



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

مقارنة فعالية الروزفاستاتين والأتورفاستاتين في انقاص مستوى البروتين المتفاعل عالي الحساسية وتأثيره على الانذار في المدى القريب عند مرضى المتلازمة الاكليلية الحادة

Comparison of the efficacy of rosuvastatin to atorvastatin for reducing high sensitivity reactive c-protein and effect on short term prognosis in acute coronary syndrome

بحث علمي أُعد لنيل شهادة الماجستير في الأمراض القلبية

إعداد

د. مازن كتلو

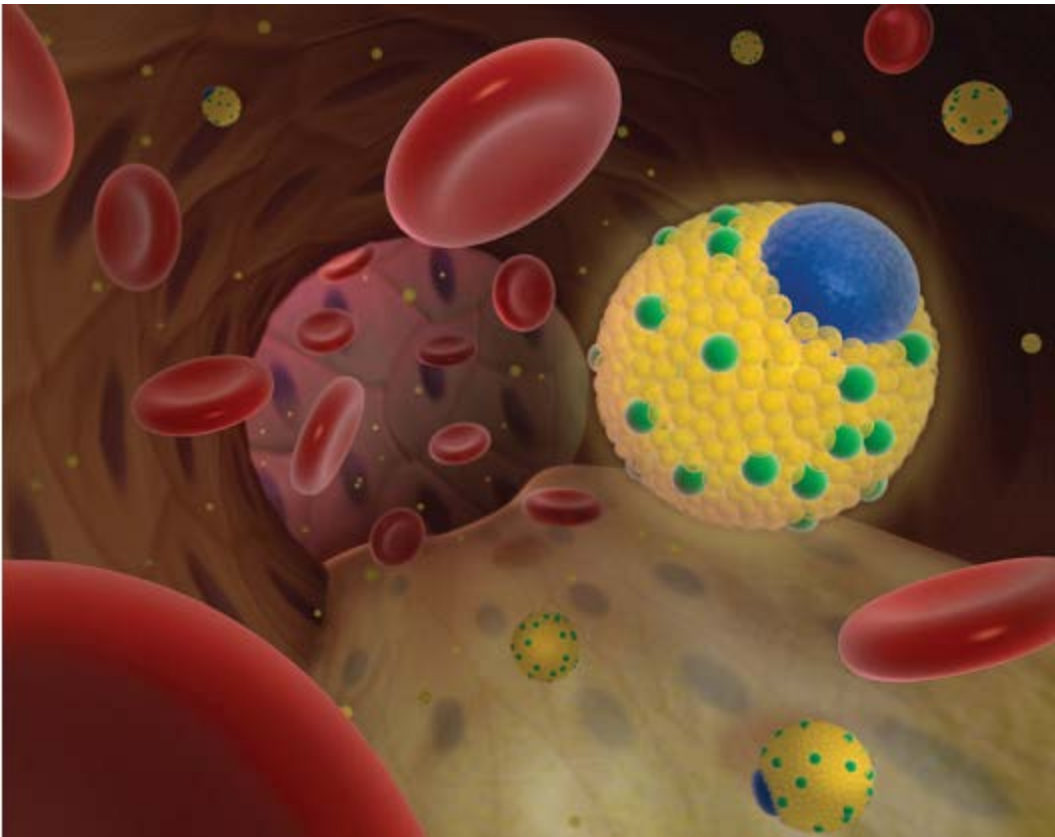
إشراف ورئاسة

أ. د. حسام الدين شبلي

أستاذ ورئيس قسم الأمراض الباطنة في كلية الطب البشري - جامعة دمشق

دمشق ٢٠١٢

الإهداء



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿سُبْحَانَكَ لَا إِلَهَ إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ﴾

سورة البقرة: (٣٢)

الحمد لله كما ينبغي لجلال وجهه وعظيم سلطانه وله الحمد والشكر على نعمه التي لا تعد
وتحصى وبعد.

* إلى طرب القلوب ودوائها.....

* إلى نور الأبصار وضيائها.....

* إلى أعظم مخلوق وأكرم موجود.....

سيدنا محمد صلى الله عليه وسلم

إلى من نذرت عمرها في أداء رسالة
صنعتها من أوراق الصبر
وطرزتها في ظلام الدهر
على سراج الأمل
بلا فتور أو كلل
رسالة تعلم العطاء كيف يكون العطاء
وتعلم الوفاء كيف يكون الوفاء
إليك أُمي أهدي هذه الرسالة
وشتان بين رسالة ورسالة
جزاك الله خيراً.. وأمد في عمرك بالصالحات
فأنت زهرة الحياة ونورها..... إلى والدي أطل الله عمرها

إلى من كلل العرق جبينه.. وشققت الأيام يديه
إلى من علمني أن الأعمال الكبيرة لا تتم إلا بالصبر والعزيمة والإصرار
..... إلى والدي أطل الله بقاءه

إلى من كانوا يضيئون لي الطريق

ويساندوني ويتنازلون عن حقوقهم

لإرضائي والعيش في هناء إخوتي

أحبكم جداً لو مر على أرض قاحلة

لتفجرت منها ينابيع المحبة .

إلى كل من علّمني حرفاً.

إلى كل من كان له فضلٌ عليّ.

إلى مصانع العلم أساتذتي الكرام

الفهرس

مخطط البحث	٧
الدراسة النظرية.....	١٠
المقدمة	١١
الخصائص الخلوية والكيميائية للبروتين الارتكاسي الالتهابي عالي الحساسية	١١
البروتين الارتكاسي الالتهابي عالي الحساسية و الأمراض القلبية الوعائية	١٢
البروتين الارتكاسي الالتهابي عالي الحساسية و تصلب العصيدي	١٤
استخدام المستوى المصلي البروتين الارتكاسي الالتهابي عالي الحساسية بهدف مسح العام عند السكان.....	١٥
البروتين الارتكاسي الالتهابي عالي الحساسية كمنبىء للخطورة في أمراض القلب الاقفارية	١٨
• دور البروتين الارتكاسي الالتهابي عالي الحساسية في خناق الصدر المستقر	١٨
• دور البروتين الارتكاسي الالتهابي عالي الحساسية في تمزق اللويحات العصيدية وحدوث المتلازمة الاكليلية الحادة	١٩
• دور البروتين الارتكاسي الالتهابي عالي الحساسية في الانذار على المدى القريب عند مرضى المتلازمة الاكليلية الحادة	١٩
• دور البروتين الارتكاسي الالتهابي عالي الحساسية في الانذار على المدى البعيد عند مرضى المتلازمة الاكليلية الحادة.....	٢٢
التوقيت المناسب لقياس البروتين الارتكاسي الالتهابي عالي الحساسية عند مرضى المتلازمة الاكليلية الحادة.....	٢٤
التراكيز المصلية المحددة لعتبة الخطورة عند مرضى المتلازمة الاكليلية الحادة.....	٢٤
أثر المستوى المصلي للبروتين الارتكاسي الالتهابي عالي الحساسية في صنع القرار العلاجي عند مرضى المتلازمة الاكليلية الحادة.....	٢٥
الستاتينات	٢٥
دور الستاتينات في انقاص الخطورة في أمراض القلب الاكليلية	٢٧
الآثار الجانبية للستاتينات	٣٢
الأتورفاستاتين.....	٣٣
الروزوفاستاتين.....	٣٥
الدراسة العملية	٣٧
التوصيات	٦٤
المراجع	٦٥

مخطط البحث

Outline

عنوان البحث:

مقارنة فعالية الـ روزفاستاتين والأتورفاستاتين في إنقاص مستوى البروتين c المتفاعل عالي الحساسية hs-CRP وتأثيره على الإنذار في المدى القريب عند مرضى المتلازمة الاكليلية الحادة.

مكان إجراء البحث:

شعبة العناية المشددة في مشفى الموساة الجامعي و الاسد الجامعي .

أساس البحث:

لقد بينت الأدلة السريرية والمخبرية التي جمعت منذ عام ١٩٩٠ عند مرضى نقص التروية الاكليلية أن ٥٠% منهم على الأقل كانت لديهم القيم المصلية للشحوم ضمن الحدود السوية وأن ٢٠% منهم لا توجد لديهم أيأ من عوامل الخطورة التقليدية لذا فقد اعتبرت الواسمات المستخدمة حالياً واسمات تقليدية قاصرة وغير كافية للدلالة أو التنبؤ على وقوع الحوادث القلبية الوعائية وبالتالي كان هناك حاجة لإيجاد واسمات جديدة أكثر دقة للتنبؤ بالحوادث القلبية الوعائية .

ولما كانت الدراسات في السنوات الأخيرة تهتم بالفرضية الإلتهابية للداء العصيدي (وجود التهاب مزمن صامت في العصيدة الشريانية يؤدي إلى تحولها من الحالة الثابتة المستقرة إلى الحالة الغير مستقرة وبالتالي تمزقها و حدوث الخثار الحاد) فقد تم دراسة دور العديد من الواسمات الالتهابية الجهازية في تطور الداء العصيدي و حدوث التلازمة الاكليلية الحادة .

و يعد البروتين الارتكاسي الالتهابي عالي الحساسية hs-CRP من أكثر الواسمات الالتهابية التي تم دراستها .

هدف البحث:

مقارنة فعالية الـ روزفاستاتين والأتورفاستاتين في إنقاص مستوى البروتين المتفاعل عالي الحساسية hs-CRP ومعرفة مدى تأثير ذلك على الأمراض والاختلاطات (الوفيات القلبية أو تكرر حدوث الاحتشاء أو تطور اعتلال عضلة قلبية اقفاري) في المدى القريب (خلال ٣٠ يوماً) عند مرضى المتلازمة الاكليلية الحادة .

طرائق البحث:

سُجِّرى الدراسة على عينة مكونة من ١٠٠ مريض شخص لهم أحد أنماط المتلازمة الاكليلية الحادة ، هؤلاء المرضى سيتم اختيارهم وفق الشروط التالية (هذه الشروط تضمن سلامة المريض من جهة وعدم تأثر نتائج الدراسة بعوامل خارجية من جهة ثانية):
١. الرجال والنساء الذين لا تقل أعمارهم عن ١٨ سنة .
٢. مرضى المتلازمة الاكليلية الحادة (خناق الصدر الغير مستقر، احتشاء العضلة القلبية الحاد مع أو بدون ارتفاع ST).

- يستبعد من هذه الدراسة كل من :

١. المرضى الذين لا يمكن متابعتهم خلال فترة ٣٠ يوماً من بدء حدوث المتلازمة الاكليلية الحادة.
٢. استخدام سابق لأحد المركبات الخافضة للشحوم من زمرة الستاتينات أو من زمرة الفيبرات خلال ٣٠ يوماً.
٣. استخدام مركبات الثيازوليدينات خلال الثلاثة أشهر الماضية .
٤. وجود حالة التهابية حادة خلال وقت الدراسة أو خلال الأسبوعين السابقين .
٥. وجود إصابة التهابية مزمنة (الذأب – أدواء الأمعاء الالتهابية) .
٦. المرضى الذين شخص لديهم ورم خلال السنوات الخمس الماضية (معدا أورام الجلد) .
٧. استخدام المعالجة الهرمونية خلال السنة السابقة أو خلال النصف الثاني للحمل.
٨. المرضى الذين يعانون قصور الخلية الكبدية (ارتفاع خمائر الكبد ALT أكثر من ضعفي الحد السوي) .
٩. المرضى الذين يعانون من القصور الكلوي المزمن (مستوى كرياتينين المصل أكثر من ٢ ملغ/دل) .
١٠. المرضى الذين يعانون من انقطاع التنفس النومي .
١١. المرضى الذين تعرضوا لرضوض نسيجية شديدة خلال الاسبوعين السابقين .
١٢. فرط التوتر الشرياني الشديد الغير مضبوط ($SBP > 190 \text{ mmHg}$ - $DBP > 110 \text{ mmHg}$) .
١٣. المرضى المتناولين للأدوية المثبطة للمناعة (السيكلوسبورين –الأزاثيوبرين) أو الستيروئيدات القشرية لفترة طويلة من الزمن.
١٤. المرضى الذين خضعوا لإعادة التروية خلال ثلاثين يوماً من بدء الدراسة.
١٥. المرضى الذين في سوابقهم حساسية أو مضاد استطباب للأدوية المستخدمة في الدراسة (الأتورفاستاتين،الروزفاستاتين)

- تحضر الأدوية في عبوات متماثلة من قبل أشخاص لم يُخبروا بالدراسة، وتُعطى فمويًا من قبل شخص (ممرض) لا يعلم طبيعة الدواء هل هو من المجموعة A أو المجموعة B، ويكون الطبيب العناية هو الوحيد الذي يعلم الدواء المعطى للمريض، وتُسجل النتائج بواسطة مراقب ثالث لا يعلم أيضاً بطبيعة الدواء (الشخص الذي يقوم بالدراسة).
- المجموعة A تُعطى الأتورفاستاتين بجرعة ٨٠ ملغ/اليوم، والمجموعة B تُعطى الـ روزوفاستاتين ٤٠ ملغ/اليوم وتُعطى الأدوية بدءاً من اليوم الأول من بدء الأعراض على أن تتم المعايرة الأولى للمستوى المصلي للبروتين التفاعلي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP في المصل خلال الستة الساعات الأولى من اليوم الأول وخلال اليوم الثالث وخلال اليوم السادس وعند التخرج at discharge على أن يعاد بعد ٣٠ يوماً .
- وسيتم الحصول على بيانات المرضى المقبولين على شكل استبيان يضم المتغيرات التي يتم تقييمها خلال وجود المريض في المشفى
- كما سيتم ربط هذه المتغيرات بمعدل حدوث الاختلاطات على المدى القريب (خلال ٣٠ يوماً).
- يُسأل المرضى خلال مدة الدراسة عن أي أعراض جانبية للأدوية المستخدمة خاصة الأعراض التحسسية المهددة للحياة مثل الوزيز و الحرارة والحكة و الزلة التنفسية أو انتفاخ الوجه والشفاه واللسان .
- كذلك يجب السؤال عن حدوث الآلام العضلية الشديدة أو الضعف العضلي أو تغير لون البول (بول داكن) أو ظهور اللون اليرقاني في الصلبة أو في الجلد .

وسائل المراقبة:

سيتم معايرة البروتين التفاعلي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP بطريقة Nephelometry and Turbidimetry.

التحليل الإحصائي للبيانات:

- الدراسة من نمط الدراسات التجريبية المستقبلية prospective Experimental Studies (Clinical Trials) ستطبق بها:
- العشوائية Randomization في توزيع المرضى على المجموعتين A, B.
- double Blinding: حيث أن الدواء الذي سيعطى للمريض لن يُعرف من قبل المريض.

إذا الدراسة من نمط (DB-RCT) Double Blinded, Randomized-Controlled Clinical Trials.

تُقيم الاختلافات بين المجموعات بواسطة اختبار Wilcoxon-Mann-Whitney U-test المناسب.

تُقدر قيم المتوسط مع فواصل الثقة بواسطة خوارزمية Hodges-Lehmann مع استخدام فاصلة الثقة ٧٥% كإحلاف ربعي Interquartile range (IQR).

تُسجل البيانات بصيغة المتوسط Mean $\pm$ الانحراف المعياري أو بصيغة الناصف Median (IQR).

يُستخدم البرنامج الإحصائي SPSS (Self-Propelled Semi-Submersible) وبرنامج Microsoft Excell في معالجة البيانات على الحاسب.

الاعتبارات الأخلاقية:

جميع الأدوية المستخدمة في الدراسة سليمة على المريض وهي من الأدوية المرخصة من قبل الـ FDA (إدارة الغذاء والدواء الأمريكية)، وإن المعلومات المتعلقة بالمريض من حيث الاسم والعمر والنتائج ستبقى سرية ومحفوظة.

المخطط الزمني للبحث:

تمت الدراسة خلال سنة كاملة بعد الموافقة عليها.

المواد المستخدمة في البحث:

مركب الأتورفاستاتين ٨٠ ملغ، الـ روزوفاستاتين ٤٠ ملغ .

الدراسة النظرية

Theoretical Study

المقدمة :

- ما تزال الأمراض القلبية الوعائية تشكل السبب الرئيسي للوفاة في العالم منذ عام ١٩٠٠ ورغم الأثر الكبير للجهود الوقائية المبذولة حالياً فإن ما يقارب ٩٠٠ ألف شخص يموتون سنوياً في الولايات المتحدة الأمريكية وحدها (١).
- وبصورة رئيسية فإن أفضل وسيلة للعلاج هو الوقاية من حدوثها .
- وقد ساعد التقدم في فهم عوامل الخطورة المسببة للأمراض القلبية الوعائية خلال القرن الماضي لتراجع هام وجوهري في معدل الوفيات القلبية .
- ولكن ومع ذلك فإن معدل النقص في حدوث الأمراض القلبية الوعائية قد تباطأ في السنوات الأخيرة مما يطرح سؤالاً مهماً عن فعالية الإستراتيجيات الوقائية المتبعة وعن أهمية إيجاد استراتيجيات جديدة للوقاية من الأمراض القلبية الوعائية.

الخصائص الخلوية والكيميائية للبروتين الارتكاسي الالتهابي :

- اكتشف عام ١٩٣٠ من قبل Tillete and Francis وهو يتكون من pentameric ذو وزن جزيئي يقدر بحالي ٢٣ كيلو دالتون وهو ينتمي لعائلة البنتا تركسين pentraxin family وقد سمى بهذا الاسم بسبب قدرته على ترسيب سلسلة السكريات العديدة C للمكورات العقدية الرئوية Streptococcus pneumonia (١٣).
- البروتين الارتكاسي الالتهابي عالي الحساسية hs-CRP بروتين غير نوعي من بروتينات التفاعل الطور الحاد الجهازية acute phase reactant .
- يشارك في المناعة الفطرية innate immunity مفعلاً سبيل المتممة الكلاسيكي مما يسبب تفعيل البالعات و الارتباط مع مستقبلات الغلوبولينات المناعية (١٤).
- يرتفع المستوى المصلي للبروتين الارتكاسي الالتهابي في العديد من المثبرات الالتهابية مثل الانتان (١٠٠ ضعف)، الرضوض، الخبثات، الأمراض المناعية، الجراحة، الأمراض الالتهابية المزمنة (التهاب المفاصل الرثياني – داء الأمعاء الالتهابي) وكاستجابة لهذه المثبرات يمكن أن يبلغ المستوى المصلي للبروتين الارتكاسي الالتهابي CRP آلاف الأضعاف (١٣)
- ينتج البروتين الارتكاسي الالتهابي CRP بصورة أساسية من الكبد رغم إنتاجه من مصادر أخرى كالنسيج الدهني والخلايا العضلية الملساء (١٥-١٧).
- وقد جعلت العديد من الميزات الكيميائية والبيولوجية منه واعداداً كواسم مفيد من الناحية السريرية حيث إن مستواه مستقر تماماً في البلازما دون أن يكون له تبدلات يومية diurnal variation مع عمر نصف يقدر بحالي ١٩ ساعة .
- كذلك فإن الارتباط بين المستوى البلازمي للبروتين الارتكاسي الالتهابي CRP مع مرور الزمن ثابت عند الأفراد ($r=0,6$) والذي يبدو مشابهاً لما هو عند معايرة المستوى المصلي للبروتين المنخفض الكثافة LDL حيث العينات المجمدة ذات تركيز ثابت لفترة طويلة بالإضافة لعدم الحاجة للصيام من أجل إجراء المعايرة .
- القيم المعيارية المحددة للبروتين الارتكاسي الالتهابي العادي >10 ملغ/ل أما التراكيز التي تتراوح بين ١٠-٤٠ ملغ/ل فتتوافق مع حالة التهابية خفيفة الشدة، وأما القيم التي تتراوح بين ٤٠-٢٠٠ ملغ/ل فتتوافق مع حالة التهابية حادة أو إنتان جرثومي شديد .
- أما عند تقييم الخطورة القلبية الوعائية فيتم عبر معايرة البروتين الارتكاسي الالتهابي عالي الحساسية hs-CRP لتقييم أكثر دقة لحدود تصل حتى ٣,٠ ملغ/ل.

