشاء العضلة القلبية الحاد (AMI) الأمامي. على الرغم من استخدام التداخل الأولي الإكليلي عن طريق الجلد (PCI) والعلاج الدوائي القياسي الأمثل، تحدث إعادة نمذجة القلب في النهاية في 30% من حالات AMI الأمامي. تنطوي الاحتشاءات القلبية غير الأمامية على كتلةٍ عضليةٍ قلبيةٍ أصغر، وبالتالي تحدث إعادة نمذجة القلب فقط في 17% من الحالات [33]. الآلية الأكثر فهماً الكامنة وراء إعادة نمذجة القلب هي تمدّد الاحتشاء، والذي يتأثر بإجهاد الجدار.

هنالك حاجة لتعريف دقيقٍ لإعادة النمذجة القلبية. لا يزال التعريف التاريخي لإعادة النمذجة القلبية بأنها زيادةٌ بنسبة 20% في حجم البطين الأيسر بنهاية الانبساط (LVEDV)، والذي تمّ وضعهُ لأول مرة في عام 1986، قيد الاستخدام حتى اليوم [34].

في دراسة (GUSTO 1)، كان حجم البطين الأيسر بنهاية الانقباض (LVESV) مؤشراً تنبؤياً قوياً للوفيات الباكرة والمتأخرة [35]. في تحليل تالي لـ 30 دراسة، وجد Kramer et al أنّ كلّاً من الكسر القذفي للبطين الأيسر (LVEF)، LVEDV وLVESV كانت مرتبطةً بقوةٍ مع الوفيات [36].

استخدم Farah et al تعريفاً لإعادة النمذجة القلبية بزيادةٍ قدرها 10% في قطر البطين الأيسر بنهاية الانقباض ونهاية الانبساط ، ووجدوا معدّل حدوثٍ أعلى (58%) لإعادة النمذجة القلبية بعد احتشاء العضلة القلبية الأمامي مقارنة مع دراسات أخرى [37].

يسلّط ما سبق الضوء على الحاجة إلى توافقٍ في الآراء على تعريفٍ مشتركٍ. في دراسة (AMICI) "التصوير المتباين لاحتشاء العضلة القلبية الحاد"، تم استخدام مصطلح "إعادة النمذجة القلبية العكسية" للإشارة إلى انخفاضٍ بمقدار < 10% في LVESV. في تلك الدراسة، وجد Funaro et al إعادة نمذجة قلبية عكسية بعد 6 أشهر لدى 39% من المرضى بعد PCI. كانت إعادة النمذجة القلبية العكسية المشعر التنبؤي المستقل الوحيد للبقيا بدون أحداث لمدة عامين [38]. استخدمت دراساتٌ أخرى تعريفاً لإعادة النمذجة القلبية العكسية بانخفاضٍ بمقدار < 15% في LVESV, ووجدت أنّ إعادة النمذجة القلبية العكسية تحسّن الإنذار [39].

في الممارسة السريرية الروتينية، يستخدم العديد من الأطباء الأبعاد البطينية بدلاً من الحجم.

3-6- الفزيولوجيا المرضية

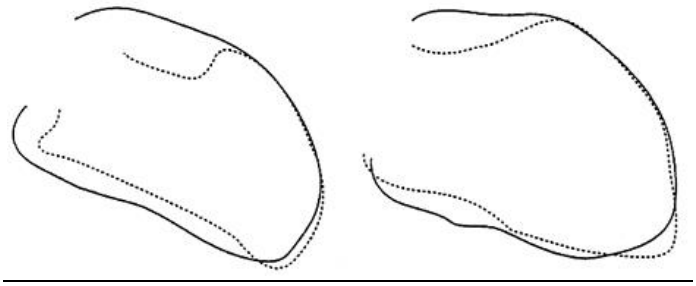
التغييرات الوظيفية

تؤدّي مرحلة إعادة النمذجة الأولية بعد احتشاء العضلة القلبية إلى إصلاح المنطقة النخرية وتشكيل الندبة [40]. تترافق إعادة الترتيب الخلوي هذه للجدار البطيني بزيادةٍ كبيرةٍ في حجم البطين الأيسر. أظهرت بعض الدراسات أن هذه الزيادة في الحجم ليست شرطاً أساسياً للحفاظ على وظيفة البطين الأيسر. عندما يخضع القلب لإعادة النمذجة, يصبح أقل بيضاويةً وأكثر كرويةً (الشكل 5) [41]. هناك أيضاً تغيرات في كتلة البطين, تكوينه, وحجمه، وكلها قد تؤثر سلباً على وظيفة القلب [42].

يتأثر السير الزمني وامتداد إعادة النمذجة بمجموعةٍ متنوعةٍ من العوامل بما في ذلك شدّة المرض الأساسي، الأحداث الثانوية (مثل الإقفار الناكس)، التفعيل الصماوي العصبي، النمط الجيني، والعلاج [42].

بعد احتشاء العضلة القلبية، يرتبط حجم تغيّرات إعادة النمذجة بحجم الاحتشاء. في دراسة بشرية، زاد حجم البطين الأيسر في نهاية الانبساط ونهاية الانقباض بشكل تدريجي من التخريج من المستشفى إلى عام واحد بعد STEM الأمامي الكبير، لكنه ظل مستقراً في المرضى مع احتشاء سفلي صغير [42]. في المرضى مع توسّعٍ مترقٍ بعد الاحتشاء، يزداد مشعر حجم نهاية الانقباض بشكل تدريجي وينخفض الكسر القذفي للبطين الأيسر (LVEF) جزئياً بسبب ضخامة الجوف البطيني وفقدان وظيفة العضلة القلبية ذا القلوصية الطبيعية في البداية [43]. إنّ هذه التغييرات هي مؤشرات مهمة للتنبؤ بالوفيات.

Parameter	3 weeks	1 year
End-diastolic volume	302ml	377ml
End-systolic volume	186ml	271ml
Circumference	59.5cm	62.8cm
Contractile segment	30.5cm	33.8cm
Non-contractile segment	23.7cm	23.5cm
Diastolic sphericity index	0.71	0.74
Systolic sphericity index	0.60	0.77



الشكل (5): إعادة نمذجة البطين الأيسر بعد احتشاء العضلة القلبية: ضخامة البطين الأيسر, إعادة النمذجة, ناجمة عن ازدياد محيطه وكرويته, ما ينتجُ عنه زيادة في الحجم.

التغيرات الخلوية والجزيئية

تترافق إعادة النمذجة القلبية بعددٍ من التغيرات الخلوية بما في ذلك ضخامة الخلايا العضلية القلبية، فقدان الخلايا العضلية بسبب موت الخلايا المبرمج أو النخر، تكاثر الأرومات الليفية والتليف. على الرغم من أنّ المسارات والخلايا المشاركة في إعادة نمذجة البطين الأيسر غيرُ مفهومةٍ تماماً، فقد تمّ اقتراح آليات على المستوى الجزيئي:

- مع تمدّد الخلايا العضلية، هناك زيادة في الإطلاق الموضعي لأنجيوتنسين 2، نورأدرينالين، وإندوتليين. يُعتقد أن أنجيوتنسين 2 المتولّد موضعياً يلعب دوراً في هذه الحدثيات، جزئياً عن طريق التعديلات في التعبير الجيني [44].
- تحرّض هذه التغيرات الهرمونية العصبية إلى ضخامة الخلايا العضلية.
- تحرّض الزيادات في أنجيوتنسين 2، ألدوستيرون، والسيتوكينات اصطناع الكولاجين، ما يؤدي إلى التليف وإعادة نمذجة المطرق خارج الخلوي.
- يساهمُ انخفاض أكسيد النيتريك في النمو الخلوي والخلالي لأن أكسيد النيتريك يعمل عادةً كمثبّطٍ لإعادة النمذجة.

تتمثل النتيجة النهائية لإعادة النمذجة التشريحية المرضية في مزيدٍ من تدهور الأداء القلبي وزيادة التفعيل الهرموني العصبي. بالإضافة إلى ذلك، فقد تم اقتراح أن إعادة النمذجة والتغيرات العضلية القلبية المرافقة تساهم في الآلية الإمراضية لاضطرابات النظم البطينية.

الخلايا العضلية القلبية

يُعتقَد أنّ الخلايا العضلية القلبية تشارك بشكل أساسي في حدثية إعادة النمذجة. بعد أذيةٍ ذات حجمٍ كافٍ، تقلُّ أعداد الخلايا العضلية وتصبحُ الخلايا العضلية الباقية متطاولةً أو متضخمةً كجزءٍ من حدثية المعاوضة , قد تزداد سماكة جدار البطين أيضاً بسبب ضخامة الخلايا العضلية. تسبّب حالات الحِمْل المتغيرة (على سبيل المثال، زيادة الحمل القبلي) تمدّدَ الأغشية الخلوية وتزيد من إجهاد الجدار، والتي تلعب دورًا في تحفيز التعبير عن الجينات المرتبطة بالضخامة. قد يؤدي ذلك إلى اصطناع بروتينات مقلّصة جديدة وتجميع قسيم عضلي جديد. يُعتقد أن نمط توضع هذه البروتينات يحدّد ما إذا كانت الخلايا العضلية القلبية ستتطاول أو يزداد قطرها [45]. قد تحرّض الزيادة في إجهاد الجدار الى اختلال توازن في الطاقة وإقفار، ما يؤدّي إلى حلقةٍ مفرغةٍ من زيادة إجهاد الجدار وسماكة الجدار مع مزيدٍ من عدم توازن الطاقة والإقفار.

ترتفع مستويات التروبونين القلبي I وT، اللذان يتحرران أثناء أذية الخلايا العضلية، لدى بعض مرضى قصور القلب، حتى في حالة عدم وجود CAD. باستخدام المقايسة عالية الحساسية، يعتبر مستوى التروبونين مؤشراً مستقلاً للوفيات ويكمّل القيمة التنبؤية لمستويات الببتيد المدرّ للصوديوم (BNP) [46]. تقترحُ هذه البيانات أنّ إطلاق التروبونين قد يكون واسماً للتخرّب المستمر في الخلايا العضلية.

اصطناع وتدرّك الكولاجين

تتكوّن عضلة القلب من خلايا عضلية مرتبطة ومدعومة بشبكةِ نسيجٍ ضامٍّ تتكوّنُ بشكلٍ كبيرٍ من الكولاجين الليفي. يتمُّ اصطناع الكولاجين بواسطة الأرومات الليفية الخلالية ويتدرّك بفعل الإنزيمات المنتجَة موضعياً مثل حالات البروتينات المعدنية المطرقية (MMPs). في النماذج البشرية والحيوانية لإعادة النمذجة بعد احتشاء العضلة القلبية، يزيد تحفيز الأرومات الليفية من اصطناع الكولاجين ويسبّب تليف كلٍّ من المناطق المحتشية من البطين [47].

موت الخلايا المبرمج

تمّ اقتراح أنَّ زيادة موت الخلايا المبرمج مع فقدان الخلايا العضلية يساهمُ في الخلل الوظيفي المترقي للبطين الأيسر في قصور القلب المزمن [46]. لم يتمّ إثبات أهمية هذا النوع من موت الخلايا في إعادة النمذجة القلبية. ومع ذلك، في عينات عضلة القلب من المرضى الذين خضعوا لعملية زرع القلب، زاد موت الخلايا المبرمج أكثر من 200 ضعف في القلب القاصر [48]. وبالمثل، ترتبط زيادة موت الخلايا المبرمج بالاستجابة غير القادرة على التكيف لفرط الحمل الضغطي المستمر (زيادة الحمل البعدي) في الجرذ [49].

7- التقييم السريري لإعادة النمذجة القلبية

تحملُ قياسات امتداد إعادة نمذجة البطين الأيسر قيمةً تنبؤيةً, كلما زاد مدى إعادة النمذجة، يكون الإنذار أسوأ. بين مرضى CAD، احتشاء العضلة القلبية الحديث, أو قصور القلب, ترتبط الزيادات الصغيرة نسبياً في حجم البطين بزيادات كبيرة في خطر الوفاة [50].

7-2- مقاييس إعادة النمذجة

تشملُ التدابيرُ التي تقيّم مدى إعادة نمذجة البطين الأيسر حجوم وأبعاد البطين الأيسر بنهاية الانبساط ونهاية الانقباض، الشكل، الكتلة، والكسر القذفي (LVEF). يشيرُ كلُّ مقياسٍ إلى جانبٍ مختلفٍ من حالة المرض.

الشكل والكتلة البطينية: توفّر طرق التصوير كالتصوير الصدوي القلبي, الرنين المغناطيسي للقلب والأوعية الدموية, والتصوير المقطعي المحوسب وسيلةً لقياس كتلة البطين الأيسر وتقييم شكل البطين. على الرغم من أنّ ECG يشيع استخدامه سريرياً لتشخيص ضخامة البطين الأيسر, إلا أنَّ حساسية معايير ECG لضخامة البطين الأيسر تكون منخفضة إلى 7-35% مع مرضٍ خفيفٍ و10-50% مع مرضٍ متوسطٍ إلى شديدٍ. وبالتالي، يفضّلُ التصوير الصدوي القلبي على ECG للكشف عن ضخامة البطين الأيسر [51]. يمكن التعرّف على التندب/التليف في العضلة القلبية عن طريق MRI القلبي مع مادة ظليلة أو طرق التصوير المقطعي المحوسب.

حجم البطين الأيسر والوظيفة الانقباضية: تمّ قياس حجوم البطين الأيسر بنهاية الانقباض ونهاية الانبساط, الكسر القذفي للبطين الأيسر, والأبعاد الخطية البطينية في الدراسات السريرية لإعادة النمذجة وحدّدت مدى إعادة النمذجة في مرضى قصور القلب [52]:

- إنّ حجم البطين الأيسر بنهاية الانبساط (LVEDV) هو انعكاسٌ لكلٍّ من إعادة النمذجة الهيكلية والامتلاء الانبساطي (طول ألياف العضلة القلبية بنهاية الانبساط).
- يتأثّر حجم البطين الأيسر بنهاية الانقباض (LVESV) بكلٍّ من LVEDV وتقاصر الألياف, ومع ذلك، قد يجعل الانقباض غير المتناظر قياس LVESV المستمدة من تقديرات التصوير الصدوي القلبي ثنائي الأبعاد غير دقيقةٍ.
- يشتق LVEF من حجم البطين الأيسر. على الرغم من أن كلّاً من معدل ضربات القلب وتقاصر الألياف يؤثران على LVEF.
- التقاصر الجزئي هو مقياس صدوي لوظيفة البطين التقلصية. ومع ذلك، نظراً لأن التقاصر الجزئي مشتق من مقياس خطي واحد لجوف البطين الأيسر عند نهاية الانبساط ونهاية الانقباض، فقد لا يوفر تقديراً تمثيلياً للوظيفة، خاصةً عندما يكون الضعف الانقباضي ناحياً.

إنّ أهمية هذه العوامل متغايرةٌ. على سبيل المثال، يرتبط انخفاض LVEF بسوء إنذار قصور القلب. إنّ الاعتماد على مشعرٍ تنبؤي وحيد المتغير مثل LVEF لتقدير البقيا ليس دقيقاً جداً.

في مرضى MI, تعدّ حجوم البطين الأيسر ، مؤشرات تنبؤية مهمة [50]. يملكُ هؤلاء المرضى الذين يعانون من أحداث مرضية لاحقة زيادات أكبر في حجوم البطين الأيسر بنهاية الانقباض ونهاية الانبساط. بالإضافة إلى ذلك، يعدُّ LVEF داخل المستشفى ومدى تشوهات حركة الجدار بعد الاحتشاء من بين المؤشرات الهامة للتوسع المترقي في البطين الأيسر وسوء الوظيفة المزمن. من ناحية أخرى، لا تُنبِئ ضخامة البطين الأيسر داخل المستشفى عادة بإعادة النمذجة اللاحقة [53].

في قصور القلب مع نتاج قلبي محافظ، يوجد سوء وظيفي في البطين الأيسر مع LVEDV طبيعي. يوجد سوء وظيفة انبساطية بشكل عام وقد تكون مصحوبةً بسوء وظيفة انقباضية معتدلة.

7-3- اختيار تقنية التصوير

يوفَرُ كل من التصوير النووي المشع والتصوير الصدوي القلبي تقييماً بسيطاً للوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر وحجم الجوف البطيني [54]. ومع ذلك، فإن تطبيق أدوات التشخيص هذه في تقييم وتدبير إعادة النمذجة يحتاج إلى مزيدٍ من الصقل. على الرغم من أن LVEF له أهمية تنبؤية، تختلف الآراء فيما يتعلق بقيمة LVEF في توجيه العلاج . على الرغم من أنّ التصوير الصدوي القلبي موثوق به في التجارب السريرية، إلا أن القياسات المتكررة لكتلة وحجم البطين الأيسر أو LVEF في المرضى الفرديين قد تختلف اختلافاً كبيراً، كما أنّ الطرق غير موحدة بشكل جيد بين المراكز. وممّا يحد من استخدامه أكثر هو عدم القدرة على الحصول على صور مناسبة في بعض المرضى، مثل المرضى البدينين أو الذين يعانون من أمراض الطرق الهوائية. وبالتالي، يجب الحذر في استخدام المراقبة الصدوية القلبية القياسية لتوجيه التدبير.

يوفر التصوير بالرنين المغناطيسي للقلب دقّةً وإمكانية أفضل من التصوير الصدوي القلبي. ومع ذلك، فهو أقل توفراً وأكثر تكلفةً من التصوير الصدوي، مما يحد من الاستخدام الروتيني.

7-4- استخدام LVEF لتوجيه التدبير

بغضّ النظر عن كيفية قياسه، فإنّ LVEF هو مؤشّرٌ مهمٌّ للنتائج في قصور القلب مع نتاج منخفض. إنّ استخدام LVEF لتقدير البقيا في مريض فردي له قيمة محدودة. أظهرت التجارب الكبيرة أن مرضى قصور القلب class II أو class III حسب تصنيف جمعية القلب في نيويورك يملكون إنذاراً أسوأ مقارنةً بالمرضى غير العرضيين. على الرغم من الاختلاف في النتيجة، كان الاختلاف في متوسط LVEF بين المرضى العرضيين والمرضى غير العرضيين في هذه التجارب صغيراً (28-31 % في المرضى غير العرضيين [55] [56], مقابل 25% في المرضى مع أعراض متوسطة [57].

مشكلةٌ أخرى, هي الفائدة المحدودة لـ LVEF في بعض الحالات، كما هو الحال في فترة ما بعد الاحتشاء مباشرة حيث قد يكون سبب سوء وظيفة البطين الأيسر هو مناطق كبيرة من العضلة المسبوتة (hibernating) أو العضلة المصعوقة (stunned).

على الرغم من هذه القيود، فإن المعلومات حول LVEF، الناتجة عن التصوير الصدوي القلبي, غالباً ما تؤدّي إلى اتخاذ قرارات حول التدبير. تم توضيح ذلك في تقرير لـ 259 مريض قصور قلب مشتبه به أو غير معالج والذين تمت إحالتهم للتصوير الصدوي القلبي من قبل الممارسين العامين, أدّت النتائج إلى تغييرٍ في التدبير في أكثر من ثلثي المرضى [58].

تمّ ربط الزيادات في LVEF بتحسين الإنذار في قصور القلب مع نتاج منخفض. على الرغم من أهمية درجة التحسن، إلا أنه يجب النظر إليها في سياق الاستجابات الأخرى التي قد تؤثر على معدل الوفيات.

8- المقاربة العلاجية لإعادة النمذجة القلبية

8-2- الجهود المبكرة

إنّ الهدف الرئيسي من الأساليب العلاجية المبكّرة هو الحدُّ من حجم الاحتشاء. يعدُّ موتُ ≤40% من عضلة البطين الأيسر قاتلاً, يحسّنُ إنقاصُ حجم الاحتشاء القلبي في البطين الأيسر حتى 20% من الإنذار بشكلٍ ملحوظٍ. يمكن تحقيق ذلك من خلال:

- إعادة التوعية من خلال PCI في أقرب وقتٍ ممكنٍ. في حال عدم توفّر PCI, ينبغي التفكير في حلّ الخثرة المبكّر. درس Ndrepepa et al 626 مريض بتشخيص AMI لأوّل مرّةٍ والذين خضعوا لـ PCI. امتلك المرضى مع احتشاء أمامي ووظيفة بطين أيسر أولية أسوأ أفضلَ تحسّنٍ في الكسر القذفي بعد ستة أشهر. عانى المرضى السكريون والمدخنون من سيرٍ سريريٍّ أسوأ. بشكل عام، تحسّن EF لدى 58.4% من المرضى في حين انخفض لدى 20.7%. امتلك المرضى مع انخفاض وظيفة البطين الأيسر أسوأ إنذارٍ بعد 3 سنوات (الوفيات: 5.6% مقابل 1.2% لدى الذين تحسّنت عندهم وظيفة البطين الأيسر) [59].

- التدابير المساعدة, توجد طرقٌ عديدةٌ وهي في الغالب موجهةٌ نحو التخفيف من أذية الإقفار/عودة التروية، والتي تمثّل ما يصل إلى 40-50% من إجمالي حجم الاحتشاء [60] أدرجَ تقريرٌ من مجموعة عمل البيولوجيا الخلوية التابعة للجمعية الأوروبية لأمراض القلب دراساتٍ عن الأدوية والتداخلات منها 14 دراسة مثبتة, 15 دراسة واعدة/غير مؤكدة, و17 دراسة سلبية، وخلصت إلى أنَّ معظم هذه التقنيات لم تقلّل من حجم احتشاء. علاوةً على ذلك، خلص التقرير إلى أنّهُ لا يوجد حالياً علاج سريري فعّال لحماية القلب من الآثار الضارة لأذية الإقفار/عودة التروية الحادة [61].
لم يلقَ نيكوراندیل (nicorandil) وأدينوزين (adenosine) قبولاً سريرياً واسعاً.
ومع ذلك، إنّ بياناتٍ حديثةٍ عن دواءٍ قديمٍ هي محطُّ اهتمام. أظهرت دراسة (METOCARD-CNIC) "تأثير ميتوبرولول في حماية القلب أثناء احتشاء العضلة القلبية الحاد" أنَّ ميتوبرولول يكون فعالاً عند إعطائه وريدياً بالتزامن مع PCI [62].
من التداخلات الأخرى المقترحة هو التكييف اللاحق (postconditioning)، الذي يشمل تطبيق فتراتٍ وجيزةٍ من الإقفار في وقت مبكّرٍ بعد إعادة التروية، ويمكن أن تطبق خلال PCI. تضمنت معظم الدراسات حتى الآن التكييف اللاحق عن بعد، والتي تتكوّن من 3-4 فترات من نفخ - تفريغ مقياس ضغط الدم في أحد أو كلي الذراعين و/أو الفخذ. أظهرت دراساتٌ أنّ التكييف اللاحق عن بُعد يمكن أن يقلّل حجم الاحتشاء في المرضى الذين يعانون STEMI [63].

8-3- العلاج طويل الأمد

يتم تطبيق الأساليب العلاجية اللاحقة على الفور بعد PCI الأولية. وتشمل مثبطات الإنزيم القالب للأنجيوتنسين (ACEIs) أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBs)، حاصرات بيتا, مضادات الألدوستيرون, والستاتينات.

نجحت مثبطات ACE, ARBs, وحاصرات مستقبلات بيتا في تقليل مراضة ووفيات قصور القلب بعد إعادة النمذجة القلبية [64]. تحسّنُ مثبطات ACE البقيا لدى مرضى سوء وظيفة البطين الأيسر غير العرضي مع نتاج منخفض وقصور القلب المتوسّط إلى الشديد. يبدو أنّ الفوائد المتعلّقة بالبقيا تكون مع البدء الباكر بإعطاء مثبطات ACE بعد الاحتشاء القلبي. في دراسة "بريندوبريل وإعادة النمذجة عند كبار السن المصابين باحتشاء العضلة القلبية الحاد" (PREAMI)، منع مثبط ACE (perindopril) الزيادة في حجم البطين الأيسر بنهاية الانبساط (LVEDV) وكذلك قلّل معدل إعادة النمذجة القلبية بنسبة 45% مقارنةً بالسواغ [65].

في دراسةٍ إيطاليةٍ كبيرةٍ شملت 6405 مريض AMI, درست تأثيرات ليزينوبريل (lisinopril) وغليسيريل ثلاثي النترات عبر الجلد، منفردةً ومجتمعةً، على معدل الوفيات والوظيفة البطينية بعد 6 أسابيع من AMI, خفّضَ ليزينوبريل أيضاً من إعادة النمذجة القلبية. ومن المثير للاهتمام أنّ إعادة النمذجة القلبية حدثت فقط في المرضى المصابين تآكل جدار ≤27٪ [66].