الخصائص البيولوجية للبروتين الارتكاسي الالتهابي	
العمر النصفى	١٩ ساعة
التغير اليومي	لا يوجد
الإرتباط مع المستوى البلازمي خلال الوقت	٠,٦
الحاجة لأخذ العينة أثناء الصيام	لا داعي لذلك
توافر القدرة على التقييم المخبري	متوفر
وجود المعايير التقييمية الموحدة بين المخابر	موجود
توافر القيم المرجعية	موجود (منخفض الخطورة > ١ ملغ/ل، متوسط الخطورة ١-٣ ملغ/ل، عالي الخطورة < ٣ ملغ/ل)

- إن الاستخدام المبني للبروتين الارتكاسي الالتهابي CRP في تقييم الأمراض القلبية الوعائية قد حدد لأن حدود عتبة المعايرة القديمة تتجاوز ٥ ملغ /ل وهذا المجال يتجاوز المجال النموذجي عند الأشخاص الأسوياء.
- لاحقاً تم تجاوز هذا الخلل من خلال استخدام طرق المعايرة الحديثة عالية الحساسية والقدرة كشف القيم ضمن الحدود السوية > ٣ ملغ /ل (١٩)

البروتين الارتكاسي الالتهابي و الأمراض القلبية الوعائية :

- تلعب الآلية الالتهابية دوراً أساسياً في داء التصلب العصيدي (٢٢) حيث تساهم بدور محوري في جميع المراحل بدءاً من مرحلة البدء initiation ومن ثم التطور progression و انتهاءً بحدوث الاختلاطات complications بإنفجار العصيدة وحدوث المتلازمة الاكليلية الحادة ACS
- ونظراً لتلك العلاقة فقد وجد أن مستوى الواسمات الالتهابية يرتفع في البلازما بما يتماشى مع فعالية الداء العصيدي الالتهابي.
- وبالفعل فقد سُجلت أول حالة عام ١٩٤٠ ارتفع فيها المستوى المصلي للبروتين الارتكاسي الالتهابي CRP عند المصابين بالمتلازمة الاكليلية الحادة ACS و قد ترافق هذا الارتفاع مع سوء الإنذار (البقايا) عند المرضى ذوي المستويات الأعلى من البروتين الارتكاسي الالتهابي CRP (٢٤-٢٧)
- لكن هذه الموجودات بقية غير مُفسرة فيما إذا كان ارتفاع مستوى البروتين الارتكاسي الالتهابي CRP استجابةً للمتلازمة الاكليلية الحادة ACS و لأذية العضلة القلبية أم أنه يعكس الآلية الإمراضية المسببة بالإضافة لذلك لم تكن القيم الإنذارية للبروتين الارتكاسي الالتهابي المحددة للوقاية الأولية معروفة.
- وكانت دراسة (multiple Risk Factor intervention (MRFIT قد قدمت أول دليل توقعي prospective evidence للعلاقة بين مستوى البروتين الارتكاسي الالتهابي CRP وخطر تطور حدوث الأمراض القلبية الوعائية (٢٨).
- ففي هذه الدراسة تبين أن المرضى ذوي المستويات الأعلى من البروتين الارتكاسي الالتهابي CRP كان لديهم أربعة أضعاف خطورة اضافية لحدوث الوفاة الناجمة عن الأمراض الأكليلية مقارنة عند الأشخاص ذوي المستويات المنخفضة .
- وتأكيداً لهذه النتائج فقد سجل في دراسة لاحقة أوسع شملت أكثر من ١٠٠٠ شخص physicans health study أن الذكور الذين كان لديهم المستويات الأعلى من البروتين الارتكاسي الالتهابي CRP كان لديهم خطورة اضافية لحدوث احتشاء العضلة القلبية بمقدار ثلاثة أضعاف (odds ratio 2.9 95% Confience Interval 0.8-4.6) وزيادة خطر حدوث النشبة الدماغية بمقدار الضعفين (odds ratio 1.9 , 95%Confience Interval 1.1-3.3).
- وقد لوحظ وبشكل مثير للاهتمام أن هذه الموجودات كانت مستقلة عن عوامل الخطورة الأخرى للأمراض القلبية الوعائية وكذلك عند المدخنين وغير المدخنين (٢٩).

- و منذ بدء هذه التقارير فقد تم إجراء ما يزيد عن ٢٥ دراسة مستقبلية prospective studies عن العلاقة ما بين المستوى المصلي للبروتين الارتكاسي الالتهابي CRP وزيادة خطر حدوث الأمراض الاكليلية عند الأشخاص الذين يبدون أصحاء سريرياً.
- فأشارت النتائج إلى أنه بالإضافة لزيادة حدوث احتشاء العضلة القلبية (٢٩-٣٦) والنشبة الدماغية (٣٧-٣٥) فكانت المستويات المصلية الأعلى للبروتين الارتكاسي الالتهابي CRP تترافق مع زيادة خطر حدوث الوفاة القلبية الاكليلية (٢٨-٣٨)، الداء الوعائي المحيطي (٣٩) والوفاة المفاجئة (٤٠).
- وقد لوحظت هذه العلاقة عند كل من الرجال والنساء (٢٨-٢٩-٣٤-٤١) وعند المجموعات العرقية المختلفة (٤-٣٠-٣٢-٣٨-٤٢) كذلك في كل من الدراسات السريرية Clinical study و الدراسات الجماعية Cohort Epidemiologic (٤٣-٤٤).
- كذلك لوحظ في الدراسات التوقعية الكبيرة مثل دراسة Framingham heart study ودراسة Rotterdam study of older individuals أن المستويات الأعلى من البروتين الارتكاسي الالتهابي CRP قد تترافق مع زيادة الخطورة القلبية الوعائية بغض النظر عن عوامل الخطورة الاخرى
- كما بينت هذه الدراسات أن المستوى المصلي للبروتين الارتكاسي الالتهابي CRP يزود بمعلومات إنذارية لخطر حدوث الأمراض القلبية الوعائية أكثر مما تقدمه مستويات الشحوم وأكثر من عوامل الخطورة الاخرى .
- كذلك قدم المستوى المصلي البروتين الارتكاسي الالتهابي فائدة من حيث تصنيف الخطورة عند المرضى ذوي المستويات المرتفعة أو المنخفضة من LDL، حيث بينت البيانات الأولية أن مستوى البروتين الارتكاسي الالتهابي عالي الحساسية hs-CRP المقاس أعطى قيمة تنبؤية إضافية عن القيمة التي تنبئت بها apolipoprotein (48) B100, non-HDL cholesterol.

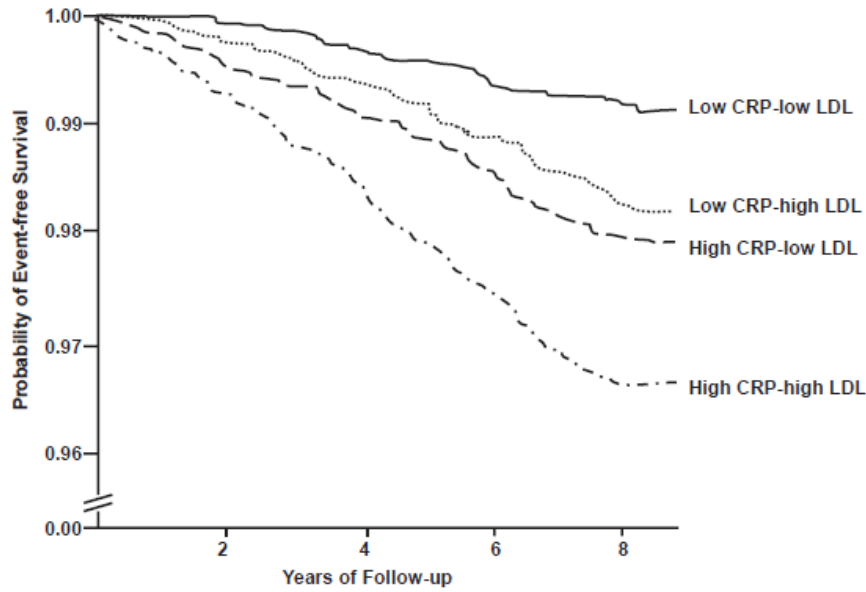


Fig. 9.2 Relationship of C-reactive protein and LDL cholesterol levels with cardiovascular events. High and low values for C-reactive protein (CRP) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL) represent above and below the median values. Data are from the Women's Health Study (27,939 women) [4].

- كذلك كان للمستوى المصلي البروتين الارتكاسي الالتهابي أهمية كبيرة في تصنيف الخطورة عند مرضى المتلازمة الاستقلابية (٤٩-٥٠).
- ولقد اعتبرت معايير Framingham Risk Score الخوارزمية الأمثل لتقييم الخطورة القلبية الوعائية في الولايات المتحدة الأمريكية وبالتالي فإن السؤال المطروح حالياً فيما إذا كان البروتين الارتكاسي الالتهابي CRP سيضيف قيمة إنذارية إضافية لهذه الخوارزمية .

- ولقد تم إجراء أكثر من عشرة دراسات حشدية أظهرت البعض منها أن مستويات البروتين الارتكاسي الالتهابي CRP ستزيد من خطورة حدوث الأمراض القلبية الوعائية بصورة متوسطة = ٥٠% بعد تعديل عوامل الخطورة الأخرى (مستويات الكوليسترول – التدخين – الضغط الانقباضي) (٥٢).
- في حين بين البعض الآخر أن مستوى البروتين الارتكاسي الالتهابي سيقدم فائدة في تصنيف الخطورة ضمن مجموعات الخطورة لمعيار Framingham Risk Score.

البروتين الارتكاسي الالتهابي والتصلب العصيدي:

- تلعب الآليات الالتهابية دوراً مهماً في الآلية المرضية للتصلب العصيدي.
- ولقد تبين أن العملية الالتهابية في أمراض القلب الإقفارية ليست محصورة في اللويحات العصيدية بل هي عملية التهابية جهازية تبدأ بتفعيل الكريات البيض في العصاد لتؤدي بدورها لتحرر السيتوكينات و جزيئات الالتصاق الخلوي المنحلة والكيموكين والتي تشمل : الانترلوكين 1,6 والعامل المنخر الورمي tumor necrosis factor α و الجزيء الرابط المنحل CD40 (٢٢)
- وعندما تؤثر هذه السيتوكينات في الكبد فتؤدي إلى تحرر بروتينات الطور الارتكاسي الحاد وتشمل: البروتين الارتكاسي الالتهابي CRP والأميلويد البلازمي serum amyloid A و الفيبيرينوجين (١٣).
- ولقد تبين أن كل من الخلايا العضلية الملساء والخلايا البطانية وخلايا النسيج الشحمي تساهم في إنتاج البروتين الارتكاسي الالتهابي CRP بصورة مباشرة (١٥-١٧).

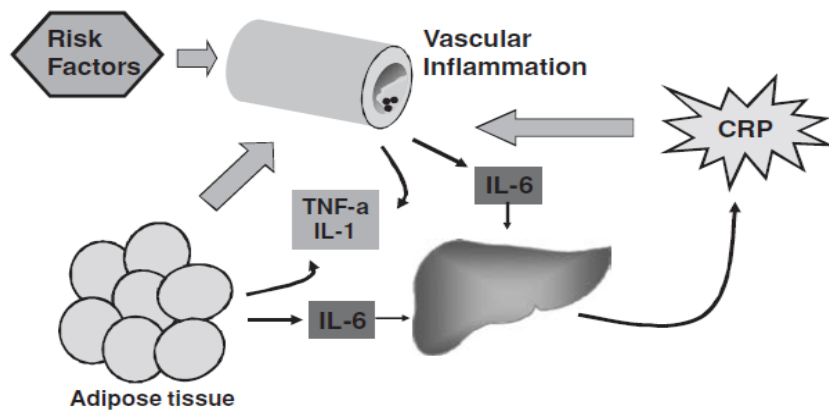


Fig. 9.3 Potential mechanisms for the association between C-reactive protein and cardiovascular events. 1) Atherosclerosis risk factors promote atherogenesis and vascular inflammation with the release of cytokines such as interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), and interleukin 1 (IL-1) from activated leukocytes. IL-6 stimulates C-reactive protein (CRP) release from the liver. 2) Adipose tissue directly promotes atherosclerosis and also is a major source of IL-6, which increases CRP levels. These are parallel events without a direct relationship between CRP and vascular disease. 3) CRP derived from various sources directly promotes vascular disease. (Adapted from [55] with permission).

- إن نقطة الاهتمام المطروحة للبحث حالياً فيما إذا كان ارتفاع البروتين الارتكاسي الالتهابي عالي الحساسية hs-CRP هو ببساطة واسم جهازي للالتهاب الأوعية فحسب أو أنه يلعب دوراً أساسياً في الآلية المرضية .
- الدراسات أظهرت عدة مؤشرات تشير لكون الفرضية الثانية هي الأرجح وهذا للأسباب التالية :
أولاً: البروتين الارتكاسي الالتهابي CRP يُنقص من إفراز النتريك أوكسيد nitric oxide synthase من الخلايا البطانية ، و يعزز الموت الخلوي المبرمج ، يعزز التعبير الخلوي لجزيئات الالتصاق ICAM and VCAM ، كما أنه يزيد مستوى الإندوثلين endothelin-1(ET-1) (٦٠-٦١)

كما بينت إحدى الدراسات أن حقن جرعة وحيدة من البروتين الارتكاسي الالتهابي CRP للأشخاص الأصحاء أدى لتفعيل سبيل التخثر عبر زيادة مستوى البروثرومبين ومثبط مفعل البلاز مينو جين (PAI-1 plasminogen activator inhibitor).

ثانياً: البروتين الارتكاسي الالتهابي CRP يثير تحرر السيتوكينات الالتهابية من خلايا وحيدات النوى والتي تعمل كطاهية على جزيئات الليبوبروتينات منخفضة الكثافة مما يساعد في قبط جزيئات LDL من قبل البالعات (٦٠-٦١).

ثالثاً: البروتين الارتكاسي الالتهابي CRP يتوضع في اللويحات العصيدية التصليبية حيث يتوسط تراكم وحيدات الخلايا recruitment.

أخيراً: السيتوكينات الالتهابية تعمل على إنتاج البروتين الارتكاسي الالتهابي CRP من قبل الخلايا العضلية الملساء و البالعات .

➤ في الدراسات التي أجريت على الفئران المعدلة وراثياً لإحداث فرط تعبير للبروتين الارتكاسي الالتهابي CRP على خلفية عوز APO E ف لوحظ أن أفات التصلب العصيدي في الأبهـر عند هذه الفئران أكبر حجماً مقارنة مع الفئران السوية.

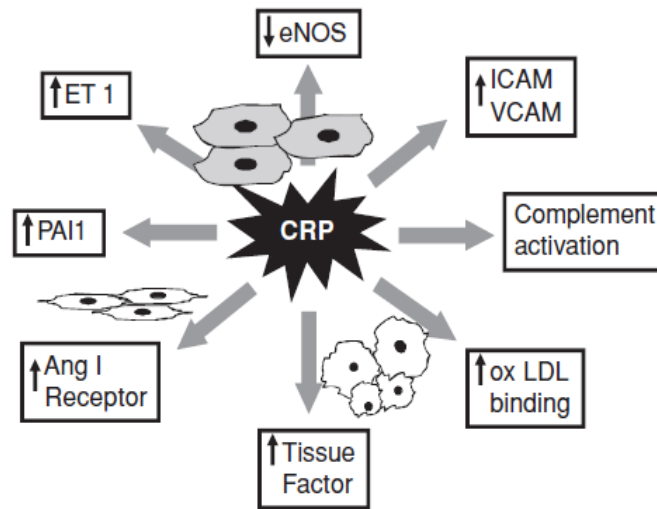


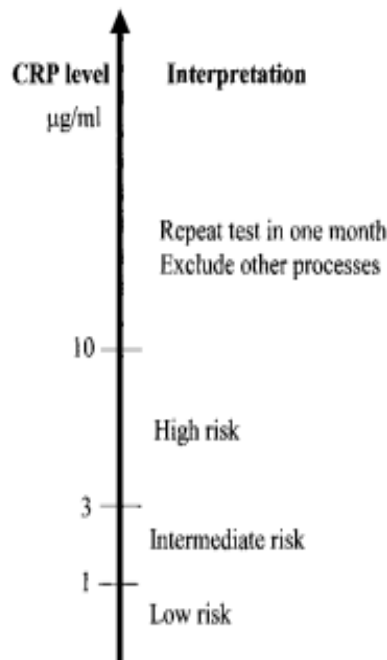
Fig. 9.4 Proatherosclerotic effects of C-reactive protein. C-reactive protein (CRP) adversely affects endothelial cell function by decreasing endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression, upregulating cellular adhesion molecules such as ICAM and VCAM, and increasing the release of endothelin-1(ET-1) and plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1). CRP also increases the number of angiotensin type 1 (Ang 1) receptors on vascular smooth muscle cells and affects macrophage function by inducing the secretion of tissue factor and enhancing oxidized LDL binding.

استخدام البروتين الارتكاسي الالتهابي عالي الحساسية بهدف المسح العام عند السكان

- نظراً للدلائل المعيبة التي نتجت عن خوارزمية Framingham health score في التوقع لحدوث الأمراض القلبية الوعائية فإن البحث عن إستراتيجيات جديدة لتقييم الخطورة القلبية للوقاية الأولية يجب أن تُوجد.
- وقد برز البروتين الإلتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP كمرشح رئيسي لتعزيز إمكانية تقييم الخطورة القلبية الوعائية نظراً لخواصه البيولوجية ولنتائج بيانات الدراسات السريرية الغزيرة التي دعمت تلك الفرضية وجعلت منه مفضلاً على الواسمات الأخرى .

وبصورة عامة فقد حددت الخطورة القلبية الوعائية على أساس القيم المصلية للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP على الشكل التالي:

- > ١ ملغ /ل ويدل خطورة منخفضة .
- ١-٣ ملغ /ل ويدل خطورة متوسطة .
- > ٣ ملغ /ل ويدل خطورة عالية.



CRP level and cardiovascular risk. CRP levels are listed on the left and interpretations are on the right.

- ففي عام ٢٠٠٣ أصدرت الجمعية الأمريكية لأمراض القلب و مركز مكافحة الأمراض AHA/CDC توصيات سريرية تدعم استخدام المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP كعامل مساعد في تقييم الخطورة القلبية الوعائية في حالات معينة (٧٥).
- و من هذه الفئات استخدام المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP عند الأشخاص ذوي الخطورة ١٠-٢٠% خلال ٢٠ سنة المقدرة حسب معيار Framingham health score.
- اعتماداً على مبادئ Bayesian وتوصيات AHA/CDC فإن استخدام المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP بالمشاركة مع معايير Framingham health score سيكون اختياراً ملائماً عند مرضى ذوي الخطورة المتوسطة (٧٦) حيث إن المستوى المرتفع من البروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP سينقل المريض من مجموعة الخطورة المتوسطة إلى مجموعة الخطورة العالية (< ٢٠% خلال ١٠ سنوات) وهذا يستوجب تشديد المعالجة الوقائية بما فيها الأدوية الخافضة للشحوم عند كلا الجنسين و استخدام الأسبرين عند النساء (الأسبرين مستطب مسبقاً عند الرجال ذوي الخطورة المنخفضة) (٥٣).
- وعلى النقيض من ذلك فإن استخدام المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP غير مجدي كوسيلة إضافية عند الأشخاص ذوي الخطورة المنخفضة المقيم وفق Framingham health score (٩-١٠).

- كذلك فإن استخدام المستوى المصلي البروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP عند المرضى عالي الخطورة سوف يضيف القليل للقرار السريري المتخذ في استراتيجية العلاج الوقائي كون العلاج يستخدم بصورة أعظمية عند مرضى هذه المجموعة وكون مستوى البروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP المنخفض لا ينقص بصورة هامة الخطورة المقدرة (٧٧) .

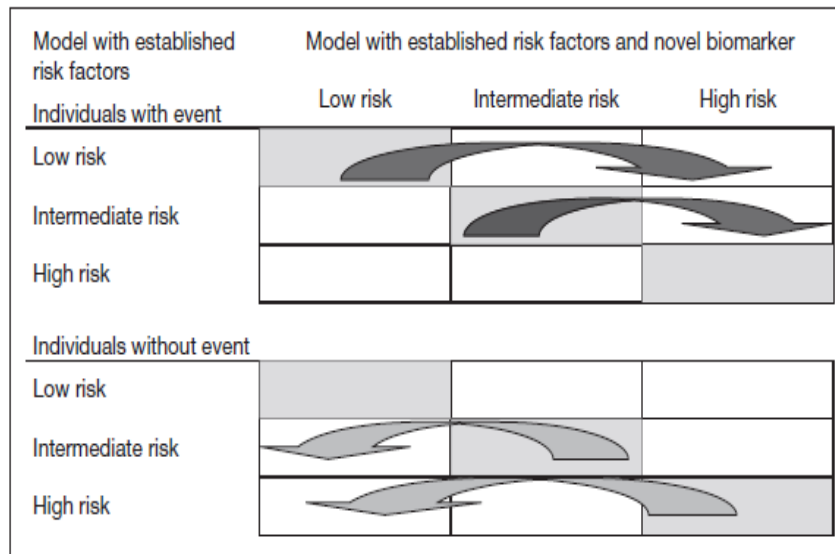


Figure 15.3 Illustration of meaningful re-classification. If 'risk individuals' are classified upwards (arrows pointing right; top) and 'non-risk individuals' downwards (arrows pointing left; bottom) the biomarker adds additional value for risk classification in the context of existing risk factors.

- ومن الاستراتيجيات الأخرى المتبعة المشاركة بين معايير Framingham health score المعدلة و مستوى البروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP (٧٨-٧٩).
- Ridker وتلاميذه قاموا بدراسات بيانات تحليلية مستقاة من أكثر ٤٠ ألف مشارك في دراسة Womens health study عند النساء ذوات الأعمار الأكبر من ٤٥ عام لتحديد الفائدة من المشاركة بين معايير Framingham health score المعدلة و مستوى البروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP وقد وجدوا أن هذه المشاركة تعزز من دقة عوامل الخطورة بالإضافة لقدرته على إعادة تصنيف الأفراد لمجموعات الخطورة الأعلى أو الأدنى ضمن مجموعات معايير Framingham health score التقليدية .
- وقد وجد أن إعادة التصنيف هذا قد حدث بمعدل ٢٠% تقريباً من أولئك الذين اعتبروا من ذوي الخطورة المتوسطة حسب معايير Framingham health score المعدلة.
- Ridker وتلاميذه أوجدوا خوارزمية جديدة لتوقع الخطورة القلبية الوعائية عند النساء بصورة مميزة تشمل ٣٥ عامل خطورة مفترضاً بما فيها معايير الخطورة التقليدية و البروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP بالإضافة لعوامل خطورة جديدة أخرى (٨٠).
- نموذج آخر أكثر دقة لتوقع الخطورة القلبية الوعائية شملت ٨ متغيرات و يتألف من : العمر ، الخضاب الغليكوزيدي A1C،التدخين الحالي ،الضغط الشرياني الانقباضي ،المستوى المصلي لليوبروتين العالي الكثافة HDL ،مستوى الكوليسترول الكلي، البروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP ، احتشاء العضلة القلبية عند إحدى الوالين بعمر > ٦٠ سنة .
- وقد لوحظ أن كل من النموذجان السابقان قد حسنا القدرة على توقع الخطورة القلبية الوعائية مقارنة مع معايير Framingham health score التقليدية ،كما أعادة تصنيف ٤٠-٥٠% من النساء المصنفات الى مجموعات الخطورة ١٠%-٥٠ و ٢٠%-١٠ الى مجموعات أعلى وأقل خطورة .