أثبتت دراسة (VALIANT) "فالسارتان في احتشاء العضلة القلبية الحاد" أنّ فالسارتان (valsartan) فعالٌ أيضاً في تقليل إعادة النمذجة القلبية [67].

أظهرت حاصرات بيتا أنّ لها تأثيرات مضادة لإعادة النمذجة القلبية في كلٍّ من التجارب على الحيوان والدراسات السريرية [64] [68].

أظهرت مثبطات الألدوسترون أنها تثبط إعادة النمذجة لدى مرضى قصور القلب مع نتاج منخفض وأنها تحسّن البقيا لدى المرضى الموضوعين مسبقاً على مثبطات ACE وحاصرات بيتا. يعتقد أنّ هذه الأدوية تثبط تشكيل الكولاجين من خلال خصائصها المضادة لإعادة النمذجة, ولكنها فشلت في إظهار فائدةٍ متعلّقةٍ بالبقيا لدى قصور القلب مع نتاج محافظٍ. أظهر Hayashi et al أنّ الإعطاء الفوري لسبيرونولاكتون يمنع إعادة نمذجة البطين الأيسر في مرضى الاحتشاء القلبي الأمامي لأوّل مرّةٍ [69]. ومع ذلك، كانت نتائج دراسة "حصار مستقبلات الألدوستيرون في قصور القلب الانبساطي" (ALBATROSS) مخيبةً للآمال, حيث فشل إعطاء سبيرونولاكتون الفموي لمدة 6 أشهر في مرضى احتشاء العضلة القلبية دون قصور قلب (77% STEMI، 23% NSTEMI) في تقليل تفاقم قصور القلب، وهو مؤشر غير مباشر على إعادة النمذجة القلبية [70].
أظهرت الستاتينات تأثيراتٍ مضادّة للالتهاب في النماذج الحيوانية ولكنها لم تثبت فعاليتها ضد إعادة النمذجة القلبية في الدراسات السريرية [71]. ومع ذلك، اقترحت دراسةٌ أنّه عبر تخفيض الحوادث الإكليلية الحادة اللاحقة التي تؤدّي إلى فقدٍ جديد لعضلات القلب، قد تمنع الستاتينات إعادة النمذجة القلبية على المدى الطويل.

ثانياً ـ الدراسة العمليّة

خلفيّة البحث وأهميّته :

يحفّز تدهورُ الأداء القلبي بعد احتشاء العضلة القلبية الحاد تفعيل الأنظمة الهرمونية العصبية وبشكلٍ رئيسيٍّ الجهاز العصبي الودّي وجملة رينين – أنجيوتنسين – ألدوسترون.
نتيجةً لتفعيل هذه الأنظمة, تحدث إعادة نمذجة بطينية مرضية وتخرّبٌ بطيني مترقٍّ, كنتيجةٍ لذلك يتطوّرُ قصور القلب, ما يقودُ إلى ارتفاع المراضة والوفيات.

اليوم, باتت أهمة الألدوسترون بعد احتشاء العضلة القلبية معروفةً, وأصبحت الحاجة إلى تثبيط الآليات الهرمونية العصبية إلى جانب تثبيط الإنزيم القالب للأنجيوتنسين ذاتَ أهميّةٍ طليعيةٍ.
حالياً يوصى بمناهضات الألدوسترون بالتشارك مع مثبطات الإنزيم القالب للأنجيوتنسين وحاصرات بيتا للمرضى مع نتاج قلبي منخفض ($LVEF \geq 40\%$) بعد احتشاء العضلة القلبية.

إن فعالية استخدام السبيرونولاكتون لمعالجة المرضى المحافظين على وظيفة قلبية جيدة ($LVEF < 40\%$) بعد الاحتشاء الحاد لم تدرس بشكل جيد، وليس هنالك معلومات كافية، لذلك كان لابد من إجراء دراسة لتقييم فعالية السبيرونولاكتون والجرعة الموصى بها لمرضى الاحتشاء الحاد المحافظين على وظيفة قلبية جيدة لدى عينةٍ مأخوذةٍ بطريقة الاعتيان العشوائي البسيط من المرضى المقبولين والمعالجين في مستشفيات وزارة التعليم العالي بدمشق.

هدف البحث :

تحري تأثير الجرعات المختلفة من السبيرونولاكتون على وظيفة البطين الأيسر بعد 6 أشهر من تعرّض المريض لاحتشاء عضلة قلبية حاد ومحافظاً على نتاج قلبي جيد وذلك من خلال مقارنة نتائج التصوير الصدوي القلبي في غضون 3 أيام من الاحتشاء وبعد 6 أشهر.
من الأهداف الثانوية للبحث, معرفة الخصائص السريرية والمخبرية لمرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد مع ارتفاع القطعة ST المشاركين في البحث.

عينة البحث:

شملت الدراسة المرضى المشخص لهم احتشاء عضلة قلبية حاد مع ارتفاع القطعة ST (STEMI) المقبولين في العناية القلبية والشعب القلبية في مستشفيات وزارة التعليم العالي بدمشق (مستشفى الأسد الجامعي ومستشفى المواساة الجامعي) الذين خضعوا لإجراءات إعادة التروية مع نتاج قلبي محافظ (LVEF ≤ 40%) خلال الفترة ما بين أيلول 2019 وأيلول 2020.

معايير الإدخال في الدراسة :

- تشخيص STEMI مثبت بالوسائل السريرية, المخبرية, وتخطيط القلب الكهربائي وفقاً للتعريف العالمي الثالث لاحتشاء العضلة القلبية [1]
- عمر المريض أكثر من 18 سنة
- موافقة المريض

معايير الاستبعاد من الدراسة :

- سوابق احتشاء قلبي
- أمراض قلبية صمامية
- توقعات الحياة أقلّ من سنة
- لدى المريض مجازات إكليلية عاجلة
- قصور قلب مع Killip (III - IV)
- كرياتين المصل ≤ 2 مغ/دل
- بوتاسيوم المصل ≤ 5.5 ميلي مكافئ/دل
- عدم اكتمال البيانات (سواء عند القبول أو بعد 6 أشهر من STEMI)
- رفض المريض

فكانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 130 مريض بتشخيص STEMI ممن خضعوا لإجراءات إعادة التروية مع نتاج قلبي محافظ (LVEF ≤ 40%)

مواد وطرق البحث:

- **تصميم البحث**: دراسة حشدية مستقبلية (prospective cohort study).
- **مكـان البحـث**: العيـادة القلبيـة، وشـعبة العنايـة القلبيـة فـي مستشـفيي الأسـد والمواسـاة الجامعيين في دمشق.
- **مدة البحث**: شهر أيلول 2019 – شهر أيلول 2020.

كان جميع المرضى في هذه الدراسة على درايةٍ تامةٍ بالإجراء وقد تمّ أخذ موافقتهم الخطية المستنيرة على المشاركة في البحث بعد تلقي المعلومات الكافية (الشكل 6).

تمّ تقسيم المرضى بشكل عشوائي إلى ثلاث مجموعات:
1- مجموعة العلاج التقليدي (واعتبرت المجموعة المقياسية)
2- مجموعة العلاج التقليدي مع سبيرونولاكتون بجرعة 12.5 مغ/يوم
3- مجموعة العلاج التقليدي مع سبيرونولاكتون بجرعة 25 مغ/يوم

خضع المرضى أثناء القبول في وحدة العناية المشددة لتقييم سريري ومختبري.

التقييم السريري :
شمل أخذ قصة سريرية مفصلة وتوثيق المعلومات التالية:

- الجنس
- العمر
- الشكاية الرئيسية
- السوابق المرضية (عوامل الخطر لاحتشاء العضلة القلبية الحاد)
- السوابق الدوائية
- السوابق الجراحية
- العادات الشخصية

إجراء فحص سريري دقيق وتوثيق المعلومات التالية:

- الضغط الشرياني عند القبول
- معدّل النبض القلبي عند القبول
- فحص سريري للقلب والصدر

بعد الاستجواب والفحص السريري تمّ تصنيف المرضى وفقاً لتصنيف Killip [4], حيث تمّ استبعاد المرضى مع تصنيف Killip (III - IV)

التقييم المختبري:

- تخطيط قلب كهربائي (ECG) بـ 12 مسرى: تمّ تشخيص STEMI وفقاً للمعايير التخطيطية التي وضعتها لجنة (ESC/ACCF/AHA/WHF) [1]:
  - ارتفاع حديث في القطعة ST عند النقطة J في اتجاهين مرتبطين بمقدار > 0.1 ميلي فولت في جميع الاتجاهات ما عدا الاتجاهين V2-V3.
  - بالنسبة للاتجاهين V2-V3، تُطبق الارتفاعات التالية: ≥ 0.2 ميلي فولت (عند الرجال بعمر ≥ 40 سنة)، ≥ 0.25 ميلي فولت (عند الرجال بعمر < 40 سنة)، أو ≥ 0.15 ميلي فولت (عند النساء).

- تحاليل مخبرية عند القبول:
  - تركيز الكرياتينين
  - تركيز البوتاسيوم
  - الخضاب
  - سكر الدم

- إيكو قلب عبر جدار الصدر باستخدام جهاز إيكو Philips sonos 7500 بعد 3 أيام من القبول وثمّ إعادته بعد 6 أشهر:

تمّ الحصول على قياسات الإيكو دوبلر التقليدي باستخدام المنظر القمي القياسي وصور المحور الطويل والقصير جانب القص في وضعية الاستلقاء الجانبي الأيسر. تم تسجيل القياسات خلال حبس النفس الزفيري كمتوسط قيمة يتم الحصول عليها من ثلاثة قياسات نبض متتالية.
تمّ حساب حجم البطين الأيسر بنهاية الانقباض (LVESV)، حجم البطين الأيسر بنهاية الانبساط (LVEDV)، والكسر القذفي للبطين الأيسر (LVEF) باستخدام طريقة الأقراص ثنائية المستوى (قاعدة سيمبسون المعدلة) في المنظر القمي القياسي عند نهاية الانقباض ونهاية الانبساط.

قياس مؤشرات دوبلر التالية:
تمّ حساب زمن قذف البطين الأيسر (ET)، زمن الانقباض متساوي الحجم (ICT)، وزمن الاسترخاء متساوي الحجم (IRT) .
تم حساب مؤشر أداء العضلة القلبية (MPI) باستخدام المعادلة :

$$MPI = "(ICT + IRT) / ET"$$

قمنا بتوثيق طريقة العلاج لكل مريض وتمّ تصنيف المرضى إلى مجموعتين وفق العلاج:
- حالات الخثرة
- قثطرة قلبية (PCI)

تعاريف واعتبارات:

الأذية القلبية: هي ارتفاع الخمائر القلبية أكثر من 99% من الحد الأعلى الطبيعي أو نزول الخمائر بعد ارتفاع.

الاحتشاء القلبي: هو أذية قلبية مع وجود دليل على إقفار مرافق (سواء كان سريري أو تخطيطي أو تصويري.

سوء وظيفة البطين الأيسر: هو انخفاض الكسر القذفي للبطين الأيسر اقل من 40%.

إعادة النمذجة القلبية: تمّ اعتبار المرضى مع زيادة في حجم البطين الأيسر بنهاية الانبساط (LVEDV) بمقدار 20% مصابين بإعادة نمذجة البطين الأيسر بعد الاحتشاء الحاد.

تعريف الداء السكري: اعتبر المريض لديه داء سكري في حال:

- مريض مشخص و معروف كمريض مصاب بالداء السكري سابقاً
- إذا كان لديه أعراض الداء السكري مع واحد فقط مما يلي
  1- سكر دم صيامي أكبر أو يساوي 126 مغ/دل
  2- خضاب غلوكوزي أكبر أو يساوي 6.5%
  3- سكر دم بعد اختبار التحمل بساعتين أكبر أو يساوي 200 مغ/دل
  4- سكر دم عشوائي أكبر أو يساوي 200 مغ/دل

ارتفاع التوتر الشرياني: اعتبر المريض مصاباً بإرتفاع التوتر الشرياني في حال:

- كان معروفاً ومشخصاً مسبقاً بأنه مريض مصاب بارتفاع التوتر الشرياني
- في حال كان الضغط الإنقباضي أكثر أو يساوي 140 مم زئبقي، أو الضغط الأنبساطي أكبر أو يساوي 90 مم زئبقي، في عدة قياسات.