Table 9.3 Potential strategies for incorporating C-reactive protein into cardiovascular risk assessment.

Strategy	Reference	Result
Measure in subjects at intermediate risk (10–20% 10-year CHD risk) by FRS	AHA/CDC [75]	CRP demonstrated to stratify risk in this group [30,53,54]
Create a CRP-modified FRS	Cook et al. [78]	Reclassification of ~20% of intermediate risk (5–20% 10-year CHD risk) women [78]
Create a novel risk score incorporating CRP	Ridker et al. [80]	Reclassification of ~40–50% of intermediate risk (5–20% 10-year CHD risk) women [80]

البروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP كمنبئ للخطورة في أمراض القلب الإقفارية:

➤ في المرضى المصابين بالأمراض القلبية الوعائية فإن القيمة التنبؤية للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP المعبرة عن شدة المرض والإنذار قد قيمت من خلال عدد كبير من الدراسات .

أولاً: دور المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP في خناق الصدر المستقر :

- يترافق المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP مع الخطورة المستقبلية للحوادث القلبية الوعائية عند مرضى خناق الصدر المستقر بعلاقة ارتباط قوية ويتوافق ذلك مع امتداد الداء الاكليلي المبين بالتصوير الوعائي و مع امتداد تكلس الشرايين الاكليلية المبين على electron beam CT .
- في دراسة كبيرة (PEACE trial) التي شملت ٣٧٧١ مريضاً مصاباً بالخناق الصدر المستقر والتي استخدمت توصيات الجمعية الأمريكية لأمراض القلب ومركز مكافحة الأمراض CDC/AHA لتصنيف المرضى كمنخفضي ومتوسطي و مرتفعي الخطورة (>١، ١، 3، and >3 mg/L) على التوالي وقد تم قياس المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP قاعدياً ثم تم متابعة المرضى لمدة تقارب ٤.٨ سنة من أجل مراقبة حدوث الاختلاطات القلبية الوعائية (الوفاة القلبية ،الاحتشاء ،النشبة الدماغية) فكانت النتائج على الشكل التالي:
- عند كل المجموعات (النساء أو الرجال – المعالجين بالاستاتينات أو الغير معالجين – الخاضعين لإجراءات إعادة التروية أو الذين لم يخضعوا) فكانت المستويات القاعدية الأعلى من المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP تترافق مع معدلات أعلى من الحوادث الاكليلية مقارنة مع المرضى الذين كان لديهم تلك القيم منخفضة
- hs-CRP <1 (hs-CRP 1 to 3 mg/L: adjusted hazard ratio [HR] 1.39, 95% CI 1.06-1.81)
- hs-CRP >3 mg/L: adjusted HR 1.52; 95% CI 1.15-2.02).

- كذلك فقد وجد أن ارتفاع المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP مؤشر لتطور اعتلال العضلة القلبية أو حدوث الداء السكري .
- بالإضافة لذلك فإن المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP ربما يساعد في توقع تطور الداء الاكليلي ، مثل هذا الترافق استنتج من دراسة شملت ١٢٤ مريض مصاب بخناق صدر مزمن مستقر المنتظرين لإجراء إعادة التوعية الانتقائي PCI ف لوحظ أن تطور التضيق في الشرايين الاكليلية تطور بصورة سريعة عند ٢٨% من مجموعة المرضى الذين كان لديهم المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP الأعلى مقارنة مع المجموعات الأخرى (عُرف تطور التضيق في الشرايين الاكليلية كترجع قطر الشريان الاكليلي أكثر من ١٠%)

في تضيق شدته أكثر من ٥٠% موجود سابقاً أو تطور تضيق جديد أكثر من ٣٠% أو تطور أي تضيق شرياني إلى انسداد كامل (وبالتالي كان المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP عامل تنبؤي مستقل للتطور السريع الداء الاكليلي .

➤ كما كان هناك أيضاً ارتباط وثيق بين المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP وبين الداء الاكليلي الاقvari المحرض باختبار الجهد .

➤ ففي دراسة شملت ٢٢٩ مريضاً مصابين بالداء الاكليلي ، ١١٨ مريضاً لديهم الاقvar محرض بالجهد فكان المرضى الذين يملكون المستوى الأعلى من المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP (الأعلى من ٣.٨ ملغ/ل) كانوا أكثر احتمالاً وبصورة هامة لأن يطوروا الاقvar المحرض بالجهد مقارنة مع المرضى ذوي المستوى المصلية المنخفضة للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP (الأقل من ٠.٧ ملغ/ل) (٧٥% مقابل ٣٨%).

ثانياً: دور المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP في

انفجار العوائد و حدوث المتلازمة الاكليلية الحادة:

➤ إن الآلية الإمراضية البدئية الحاصلة في المتلازمة الاكليلية الحادة ACS تبدأ بتمزق العصيدة متبوعة بالخثار الشرياني الحاد

➤ ومن الجدير ذكره أن الآلية المرضية التي تؤدي لتمزق العصيدة والعوامل المؤهبة لها غير مفهومة بشكل كامل .

➤ لكن التوافق ما بين حدوث المتلازمة الاكليلية الحادة ACS وارتفاع التراكيز المصلية لبروتينات الطور الحاد مثل البروتين الالتهابي الارتكاسي CRP والأميلويد المصلي SAA والانتروكين (IL-6) يقترح أن يلعب الالتهاب المزمن لجدران الشرايين الاكليلية دوراً أساسياً في حدوثها.

والدلائل التالية المستنتجة من دراسات عديدة تدعم تلك الفرضية :

١. المرضى المصابين باحتشاء العضلة القلبية بدون ارتفاع قطعة ST لديهم مستويات مصلية أعلى من البروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP مقارنة مع مرضى خناق الصدر المستقر.

٢. المرضى الذين لديهم خناق صدر غير مستقر قبل حدوث الاحتشاء preinfarction unstable angina كان لديهم مستويات مصلية أعلى بكثير من البروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP و الأميلويد المصلي SAA والانتروكين ٦ (IL-6) مقارنة مع مرضى الاحتشاء بدون أعراض خناقية سابقة unheralded MI .

٣. مرضى خناق الصدر الغير مستقر كان لديهم تراجع هام لمحتوى الدوران الاكليلي الأيسر (الوريد القلبي الكبير) للميلوبيروكسيداز في المعتدلات neutrophil myeloperoxidase (مؤشر التهابي) حتى عندما تكون الأفة العصيدية المتمزقة culprit lesion في الشريان الاكليلي الأيمن مما يقترح انتشار الالتهاب بصورة معممة في الشرايين الاكليلية أكثر من كونه محصوراً في الشريان المصاب .

➤ ولقد تبين أيضاً أن ارتفاع المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP يتوافق مع عدم

الاستقرار في العوائد الشريانية ومع ازدياد نشاط الداء الاكليلي ،حيث وجد أن المرضى المصابين باحتشاء العضلة

القلبية بدون ارتفاع قطعة ST لديهم مستويات مصلية من البروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-

CRP تتوافق مع عدد التضيقات الاكليلية الشديدة المعقدة complex angiographic stenosis وليس مع الأفات

الاكليلية البسيطة الناعمة smooth lesions .

ثالثاً : البروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP و الانذار على المدى القريب

عند مرضى المتلازمة الاكليلية الحادة

➤ دراسات عديدة قد بينت ارتفاع المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP عند مرضى أمراض القلب الاقvari وكانت هذه المستويات مرتفعة بصورة ملحوظة عند مرضى خناق الصدر الغير مستقر .

➤ ففي دراسة Hallmark بين Liuzzo و زملاؤه أن المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية

hs-CRP الأعلى من مستوى ٣ ملغ /ل عند مرضى خناق الصدر الغير مستقر أثناء القبول قد ترافق مع ازدياد

خطورة تكرار الاقvar القلبي (٤٧) .

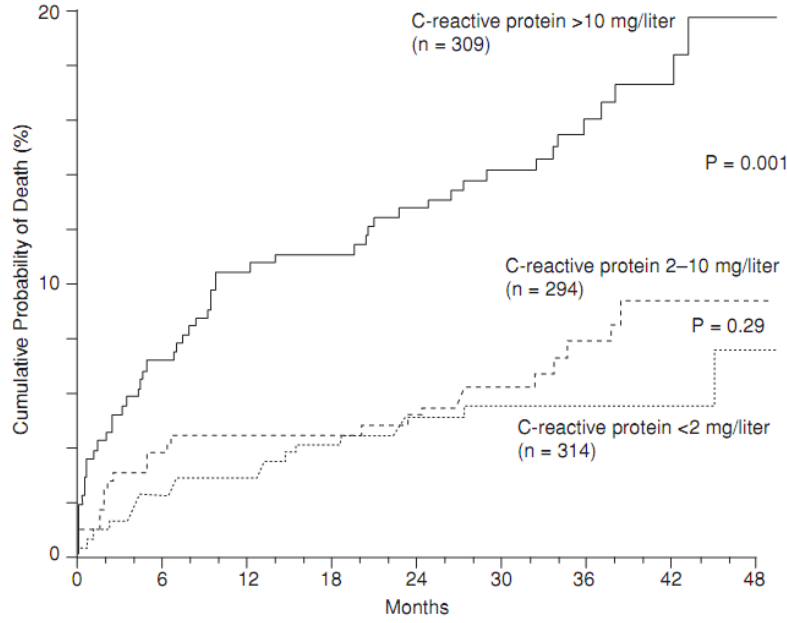
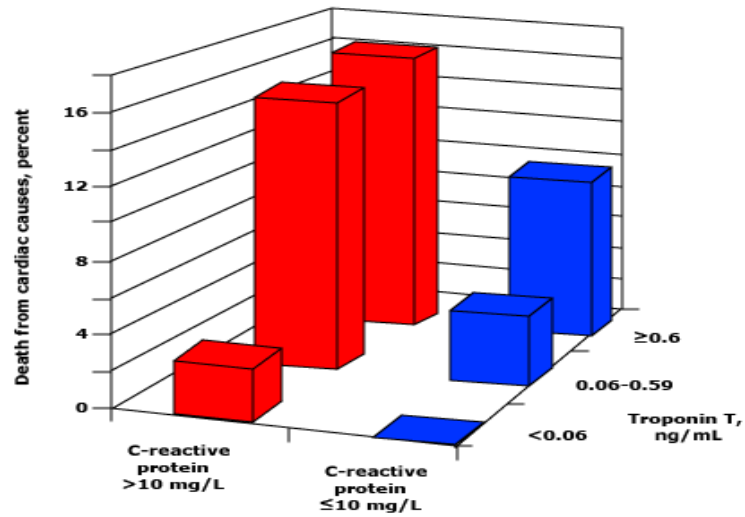
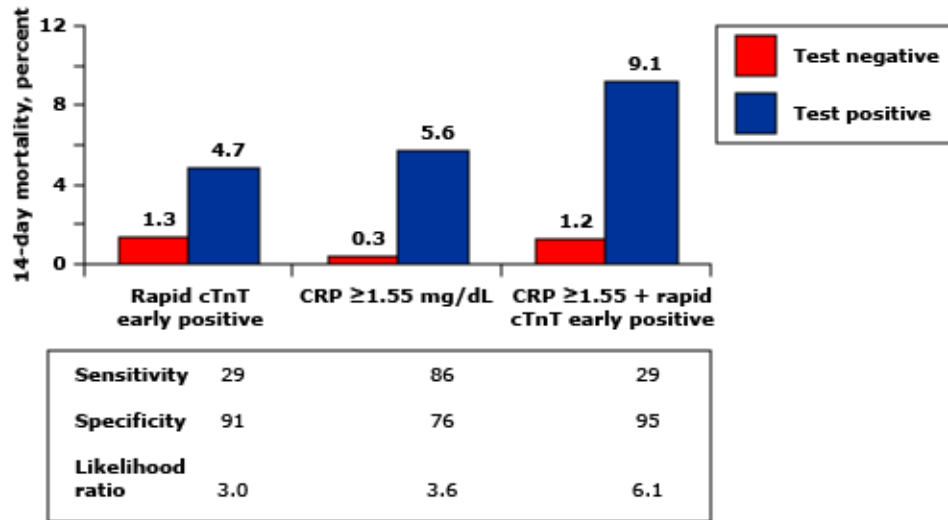
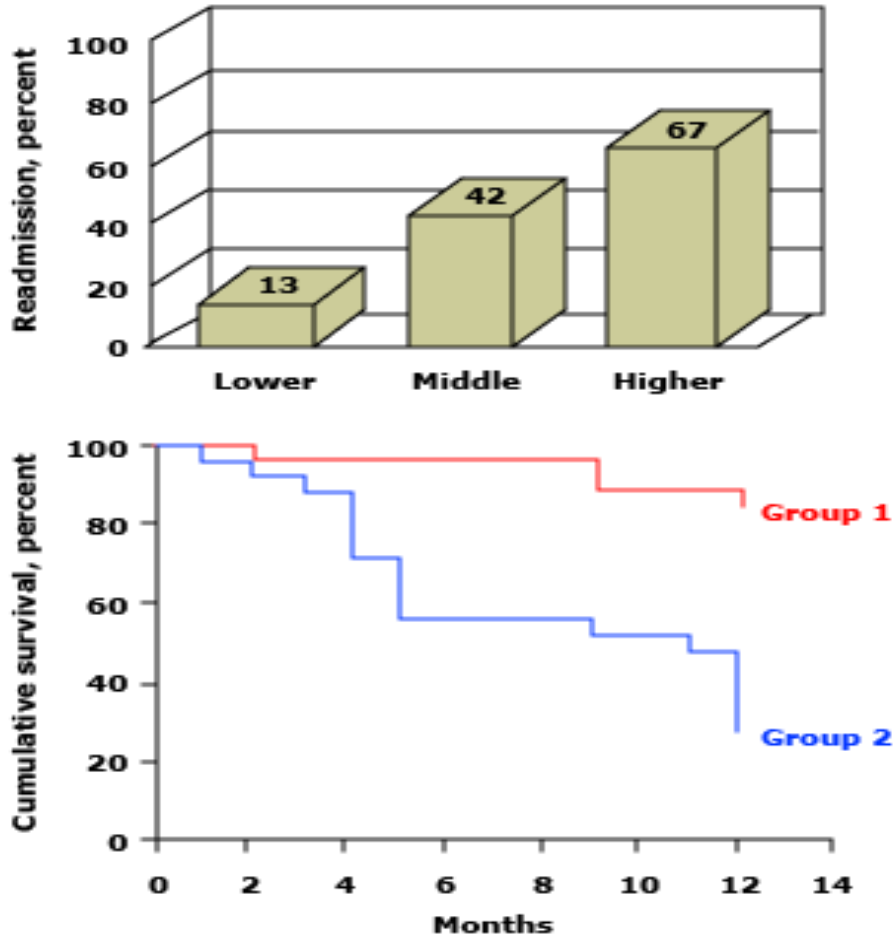


Fig. 4.7 Cumulative incidence of death in patients with ACS stratified according to hs-CRP levels at baseline (reproduced from [54]).

- دراسة أخرى مشابهة أجريت على < ١٠٠٠ مصاب باحتشاء العضلة القلبية بدون ارتفاع قطعة ST والذين خضعوا لإجراءات إعادة التروية الباكر قد بينت أن ارتفاع المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP فوق مستوى ١٠ ملغ/ل مؤشر للوفيات على المدى القريب (٤٨).
- في دراسة GUSTO IV-ACS والتي شملت ٧٠٠٠ مريضاً مصاباً بالمتلازمة الاكليلية الحادة تبين أن ارتفاع المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP أعلى من ٩.٦٢ ملغ/ل ترافق مع زيادة هامة في حدوث الوفاة و تكرار الحوادث الاقفارية في ٤٨ ساعة الأولى و اليوم السابع وفي اليوم الثلاثين (٥٠).
- كما وجدت أن كل من البروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP و التروبونين T مؤشران انذاريان مستقلان ومتممان لبعضهما البعض.
- كما أكدت هذه الدراسة أن القياس الباكر جداً للمستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP بعد حدوث التلازمة الاكليلية الحادة قدم مؤشراً انذارياً قوياً لحدوث الوفيات أكثر من تكرار حدوث الحوادث الاقفارية الغير مميتة .
- وبصورة مشابهة فإن القيمة التنبؤية للمستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP وعلاقته مع التروبونين T قد درست في دراسة TIMI 11A وفي دراسة FRISC فكان معدل الوفيات في اليوم الرابع عشر عند المرضى المصابين باحتشاء العضلة القلبية بدون ارتفاع قطعة ST عالياً (٥.٦%) عندما كان المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP فوق مستوى ١٥.٥ ملغ/ل (٤٩).



- وقد تبين أن المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP ربما يبقى مرتفعاً لفترة طويلة بعد زوال الأعراض .
- كذلك فإن المرضى الذين يبقى لديهم المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP مرتفعاً عند التخريج كان لديهم خطورة أعلى لتكرار الأعراض أو لحدوث احتشاء حديث (٦٩% مقابل ١٥%) عند من لديهم المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP سوياً عند التخريج.



رابعاً: البروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP و الانذار على المدى البعيد عند مرضى المتلازمة الاكليلية الحادة

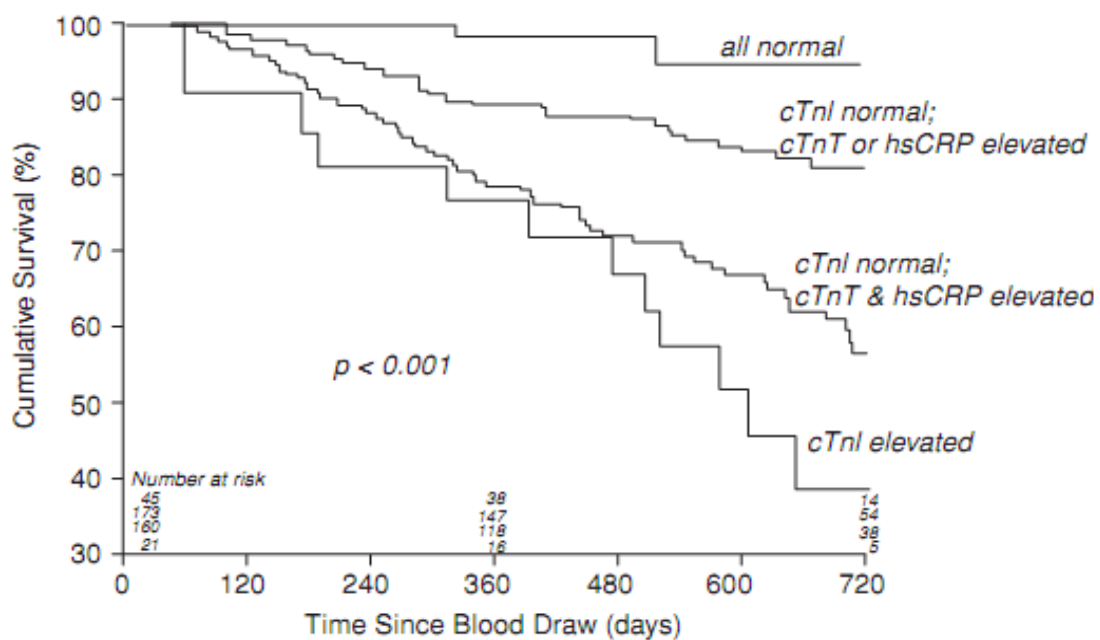
- إن العديد من الدراسات أكدت العلاقة الوثيقة بين ارتفاع المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP و معدل حدوث الاختلاطات على المدى البعيد عند مرضى المتلازمة الاكليلية الحادة.
- ففي احدي التقارير وُجد أن ارتفاع المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP خلال ١٢-٢٤ ساعة من بدء الأعراض عند ٤٤٨ مريض مصاب باحتشاء العضلة القلبية الحاد قد ترافق مع ازدياد هام في معدل الوفيات وازدياد مساحة الاحتشاء وازدياد معدل حدوث اعتلال العضلة القلبية .
- وقد وجد Biasucci وزملاءه أن مرضى خناق الصدر الغير مستقر والذين كان لديهم مستوى البروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP > ٣ملغ /ل عند التخرج من المشفى كان لديهم احتمال أكبر أن يستمر لديهم هذا الارتفاع لمدة تستمر أكثر من ٣ أشهر، مما يقترح استمرار الفعالية الالتهابية وبالتالي نوب اقفارية جديدة بمعدلات أعلى بصورة هامة خلال السنة التالية (٥٣).
- وتأكيداً لهذه الدراسة فقد ظهرت بيانات عديدة تؤكد تلك المعلومات .
- ورغم ذلك ما يزال الجدل قائماً فيما اذا كان المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP هو مؤشر توقعي بدئي للوفيات أو أنه أيضاً يشير لزيادة خطورة الحوادث القلبية الوعائية الاقفارية (٤٨,٥٠,٥٢,٥٤) .
- والسؤال المطروح حالياً هل سوء البقيا عند مرضى المتلازمة الاكليلة الحادة ACS المترافق مع مستويات مصلية عالية للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP هو نتيجة لاستمرار الحالة الالتهابية في الشرايين الاكليلية أو أنه متعلق بتخرب العضلة القلبية خلل نوب الاقفار ؟.