التدخين: اعتبر المريض مدخناً في حال كان مدخن حالي أو سابق أقلع عن التدخين قبل أقل من 6 أشهر.

القصة العائلية: حدوث حادث وعائي قلبي عند أحد أقارب الدرجة الأولى عند الرجال قبل عمر55سنة، أو قبل 65 سنة عند النساء.

الطرق الإحصائية المتبعة:

أجري التحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) (النسخة 20) (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) وكذلك برنامج Excel 2010. تم اعتبار القيمة التنبؤية الأقل من 0.05 (P value < 0.05) هامّةً إحصائياً.

الإحصاء الوصفي (Description Statistical):

- للمتغيرات الفئوية : قمنا بالاعتماد على التكرار, النسب المئوية والأشكال البيانية (Pie chart) و (Bar chart).
- للمتغيرات المتواصلة: تم استخدام مقاييس النزعة المركزية (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري, المجال).

الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical) :

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية :

- اختبار ت ستودنت (t – student test) و التعبير عنه بـ "t" لمقارنة المتغيرات المتواصلة ضمن كل مجموعة.

- اختبار كاي مربع (chi-square) و التعبير عنه بـ " X^2 " لمقارنة المتغيرات الفئوية ذات التوزع الطبيعي.

- اختبار ANOVA one- way لمقارنة متوسط القياسات القلبية الصدوية بين المجموعات الثلاث (القياسات القاعدية والقياسات بعد 6 أشهر).

الاعتبارات الأخلاقية: تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواء كانوا من الزملاء الباحثين أو المشاركين في البحث أو المستهدفين في البحث وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامة قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر وهاتان القيمتان يجب أن تكونا ركيزتي الإعتبارات الأخلاقية خلال عملية البحث وفي بحثنا هذا سيتم الالتزام بالاعتبارات الأخلاقية من المصداقية والثقة والالتزام بسرية المعلومات من خلال العودة إلى سجلات المرضى والحصول على النتائج المخبرية دون إلحاق الأذى بهم.

ونعرض فيما يلي نموذجاً للموافقة المستنيرة وللاستمارة التي استُخدمت في البحث.

الموافقة المستنيرة:

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن تأثير السبيرونولاكتون على إعادة نمذجة البطين الأيسر عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد مع نتاج قلبي محافظ, وندعوك للمشاركة في هذا البحث ولك مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك, لكن قبل أن تتخذ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعنايةٍ المعلومات التالية:

- في حال الموافقة على الاشتراك, سيتمّ توثيق موجودات التصوير القلبي الصدوية عند القبول في المستشفى وبعد 6 أشهر كجزءٍ من التدابير المطلوبة لتشخيص وعلاج حالتك المرضية.
- سوف يساعد ذلك على اتخاذ القرار المناسب لعلاجك.
- سيتمّ الاطلاع على المعلومات من ملفك الطبي من قبل الباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المستشفى.
- لن يتم نشر أية معلومات متعلقة بك ذات طابع شخصي.
- أخيراً يجب أن تعلم أن عدم موافقتك على الاشتراك في هذه الدراسة لن يؤثر على تدبير مرضك.
- في حال موافقتك على الاشتراك يرجى التوقيع أدنى هذه الورقة .

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكان لدي الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة لذا أعلن موافقتي على الاشتراك في الدراسة.

اسم المشارك أو من ينوب عنه: .....

توقيع المشارك أو من ينوب عنه: .....

اسم الباحث: د. المغيرة محمد قصيراوي

توقيع الباحث: .....

الشكل (6): نموذج الموافقة المستنيرة المستخدمة في البحث

جامعة دمشق
كليَّة الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة
استمارة بحث علمي

تأثير السبيرونولاكتون على إعادة نمذجة البطين الأيسر عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد مع نتاج قلبي محافظ

د. المغيرة قصيراوي

الاسم :	العمر :	المهنة :
الجنس :	رقم الإضبارة :	رقم الهاتف :
العادات الشخصية:		
السوابق المرضية :		
السوابق الدوائية :		
العلامات الحيوية عند القبول:		
التحاليل المخبرية عند القبول:		
موقع الاحتشاء:		
طريقة إعادة التروية:		
تصنيف KILLIP:		
العلاج عند التخريج: علاج تقليدي: علاج تقليدي + سبيرونولاكتون 12.5 مغ/يوم علاج تقليدي + سبيرونولاكتون 25 مغ/يوم		
نتائج التصوير الصدوي		
عند القبول الأولي	**بعد 6 أشهر**	
LVEDD:	LVEDD:	
LVESD:	LVESD:	
LVESV:	LVESV:	
LVESD:	LVESD:	
LVEF:	LVEF:	
MPI:	MPI:	

الشكل (7): نموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث

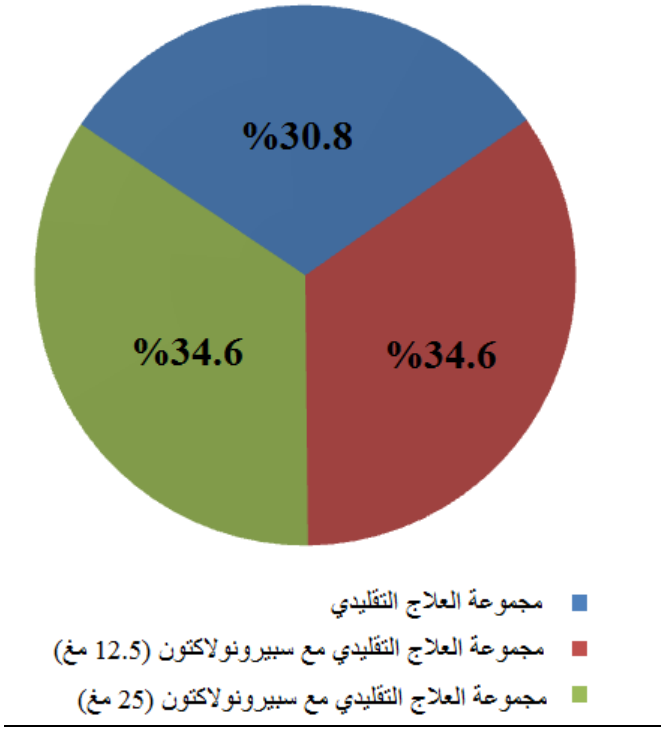
النتائج

❖ توزّع المرضى حسب مجموعات البحث

تمّ تقسيم مرضى البحث إلى 3 مجموعات كما هو موضّح في الجدول (3) والشكل (8).

الجدول (3): توزّع مرضى البحث حسب مجموعات الدراسة

المجموعة	العدد	النسبة المئوية
مجموعة العلاج التقليدي	40	%30.8
مجموعة العلاج التقليدي مع سبيرونولاكتون (12.5 مغ)	45	%34.6
مجموعة العلاج التقليدي مع سبيرونولاكتون (25 مغ)	45	%34.6



الشكل (8): توزّع مرضى البحث حسب مجموعات الدراسة

❖ توزّع المرضى حسب العمر

بلغ متوسّط عمر المرضى في مجموعة العلاج التقليدي 55.3 ± 10 سنة بمجالٍ تراوح ما بين 25 – 72 سنة.

بلغ متوسّط عمر المرضى في مجموعة العلاج التقليدي مع سبيرونولاكتون (12.5 مغ) 52.2 ± 9.6 سنة بمجالٍ تراوح ما بين 30- 81 سنة.

بلغ متوسّط عمر المرضى في مجموعة العلاج التقليدي مع سبيرونولاكتون (25 مغ) 53.8 ± 10.2 سنة بمجالٍ تراوح ما بين 25 - 79 سنة.

يوضّح الجدول (4) مقارنةً لمتوسّط العمر بين مجموعات البحث.

الجدول (4): مقارنة متوسّط العمر بين مجموعات البحث

المجموعة	متوسّط العمر (سنة)	الانحراف المعياري	ANOVA	P-value
مجموعة العلاج التقليدي	55.3	10	1.034	0.359
مجموعة العلاج التقليدي مع سبيرونولاكتون (12.5 مغ)	52.2	9.6		
مجموعة العلاج التقليدي مع سبيرونولاكتون (25 مغ)	53.8	10.2		

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في متوسّط العمر بين المجموعات الثلاث (P>0.05).

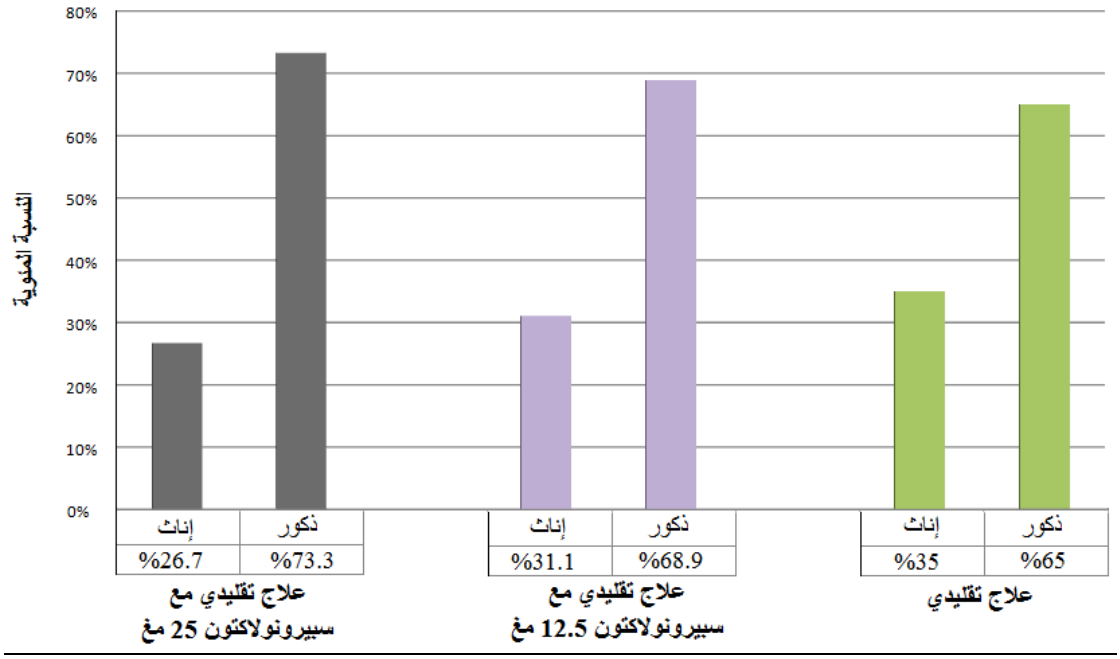
❖ توزّع المرضى حسب الجنس

بلغ عدد الذكور في عينة البحث 91 مريض بنسبة 70%, وعدد الإناث 39 مريضة بنسبة 30%.
يوضّح الجدول (5) والشكل (9) توزّع الذكور والإناث بين مجموعات البحث.

الجدول (5): توزّع الذكور والإناث بين مجموعات البحث

جنس المريض	مرضى STEMI			X^2- test	P-value
	علاج تقليدي (40 مريض)	علاج تقليدي مع سبيرونولاكتون 12.5 مغ (45 مريض)	علاج تقليدي مع سبيرونولاكتون 25 مغ (45 مريض)		
ذكور	(%65) 26	(%68.9) 31	(%73.3) 33	0.694	0.706
إناث	(%35) 14	(%31.1) 14	(%26.7) 12		

لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في توزّع الذكور والإناث بين مجموعات البحث الثلاث (P>0.05).



الشكل (9): توزّع الذكور والإناث بين مجموعات البحث

❖ توزّع المرضى حسب عوامل الخطر

كان التدخين هو أشيع عوامل الخطر لـ STEMI لدى مرضى البحث, يليه ارتفاع التوتر الشرياني, الداء السكري, والقصة العائلية.

يوضّح الجدول (6) توزّع عوامل الخطر السابقة حسب مجموعات البحث.

الجدول (6): توزّع عوامل الخطر بين مجموعات البحث

عوامل الخطر	علاج تقليدي (40 مريض)	مرضى STEMI علاج تقليدي مع سبيرونولاكتون 12.5 مغ (45 مريض)	علاج تقليدي مع سبيرونولاكتون 25 مغ (45 مريض)	X^2- test	P-value
التدخين الحالي	(%60) 24	(%66.7) 30	(%60) 27	0.557	0.756
ارتفاع التوتر الشرياني	(%42.5) 17	(%35.5) 16	(%28.9) 13	1.717	0.423
الداء السكري	(%32.5) 13	(%28.9) 13	(%31.1) 14	0.133	0.935
القصة العائلية	(%27.5) 11	(%22.2) 10	(%20) 9	0.699	0.705

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في توزّع أيٍّ من عوامل الخطر (التدخين الحالي, ارتفاع التوتر الشرياني, الداء السكري, أو القصّة العائلية) بين مجموعات البحث الثلاث.