Table 4.3 Selected studies examining the association between hs-CRP levels and moderate to long-term outcome in patients with acute coronary syndromes.

Author (Trial)	n	Mean Follow-up	CRP cut-off (mg/L)	End-point	OR or HR (95% CI)
Mueller [48]	1042	6 months	>10	Death	4.1 (2.3–7.2)
Lindahl [54]	917	37 months	>10	Death	2.5 (1.6–3.9)
Heeschen [51]	447	6 months	>10	Death+MI	2.0 (1.2–3.6)
James [50]	7108	12 months	>10	Death	1.5 (1.1–1.9)
Biasucci [53]	53	12 months	>3	Death+MI+RI	4.7 (1.8–12.0)
Ferreiros [52]	194	3 months	>1.5	Death+MI+RI	1.9 (1.2–8.3)

OR, odds ratio; HR, hazard ratio; MI, myocardial infarction; RI, recurrent ischemia

- البعض اقترح تأجيل قياس المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP بعد ٤-٦ أسابيع بعد حدوث الاحتشاء لتقييم الخطورة القلبية الوعائية على المدى البعيد للسماح بزوال تأثير الطور الحاد .
- إن فائدة هذا التأخير قد قيم في دراسة THROMBO trial حيث تم قياس المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP و المستوى المصلي للأميلويد A عند ١٠٤٥ مريض بعد مرور شهرين من الاحتشاء فكانت المستويات الأعلى من هذان الواسمان تترافق مع ازدياد معدل حدوث الحوادث الاكليلية .
- نتائج متوافقة قد بينت أن مستويات التروبونين والبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP هي مؤشرات مستقلة لسوء البقيا، ففي دراسة GUSTO-IV، ودراسة FRISC II، ودراسة TIMI 11B كانت مستويات التروبونين والبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP مؤشرات خطورة مستقلة للوفيات القلبية (٤٩,٥٠,٥٤).



- وبالفعل فقد تبين أن ازدياد الخطورة كان واضحاً عند مجموعة المرضى (التروبونين السوي مع ارتفاع البروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP) مما يقترح أن نظرية أذية العضلة القلبية لا تقدم تفسيراً واضحاً بصورة كاملة لسوء البقاء المترافق مع ارتفاع البروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP (٤٩,٥٤) .

التوقيت المناسب لقياس المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية-hs

: CRP

- إن التوقيت الأمثل لقياس المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP لتقييم الخطورة في المتلازمة الاكليلية الحادة يبقى غير محدداً .
- فمن الواضح أن قياس البروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP يقدم معلومات انذارية بغض النظر فيما إذا تم قياسه أثناء القبول أو أثناء التخرج أو في فترة النقاهة ما بعد التخرج .
- على أية حال فإن الاستجابة الالتهابية التالية لتضرر العضلة القلبية ربما تؤثر على المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP في فترة ما بعد الاحتشاء عندما تقاس بصورة متأخرة مابعد القبول .
- و من المحتمل أن التراكيز المصلية للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP المقاسة عند القبول أو خلال فترة النقاهة تختلف من حيث تفسير الآلية الإراضية وبالتالي الخطورة التالية لذلك.

ماهي التراكيز المصلية للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP التي تحدد عتبة الخطورة عند مرضى المتلازمة الاكليلية الحادة:

- بالرغم من أن معظم الدراسات تتفق إلى أن العتبة الأمثل للمستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية عند مرضى المتلازمة الاكليلية الحادة يجب أن تكون أعلى من القيم المتفق عليها في الوقاية الأولية .
- فالبيانات المستنتجة من إحدى الدراسات المستقبلية اقترحت أن العتبة المثالية للمستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية عند مرضى المتلازمة الاكليلية الحادة هي ١٥ ملغ/ل (٥٢) .
- وفي دراسات أخرى اقترحت عتبة أخفض (١٠ ملغ/ل)، حالياً لا اجماع عام على قيمة محددة .
- عند مرضى نقص التروية الاكليلية المستقر أو خلال فترة النقاهة التالية للمتلازمة الاكليلية الحادة أوصت الجمعية الأمريكية لأمراض القلب التصنيف التالي :
- المرضى عالي الخطورة (<٣ ملغ/ل) ومتوسطي الخطورة (١-٣ ملغ/ل) ومنخفضي الخطورة (>١ ملغ/ل) .
- هذه القيم الحدية قد قيمت في دراسة جمعية كبيرة عند مرضى نقص التروية القلبية المستقر (PEACE Study)
- حيث تم متابعة المرضى لفترة تقدر بحوالي ٤,٨ سنة فتبين أن الارتفاع الخفيف <١ ملغ/ل للمستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية ترافق مع ازدياد متوسط في معدل خطورة الاختلاطات القلبية الوعائية (الوفاة القلبية، الاحتشاء، النشبة الدماغية) .
- و بصورة مشابهة فإن ارتفاع المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية قد ترافق مع ازدياد خطورة تطور اعتلال عضلية قلبية حديث أو بداية حديثة للداء السكري (٥٩) .

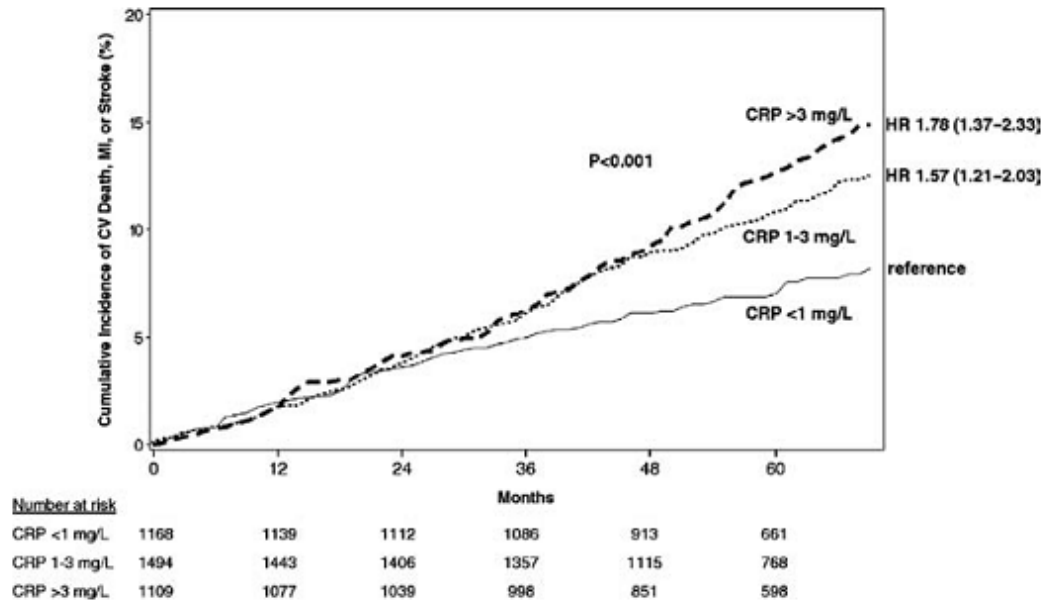


Fig. 4.8 Cumulative incidence of cardiovascular death, MI, or stroke in patients with stable coronary artery disease and preserved ventricular function according to quartiles of CRP concentrations (reproduced from [59]).

أثر المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية على صنع القرار العلاجي:

الاستراتيجيات العلاجية الهادفة لإنقاذ تكرار الحوادث القلبية الوعائية عند المرضى المصابين بأمراض القلب الاقفاية تشمل عدة مجموعات دوائية والتي من أهمها الستاتينات والأدوية المثبطة لالتصاق الصفائح (الاسبرين ، الكلوبيدوغريل) حاصرات مستقبلات بيتا الأدرينالية ، حاصرات الخميرة المحولة للانجوتنسين .

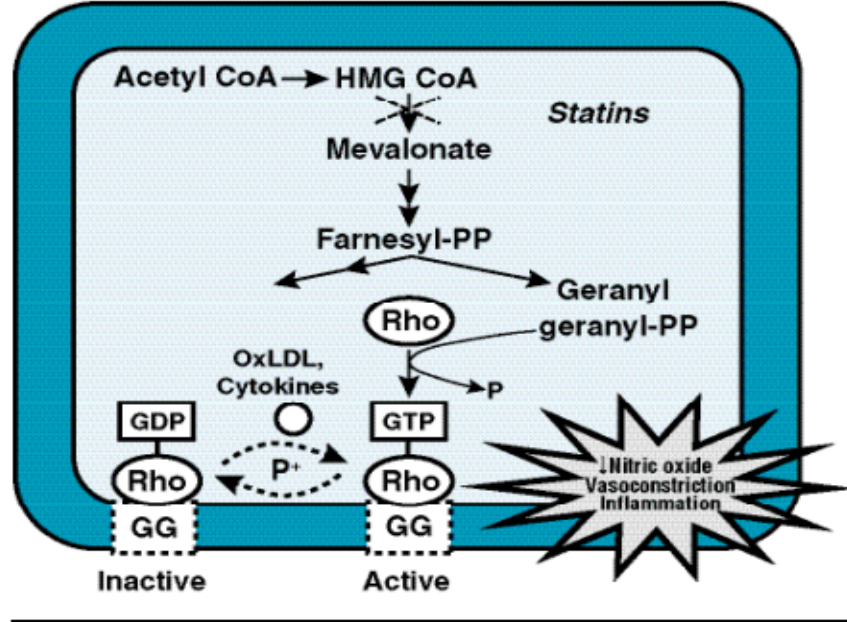
وبالطبع فإن للستاتينات والأسبرين الفعالية الأكبر المضادة للالتهاب.

الستاتينات :

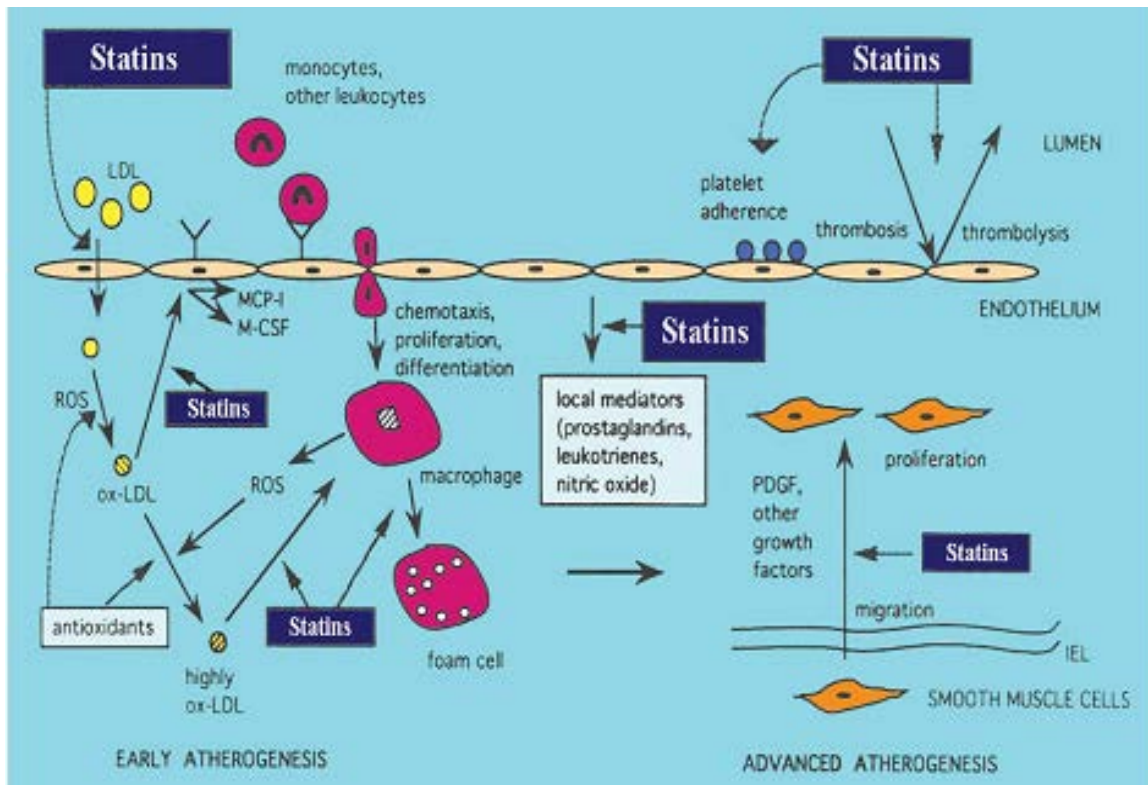
هي مثبطات نوعية تنافسية للإنزيم (HMG-COA) وهو الإنزيم الأساسي الذي يتحكم في معدل تحويل هيدروكسي ميثيل جلوتاريل A إلى ميفالونيت ، وهي مادة وسيطة في تكوين الاستيرويدات بما فيه الكوليسترول.

وتقوم الستاتينات بخفض مستويات الكوليسترول والبروتينات الشحمية في البلازما عن طريق تثبيط الإنزيم (HMG-COA) وتثبيط تصنيع الكوليسترول في الكبد وزيادة عدد مستقبلات البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة LDL على سطح الخلايا الكبدية من أجل زيادة امتصاص وتمثيل البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة.

Figure 2: Isoprenoids, including geranylgeranylpyrophosphate are products of the mevalonate pathway that diverge from the cholesterol pathway. These isoprenoids activate Rho and related proteins, which are lipid-independent pathways that activate many cells and cause inflammation. Isoprenoid production is inhibited by statins.²³



- العديد من الستاتينات تنقص وبصورة هامة المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP عند مرضى فرط شحوم الدم و هي تعطى للوقاية الأولية والثانوية
- وهذا النقص يحصل بصورة مستقلة عن مستوى الشحوم (LDL-C) (٩٣).
- إن فقدان الارتباط بين كلا المتغيرين في أي دراسة يعتبر دليلاً على تأثير الستاتينات المضادة للالتهاب المستقل عن تأثير على خفض الشحوم .
- ومن الأدلة الداعمة للتأثير المضاد للالتهاب للستاتينات ما أشارت اليه الدراسات التي أجريت عند مرضى التهاب المفاصل الرثياني حيث أنقص الأتورفاستاتين من المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP م سرعة التنقل الأمر الذي ترافق مع تحسن متواضع في الحالة السريرية .
- إن تأثير الستاتينات على المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP ربما يكون متوسطاً عبر انقاص تعبير الوحيدات تجاه الانترلوكين ٦ (IL6) و العامل المنخر الورمي ألفا الأمر الذي يؤثر على تحرر بروتينات الطور الحاد أو عبر التنشيط المباشر لإنتاج البروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP عبر تنشيط النسخ المورثي (gene transcription).
- كذلك فإن الستاتينات تنقص من تفعيل CD40 ligand للمفاويات ، وتنقص من التعبير للتوافق النسيجي II الضروري لتفعيل الخلايا المفاوية التائية (هذا الأثر قد يكون له دور هاماً في انقاص الاعتلال الوعائي في القلب المزروع و بالتالي تحسين النتائج عند المرضى الذين يتناولون البرافاستاتين) وكما ينقص من ارتباط جزيئات الالتصاق الخلوي على سطح الخلايا البطانية عبر تنشيط الانتغرين بيتا ٢ الأساسي main beta-2 integrin .
- الستاتينات يمكن أيضاً أن تنقص عدد و القدرة على التعبير الجزيئات على سطح الكريات البيضاء.
- الأتورفاستاتين أنقص كل من :أعداد البالعات في البطانة ، البروتين الجاذب الكيماوي للوحيدات monocyte MCP-1)chemoattractant protein-1(، تفعيل العامل النووي NFkB .

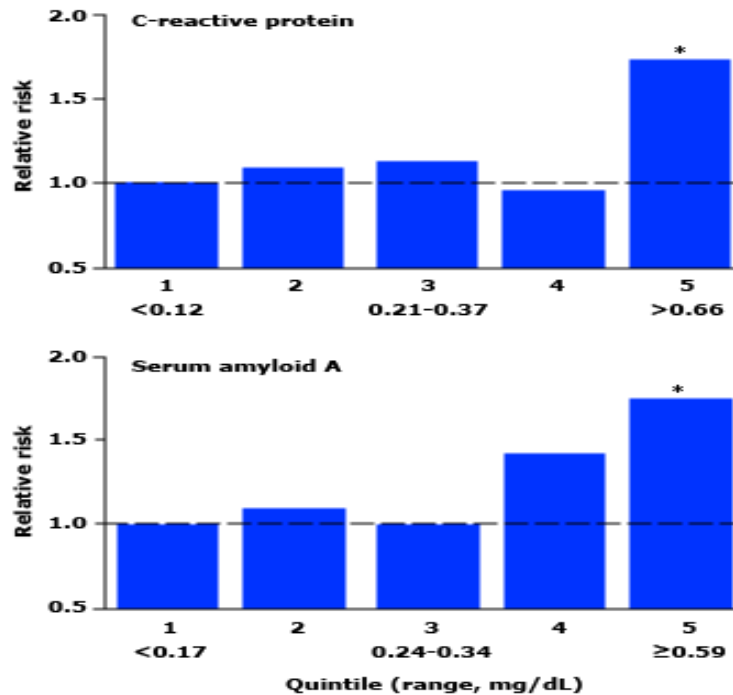


- كذلك فإن الستاتينات تنقص من تجنيد الكريات البيض recruitment المحرصة عبر (العامل المفعل للصفائح platelets activation factor-PAF أو الليكوترين B4 leukotriene).
- الستاتينات قادرة على تثبيط الهجرة عبر الخلايا الباطنية والجذب الكيميائي للمعدلات .
- وقد وجد أن المعالجة بالستاتينات أنقصت المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية خلال حدوث المتلازمة الاكليلية الحادة وعندما تعطى من أجل الوقاية الأولية .
- وقد لوحظ أن النقص في المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية يحدث باكراً خلال ١٤ من بدء العلاج (٩٤).
- وعند مراجعة النتائج المستقاة من أكثر من ٣٠ دراسة مضبوطة controlled فإن الستاتينات أنقصت المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية بمقدار ١٣-٥٠% مقارنة مع الدواء الغفل دون أن يكون هناك أفضلية لنوع الصنف المركب الستاتيني المستخدم على آخر في خمس دراسات قارنت بينهم بصورة مباشرة .
- ففي دراسة A to Z (phase Z) تبين أن المعالجة المكثفة بالستاتينات أحدثت نقصاً أكبر في المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية مقارنة مع المعالجة العادية .

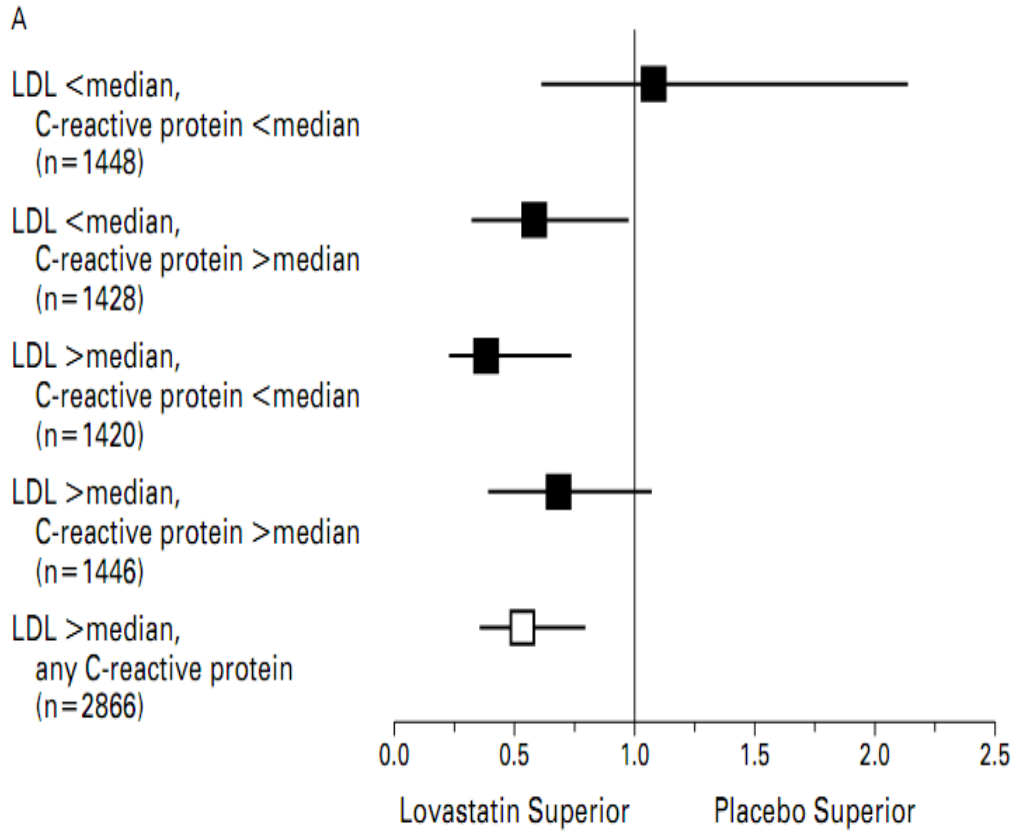
دور الستاتينات في انقاص الخطورة في أمراض القلب الاكليلية من خلال دورها المضاد للالتهاب:

- إن المعالجة بالستاتينات أنقصت المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية وهذا ما انعكس بدوره على انقاص الخطورة القلبية الوعائية .
- وقد دعمت عدة دراسات سريرية هذا التأثير فقد لوحظ عند المرضى الذين أجري لديهم PCI أن الفائدة من المعالجة بالستاتينات كانت بصورة أساسية عند المرضى ذوي المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية الأعلى بنسبة ٢٥-٥٠% من بقية المرضى .
- وقد كانت الدلائل الأولى التي أثبتت الأهمية المضادة للالتهاب للستاتينات قد استنتج من دراسة CARE للوقاية الثانوية .