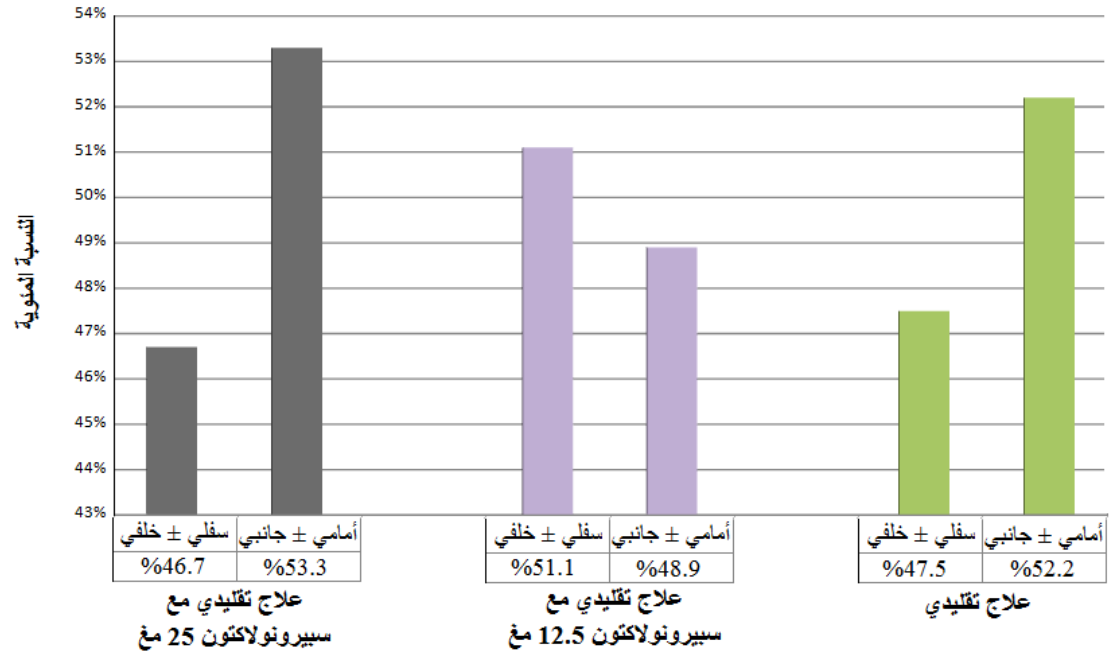
❖ توزّع المرضى حسب موقع الاحتشاء

يوضّح الجدول (7) والشكل (10) توزّع موقع الاحتشاء بين مجموعات البحث.

الجدول (7): توزّع موقع الاحتشاء بين مجموعات البحث

موقع الاحتشاء	مرضى STEMI			X^2- test	P-value
	علاج تقليدي (40 مريض)	علاج تقليدي مع سبيرونولاكتون 12.5 مغ (45 مريض)	علاج تقليدي مع سبيرونولاكتون 25 مغ (45 مريض)		
جدار أمامي (± جانبي)	(%52.5) 21	(%48.9) 22	(%53.3) 24	0.199	0.905
جدار سفلي (± خلفي)	(%47.5) 19	(%51.1) 23	(%46.7) 21		

لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في توزّع موقع الاحتشاء بين مجموعات البحث الثلاث (P>0.05).



الشكل (10): توزّع موقع الاحتشاء بين مجموعات البحث

❖ العلامات الحيوية عند القبول

يوضّح الجدول (8) مقارنةً لمتوسّط العلامات الحيوية عند القبول بين مجموعات البحث.

الجدول (8): مقارنة متوسّط العلامات الحيوية عند القبول بين مجموعات البحث

المتغيّر	علاج تقليدي (40 مريض)	مرضى STEMI علاج تقليدي مع سبيرونولاكتون 12.5 مغ (45 مريض)	علاج تقليدي مع سبيرونولاكتون 25 مغ (45 مريض)	ANOVA	P-value
معدّل النبض القلبي (نبضة/د)	11 ± 73.6	12.3 ± 71.4	13 ± 72.3	0.348	0.707
الضغط الشرياني الانقباضي (مم زئبقي)	9.8 ± 118.3	10 ± 117.2	10.2 ± 117.9	0.133	0.876
الضغط الشرياني الانبساطي (مم زئبقي)	5.5 ± 72.5	5.7 ± 73.2	5.6 ± 71.8	0.702	0.498

لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في متوسّط النبض القلبي, متوسّط الضغط الشرياني الانقباضي, أو متوسّط الضغط الشرياني الانبساطي بين مجموعات البحث الثلاث.

❖ التحاليل المخبرية عند القبول

يوضّح الجدول (9) مقارنةً لمتوسّط التحاليل المخبرية عند القبول بين مجموعات البحث.

الجدول (9): مقارنة متوسّط التحاليل المخبرية عند القبول بين مجموعات البحث

المتغيّر	علاج تقليدي (40 مريض)	مرضى STEMI علاج تقليدي مع سبيرونولاكتون 12.5 مغ (45 مريض)	علاج تقليدي مع سبيرونولاكتون 25 مغ (45 مريض)	ANOVA	P-value
كرياتينين (مغ/دل)	0.2 ± 01.1	0.3 ± 0.99	0.15 ± 1.05	2.519	0.085
بوتاسيوم (ميلي مكافئ/لتر)	0.5 ± 4.2	0.44 ± 4.3	0.49 ± 4.09	2.187	0.116
الخضاب (غ/دل)	1.5 ± 14	1.6 ± 14.2	1.5 ± 14.3	0.415	0.661
سكر دم (مغ/دل)	33 ± 135	19 ± 133	26 ± 131	0.245	0.783

لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في متوسّط الكرياتينين, متوسّط البوتاسيوم, متوسّط الخضاب, أو متوسّط سكر الدم بين مجموعات البحث الثلاث.

❖ توزّع المرضى حسب طريقة إعادة التروية

يوضّح الجدول (10) طريقة إعادة التروية في كلٍّ من مجموعات البحث.

الجدول (10): طريقة إعادة التروية بين مجموعات البحث

طريقة إعادة التروية	مرضى STEMI			X^2- test	P-value
	علاج تقليدي (40 مريض)	علاج تقليدي مع سبيرونولاكتون 12.5 مغ (45 مريض)	علاج تقليدي مع سبيرونولاكتون 25 مغ (45 مريض)		
PCI	(%40) 16	(%37.8) 17	(%35.6) 16	0.448	0.978
حال خثرة	(%60) 24	(%62.2) 28	(%64.4) 29		

لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في توزّع طريقة إعادة التروية بين مجموعات البحث الثلاث (P>0.05).

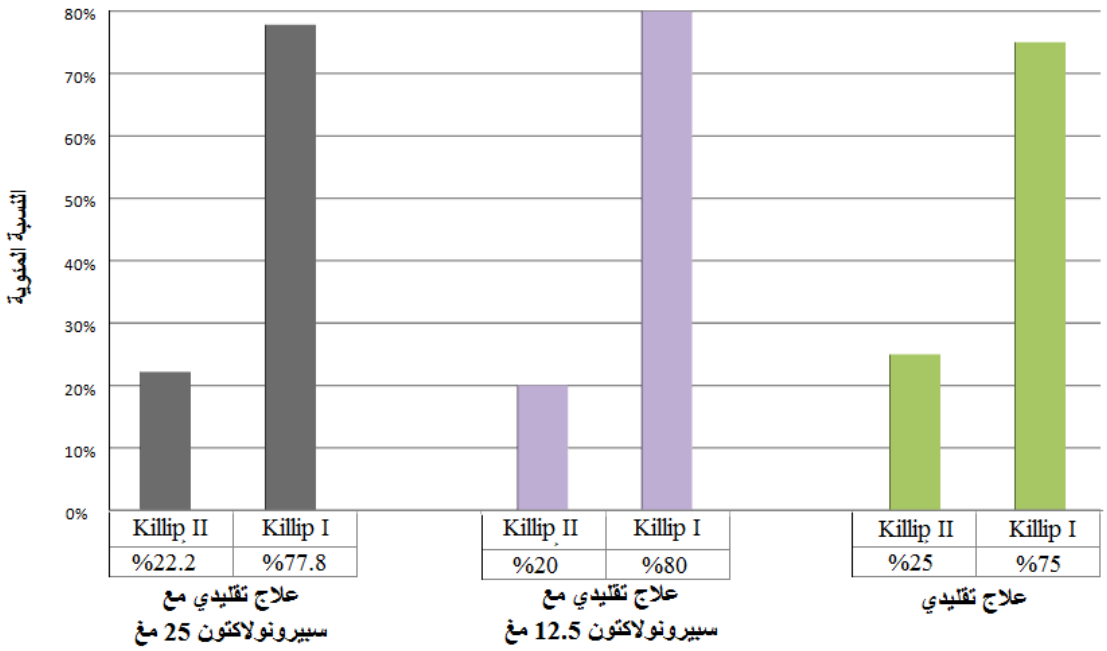
توزّع المرضى حسب تصنيف Killip

يوضّح الجدول (11) والشكل (11) توزّع المرضى في مجموعات البحث حسب تصنيف Killip عند القبول.

الجدول (11): توزّع المرضى في مجموعات البحث حسب تصنيف Killip عند القبول

تصنيف Killip	مرضى STEMI			X^2- test	P-value
	علاج تقليدي (40 مريض)	علاج تقليدي مع سبيرونولاكتون 12.5 مغ (45 مريض)	علاج تقليدي مع سبيرونولاكتون 25 مغ (45 مريض)		
Class I	(%75) 30	(%80) 36	(%77.8) 35	0.306	0.858
Class II	(%25) 10	(%20) 9	(%22.2) 10		

كان أغلب مرضى البحث ضمن تصنيف Killip I عند القبول, دون فرق هام إحصائياً في توزّع تصنيف Killip I وKillip II بين المرضى في مجموعات البحث (P>0.05).



الشكل (11): توزّع المرضى في مجموعات البحث حسب تصنيف Killip عند القبول

❖ الخصائص الصدوية القلبية خلال 3 أيام من STEMI

قمنا بمقارنة متوسّط نتائج القياسات الصدوية القلبية خلال 3 أيام من STEMI بين مجموعات البحث الثلاث كما هو موضّح في الجدول (12).

الجدول (12): الخصائص الصدوية القلبية خلال 3 أيام من STEMI للمرضى بين مجموعات البحث

المتغيّر	علاج تقليدي (40 مريض)	مرضى STEMI علاج تقليدي مع سبيرونولاكتون 12.5 مغ (45 مريض)	علاج تقليدي مع سبيرونولاكتون 25 مغ (45 مريض)	ANOVA	P-value
LVEDD (مم)	4.8 ± 49.3	4.2 ± 47.8	4.5 ± 48.2	1.247	0.291
LVESD (مم)	4.9 ± 35	4.8 ± 34	5.2 ± 35.9	1.644	0.197
LVEDV (مل)	23.4 ± 99.8	28 ± 104.1	29 ± 97.4	0.708	0.495
LVESV (مل)	17 ± 50.8	18.2 ± 48	23 ± 52.3	0.553	0.577
LVEF (%)	8.1 ± 49.2	7.4 ± 50.1	8 ± 51.7	1.123	0.329
MPI	0.15 ± 0.59	0.14 ± 0.6	0.1 ± 0.55	1.82	0.166

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في متوسّط القياسات الصدوية القلبية في فترة الاستشفاء الأولي بين مجموعات البحث الثلاث.

❖ الخصائص الصدوية القلبية بعد 6 أشهر من STEMI في كل مجموعة

1- مجموعة العلاج التقليدي

قمنا بمقارنة متوسّط نتائج القياسات الصدوية القلبية لمجموعة العلاج التقليدي ما بين الاستشفاء الأولي (خلال 3 أيام من STEMI) وبعد 6 أشهر كما هو موضّح في الجدول (13).

الجدول (13): مقارنة الخصائص الصدوية القلبية بعد المتابعة لمرضى العلاج التقليدي

الخصائص الصدوية القلبية	مرضى العلاج التقليدي (40 مريض)		t- test	P-value
	عند القبول الأولي	بعد 6 أشهر		
LVEDD (مم)	4.8 ± 49.3	5 ± 48.9	0.365	0.716
LVESD (مم)	4.9 ± 35	4.4 ± 33	1.921	0.0584
LVEDV (مل)	23.4 ± 99.8	33.5 ± 102.4	0.402	0.688
LVESV (مل)	17 ± 50.8	8 ± 49	0.606	0.546
LVEF (%)	8.1 ± 49.2	7 ± 52.7	2.068	0.042
MPI	0.15 ± 0.59	0.13 ± 0.52	2.23	0.0286

كان الفرق الهام من الناحية الإحصائية في مجموعة العلاج التقليدي بعد 6 أشهر من العلاج هو تحسّن الكسر القذفي للبطين الأيسر (LVEF) (من 49.2 ± 8.1% إلى 52.7 ± 7%), وكذلك تحسّن مشعر الأداء القلبي (MPI) (من 0.59 ± 0.15 إلى 0.52 ± 0.13).

لم يكن هنالك فرق هام في قياسات LVEDD, LVESD, LVEDV, أو LVESV.

2- مجموعة العلاج التقليدي مع سبيرونولاكتون (12.5 مغ)

قمنا بمقارنة متوسّط نتائج القياسات الصدوية القلبية لمجموعة العلاج التقليدي مع سبيرونولاكتون (12.5 مغ/يوم) ما بين الاستشفاء الأولي (خلال 3 أيام من STEMI) وبعد 6 أشهر كما هو موضّح في الجدول (14).

الجدول (14): مقارنة الخصائص الصدوية القلبية بعد المتابعة لمرضى العلاج التقليدي مع سبيرونولاكتون (12.5 مغ)

الخصائص الصدوية القلبية	مرضى العلاج التقليدي مع سبيرونولاكتون (12.5 مغ) (45 مريض)		t- test	P-value
	عند القبول الأولي	بعد 6 أشهر		
LVEDD (مم)	4.2 ± 47.8	4 ± 47.1	0.81	0.420
LVESD (مم)	4.8 ± 34	4.4 ± 32.3	1.751	0.0834
LVEDV (مل)	28 ± 104.1	19 ±94	2	0.0483
LVESV (مل)	18.2 ± 48	17 ± 46.3	4.58	0.648
LVEF (%)	7.4 ± 50.1	6.9 ± 53.2	2.055	0.0428
MPI	0.14 ± 0.6	0.10 ± 0.54	2.339	0.0216

كان الفرق الهام من الناحية الإحصائية في مجموعة العلاج التقليدي بعد 6 أشهر من العلاج هو تحسّن الكسر القذفي للبطين الأيسر (LVEF) (من 50.1 ± 7.4% إلى 53.2 ± 6.9%), تحسّن مشعر الأداء القلبي (MPI) (من 0.6 ± 0.14 إلى 0.54 ± 0.1), وتحسّن حجم البطين الأيسر بنهاية الانبساط (LVEDV) (من 104.1 ± 28 مل إلى 94 ± 19 مل).

لم يكن هنالك فرق هام في قياسات LVEDD, LVESD, أو LVESV.

3- مجموعة العلاج التقليدي مع سبيرونولاكتون (25 مغ)

قمنا بمقارنة متوسّط نتائج القياسات الصدوية القلبية لمجموعة العلاج التقليدي مع سبيرونولاكتون (25 مغ/يوم) ما بين الاستشفاء الأولي (خلال 3 أيام من STEMI) وبعد 6 أشهر كما هو موضّح في الجدول (15).

الجدول (15): مقارنة الخصائص الصدوية القلبية بعد المتابعة لمرضى العلاج التقليدي مع سبيرونولاكتون (25 مغ)

الخصائص الصدوية القلبية	مرضى العلاج التقليدي مع سبيرونولاكتون (25 مغ) (45 مريض)		t- test	P-value
	عند القبول الأولي	بعد 6 أشهر		
LVEDD (مم)	4.5 ± 48.2	4.3 ± 46.9	1.4	0.164
LVESD (مم)	5.2 ± 35.9	5.6 ± 34	2.782	0.099
LVEDV (مل)	29 ± 97.4	18 ± 87.2	2	0.0481
LVESV (مل)	23 ± 52.3	21.2 ± 48.6	0.793	0.429
LVEF (%)	8 ± 51.7	6 ± 54.9	2.147	0.0346
MPI	0.1 ± 0.55	0.1 ± 0.5	2.372	0.0199

كان الفرق الهام من الناحية الإحصائية في مجموعة العلاج التقليدي بعد 6 أشهر من العلاج هو تحسّن الكسر القذفي للبطين الأيسر (LVEF) (من 51.7 ± 8% إلى 54.9 ± 6%), تحسّن مشعر الأداء القلبي (MPI) (من 0.55 ± 0.1 إلى 0.5 ± 0.1), وتحسّن حجم البطين الأيسر بنهاية الانبساط (LVEDV) (من 97.4 ± 29 مل إلى 87.2 ± 21.2 مل).

لم يكن هنالك فرق هام في قياسات LVEDD, LVESD, أو LVESV.

❖ الخصائص الصدوية القلبية بعد 6 أشهر من المتابعة

قمنا بمقارنة متوسّط نتائج القياسات الصدوية القلبية بعد 6 اشهر من المتابعة بين مجموعات البحث الثلاث كما هو موضّح في الجدول (16).

الجدول (16): مقارنة الخصائص الصدوية بعد 6 أشهر من المتابة بين مجموعات البحث

المتغيّر	علاج تقليدي (40 مريض)	مرضى STEMI علاج تقليدي مع سبيرونولاكتون 12.5 مغ (45 مريض)	علاج تقليدي مع سبيرونولاكتون 25 مغ (45 مريض)	ANOVA	P-value
LVEDD (مم)	48.9 ± 5	47.1 ± 4	46.9 ± 4.3	2.57	0.08
LVESD (مم)	33 ± 4.4	32.3 ± 4.4	34 ± 5.6	1.396	0.251
LVEDV (مل)	102.4 ± 33.5	94 ±19	87.2 ± 18	4.207	0.017
LVESV (مل)	49 ± 8	46.3 ± 17	48.6 ± 21.2	0.337	0.715
LVEF (%)	52.7 ± 7	53.2 ± 6.9	54.9 ± 6	1.743	0.179
MPI	0.52 ± 0.13	0.54 ± 0.10	0.5 ± 0.1	1.485	0.230

كان الفرق الوحيد الهام من الناحية الإحصائية بين المجموعات الثلاث متعلقاً بحجم البطين الأيسر بنهاية الانبساط (LVEDV), حيث كان متوسّط LVEDV في كلّ من مجموعتي العلاج بسبيرونولاكتون أصغر بفارق هام إحصائياً مقارنةً بمجموعة العلاج التقليدي.

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في متوسّط القياسات الصدوية القلبية بين مجموعات البحث الثلاث بعد 6 أشهر من المتابعة.

❖ تغيرات LVEDV بعد 6 أشهر من المتابعة

1- مقارنة مجموعة العلاج التقليدي مع مجموعة سبيرونولاكتون (12.5 مغ)

يوضّح الجدول (17) مقارنة متوسّط حجم البطين الأيسر بنهاية الانبساط (LVEDV) بين مجموعتي العلاج التقليدي من جهة والعلاج التقليدي مع سبيرونولاكتون (12.5 مغ/يوم) من جهةٍ أخرى.

الجدول (17): مقارنة تغيرات LVEDV بين مجموعة العلاج التقليدي ومجموعة سبيرونولاكتون (12.5 مغ)

المجموعة	LVEDV (مل) متوسط	انحراف معياري	t- test	P-value
علاج تقليدي	102.4	33.5	2.34	0.043
علاج تقليدي + سبيرونولاكتون 12.5 مغ	94	19		

امتلك مرضى STEMI الذين تمّ علاجهم بجرعة يومية من سبيرونولاكتون 12.5 مغ مضافةً إلى العلاج التقليدي متوسّط LVEDV بعد 6 أشهر أصغر بفارق هام إحصائياً مقارنةً بالمرضى الذين عولجوا بالعلاج التقليدي.

2- مقارنة مجموعة العلاج التقليدي مع مجموعة سبيرونولاكتون (25 مغ)

يوضّح الجدول (18) مقارنة متوسّط حجم البطين الأيسر بنهاية الانبساط (LVEDV) بين مجموعتي العلاج التقليدي من جهة والعلاج التقليدي مع سبيرونولاكتون (25 مغ/يوم) من جهةٍ أخرى.

الجدول (18): مقارنة تغيرات LVEDV بين مجموعة العلاج التقليدي ومجموعة سبيرونولاكتون (25 مغ)

المجموعة	LVEDV (مل) متوسط	انحراف معياري	t- test	P-value
علاج تقليدي	102.4	33.5	2.645	0.009
علاج تقليدي + سبيرونولاكتون 25 مغ	87.2	18		

امتلك مرضى STEMI الذين تمّ علاجهم بجرعة يومية من سبيرونولاكتون 25 مغ مضافةً إلى العلاج التقليدي متوسّط LVEDV بعد 6 أشهر أصغر بفارق هام إحصائياً مقارنةً بالمرضى الذين عولجوا بالعلاج التقليدي.

3- مقارنـــة مجموعـــة ســـبيرونولاكتون (12.5 مـــغ) مـــع مجموعـــة سبيرونولاكتون (25 مغ)

يوضّح الجدول (19) مقارنـة متوسّـط حجـم البطـين الأيسـر بنهايـة الانبسـاط (LVEDV) بـين مجموعتي العلاج التقليدي مع سبيرونولاكتون (12.5 مغ/يـوم) مـن جهـةٍ والعـلاج التقليـدي مـع سبيرونولاكتون (25 مغ/يوم) من جهةٍ أخرى.

الجدول (19): مقارنة تغيرات LVEDV بين مجموعة سبيرونولاكتون (12.5 مغ) ومجموعة سبيرونولاكتون (25 مغ)

المجموعة	LVEDV (مل) متوسط	انحراف معياري	t- test	P-value
علاج تقليدي + سبيرونولاكتون 12.5 مغ	94	19	1.743	0.084
علاج تقليدي + سبيرونولاكتون 25 مغ	87.2	18		

لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في متوسط LVEDV بين مرضى STEMI الذين تمّ علاجهم بجرعة يومية من سبيرونولاكتون 12.5 مغ مضافةً إلى العلاج التقليدي, والمرضى الذين تمّ علاجهم بجرعة يومية من سبيرونولاكتون 25 مغ مضافةً إلى العلاج التقليدي.

❖ معدّل حدوث إعادة النمذجة القلبية بعد 6 أشهر من المتابعة

تمّ الاعتماد على التعريف التقليدي باعتبار المرضى مع زيادة في حجم البطين الأيسر بنهاية الانبساط (LVEDV) بمقدار 20% مصابين بإعادة نمذجة البطين الأيسر بعد الاحتشاء الحاد.
وبالتالي في دراستنا, حدثت إعادة نمذجة البطين الأيسر لدى 29 مريض (22.3% من عينة البحث).

يوضّح الجدول (20) توزّع المرضى في مجموعات البحث حسب حدوث إعادة نمذجة البطين الأيسر بعد 6 أشهر من المتابعة.

الجدول (20): توزّع المرضى في مجموعات البحث حسب حدوث إعادة نمذجة البطين الأيسر بعد 6 أشهر من المتابعة

إعادة نمذجة البطين الأيسر	مرضى STEMI			X^2- test	P-value
	علاج تقليدي (40 مريض)	علاج تقليدي مع سبيرونولاكتون 12.5 مغ (45 مريض)	علاج تقليدي مع سبيرونولاكتون 25 مغ (45 مريض)		
نعم	15 (%37.5)	8 (%17.8)	6 (%13.3)	7.951	0.0187
نعم	-	8 (%17.8)	6 (%13.3)	11.917	0.517

كانت نسبة حدوث إعادة نمذجة البطين الأيسر لدى مرضى العلاج التقليدي أكبر بفارق هام إحصائياً مقارنةً بمجموعتي العلاج المضاف إليه سبيرونولاكتون.

لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في نسبة حدوث إعادة نمذجة البطين الأيسر بين مرضى STEMI الذين تمّ علاجهم بجرعة يومية من سبيرونولاكتون 12.5 مغ مضافةً إلى العلاج التقليدي, والمرضى الذين تمّ علاجهم بجرعة يومية من سبيرونولاكتون 25 مغ مضافةً إلى العلاج التقليدي.