- فالمرضى ذوي المستويات الأعلى من المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP والأميلويد المصلي amyloid A كان لديهم الخطورة الأكبر لتكرار الحوادث الكليلية (٧٥% أعلى) مقارنة مع المرضى ذوي المستويات الأقل .

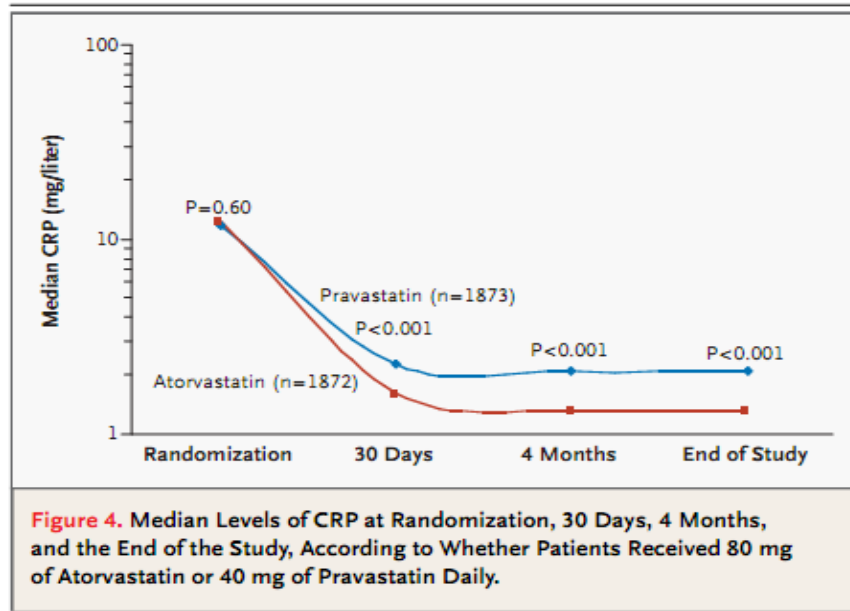
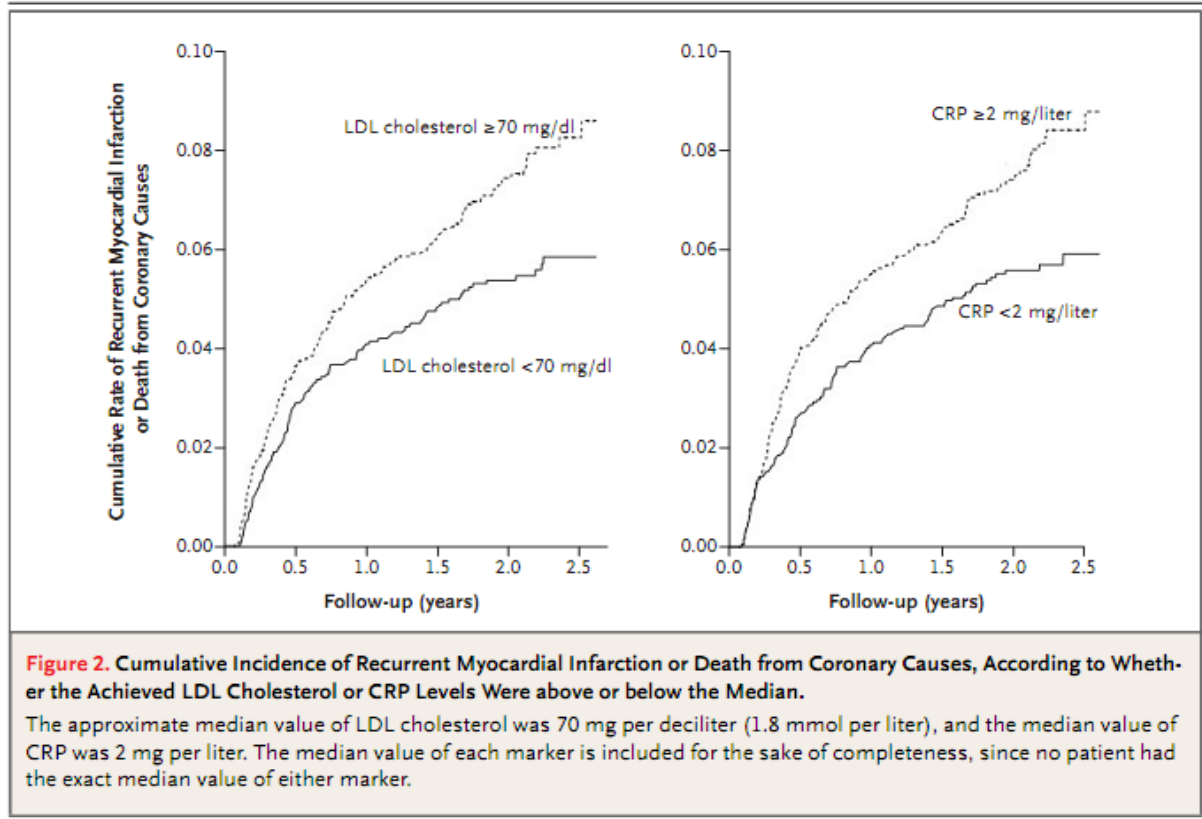


- ففي دراسة AFCAPS/TexCAPS للوقاية الأولية أنقص اللوفاستاتين المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP بما يقارب ١٥% .
- و قد لوحظ أن النقص الهام في معدل الحوادث الكليلية لم يقتصر على المرضى ذوي المستويات العالية من الكوليسترول ولكن أيضاً عند المرضى ذوي المستويات المرتفعة من البروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-crp دون ارتفاع في الشحوم.
- كذلك بينت دراسة AFCAPS/TexCAPS أن الرجال والنساء الأكبر من ٥٨ عاماً مع مستويات مصلية من LDL-C أقل من ١٤٩ ملغ/دل ربما يستفيدوا من العلاج بالستاتينات اذا كان المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP أكثر من ١,٦ ملغ/ل (علماً أن قيمة LDL-C هذه لا ترقى للتوصيات الوقائية الأولية الحالية لخفض الشحوم عند وجود عامل خطورة أو أكثر).
- كذلك فإن تأثير الستاتينات الغير متعلق بانقاص مستويات الشحوم قد درس في دراسة مستقبلية شملت المرضى الذين يحملون أضداداً للفيروس المضخم للخلايا (CMV) حيث أنقص استخدام الستاتينات ايجابية المصل seropositivity و المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP المقاس عند ٢٣١٥ مصاباً بدءاً اكليلي مهم مثبت بالتصوير الوعائي (٤٧) و بعد حوالي السنتين فإن استخدام الستاتينات عند المرضى ايجابي المصل مع مستويات مرتفعة من البروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP قد خفض الوفيات ٦% مقابل ١٧% عند المرضى الذين لم يعالجوا بالستاتينات.
- أما المرضى الذين كان لديهم مستويات منخفضة من المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP وكانوا سلبى المصل لأضداد الفيروس المضخم للخلايا فلم يلاحظ تحسن في نسبة الوفيات مع استخدام الستاتينات (٥% مقابل ٤%).
- وفي دراسة A to Z (phase Z) التي أجريت على ٤٤٩٧ مريض مصاب بالمتلازمة الكليلية الحادة والتي قارنت بين مجموعتين : الأولى أخضعوا للمعالجة المكثفة بالستاتينات (السيمفاستاتين ٤٠ ملغ/اليوم لمدة شهر ثم ٨٠ ملغ /اليوم) و الثانية أعطوا المعالجة المحافظة المتأخرة (الدواء الغفل لمدة أربعة أشهر ثم السيمفاستاتين ٢٠ ملغ/اليوم).



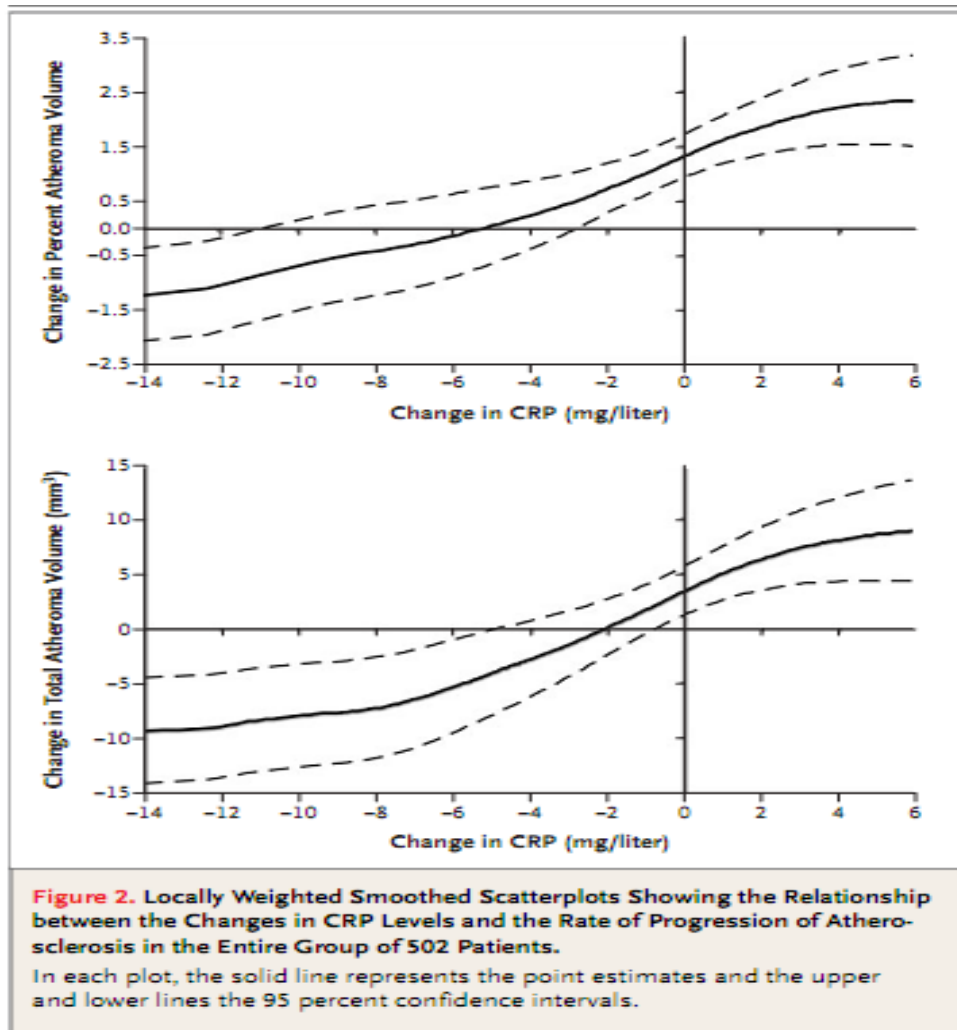
- وقد لوحظ بعد مدة ٤ أسابيع أن مرضى مجموعة المعالجة المكثفة كان لديهم انخفاض واضح في تركيز الليبوبروتين منخفض الكثافة LDL-C لكن دون تراجع في معدل حدوث الحوادث القلبية الوعائية (الوفاة القلبية الوعائية، احتشاء العضلة القلبية، النشبة الدماغية، تكرار حدوث المتلازمة الاكليلية الحادة) ولكن بدلاً من ذلك فقد لوحظ أن هذه الفائدة قد حصلت في المرحلة Z من الدراسة والتي ترافقت مع انخفاض المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية عندما تضاعفت قيمة السيمفاستاتين المقدمة من ٤٠ إلى ٨٠ ملغ/اليوم.
- وفي تقييم لاحق لمرضى دراسة A to Z (phase Z) تبين أن المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية في اليوم ٣٠ وبعد الشهر الرابع من حدوث المتلازمة الاكليلية الحادة هو عامل خطورة مستقل للبقاء على المدى الطويل.
- المرضى ذوي المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية < ٣ ملغ/ل في اليوم ٣٠ من زمن حدوث المتلازمة الاكليلية الحادة كان لديهم بصورة هامة معدلات وفاة قلبية أعلى خلال السنتين القادمتين مقارنة مع المرضى الذين كان لديهم المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية ١-٣ ملغ/ل أو > ١ ملغ/ل (١,٦% مقابل ٣,٧% مقابل ١,٦%) كما كانت النتائج مشابهة خلال ٤ أشهر.
- كما لوحظ أن المرضى الذين تلقوا المعالجة المكثفة من الستاتينات كان لديهم احتمال أكبر بصورة هامة لأن يحققوا المستويات مصلية من البروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP > ١ ملغ/ل خلال ٣٠ يوماً وفي الشهر الرابع.
- في دراسة PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) التي شملت حالي ٤١٦٢ مريضاً مصاباً بالمتلازمة الاكليلية الحادة قسموا لمجموعتين إحداهما تناولوا الأتورفاستاتين ٨٠ ملغ/اليوم والمجموعة الأخرى تناولوا البرافاستاتين ٤٠ ملغ/اليوم فوجد أن هناك تراجعاً هاماً في المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP خلال ٣٠ يوماً لكلا المجموعتين مع وجود علاقة ارتباط محدودة بين المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي

عالي الحساسية hs-CRP المحقق ومستوى الليبوبروتين المنخفض الكثافة LDL-C، لكن وبالرغم من الاستقلالية التامة تقريباً بين كلا العاملين كان هناك علاقة خطية بين المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP المحقق بعد العلاج بالستاتينات وبين ازدياد خطر تكرار احتشاء العضلة القلبية و الوفاة الاكليلية .



➤ و في دراسة REVERSAL وباستخدام الايكو دوبلر داخل الشرايين الاكليلية لتقييم تطور التصلب العصيدي عند ٥.٢ مريضاً لديهم داء عصيدي اكليلي مثبت بالتصوير الوعائي حيث قسم المرضى وبصورة عشوائية إلى مجموعتين إحداهما تناولوا الأتورفاستاتين ٨٠ ملغ/اليوم والأخرى تناولوا البرافاستاتين ٤٠ ملغ/اليوم وقد تبين انخفاض المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP بصورة هامة بعد العلاج بالستاتينات

- لكن وجد أن هذا التراجع في المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP ذو علاقة خطية ضعيفة مع المستوى المصلي لليوبروتين المنخفض الكثافة LDL-C .
- أما نسبة التراجع في تطور تصلب العصيدي المقيم باستخدام الايكو دوبلر داخل الشرايين الاكليلية فكانت ذات علاقة وثيقة مع تراجع المستويات المصلية لكل من اليوبروتين المنخفض الكثافة LDL-C والبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP و الألبوبيوبروتين B-100 والكوليسترول (NON-HDL)، حيث وجد أيضاً وبعد تعديل نسبة التراجع في مستوى الشحوم فإن النقص في المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP لا يزال ذو علاقة هامة مع تطور تصلب العصيدي مع كون التراجع الأهم والملاحظ عند الإنخفاض الأكبر في المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP .



- في دراسة JUPITER التي قيمت عشوائياً الأشخاص الذين بدؤوا أصحاء والذين كان لديهم مستوى المصلي لليوبروتين المنخفض الكثافة LDL-C > 130 ملغ/ل وكان لديهم المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP على الأقل 2 ملغ/ل حيث تم مقارنة النتائج بين إعطاء مركب الـ روزوفاستاتين 20 ملغ /اليوم مقابل الدواء الغفل .
- وقد تم إيقاف الدراسة بعد فترة متابعة 1,9 سنة لأن مركب الـ روزوفاستاتين قد استطاع إنقاص مستوى المصلي لليوبروتين المنخفض الكثافة LDL-C بمقدار 50% و أنقص المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP بمقدار 37% الأمر الذي انعكس بإنخفاض هام في معدل حدوث احتشاء العضلة القلبية (55%) و النشبة الدماغية (48%) و خناق الصدر الغير مستقر أو إجراءات إعادة التوعية (47%) و أنقص كل أسباب الوفيات بمعدل (20%).
- ولم يظهر مركب الـ روزوفاستاتين أي زيادة في إحداث أذية العضلات الهيكلية أو زيادة حدوث الأورام لكنه أظهر ارتفاعاً ضئيلاً في نسبة حدوث الداء السكري .

الآثار الجانبية للمعالجة بالستاتينات :

- الستاتينات عادة جيدة التحمل، ولكن من أهم الآثار الجانبية التي قد تسببها هي الأذية الكبدية و أذية العضلات الهيكلية .
- ومن الواضح أن الستاتينات المحبة للدهن (Lipophilic) (simvastatin, lovastatin atorvastatin, fluvastatin) أكثر إحداثاً للأذية من الستاتينات المحبة للماء (pravastatin and rosuvastatin).

الأذية العضلية :

- على أية حال فإن الممارسة السريرية تقترح أن الآثار الجانبية العضلية شائعة نوعاً ما الأمر الذي يتطلب أحياناً إيقاف الدواء .
- تتراوح الأذية العضلية من حدوث الآلام العضلية myalgias (٢-١١%) إلى التهاب العضلات myositis (0,5%) إلى الانحلال العضلي rhabdomyolysis (>١, ٠%) الذي قد يترافق مع القصور الكلوي الحاد (بسبب البيلة الميوغلوبينية myoglobinuria).
- المريض يمكن أن يعاني من الآلام العضلية دون أن ترتفع الخمائر العضلية في المصل (الكرياتين كيناز creatine kinase CK).
- الأعراض العضلية عادة تبدأ خلال أسابيع لأشهر بعد البدء بالعلاج .
- عند وجود الأعراض السريرية فإن ارتفاع مستوى الكرياتين كيناز (CK) creatine kinase بسبب تناول الستاتينات أكثر من عشرة أضعاف الحد السوي هو استبطاب لايقافه .
- الآلام العضلية، الضعف العضلي، ارتفاع الخمائر العضلية CK يبدأ بالزوال عادة خلال أيام لأسابيع بعد إيقاف الدواء .
- من الواضح أن البرافاستاتين Pravastatin والفلوفاستاتين fluvastatin أقل إحداثاً للأذية العضلية . لذا عند حدوث الأعراض العضلية عند استخدام الستاتينات فإنه يتوجب إيقافه و بعد زوال الأعراض فإن إعادة تجربة استخدام الستاتينات باستخدام البرافاستاتين Pravastatin أو الفلوفاستاتين fluvastatin قد يكون مناسباً مع المراقبة الحذرة لعودة ظهور الأعراض العضلية .
- إن حدوث الاعتلال العضلي بسبب استخدام الستاتين لوحده غير شائع لكنه غالباً ما يحدث عندما يشارك الستاتين مع أحد مثبطات استقلابه أو مع أحد مثبطات جملة السيوكروم P450 مما يسبب زيادة كبيرة في تركيزه ومن أهم هذه الأدوية المركبات المضادة للفطور من مجموعة الأزول أو الفيربات و النياسين اللذان يعززان خطورة الاعتلال العضلي بدون زيادة تركيزه في المصل .
- عوامل متعددة أخرى تزيد خطورة الاعتلال العضلي الهيكلي و منها :الداء الكبدى الانسدادي، القصور الكلوي الحاد أو المزمن، قصور الدرق، العمر المتقدم، الانتانات الشديدة .

الأذية الكبدية :

- لقد بينت الدراسات السريرية أن الستاتينات تحدث ارتفاعاً مستمراً في الخمائر الكبدية (الأمينو ترانسفيراز aminotransferases) بمعدل ٠,٥-٣% ويحدث هذا بصورة بدئية خلال الثلاثة أشهر الأولى من العلاج و هو ارتفاع معتمد على الجرعة (dose) dependent.
- دراسات عديدة عشوائية بينت أنه لا يوجد فرق هام في معدل ارتفاع الخمائر الكبدية عند المرضى المتناولين للستاتينات أو الدواء الغفل (٣٤-٣٦).
- هذه الحقائق وجدت في ثلاث دراسات أجريت على البرافاستاتين شملت ١١٢ ألف حيث وجد أنه لا فرق في معدل ارتفاع الخمائر الكبدية عند المرضى المتناولين للبرافاستاتين أو الدواء الغفل ..
- لكن وعلى أية حال فإن التحاليل البيانية والتي شملت ٣٥ دراسة عشوائية وجدت أن هناك خطورة شديدة لارتفاع الخمائر الكبدية عند المرضى المتناولين للستاتينات بمعدل ٤,٢ حالة عند كل ١٠٠ ألف مريض .
- دراسة حشدية كبيرة وجدت أن خطورة حدوث الأذية الكبدية متشابهة عند استخدام الأنواع المختلفة من الستاتينات مع كون الخطورة أعلى مع استخدام الفلوفاستاتين fluvastatin.
- جمعية الدواء و الأغذية الأمريكية أوصت بإختبار وظائف الكبد قبل وبعد ١٢ اسبوعاً من بدء العلاج بالستاتينات وعند أي زيادة الجرعة ومن ثم بصورة دورية .