المناقشة

تشيرُ إعادة نمذجة البطين الأيسر (left ventricular remodeling) بعد احتشاء العضلة القلبية الحاد إلى التغييرات في حجم, شكل, بنية, وفزيولوجيا القلب بعد أذية العضلة القلبية.

بعد حدوث الأذية, تحدثُ سلسلةٌ من التغيرات البنيوية والتشريحية المرضية في عضلة البطين الأيسر، ما يؤدّي إلى انخفاض تدريجي في أداء البطين الأيسرو تراجعٌ في الوظيفة التقلصية (الانقباضية) وانخفاض الstroke volume[72].

إنّ الخلية العضلية القلبية هي الخلية الرئيسية المتورطة في إعادة النمذجة. تلعبُ الأروماتاللّيفية, الكولاجين الخلالي، والأوعية الإكليلية دوراً أيضاً [73].

يُعتقد أن الألدوستيرون المتولّد تقليديا في منطقة الغدة الكظرية من خلال جملة الرينين-أنجوتنسين- ألدوسترون ، يتمّ تصنيعه أيضاً بواسطة جملة الرينين- أنجوتنسين- ألدوسترون في العضلة القلبية ذاتها، بما في ذلك العضلة القلبية المحتشية [74].

بعد الهبوط الحاد للألدوستيرون استجابةً لإعطاء حاصرات الإنزيم القالب للأنجيوتنسين (ACEIs) أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBs)، يرتفع مستوى الألدوستيرون مرةً أخرى، بظاهرة تعرف باسم "هروب الألدوستيرون" [75]. ونظراً لحدوث هذه الظاهرة ، ترتفع المستويات المصلية للألدوستيرون خلال 3 شهور من استخدام ACEIs/ARBs مرةً أخرى لتعزيز إعادة النمذجة القلبية. أظهرت بعض الدراسات [69] أنه بالإمكان الوقاية من إعادة نمذجة عضلة القلب عن طريق حصار جميع روابط مسار جملة الرينين- أنجوتنسين- ألدوسترون.

في دراستنا هذه التي شملت 130 مريض STEMI مع نتاج قلبي محافظ وإعادة تروية ناجحة, تمّت دراسة تأثير إضافة سبيرونولاكتون بجرعتين (12.5 مغ و 25 مغ) إلى العلاج التقليدي في الوقاية من حدوث إعادة نمذجة البطين الأيسر بعد 6 أشهر .

تمّ تقسيم المرضى إلى 3 مجموعات: مجموعة العلاج التقليدي (40 مريض), مجموعة العلاج التقليدي مع سبيرونولاكتون بجرعة 12.5 مغ (45 مريض), ومجموعة العلاج التقليدي مع سبيرونولاكتون بجرعة 25 مغ (45 مريض).

عند بدء الدراسة, لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً بين المجموعات الثلاث من ناحية الخصائص الديموغرافية (متوسط العمر, أو توزّع الذكور والإناث), عوامل الخطر لحدوث STEMI (التدخين, ارتفاع التوتر الشرياني, الداء السكري, أو القصة العائلية), خصائص الاحتشاء القلبي (موقع الاحتشاء, طريقة إعادة التروية), العلامات الحيوية عند القبول, التحاليل المخبرية عند القبول, أو تصنيف Killip.

تمّ إجراء تصوير صدوي قلبي لجميع مرضى البحث خلال 3 أيام من STEMI (بعد إعادة التروية) ولم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في موجودات التصوير الصدوي (LVEDD, LEESD, LVEDV, LVESV, LVEF, أو MPI).

تمّت متابعة المرضى بعد 6 أشهر وإعادة التصوير الصدوي القلبي, حيث يمكن كشف إعادة نمذجة البطين الأيسر خلال هذه الفترة عبر التصوير الصدوي القلبي.

عند مقارنة نتائج التصوير الصدوي بعد 6 أشهر في مجموعة العلاج التقليدي, وجدنا زيادةً هامةً إحصائياً في الكسر القذفي للبطين الأيسر (LVEF) (من 49.2 ± 8.1% إلى 52.7 ±7%, P=0.042), كذلك وجدنا تحسناً هاماً إحصائياً في مشعر أداء العضلة القلبية (MPI) (من 0.59 ± 0.15 إلى 0.52 ± 0.13, P=0.0286) دون تغيّرٍ هامٍ في بقية القياسات الصدوية.

عند مقارنة نتائج التصوير الصدوي بعد 6 أشهر في مجموعة العلاج التقليدي مع سبيرونولاكتون 12.5 مغ, وجدنا زيادةً هامةً إحصائياً في LVEF (من 50.1 ± 7.4% إلى 53.2 ± 6.9%, P=0.0428), وتحسناً هاماً إحصائياً في MPI (من 0.6 ± 0.14 إلى 0.54 ± 0.10, P=0.0216), وكذلك وجدنا تحسناً في حجم البطين الأيسر بنهاية الانبساط (LVEDV) (من 104.I الى 94 مل, P=0.048) دون تغيّرٍ هامٍ في بقية القياسات الصدوية.

عند مقارنة نتائج التصوير الصدوي بعد 6 أشهر في مجموعة العلاج التقليدي مع سبيرونولاكتون 25 مغ, وجدنا زيادةً هامةً إحصائياً في LVEF (من 51.7 ± 8% إلى 54.9 ± 6%, P=0.0346), وتحسناً هاماً إحصائياً في MPI (من 0.55 ± 0.1 إلى 0.5±0.1 P=0.0199), وكذلك وجدنا تحسناً في LVEDV (من 97.4 ± 29 مل إلى 87.2 ± 18 P=0.048) دون تغيّرٍ هامٍ في بقية القياسات الصدوية.

عند مقارنة نتائج التقييم الصدوي بين مجموعات البحث الثلاث بعد 6 أشهر من المتابعة, كان الفرق الوحيد الهام إحصائياً بين المجموعات الثلاث متعلّق بـ LVEDV, حيث امتلك مرضى مجموعة سبيرونولاكتون (12.5 مغ) متوسّط LVEDV أصغر بفارق هام إحصائياً مقارنة بمجموعة العلاج التقليدي (94± 19مل مقابل 102.4± 33.5مل، P<0.05). وكذلك امتلك مرضى مجموعة سبيرونولاكتون (25 مغ) متوسّط LVEDV أصغر بفارق هام إحصائياً مقارنة بمجموعة العلاج التقليدي (87.2 ± 18 مل مقابل 102.4 ± 33.5مل، P<0.05). لم يكن الفرق هاماً إحصائياً بين مجموعتي العلاج بسبيرونولاكتون .

عند اعتماد الزيادة بمقدار > 20% في LVEDV لتشخيص إعادة النمذجة القلبية بعد 6 أشهر، تمّ تشخيص إعادة نمذجة البطين الأيسر لدى 29 مريض (22.3% من عينة البحث). وحدثت إعادة النمذجة لدى 37.5% من مرضى مجموعة العلاج التقليدي، 17% من مرضى مجموعة سبيرونولاكتون 12.5مغ, ولدى 13.3% من مرضى مجموعة سبيرونولاكتون 25 مغ .

كانت نسبة حدوث إعادة نمذجة البطين الأيسر لدى مرضى العلاج التقليدي أكبر بفارق هام إحصائيا مقارنة بمجموعتي العلاج المضاف إليه سبيرونولاكتون (P=0.018).

كان أحد أهداف دراستنا هو دراسة التأثير المعتمد على الجرعة للسبيرونولاكتون ،ولم يكن هنالك فرق هام إحصائياً بين جرعة 12.5 مغ/يوم وجرعة 25 مغ/يوم في الوقاية من حدوث إعادة نمذجة البطين الأيسر بعد 6 أشهر (P>0.05).

المقارنة مع الدراسات العالمية

في دراسة (Vatankulu et al) [74] في تركيا عام 2013, وهي دراسة مستقبلية شملت 186 مريض STEMI مع نتاج قلبي محافظ, تمّ تقسيم المرضى إلى 3 مجموعات: مجموعة العلاج التقليدي, مجموعة العلاج التقليدي مع سبيرونولاكتون بجرعة 12.5 مغ, ومجموعة العلاج التقليدي مع سبيرونولاكتون بجرعة 25 مغ. لاحظ الباحثون أنّه بعد 6 أشهر من المتابعة وفي مجموعات البحث الثلاث قد تحسّن LVEF وMPI ضمن كل مجموعة على حدى ,دون أن يكون هناك فارق إحصائي هام بين المجموعات،و هذا يتوافق مع دراستنا، في حين لم يكن هنالك تغير هام إحصائياً في LVEDV بين مجموعات البحث الثلاث بعد 6 أشهر من المتابعة,بالمقارنة مع القيم القاعدية وذلك لا يتوافق مع دراستنا.

في دراسة (Wu et al) [77] في الصين عام 2013, وهي دراسة مستقبلية شملت 616 مريض STEMI مع نتاج قلبي محافظ, تمّ تقسيم المرضى إلى مجموعتين: مجموعة العلاج التقليدي ومجموعة العلاج التقليدي مع سبيرونولاكتون بجرعة 20 مغ. لاحظ الباحثون أنّه بعد 12 شهر من المتابعة تحسّن LVEF ضمن كل مجموعة بشكل هام إحصائياً (من 50.12 ± 11.4% إلى 52.35 ± 12%, P=0.03) في مجموعة العلاج التقليدي, (ومن 52.05 ± 12% إلى 54.86 ± 11.7%, P=0.007) في مجموعة العلاج التقليدي مع سبيرونولاكتون وهذا يتفق مع دراستنا، و أيضا تحسّن LVEDD في مجموعة سبيرونولاكتون بشكل هام إحصائياً (من 53.4 ± 6.6 مم إلى 51.1 ± 5.4 مم, P<0.05) ، في حين أن دراستنا وجدت تحسنا في قيمة LVEDD في مجموعة سبيرونولاكتون دون أن يكون ذوو دلالة إحصائية هامة.

في دراسة Hayashi et al [69]، وهي دراسة هندية أجريت في 2003 ،تمّ إعطاء سبيرونولاكتون 25 مغ /يوم، بصورة عشوائية مستقلة عن الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر، لكن بعد احتشاء قلب أمامي لأول مرة. كان متوسّط LVEF القاعدي 46% في دراستهم. بعد شهر من المتابعة، حسّن سبيرونولاكتون من LVEF بشكل ملحوظ ،و بفارق ذوو دلالة إحصائية هامة عن المجموعة التي لم تعطى سبيرونولاكتون ،وذلك يخالف دراستنا.

أظهرت دراسة Hayashi et al [69] أنه تمّ تثبيط الزيادة في LVEDV بعد MI في مجموعة المرضى الذين يتلقون سبيرونولاكتون عن المجموعة الأخرى، وذلك يوافق دراستنا.

يـذكر أنّ الدراسـة الأولـى التـي بينـت فوائـد مضـادات الألدوسـتيرون فـي منـع "هـروب الألدوستيرون" كانـت دراسـة RALES علـى مرضـى قصـور القلـب المـزمن [78]. بعـد هـذه الدراسة، تمّ تقييم تأثير (Eplerenone) (وهو مضاد ألدوستيرون انتقـائي) فـي المرضـى مـع LVEF أقل من 40% بعد احتشاء العضلة القلبية الحاد في دراسة EPHESUS [79].

تختلـف جرعـات حاصـرات مسـتقبلات الألدوسـتيرون تبعًـا للدراسـات. تمـت زيـادة جرعـة Eplerenone حتـى 50 مغ/يـوم فـي دراسـة EPHESUS [79]. تـم اسـتخدام سـبيرونولاكتون بجرعات من 50-25 مغ/يوم فـي دراسـة RALES [78]. وفـي الدراسـة الصـينية، تـم اسـتخدام جرعة 20 مغ/يوم ، وفي دراستنا و الدراسة التركية تم استخدام جرعـة 12.5مـغ/يـوم و جرعـة 25مغ/يوم.

الاستنتاجات:

ضمن حدود هذه الدراسة و شروطها، يمكننا أن نستنتج ما يلي:

-إن حصر جملة (RAAS) يعتبر حجر الأساس في تحسن الـ EFعند مريض الـSTEMI بعد إعادة التروية الناجحة.
-إنّ استخدام السبيرونولاكتون يمكن أن يقي من إعادة نمذجة البطين الأيسر بعد 6 أشهر من الاستخدام عند إضافته إلى العلاج الدوائي التقليدي لـ STEMI .

- -إن اسـتخدام السـبيرونولاكتون يمنـع زيـادة الLVEDV الحاصـلة بعـد 6 أشـهر مـن استخدامه عند إضافته إلى العلاج التقليدي لـ STEMI.
- - لـيس هنالـك فـرق فـي التـأثير بـين جرعـة 12.5 مغ/يـوم أو جرعـة 25 مـع مـن السبيرونولاكتون في إعادة نمذجة البطين الأيسر.

التوصيات:

- - من محددات دراستنا ، أننا لم نقييم التأثيرات الجانبية لاستخدام السبيرونولاكتون، لذلك نوصي بإجراء دراسات في المستقبل تتناول هذا الجانب.

- تقترحُ نتائج هذه البحث ضرورة إجراء مزيد من الدراسات حول تأثير سبيرونولاكتون (أو مضادات مستقبلات الألدوسترون الأخرى) بجرعاتٍ أكبر في الوقاية من إعادة نمذجة البطين الأيسر بعد الاحتشاء الحاد.

- نوصي بإجراء دراسات في المستقبل عبر استخدام طرق وتقنيات التصوير الحديثة (كالرنين المغناطيسي القلبي أو التصوير الومضاني) لتقييم الوظيفة القلبية بشكلٍ أفضل.

المراجع

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 16. 60 (16):1581-98
2. Jaffe AS. Third universal definition of myocardial infarction. *Clin Biochem*. 2013 Jan. 46 (1-2):1-4
3. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014 Dec 23. 130 (25):e344-426.
4. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013 Jan 29. 127 (4):e362-425.
5. Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, et al. Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J*. 2008 Dec. 156 (6):1026-34.
6. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al, for the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010 Feb 23. 121 (7):948-54.
7. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world. *Heart*. 2002 Aug. 88 (2):119-24.
8. Critchley J, Liu J, Zhao D, Wei W, Capewell S. Explaining the increase in coronary heart disease mortality in Beijing between 1984 and 1999. *Circulation*. 2004 Sep 7. 110 (10):1236-44.
9. Reddy KS. Cardiovascular disease in non-Western countries. *N Engl J Med*. 2004 Jun 10. 350 (24):2438-40
10. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, et al. Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Aug. 20 (8):1998-2004.
11. Kolodgie FD, Virmani R, Burke AP, et al. Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque. *Heart*. 2004 Dec. 90 (12):1385-91.
12. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary

atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jun 26. 49(25):2379-93.
13. Wang JC, Normand SL, Mauri L, Kuntz RE. Coronary artery spatial distribution of acute myocardial infarction occlusions. *Circulation*. 2004 Jul 20. 110(3):278-84.
14. McDaniel MC, Willis P, Walker B, et al. Plaque necrotic core content is greater immediately distal to bifurcations compared to bifurcations in the proximal lad of patients with CAD. *Am J Cardiol*. 2008. 102(8):242i.
15. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al, for the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17. 364 (9438):937-52.
16. Macintyre CR, Heywood AE, Kovoor P, et al. Ischaemic heart disease, influenza and influenza vaccination: a prospective case control study. *Heart*. 2013 Dec. 99 (24):1843-8.
17. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, et al. Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. JAMA 2000; 283:3223.
18. Storrow AB, Nowak RM, Diercks DB, et al. Absolute and relative changes (delta) in troponin I for early diagnosis of myocardial infarction: Results of a prospective multicenter trial. *Clin Biochem*. 2015 Mar. 48 (4-5):260-7.
19. Storrow AB, Nowak RM, Diercks DB, et al. Absolute and relative changes (delta) in troponin I for early diagnosis of myocardial infarction: Results of a prospective multicenter trial. *Clin Biochem*. 2015 Mar. 48 (4-5):260-7.
20. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Jan 14. 37 (3):267-315.
21. Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A, et al, for the CT-STAT Investigators. The CT-STAT (Coronary Computed Tomographic Angiography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Sep 27. 58 (14):1414-22.
22. Samad Z, Hakeem A, Mahmood SS, et al. A meta-analysis and systematic review of computed tomography angiography as a diagnostic triage tool for patients with chest pain presenting to the emergency department. *J Nucl Cardiol*. 2012 Apr. 19 (2):364-76.
23. Cremer PC, Khalaf S, Agarwal S, et al. Myocardial perfusion imaging in emergency department patients with negative cardiac biomarkers: yield for detecting ischemia, short-term events, and impact of downstream revascularization on mortality. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014 Nov. 7 (6):912-9.

24. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation*. 2004 Mar 16. 109 (10):1223-5
25. Ellis SG, Armstrong P, Betriu A, et al, for the Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events Investigators. Facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention: design and rationale of the Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE) trial. *Am Heart J*. 2004 Apr. 147 (4):E16
26. Van de Werf F, Barron HV, Armstrong PW, et al, for the ASSENT-2 Investigators. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents: a comparison of TNK-tPA and rt-PA. *Eur Heart J*. 2001 Dec. 22 (24):2253-61.
27. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al, for the OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006 Apr 5. 295 (13):1519-30.
28. Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalan R, et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur Heart J*. 2007 Jul. 28 (13):1566-73.
29. Henriksson R, Bjorklund F, Mooe T. The introduction of ticagrelor is associated with lower rates of recurrent ischemic stroke after myocardial infarction. *PLoS One*. 2019. 14 (5):e0216404.
30. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al, for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15. 357 (20):2001-15.
31. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev* 1999;**79**:215–62.
32. Burchfield JS, Xie M, Hill JA. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2. *Circulation* 2013;**128**:388–400.
33. Masci PG, Ganame J, Francone M, et al. Relationship between location and size of myocardial infarction and their reciprocal influences on post-infarction left ventricular remodelling. *Eur Heart J* 2011;**32**:1640–8.
34. McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC, et al. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. *Circulation* 1986;**74**:693–702.
35. Migrino RQ, Young JB, Ellis SG, et al. End-systolic volume index at 90 to 180 minutes into reperfusion therapy for acute myocardial infarction is a strong predictor of early and late mortality. The Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO)-I Angiographic Investigators. *Circulation* 1997;**96**:116–21.

36. Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM, et al. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analytic approach. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:392–406.
37. Farah E, Cogni AL, Minicucci MF, et al. Prevalence and predictors of ventricular remodeling after anterior myocardial infarction in the era of modern medical therapy. *Med Sci Monit* 2012;**18**:CR276–81.
38. Funaro S, La Torre G, Madonna M, et al. Incidence, determinants, and prognostic value of reverse left ventricular remodelling after primary percutaneous coronary intervention: results of the Acute Myocardial Infarction Contrast Imaging (AMICI) multicenter study. *Eur Heart J* 2009;**30**:566–75.
39. Gold MR, Daubert C, Abraham WT, et al. The effect of reverse remodeling on long-term survival in mildly symptomatic patients with heart failure receiving cardiac resynchronization therapy: results of the REVERSE study. *Heart Rhythm* 2015;**12**:524–30.
40. Ning XH, Zhang J, Liu J, et al. Signaling and expression for mitochondrial membrane proteins during left ventricular remodeling and contractile failure after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000; 36:282.
41. Mitchell GF, Lamas GA, Vaughan DE, Pfeffer MA. Left ventricular remodeling in the year after first anterior myocardial infarction: a quantitative analysis of contractile segment lengths and ventricular shape. J Am Coll Cardiol 1992; 19:1136.
42. Rumberger JA, Behrenbeck T, Breen JR, et al. Nonparallel changes in global left ventricular chamber volume and muscle mass during the first year after transmural myocardial infarction in humans. J Am Coll Cardiol 1993; 21:673.
43. Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors. Circulation 1993; 87:755.
44. Everett AD, Tufro-McReddie A, Fisher A, Gomez RA. Angiotensin receptor regulates cardiac hypertrophy and transforming growth factor-beta 1 expression. Hypertension 1994; 23:587.
45. Francis GS, McDonald KM. Left ventricular hypertrophy: an initial response to myocardial injury. Am J Cardiol 1992; 69:3G.
46. Latini R, Masson S, Anand IS, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. Circulation 2007; 116:1242.
47. Sharov VG, Sabbah HN, Shimoyama H, et al. Evidence of cardiocyte apoptosis in myocardium of dogs with chronic heart failure. Am J Pathol 1996; 148:141.
48. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, et al. Apoptosis in the failing human heart. N Engl J Med 1997; 336:1131.
49. Teiger E, Than VD, Richard L, et al. Apoptosis in pressure overload-induced heart hypertrophy in the rat. J Clin Invest 1996; 97:2891.

50. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. Circulation 1990; 81:1161.
51. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. Ann Intern Med 1991; 114:345.
52. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Lancet 1997; 349:375.
53. Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E, et al. Heterogeneity of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-3 Echo Substudy. Am Heart J 2001; 141:131.
54. Guidelines for the diagnosis of heart failure. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 1995; 16:741.
55. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med 1992; 327:669.
56. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, et al. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med 1992; 327:685.
57. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325:293.
58. Francis CM, Caruana L, Kearney P, et al. Open access echocardiography in management of heart failure in the community. BMJ 1995; 310:634.
59. Ndrepepa G, Mehilli J, Martinoff S, et al. Evolution of left ventricular ejection fraction and its relationship to infarct size after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:149–56.
60. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007;**357**:1121–35.
61. Hausenloy DJ, Erik Bøtker H, Condorelli G, et al. Translating cardioprotection for patient benefit: position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2013;**98**: 7–27.
62. Pizarro G, Fernández-Friera L, Fuster V, et al. Long-term benefit of early pre-reperfusion metoprolol administration in patients with acute myocardial infarction: results from the METOCARD-CNIC trial (Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:2356–62.
63. Rentoukas I, Giannopoulos G, Kaoukis A, et al. Cardioprotective role of remote ischemic periconditioning in primary percutaneous coronary

intervention: enhancement by opioid action. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;**3**:49–55.
64. Khattar RS. Effects of ACE-inhibitors and beta-blockers on left ventricular remodeling in chronic heart failure. *Minerva Cardioangiol* 2003;**51**:143–54.
65. Ferrari R. Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction Investigators. Effects of angiotensinconverting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Arch Intern Med* 2006;**166**:659–66.
66. Nicolosi GL, Latini R, Marino P, et al. The prognostic value of predischarge quantitative two-dimensional echocardiographic measurements and the effects of early lisinopril treatment on left ventricular structure and function after acute myocardial infarction in the GISSI-3 Trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Eur Heart J* 1996;**17**:1646–56. PMID: 8922912
67. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;**349**:1893–906.
68. Lechat P, Packer M, Chalon S, et al. Clinical effects of betaadrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* 1998;**98**:1184–91.
69. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;**107**:2559–65.
70. Montalescot G. Early aldersterone blockade in acute myocardial infarction: the randomized ALBATROSS trial. 2016 Apr 26;67(16):1917-27.
71. Krum H, Ashton E, Reid C, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of high-dose HMG CoA reductase inhibitor therapy on ventricular remodeling, pro-inflammatory cytokines and neurohormonal parameters in patients with chronic systolic heart failure. *J Card Fail* 2007;**13**:1–7.
72. Li WX, Kong X, Zhang JX, Yang JR. Long-term intake of sesamin improves left ventricular remodelling in spontaneously hypertensive rats. Food Funct 2013;4(3):453-460.
73. Jugdutt BI.Matrix metalloproteinases as markers of adverse remodeling after myocardial infarction. Card Fail 2006; 12: 73–76.
74. Vatankulu MA, Bacaksız A, Sonmez O, Alıhanoglu Y, Koc F, Demır K, et al. Does Spironolactone Have a Dose-Dependent Effect on Left Ventricular Remodeling in Patients with Preserved Left Ventricular Function After an Acute Myocardial Infarction? Cardiovasc Ther. 2013;31(4):224-229.
75. Struthers AD. The clinical implications of aldosterone escape in congestive heart failure. Eur J Heart Fail 2004; 6: 539–545.

76. Kawazu T, Nishino T, Obata Y, Furusu A, Miyazaki M, Abe K, et al. Production and degradation of extracellular matrix in reversible glomerular lesions in rat model of habu snake venominduced glomerulonephritis. Med Mol Morphol 2012; 45: 190– 198.
77. Chun-tao Wu, Zhong-hua Wang, Zhu-qin Li, Lan-feng Wang. Effect of spironolactone on cardiac remodeling after acute myocardial infarction. *World J Emerg Med 2013;4(1):48–53*
78. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999;341:709–717.
79. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003;348:1309–1321.