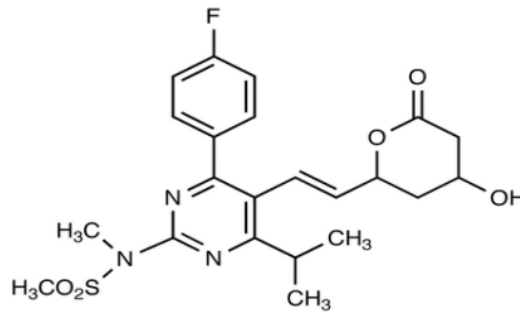
- و من الجدير ذكره أن هذه التوصية ناجمة عن الخبرة السريرية لذا فالبعض لا يؤكد على ضرورة المراقبة الروتينية لخمائر الكبد وإنما تجرى معايرة الخمائر الكبدية فقط عند وجود داء كبدي سابق أو عند تناول دواء آخر يحتمل أن يتداخل مع استقلاب المركب الستاتيني بصورة مرافقة (٣٦-٤٠-٤٢).
- والبعض يوصي بتغيير الصنف الدوائي أو بخفض جرعة الستاتين عند المرضى الذين ارتفع مستوى الخمائر الكبدية (الآلانين أمينو ترانسفراز ALT) أكثر من ثلاثة أضعاف من الحد السوي بعد إجراء المعايرة للتأكد من ذلك لمرتين.

الداء السكري :

- يمكن للستاتينات أن يكون لها أثر على استقلاب السكر الأمر الذي يتطور لحدوث الداء السكري عند المرضى اللاسكريين أو أن يسبب اضطراب في ضبط السكر عند المرضى السكريين .
- الدراسات المستنتجة من الدراسات السريرية قدمت بيانات متضاربة فيما إذا الستاتينات كمجموعة تحسن استقلاب السكر أو أسأت له أو أن بعض الستاتينات أظهرت فائدة والأخرى أظهرت ضرراً (٧١-٧٦).
- التحاليل البيانية أظهرت زيادة صغيرة إجمالية في خطورة تطور الداء السكري عند المرضى المعالجين بالستاتين (نسبة الأرجحية ١,٠٩ ، ٩٥% CI ١.٠٢-١.١٧) وهذه النتائج مشابهة للنتائج المستخلصة من دراسة JUPITER.
- كذلك فقد دلت البيانات أن خطورة تطور الداء السكري مشابهة بصورة كبيرة عند استخدام الستاتينات المحبة للدهن أو المحبة للماء .

الأتورفاستاتين

الأتورفاستاتين: هو مثبط نوعي تنافسي للإنزيم (HMG-CoA) وهو الإنزيم الأساسي الذي يتحكم في معدل تحويل هيدروكسي ميثيل جلوتاريل A إلى ميفالونيت ، وهي مادة وسيطة في تكوين الاستيرويدات بما فيه الكوليسترول.



- ويقوم الأتورفاستاتين بخفض مستويات الكوليسترول والبروتينات الدهنية في البلازما عن طريق تثبيط الإنزيم (HMG-CoA) وتثبيط تصنيع الكوليسترول في الكبد وزيادة عدد مستقبلات البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة على سطح الخلايا الكبدية من أجل زيادة امتصاص وتمثيل البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة.
- الأتورفاستاتين يتم امتصاصه بسرعة بعد تناوله عن طريق الفم ، ويصل إلى أعلى تركيز في الدم خلال ساعة إلى ساعتين ، وتصل نسبة ارتباطه ببروتينات البلازما أكبر من ٩٨%.
- الأتورفاستاتين يخضع الاستقلاب بشكل كبير عن طريق السايكروم الكبدى CYP3A4 (P450) إلى النواتج الفعالة أورثو و بارا الهيدروكسيلية وتقدر بحوالي ٧٠% من فعالية الإنزيم المثبط (HMG-CoA) ريداكثاز الموجود في الدم.

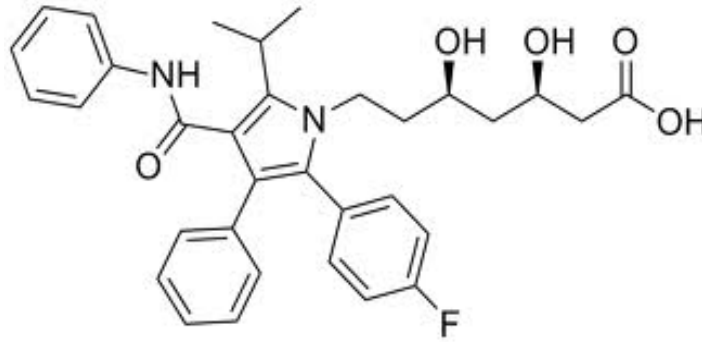
- للأتورفاستاتين متوسط نصف العمر حوالي ١٤ ساعة ومع ذلك ربما يزداد من ٢٠ – ٣٠ ساعة وذلك بسبب النواتج الاستقلاب الفعالة.
- التوافر الحيوي ٢٠%
- الاطراح : يطرح في البراز ٩٠% بدون تغير .
- بداية التأثير خلال اسبوع واحد والتأثير الأعظمي يحدث خلال ٤ أسابيع.
- الجرعة الابتدائية المعتادة هي ١٠ ملغ مرة واحدة في اليوم
- يجب تعديل الجرعة كل ٤-٢ أسابيع ، والجرعة القصوى التي يجوز تناولها هي ٨٠ مجم بمعدل مرة واحدة يومياً، ويمكن تناولها في أي وقت في اليوم (يفضل في المساء)، كما يمكن تناولها قبل الطعام أو بعده.
- موانع الاستعمال : لا يستخدم لـ :
أمراض الكبد.
الإعتلال العضلي.
للمرضى الذين يعانون من الحساسية لهذا المركب
أثناء الحمل أو الرضاعة.
- المحاذير : يعطى بحذر لـ :
مرضى الكبد الفعال (ارتفاع إنزيمات الكبد أكثر من ثلاثة أضعاف الحد الأقصى الطبيعي).
الاعتلال العضلي (ارتفاع إنزيم الكرياتينين فوسفاتاز أكثر من عشرة أضعاف الحد الأقصى الطبيعي).
المرضى الذين يتناولون كميات كبيرة من المشروبات الكحولية.
- التفاعلات الدوائية :
استخدام الأتورفاستاتين المتزامن مع :
*الأمبودارون :ربما تنقص من استقلاب الستاتينات (لذا يتوجب زيادة جرعة الستاتينات عند المشاركة).
* المضادات الحيوية من مجموعة الماكرولايد والمتضمنة الإريثرومايسين والكلاريثرومايسين: ربما يزيد
*تركيز أتورفاستاتين في مصل الدم(يجب أن لا تتجاوز الجرعة ٢٠ ملغ /اليوم)
*حبوب منع الحمل : ربما يزيد تركيز نوريثيندرون و إيثيناييل إسترادايول في مصل الدم.
*كوليستيبول: ربما يقلل تركيز الأتورفاستاتين في مصل الدم.
*ديجوكسين : ربما يزيد تركيز ديغوكسين في الدم بحوالي ٢٠%.
*الدليتيازم و الفيراباميل :الأتورفاستاتين ربما تزيد من التركيز المصلي للدليتيازم والفيراباميل .
*عصير الغريفون :ربما ينقص من استقلاب الأتورفاستاتين .
*سايكلوسبورين ومشتقات فيبريك أسيد: يزيد من مخاطر الاعتلال العضلي(يجب أن لا تتجاوز الجرعة ١٠ ملغ /اليوم).
*مضادات الحموضة : ربما يقلل من تركيز الأتورفاستاتين في مصل الدم.
*وارفارين : ربما ينقص بنسبة بسيطة زمن التخثر.
*النياسين، الجيمفبىروزيل، الكلوفبريت ، السيميتيدىن والسبايرونولاكوتون : تزيد من مخاطر الاعتلال العضلي،
القصور الكلوي الحاد، وتقلل تركيز أو فعالية هرمونات الجسم.
*مضادات الفطريات من مجموعة الأزول(الأتراكونازول –الكيتوكونازول): تزيد من المستوى المصلي
للمستاتينات .

*الدابيغتران :الأتورفاستاتين ربما ينقص من تركيزه المصلي .

- الآثار الجانبية : أكثر التأثيرات الجانبية شيوعاً هي الألم بطني، الإمساك وانتفاخ البطن، وأقلها هي الصداع ، نادراً ما تحدث التأثيرات الجانبية التالية : غثيان، اقياء، إسهال، آلام عضلية، ضعف عضلي، تساقط الأشعار، التهاب البنكرياس، اعتلال عصبي محيطي، حكة، طفح جلدي، اضطرابات كبدية، دوار، أو تعب بالإضافة إلى ذلك قد تحدث تفاعلات حساسية بما فيها أحد الأعراض التالية :تورم أو احمرار الوجه، حمى، شرى، ضيق النفس، اضطرابات دموية، آلام مفصلية، التهاب المفاصل .
- الوظيفة الكلوية : في حال اضطراب الوظيفة الكلوية لا داعي الجرعة .

الروزوفاستاتين

الروزوفاستاتين : هو مثبط نوعي تنافسي للإنزيم (HMG-CoA) وهو الإنزيم الأساسي الذي يتحكم في معدل تحويل هيدروكسي ميثيل جلوتاريل A إلى ميفالونيت ، وهي مادة وسيطة في تكوين الاستيرولات بما فيه الكوليسترول.



- يقوم الروزوفاستاتين بخفض مستويات الكوليسترول والبروتينات الدهنية في البلازما عن طريق تثبيط الإنزيم (HMG-CoA) وتثبيط تصنيع الكوليسترول في الكبد وزيادة عدد مستقبلات البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة على سطح الخلايا الكبدية من أجل زيادة امتصاص وتمثيل البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة.
- الروزوفاستاتين : يتم امتصاصه بسرعة بعد تناوله عن طريق الفم ، ويصل إلى أعلى تركيز في الدم خلال ساعة إلى ساعتين ، وتصل نسبة ارتباطه ببروتينات البلازما أكبر من ٩٨%.
- الروزوفاستاتين: يخضع الاستقلاب الكبدي بنسبة ١٠% عن طريق السايوكروم الكبدي (P450) CYP 2C9-CYP3A4-SLCO1B1 إلى النواتج فعالة ن-دي ميثيل روزوفاستاتين .
- التوافر الحيوي ٢٠%
- الاطراح : يطرح في البراز ٩٠% بدون تغير .
- بداية التأثير خلال اسبوع واحد والتأثير الأعظمي يحدث خلال ٤ أسابيع .
- الروزوفاستاتين: متوسط نصف العمر حوالي ١٩ ساعة .
- الجرعة الابتدائية المعتادة هي ١٠ملغ مرة واحدة في اليوم (٢٠ ملغ /اليوم ربما تستخدم عند مرضى فرط الشحوم الشديدة (LDL> 190 mg/dl).

➤ يجب تعديل الجرعة كل ٢ أسابيع حيث تزداد الجرعة بمقدار ٥-١٠ ملغ/اليوم ، والجرعة القصوى التي يجوز تناولها هي ٤٠ ملغ بمعدل مرة واحدة يومياً، ويمكن تناولها في أي وقت في اليوم ، كما يمكن تناولها مع الطعام أو دونه .

➤ موانع الاستعمال : لا يستخدم لـ :

- أمراض الكبد الفعالة أو الارتفاع الغير مفسر لخمائر الكبد أكثر من ٣ أضعاف .
- الإعتلال العضلي..
- للمرضى الذين يعانون من الحساسية لهذا المركب .
- أثناء الحمل أو الرضاعة.

➤ المحاذير : يعطى بحذر لـ :

- *مرضى الكبد الفعال (ارتفاع إنزيمات الكبد أكثر من ثلاثة أضعاف الحد الأقصى الطبيعي).
- *الاعتلال العضلي (ارتفاع إنزيم الكرياتينين فوسفاتاز أكثر من عشرة أضعاف الحد الأقصى الطبيعي).
- *المرضى الذين يتناولون كميات كبيرة من المشروبات الكحولية.
- *المرضى المتناولين للسيكلوسبورين (يجب أن لا تتجاوز المتناولة ٥ ملغ/اليوم)
- *المرضى المتناولين للجيمفيبروزيل (يفضل تجنب المشاركة وفي حال المشاركة يفضل عدم تجاوز ١٠ ملغ /اليوم)
- التفاعلات الدوائية : استخدام الـ روزوفاستاتين المتزامن مع :
 - *الأميودارون :ربما تنقص من استقلاب الستاتينات (لذا يتوجب زيادة جرعة الستاتينات عند المشاركة).
 - *حبوب منع الحمل : ربما يزيد تركيز نورثيندرون و إيثيناييل إستراديول في مصل الدم.
 - *كوليستيبول: ربما يقلل تركيز الـ روزوفاستاتين في مصل الدم.
 - *سايكلوسبورين ومشتقات فيبريك أسيد: يزيد من مخاطر الاعتلال العضلي(يزيد من التركيز المصلي للستاتينات) .
 - *مضادات الحموضة : ربما يقلل من تركيز الـ روزوفاستاتين في مصل الدم.
 - *وارفارين : ربما يزيد بصورة هامة زمن التخثر..
 - *النياسين، الجيمفيبروزيل، الكلوفبريت، السيميتيدين والسبايرونولكتون : تزيد من مخاطر الاعتلال العضلي، القصور الكلوي الحاد، وتقلل تركيز أو فعالية هرمونات الجسم.

➤ الآثار الجانبية :

ذكرت التقارير الطبية أن أكثر التأثيرات الجانبية شيوعاً هي الألم بطني، الإمساك وانتفاخ البطن، وأقلها هي الصداع ، نادراً ما تحدث التأثيرات الجانبية التالية : غثيان، اقياء، إسهال، آلام عضلية، ضعف عضلي، تساقط الأشعار، التهاب البنكرياس، اعتلال عصبي محيطي، حكة، طفح جلدي، اضطرابات كبدية، دوار، أو تعب بالإضافة إلى ذلك قد تحدث تفاعلات حساسية بما فيها أحد الأعراض التالية :تورم أو احمرار الوجه، حمى، شرى، ضيق النفس، اضطرابات دموية، آلام مفصلية، التهاب المفاصل

➤ الوظيفة الكلوية :

- *في حال اضطراب الوظيفة الكلوية الخفيفة –المتوسطة لا داعي للجرعة .
- *في حال اضطراب الوظيفة الكلوية الشديدة (>٣٠ مل /د/٧٣,١م ٢) الجرعة البدئية ٥ ملغ /اليوم دون أن تتجاوز ١٠ ملغ/اليوم .

الدراسة العملية

Practical Study

استمارة موافقة على المشاركة في الدراسة

اسم المريض:

رقم الإضبارة:

التاريخ:

عنوان الدراسة: مقارنة فعالية الـروزفاستاتين والـاتورفاستاتين في انقاص مستوى البروتين المتفاعل عالي الحساسية وتأثيره على الانذار في المدى القريب عند مرضى المتلازمة الاكليلية الحادة

١. أؤكد أنني قرأت (أو قُري علي) وفهمت المعلومات الخاصة بالدراسة، وأُتيحت لي الفرصة لطرح أي أسئلة خاصة بالدراسة واشتركي فيها.

٢. أفهم أن لي مطلق الحرية في الإشتراك أو عدم الإشتراك في الدراسة، وأن من حقي الانسحاب من الدراسة في أي وقت أريده دون إبداء أية أسباب، وبدون أن يؤثر قراري هذا على الرعاية الطبية التي ألتفأها، ودون أي مؤاخذة قانونية لانسحابي من الدراسة.

٣. أفهم أن أجزاء من ملفي الطبي قد يتم الاطلاع عليها بواسطة بعض الباحثين في الدراسة، وإنني أسمح لأعضاء الفريق الطبي بالاطلاع على هذا الملف.

٤. أعطي موافقتي على أن تتاح نسخة من مستندات موافقتي على الاشتراك في الدراسة والتي تحتوي معلومات خاصة بي إلى أي فريق طبي أو بحثي قد يساهم بالدراسة أو بنشرها وذلك لأجل متابعة الدراسة فقط.

٥. أوافق على اطلاع طبيبي الخاص عن اشتراكي في هذه الدراسة.

٦. أوافق على الاشتراك في هذه الدراسة.

٧. أؤكد إدراكي عن ماهية الدراسة وموافقتي على (وضع دائرة حول الرقم الموافق للاختيار المحدد):

- المشاركة في الدراسة.
- توفير تفاصيل سير الدراسة لي بعد تماثلي للشفاء.

اسم المريض:

توقيع المريض أو بصمته:

اسم الطبيب الطالب للموافقة:

توقيعه:

استمارة دراسة

اسم المريض: العمر: الوزن: الجنس: ☐ ذكر ☐ أنثى
تاريخ القبول: ☐ تدخين: ☐ نعم ☐ لا
رقم الإضبارة:

مجموعة المريض (تُسجل بعد دراسة الحالة): ☐ المجموعة A (الأتورفاستاتين ٨٠ ملغ /اليوم)
☐ المجموعة B (الروزوفاستاتين ٤٠ ملغ /اليوم)

السوابق المرضية :

- | | |
|--|--|
| ☐ الداء السكري . | ☐ اعتلال العضلة القلبية . |
| ☐ ارتفاع التوتر الشرياني. | ☐ حالة التهابية حادة أو مزمنة. |
| ☐ أمراض القلب الاكليلية . | ☐ ورم بدني مشخص منذ ٥ سنوات . |
| ☐ القصور الكلوي المزمن. | ☐ انقطاع التنفس أثناء النوم . |
| ☐ القصور الكبدي . | ☐ قصة رضوض أو عمل جراحي خلال الاسبوعين السابقين |

السوابق لدوائية :

- | | |
|--|--|
| ☐ الستاتينات | ☐ مثبطات المناعة أو الستيرويدات القشرية |
| ☐ الفيببرات | ☐ الاسبرين |
| ☐ موانع الحمل الفموية | ☐ مثبطات الانزيم المحول للجلوتين |
| | ☐ الثيازوليدينات |

نمط المتلازمة الاكليلية :

- | | |
|---|---|
| ☐ احتشاء حاد مع ارتفاع قطعة ST | ☐ خناق الصدر الغير مستقر |
| ☐ احتشاء حاد بدون ارتفاع قطعة ST | |

التركيز المصلي للبروتين التفاعلي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP :

- | | |
|---------------------------------------|---|
| ☐ أثناء القبول | ☐ اليوم السادس |
| ☐ اليوم الثالث | ☐ اليوم الثلاثين |

الانذار على المدى القريب (تكرر الحوادث القفارية- الوفاة القلبية) خلال ثلاثين يوماً:

- ☐ نعم ☐ لا

تسجيل حدوث أعراض جانبية (ارتفاع سكر الدم -ارتفاع الخمائر الكبد -ارتفاع الخمائر العضلية) :

الدراسة الإحصائية لبحث "مقارنة فعالية الـروزفاستاتين والـاتورفاستاتين في إنقاص مستوى البروتين المتفاعل عالي الحساسية وتأثيره على الإنذار في المدى القريب عند مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة"

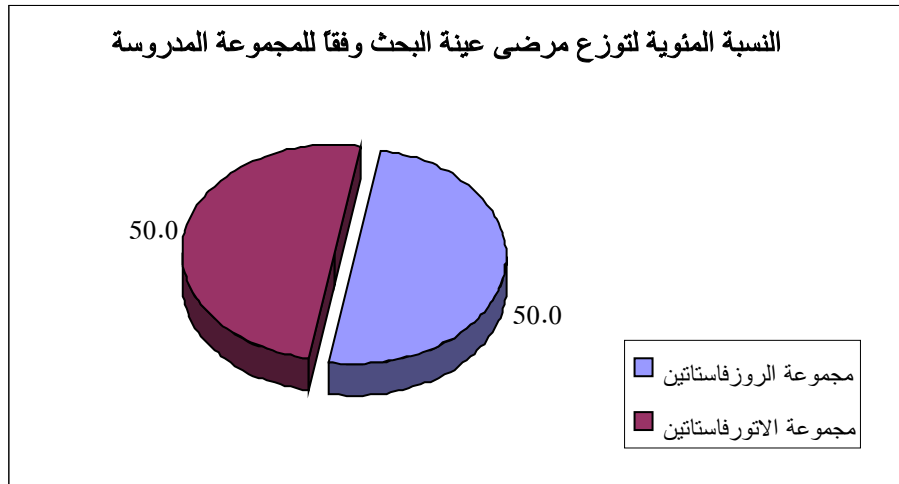
أولاً - وصف العينة:

كانت عينة البحث مؤلفة من ١٠٢ مريضاً ومريضة كانوا جميعهم مصابين بالمتلازمة الإكليلية الحادة وتراوح أعمارهم بين ٣٥ و ٧٤ عاماً، وكانت عينة البحث مقسمة إلى مجموعتين رئيسيتين اثنتين متساويتين (مجموعة الـروزفاستاتين، مجموعة الـاتورفاستاتين)، وقد تم الاستغناء عن نتائج أربعة مرضى (مريضين اثنتين من كل مجموعة) بسبب إجراءات البحث فأصبحت عينة البحث مؤلفة من ٩٨ مريضاً ومريضة مقسمة إلى مجموعتين رئيسيتين اثنتين متساويتين (مجموعة الـروزفاستاتين، مجموعة الـاتورفاستاتين) وقد كان توزيع المرضى في العينة وفقاً للمتغيرات المستقلة المختلفة كما يلي:

١ - توزيع مرضى عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة:

جدول رقم (1) يبين توزيع مرضى عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

النسبة المئوية	عدد المرضى	المجموعة المدروسة
50.0	49	مجموعة الـروزفاستاتين
50.0	49	مجموعة الـاتورفاستاتين
100	98	المجموع

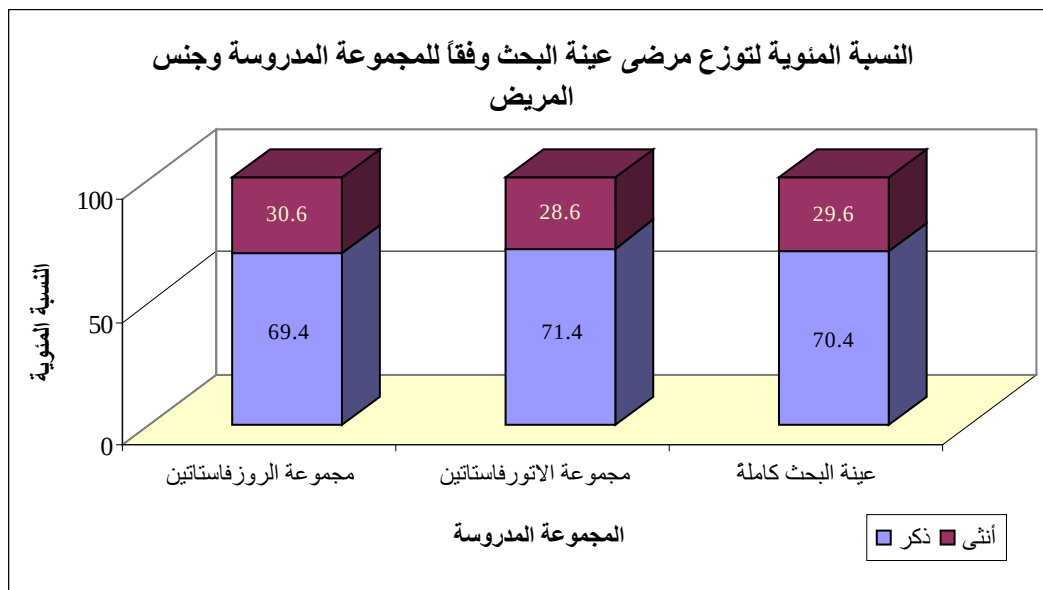


مخطط رقم (1) يمثل النسبة المئوية لتوزيع مرضى عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

٢ - توزع مرضى عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة وجنس المريض:

جدول رقم (2) يبين توزع مرضى عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة وجنس المريض.

النسبة المئوية			عدد المرضى			المجموعة المدروسة
المجموع	أنثى	ذكر	المجموع	أنثى	ذكر	
100	30.6	69.4	49	15	34	مجموعة الروزفاساتين
100	28.6	71.4	49	14	35	مجموعة الاتورفاساتين
100	29.6	70.4	98	29	69	عينة البحث كاملة

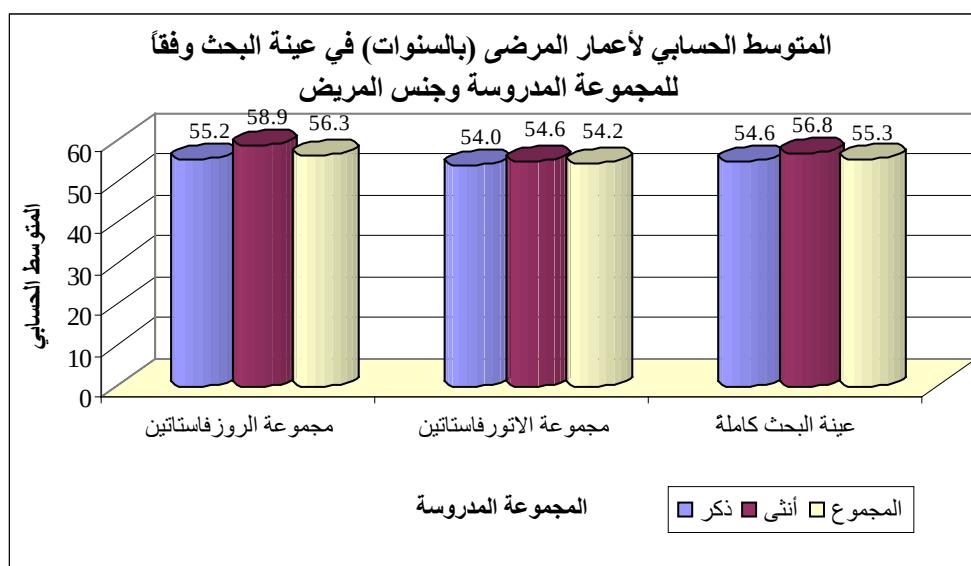


مخطط رقم (2) يمثل النسبة المئوية لتوزع مرضى عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة وجنس المريض.

٣ - المتوسط الحسابي لأعمار المرضى (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة وجنس المريض:

جدول رقم (3) يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لأعمار المرضى (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة وجنس المريض.

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	جنس المريض	عدد المرضى	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
عمر المريض (بالسنوات)	مجموعة الـروز فاستاتين	ذكر	34	39	74	55.2	8.5
		أنثى	15	44	74	58.9	9.3
		المجموع	49	39	74	56.3	8.8
	مجموعة الـاتور فاستاتين	ذكر	35	35	70	54.0	9.3
		أنثى	14	45	68	54.6	7.2
		المجموع	49	35	70	54.2	8.7
	عينة البحث كاملة	ذكر	69	35	74	54.6	8.9
		أنثى	29	44	74	56.8	8.5
		المجموع	98	35	74	55.3	8.8

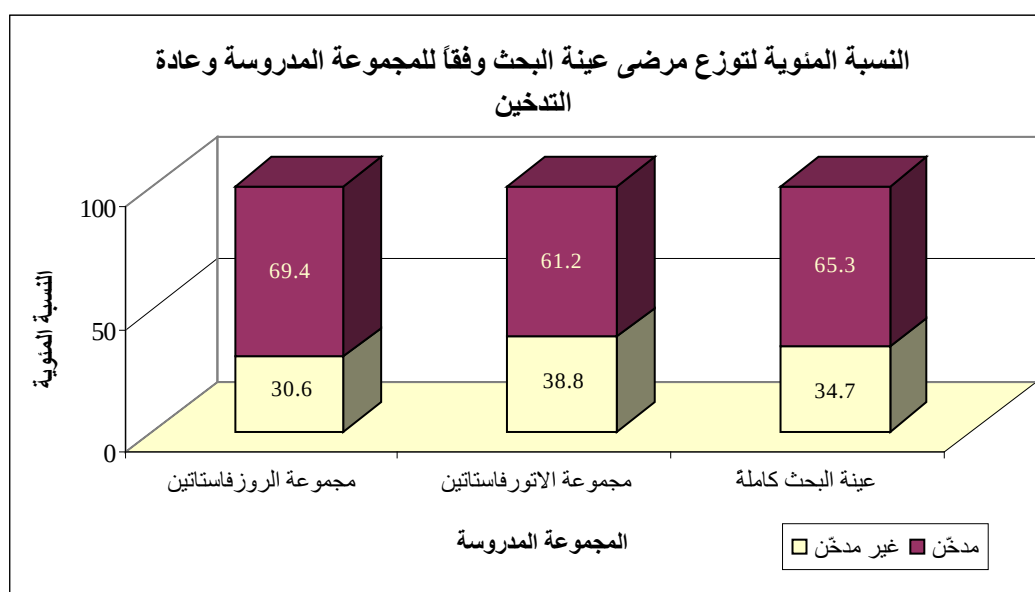


مخطط رقم (3) يمثل المتوسط الحسابي لأعمار المرضى (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة وجنس المريض.

٤ - توزع مرضى عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة وعادة التدخين:

جدول رقم (4) يبين توزع عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة وعادة التدخين.

النسبة المئوية			عدد المرضى			المجموعة المدروسة
المجموع	مدخن	غير مدخن	المجموع	مدخن	غير مدخن	
100	69.4	30.6	49	34	15	مجموعة الروزفاساتين
100	61.2	38.8	49	30	19	مجموعة الاتورفاساتين
100	65.3	34.7	98	64	34	عينة البحث كاملة

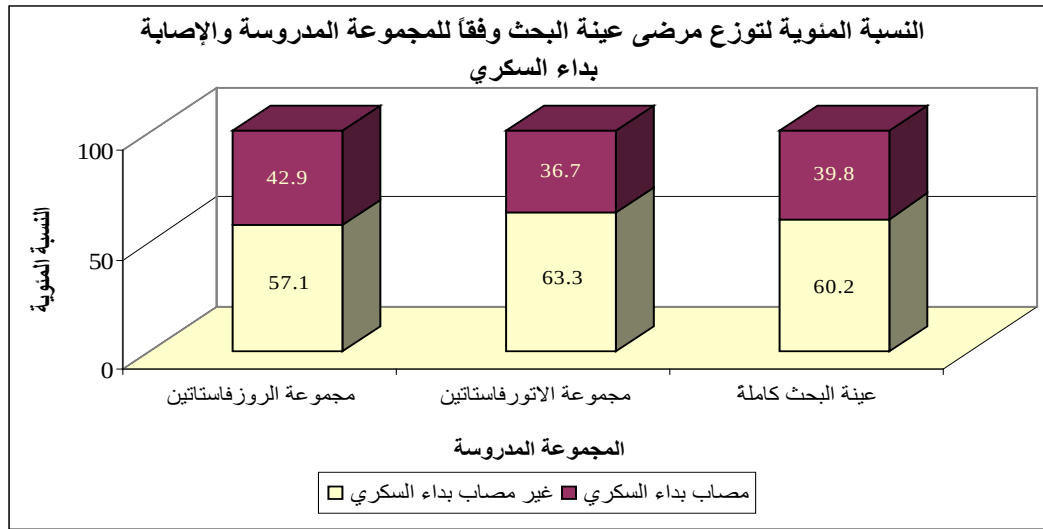


مخطط رقم (4) يمثل النسبة المئوية لتوزع عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة و التدخين .

٥ - توزع مرضى عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والإصابة بداء السكري:

جدول رقم (5) يبين توزع مرضى عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والإصابة بداء السكري.

النسبة المئوية			عدد المرضى			المجموعة المدروسة
المجموع	مصاب بداء السكري	غير مصاب بداء السكري	المجموع	مصاب بداء السكري	غير مصاب بداء السكري	
100	42.9	57.1	49	21	28	مجموعة الروزفاساتين
100	36.7	63.3	49	18	31	مجموعة الاتورفاساتين
100	39.8	60.2	98	39	59	عينة البحث كاملة

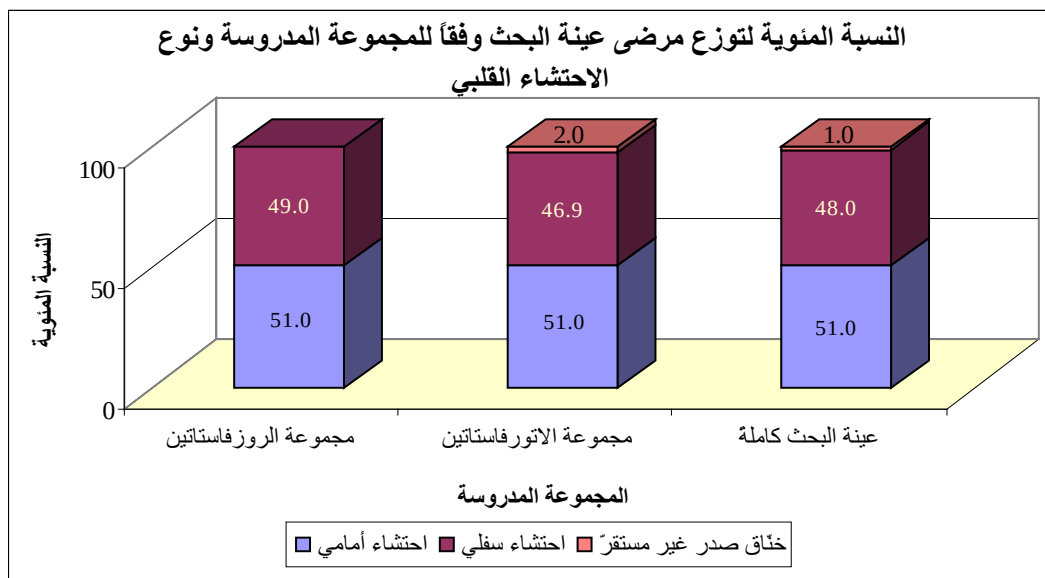


مخطط رقم (5) يمثل النسبة المئوية لتوزيع مرضى عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والإصابة بداء السكري.

٦ - توزيع مرضى عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع المتلازمة الاكليلية الحادة :

جدول رقم (6) يبين توزيع مرضى عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع المتلازمة الاكليلية الحادة .

النسبة المئوية				عدد المرضى				المجموعة المدروسة
المجموع	احتشاء عضلة قلبية دون ارتفاع قطعة ST	احتشاء سفلي	احتشاء أمامي	المجموع	احتشاء عضلة قلبية دون ارتفاع قطعة ST	احتشاء سفلي	احتشاء أمامي	
100	0	49.0	51.0	49	0	24	25	مجموعة الـروزفاستاتين
100	2.0	46.9	51.0	49	1	23	25	مجموعة الـاتورفاستاتين
100	1.0	48.0	51.0	98	1	47	50	عينة البحث كاملة



مخطط رقم (6) يمثل النسبة المئوية لتوزيع مرضى عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الاحتشاء القلبي.

ثانياً - الدراسة الإحصائية التحليلية:

تم قياس كل من تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في أربع فترات زمنية مختلفة (في اليوم الأول، في اليوم الثالث، في اليوم السادس، في اليوم الثلاثين) لكل حالة من حالات المعالجة في عينة البحث كما تم حساب مقادير التغير في تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في كل من الفترات الزمنية (في اليوم الثالث، في اليوم السادس، في اليوم الثلاثين) لكل حالة من حالات المعالجة في عينة البحث وفقاً للمعادلات التالية:

مقدار التغير في تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في اليوم الثالث لكل حالة في = تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) للحالة نفسها في اليوم الثالث - تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في اليوم الأول للحالة نفسها

مقدار التغير في تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في اليوم السادس لكل حالة في = تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) للحالة نفسها في اليوم السادس - تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في اليوم الأول للحالة نفسها

مقدار التغير في تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في اليوم الثلاثين لكل حالة في = تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) للحالة نفسها في اليوم الثلاثين - تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في اليوم الأول للحالة نفسها

كما تم حساب نسب التغير في تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية في كل من الفترات الزمنية (في اليوم الثالث، في اليوم السادس، في اليوم الثلاثين) لكل حالة من حالات المعالجة في عينة البحث وفقاً للمعادلات التالية:

نسبة التغير في تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية في اليوم الثالث لكل حالة = (مقدار التغير في تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في اليوم الثالث للحالة نفسها ÷ تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في اليوم الأول للحالة نفسها) × ١٠٠

نسبة التغير في تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية في اليوم السادس لكل حالة = (مقدار التغير في تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في اليوم السادس للحالة نفسها ÷ تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في اليوم الأول للحالة نفسها) × ١٠٠

نسبة التغير في تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية في اليوم الثلاثين لكل حالة = (مقدار التغير في تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في اليوم الثلاثين للحالة نفسها ÷ تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في اليوم الأول للحالة نفسها) × ١٠٠

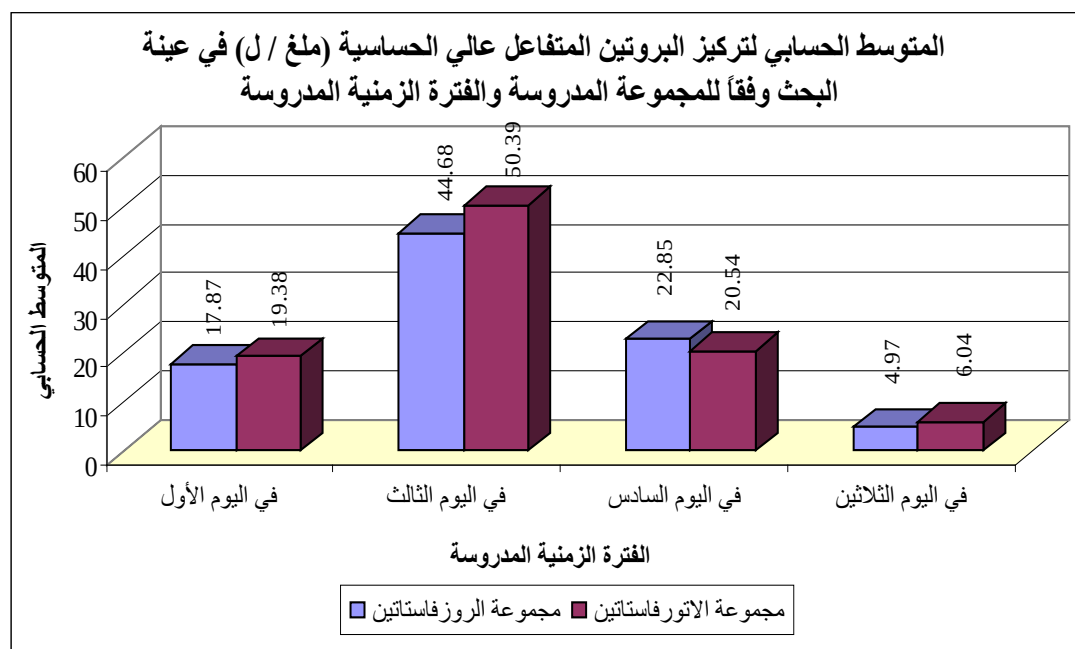
ثم تمت دراسة تأثير المجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة وجنس المريض وعادة التدخين والإصابة بالسكري ونوع الاحتشاء على تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية وعلى مقادير التغير ونسب التغير في تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية في عينة البحث وكانت نتائج التحليل كما يلي:

١ - دراسة تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية:

دراسة تأثير المجموعة المدروسة على تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في عينة البحث وفقاً للفترة الزمنية المدروسة: تم إجراء اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) بين مجموعة الروزفاستاتين ومجموعة الاتورفاستاتين في عينة البحث، وذلك وفقاً للفترة الزمنية المدروسة كما يلي:

جدول رقم (7) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لتركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة.

المتغير المدروس	الفترة الزمنية المدروسة	المجموعة المدروسة	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل)	في اليوم الأول	مجموعة الروزفاستاتين	49	17.87	20.37	2.91	1.56	84.5
		مجموعة الاتورفاستاتين	49	19.38	27.53	3.93	1.9	122
	في اليوم الثالث	مجموعة الروزفاستاتين	49	44.68	24.87	3.55	3.39	93.7
		مجموعة الاتورفاستاتين	49	50.39	34.43	4.92	2.9	124.9
	في اليوم السادس	مجموعة الروزفاستاتين	49	22.85	19.96	2.85	2.3	93
		مجموعة الاتورفاستاتين	49	20.54	15.02	2.15	2	60
	في اليوم الثلاثين	مجموعة الروزفاستاتين	49	4.97	5.30	0.76	0.3	28
		مجموعة الاتورفاستاتين	49	6.04	6.29	0.90	1.1	30



مخطط رقم (7) يمثل المتوسط الحسابي لتركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة.

جدول رقم (8) يبين نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) بين مجموعة الـ 100 و 200 في عينة البحث، وذلك وفقاً للفترة الزمنية المدروسة.

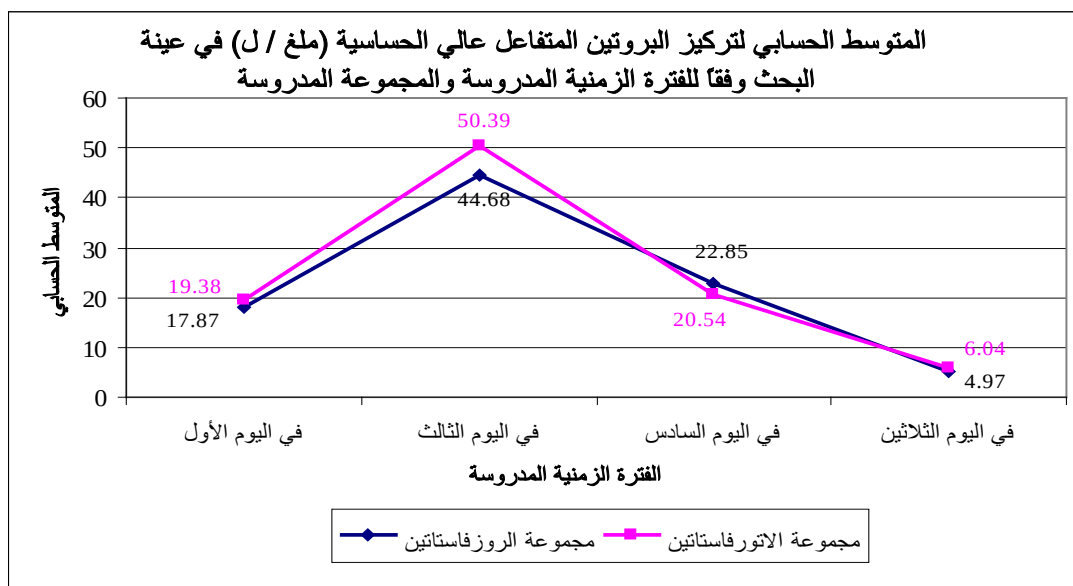
المتغير المدروس	الفترة الزمنية	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل)	في اليوم الأول	-0.309	96	-1.51	4.89	0.758	لا توجد فروق دالة
	في اليوم الثالث	-0.941	96	-5.71	6.07	0.349	لا توجد فروق دالة
	في اليوم السادس	0.647	96	2.31	3.57	0.519	لا توجد فروق دالة
	في اليوم الثلاثين	-0.909	96	-1.07	1.18	0.365	لا توجد فروق دالة

يلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05 مهما كانت الفترة الزمنية المدروسة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) بين مجموعة الـ 100 و 200 في عينة البحث، في كل من الفترات الزمنية المدروسة (في اليوم الأول، في اليوم الثالث، في اليوم السادس، في اليوم الثلاثين) في عينة البحث.

دراسة تأثير الفترة الزمنية المدروسة على تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة: تم إجراء اختبار T ستيودنت للعينات المترابطة لدراسة دلالة الفروق الثنائية في متوسط تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) بين الفترات الزمنية الأربع المدروسة (في اليوم الأول، في اليوم الثالث، في اليوم السادس، في اليوم الثلاثين)، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة كما يلي:

جدول رقم (9) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري لتركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في عينة البحث وفقاً للفترة الزمنية المدروسة والمجموعة المدروسة.

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	الفترة الزمنية المدروسة	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل)	مجموعة الـ 100	في اليوم الأول	49	17.87	20.37	2.91	1.56	84.5
		في اليوم الثالث	49	44.68	24.87	3.55	3.39	93.7
		في اليوم السادس	49	22.85	19.96	2.85	2.3	93
		في اليوم الثلاثين	49	4.97	5.30	0.76	0.3	28
تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل)	مجموعة الـ 200	في اليوم الأول	49	19.38	27.53	3.93	1.9	122
		في اليوم الثالث	49	50.39	34.43	4.92	2.9	124.9
		في اليوم السادس	49	20.54	15.02	2.15	2	60
		في اليوم الثلاثين	49	6.04	6.29	0.90	1.1	30



مخطط رقم (8) يمثل المتوسط الحسابي لتركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في عينة البحث وفقاً للفترة الزمنية المدروسة والمجموعة المدروسة.

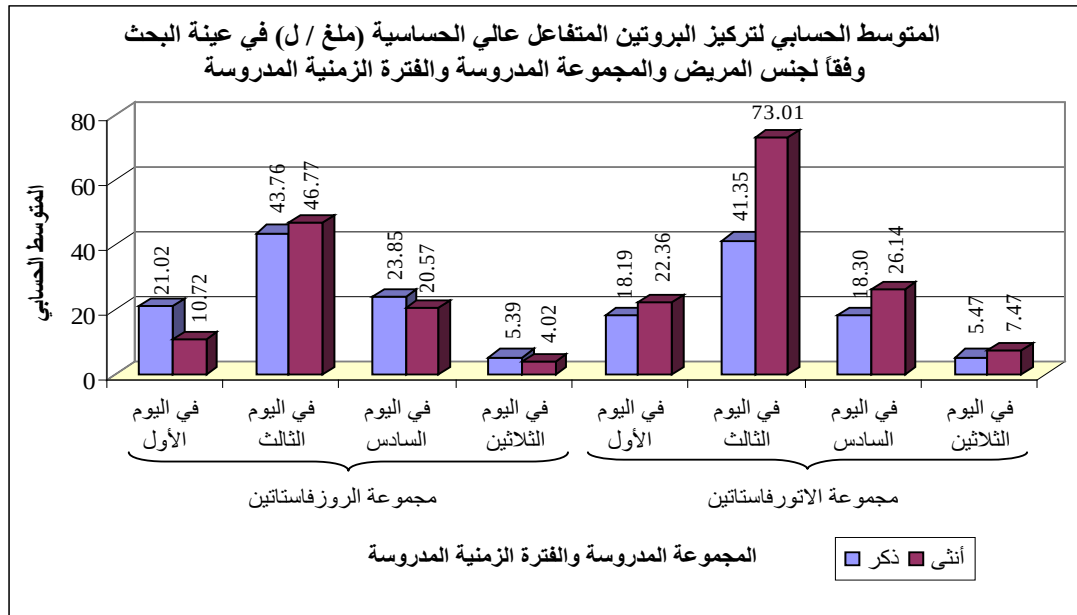
- نتائج اختبار T ستيندنت للعينات المترابطة:
جدول رقم (10) يبين نتائج اختبار T ستيندنت للعينات المترابطة لدراسة دلالة الفروق لدراسة دلالة الفروق الثنائية في متوسط تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) بين الفترات الزمنية الأربع المدروسة، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة.

المجموعة المدروسة	المقارنة في قيم تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) بين الفترتين:	الفرق بين المتوسطين	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
مجموعة الـ روزفاستاتين	في اليوم الثالث – في اليوم الأول	26.82	7.578	48	0.000	<u>توجد فروق دالة</u>
	في اليوم السادس – في اليوم الأول	4.98	1.532	48	0.132	لا توجد فروق دالة
	في اليوم الثلاثين – في اليوم الأول	-12.90	-5.079	48	0.000	<u>توجد فروق دالة</u>
	في اليوم السادس – في اليوم الثالث	-21.84	-9.413	48	0.000	<u>توجد فروق دالة</u>
	في اليوم الثلاثين – في اليوم الثالث	-39.71	-12.602	48	0.000	<u>توجد فروق دالة</u>
	في اليوم الثلاثين – في اليوم السادس	-17.88	-6.995	48	0.000	<u>توجد فروق دالة</u>
مجموعة الـ اتورفاستاتين	في اليوم الثالث – في اليوم الأول	31.02	7.772	48	0.000	<u>توجد فروق دالة</u>
	في اليوم السادس – في اليوم الأول	1.16	0.323	48	0.748	لا توجد فروق دالة
	في اليوم الثلاثين – في اليوم الأول	-13.34	-3.537	48	0.001	<u>توجد فروق دالة</u>
	في اليوم السادس – في اليوم الثالث	-29.85	-8.234	48	0.000	<u>توجد فروق دالة</u>
	في اليوم الثلاثين – في اليوم الثالث	-44.36	-9.552	48	0.000	<u>توجد فروق دالة</u>
	في اليوم الثلاثين – في اليوم السادس	-14.50	-9.268	48	0.000	<u>توجد فروق دالة</u>

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة ٠.٠٥ عند المقارنة بين الفترتين الزمنيتين (في اليوم الأول، في اليوم السادس) مهما كانت المجموعة المدروسة، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥% لا توجد فروق ثنائية ذات دلالة إحصائية في متوسط تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) بين الفترتين الزمنيتين (في اليوم الأول، في اليوم السادس) في كل من مجموعة الـ روزفاستاتين ومجموعة الـ اتورفاستاتين على حدة في عينة البحث.

أما بالنسبة لباقي المقارنات الثنائية المدروسة فيُلاحظ أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة ٠.٠٥، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥% توجد فروق ثنائية ذات دلالة إحصائية في متوسط تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) بين الفترات الزمنية المعنية في عينة البحث، وبدراسة الإشارة الجبرية للفروق بين المتوسطات نستنتج أن قيم تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في اليوم الثالث كانت أكبر منها في كل من الفترات الزمنية (في اليوم الأول، في اليوم السادس، في اليوم الثلاثين) وأن قيم تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في اليوم الثلاثين كانت أصغر منها في كل من اليوم الأول واليوم السادس، وذلك مهما كانت المجموعة المدروسة (مجموعة الـ روزفاستاتين، مجموعة الـ اتورفاستاتين) في عينة البحث.

دراسة تأثير جنس المريض على تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة: تم إجراء اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) بين مجموعة الذكور ومجموعة الإناث في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة كما يلي:



مخطط رقم (9) يمثل المتوسط الحسابي لتركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في عينة البحث وفقاً لجنس المريض والمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة.

- إحصاءات وصفية:

جدول رقم (11) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لتركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في عينة البحث وفقاً لجنس المريض والمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة.

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	الفترة الزمنية المدروسة	جنس المريض	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل)	مجموعة الـ روزفاستاتين	في اليوم الأول	ذكر	34	21.02	23.23	3.98	1.56	84.5
			أنثى	15	10.72	8.42	2.17	1.6	27.8
		في اليوم الثالث	ذكر	34	43.76	25.88	4.44	3.39	93.7
			أنثى	15	46.77	23.13	5.97	11	89.9
		في اليوم السادس	ذكر	34	23.85	21.75	3.73	2.3	93
			أنثى	15	20.57	15.58	4.02	4.54	46.9
		في اليوم الثلاثين	ذكر	34	5.39	5.99	1.03	0.4	28
			أنثى	15	4.02	3.19	0.82	0.3	12.5
	مجموعة الـ اتورفاستاتين	في اليوم الأول	ذكر	35	18.19	26.79	4.53	1.9	122
			أنثى	14	22.36	30.15	8.06	2	87
		في اليوم الثالث	ذكر	35	41.35	30.10	5.09	2.9	124.9
			أنثى	14	73.01	35.17	9.40	17	124
		في اليوم السادس	ذكر	35	18.30	15.17	2.56	2	60
			أنثى	14	26.14	13.55	3.62	4	49
		في اليوم الثلاثين	ذكر	35	5.47	6.64	1.12	1.1	30
			أنثى	14	7.47	5.28	1.41	1.6	19

- نتائج اختبار T ستيدونت للعينات المستقلة:

جدول رقم (12) يبين نتائج اختبار T ستيدونت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) بين مجموعة الذكور ومجموعة الإناث في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة.

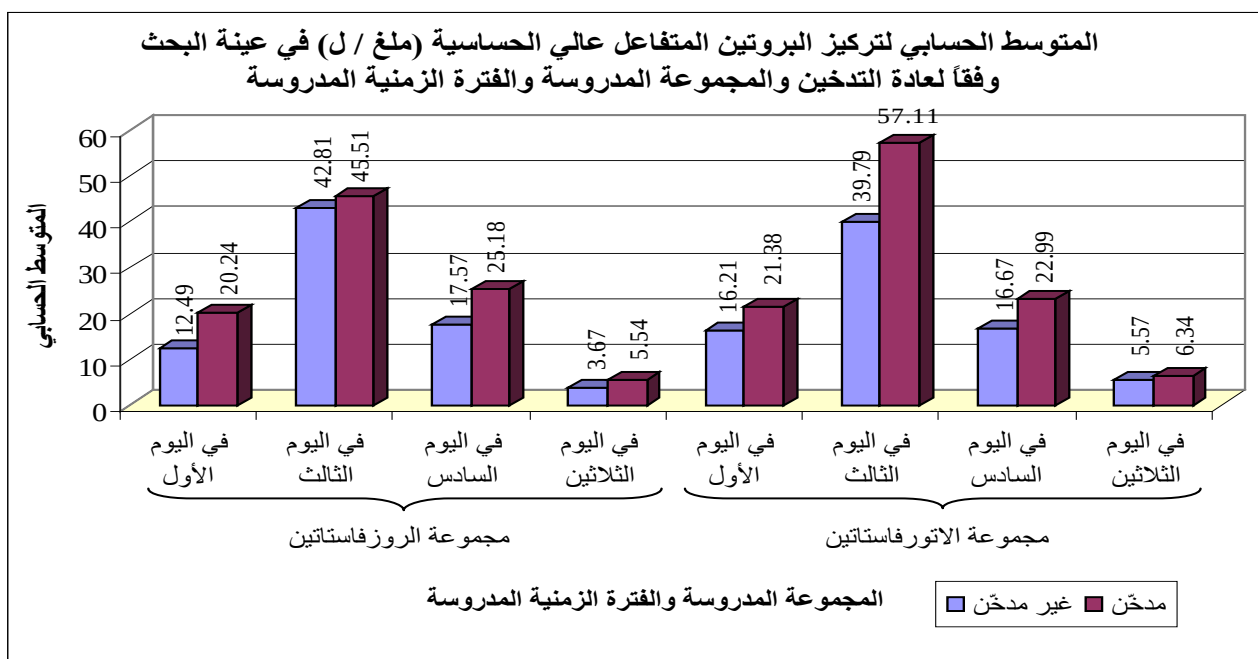
المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	الفترة الزمنية	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل)	مجموعة الـ روزفاستاتين	في اليوم الأول	1.661	47	10.30	6.20	0.103	لا توجد فروق دالة
		في اليوم الثالث	-0.387	47	-3.01	7.78	0.700	لا توجد فروق دالة
		في اليوم السادس	0.526	47	3.28	6.23	0.602	لا توجد فروق دالة
		في اليوم الثلاثين	0.829	47	1.37	1.65	0.411	لا توجد فروق دالة
	مجموعة الـ اتورفاستاتين	في اليوم الأول	-0.475	47	-4.17	8.78	0.637	لا توجد فروق دالة
		في اليوم الثالث	-3.170	47	-31.66	9.99	0.003	<u>توجد فروق دالة</u>
		في اليوم السادس	-1.683	47	-7.85	4.66	0.099	لا توجد فروق دالة
		في اليوم الثلاثين	-1.008	47	-2.01	1.99	0.319	لا توجد فروق دالة

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة ٠.٠٥ في اليوم الثالث في مجموعة الـ اتورفاستاتين، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في اليوم الثالث بين مجموعة الذكور ومجموعة الإناث في مجموعة الـ اتورفاستاتين، وبما أن الإشارة الجبرية للفرق بين المتوسطين سالبة نستنتج أن مقدار التغير (بالقيم المطلقة) في تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في اليوم الثالث وفي اليوم السادس وفي اليوم الثلاثين في مجموعة الإناث كانت أكبر منها في مجموعة الذكور في مجموعة الـ اتورفاستاتين من عينة البحث. أما بالنسبة لباقي الفترات الزمنية في مجموعة الـ اتورفاستاتين وبالنسبة لجميع الفترات الزمنية في مجموعة الـ روزفاستاتين فيُلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة ٠.٠٥، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) بين مجموعة الذكور ومجموعة الإناث في المجموعات الفرعية المعنية من عينة البحث.

➤ دراسة تأثير عادة التدخين على تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة: تم إجراء اختبار T ستيدونت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) بين مجموعة المرضى غير المدخنين ومجموعة المرضى المدخنين في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة كما يلي:

جدول رقم (13) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لتركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في عينة البحث وفقاً لعادة التدخين والمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة.

الحد الأعلى	الحد الأدنى	الخطأ المعياري	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	عدد المرضى	عادة التدخين	الفترة الزمنية المدروسة	المجموعة المدروسة	المتغير المدروس
54	1.6	3.69	14.30	12.49	15	غير مدخن	في اليوم الأول	مجموعة الـ روزفاستاتين	تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل)
84.5	1.56	3.83	22.31	20.24	34	مدخن			
89.9	14	4.92	19.07	42.81	15	غير مدخن	في اليوم الثالث		
93.7	3.39	4.67	27.25	45.51	34	مدخن			
46.9	4.54	3.51	13.59	17.57	15	غير مدخن	في اليوم السادس		
93	2.3	3.77	21.98	25.18	34	مدخن			
12.5	1.2	0.73	2.82	3.67	15	غير مدخن	في اليوم الثلاثين		
28	0.3	1.03	6.03	5.54	34	مدخن			
87	1.9	5.84	25.46	16.21	19	غير مدخن	في اليوم الأول	مجموعة الـ اتورفاستاتين	
122	1.9	5.30	29.01	21.38	30	مدخن			
122	12	7.63	33.26	39.79	19	غير مدخن	في اليوم الثالث		
124.9	2.9	6.21	33.99	57.11	30	مدخن			
58.7	3.7	3.32	14.49	16.67	19	غير مدخن	في اليوم السادس		
60	2	2.75	15.06	22.99	30	مدخن			
30	1.1	1.69	7.37	5.57	19	غير مدخن	في اليوم الثلاثين		
24	1.1	1.03	5.62	6.34	30	مدخن			



مخطط رقم (10) يمثل المتوسط الحسابي لتركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في عينة البحث وفقاً لعادة التدخين والمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة.

- نتائج اختبار T ستودنت للعينات المستقلة:
 جدول رقم (14) يبين نتائج اختبار T ستودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) بين مجموعة المرضى غير المدخنين ومجموعة المرضى المدخنين في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة.

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	الفترة الزمنية	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل)	مجموعة الـ روز فاستاتين	في اليوم الأول	-1.233	47	-7.74	6.28	0.224	لا توجد فروق دالة
		في اليوم الثالث	-0.347	47	-2.70	7.78	0.730	لا توجد فروق دالة
		في اليوم السادس	-1.236	47	-7.61	6.15	0.223	لا توجد فروق دالة
		في اليوم الثلاثين	-1.146	47	-1.87	1.64	0.258	لا توجد فروق دالة
	مجموعة الـ اتور فاستاتين	في اليوم الأول	-0.637	47	-5.17	8.12	0.527	لا توجد فروق دالة
		في اليوم الثالث	-1.751	47	-17.31	9.88	0.086	لا توجد فروق دالة
		في اليوم السادس	-1.453	47	-6.33	4.35	0.153	لا توجد فروق دالة
		في اليوم الثلاثين	-0.413	47	-0.77	1.86	0.682	لا توجد فروق دالة

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة 0.05 مهما كانت المجموعة المدروسة ومهما كانت الفترة الزمنية المدروسة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) بين مجموعة المرضى غير المدخنين ومجموعة المرضى المدخنين في عينة البحث، وذلك مهما كانت المجموعة المدروسة ومهما كانت الفترة الزمنية المدروسة.

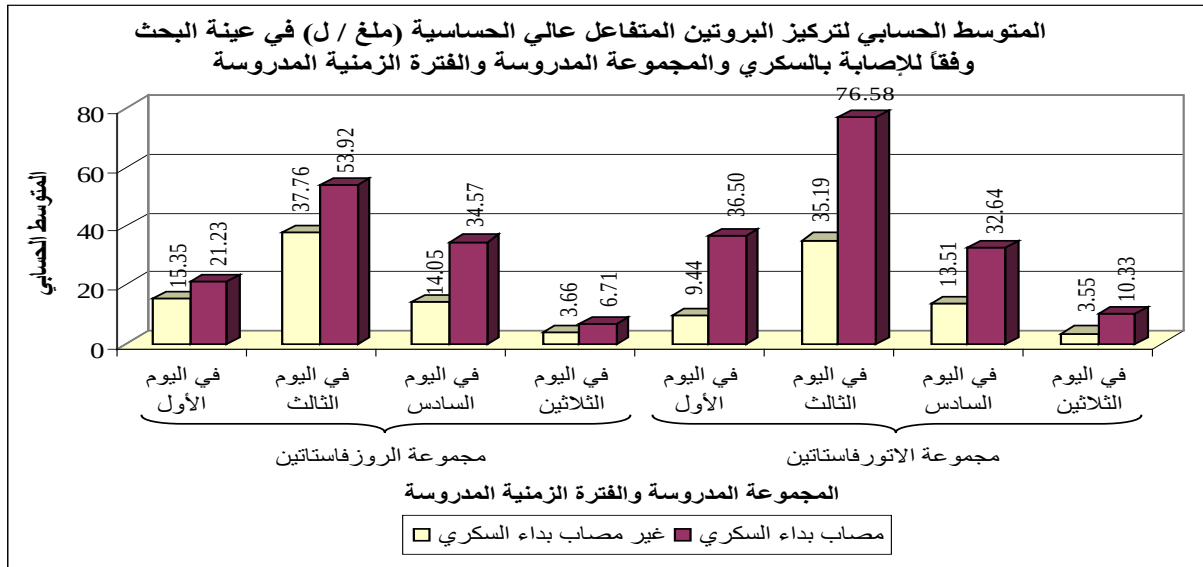
➤ دراسة تأثير الإصابة بداء السكري على تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة:

- تم إجراء اختبار T ستودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) بين مجموعة المرضى غير المصابين بداء السكري ومجموعة المرضى المصابين بداء السكري في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة كما يلي:

- إحصاءات وصفية:

جدول رقم (15) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لتركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في عينة البحث وفقاً للإصابة بداء السكري والمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة.

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	الفترة الزمنية المدروسة	الإصابة بداء السكري	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل)	مجموعة الـ روزفاستاتين	في اليوم الأول	غير مصاب بداء السكري	28	15.35	20.49	3.87	1.6	84.5
			مصاب بداء السكري	21	21.23	20.19	4.41	1.56	70.7
		في اليوم الثالث	غير مصاب بداء السكري	28	37.76	23.00	4.35	3.39	78
			مصاب بداء السكري	21	53.92	24.76	5.40	14	93.7
		في اليوم السادس	غير مصاب بداء السكري	28	14.05	10.75	2.03	2.3	38.2
			مصاب بداء السكري	21	34.57	23.40	5.11	6.8	93
		في اليوم الثلاثين	غير مصاب بداء السكري	28	3.66	3.09	0.58	0.3	12.2
			مصاب بداء السكري	21	6.71	6.99	1.52	1.3	28
	مجموعة الـ انورفاستاتين	في اليوم الأول	غير مصاب بداء السكري	31	9.44	10.85	1.95	1.9	62.2
			مصاب بداء السكري	18	36.50	37.97	8.95	4	122
		في اليوم الثالث	غير مصاب بداء السكري	31	35.19	24.46	4.39	2.9	106
			مصاب بداء السكري	18	76.58	33.81	7.97	14.5	124.9
		في اليوم السادس	غير مصاب بداء السكري	31	13.51	10.20	1.83	2	49.4
			مصاب بداء السكري	18	32.64	14.42	3.40	7	60
		في اليوم الثلاثين	غير مصاب بداء السكري	31	3.55	4.18	0.75	1.1	24
			مصاب بداء السكري	18	10.33	7.09	1.67	1.7	30



مخطط رقم (11) يمثل المتوسط الحسابي لتركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في عينة البحث وفقاً للإصابة بداء السكري والمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة.

- نتائج اختبار T ستودنت للعينات المستقلة:

جدول رقم (16) يبين نتائج اختبار T ستودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) بين مجموعة المرضى غير المصابين بداء السكري ومجموعة المرضى المصابين بداء السكري في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة.

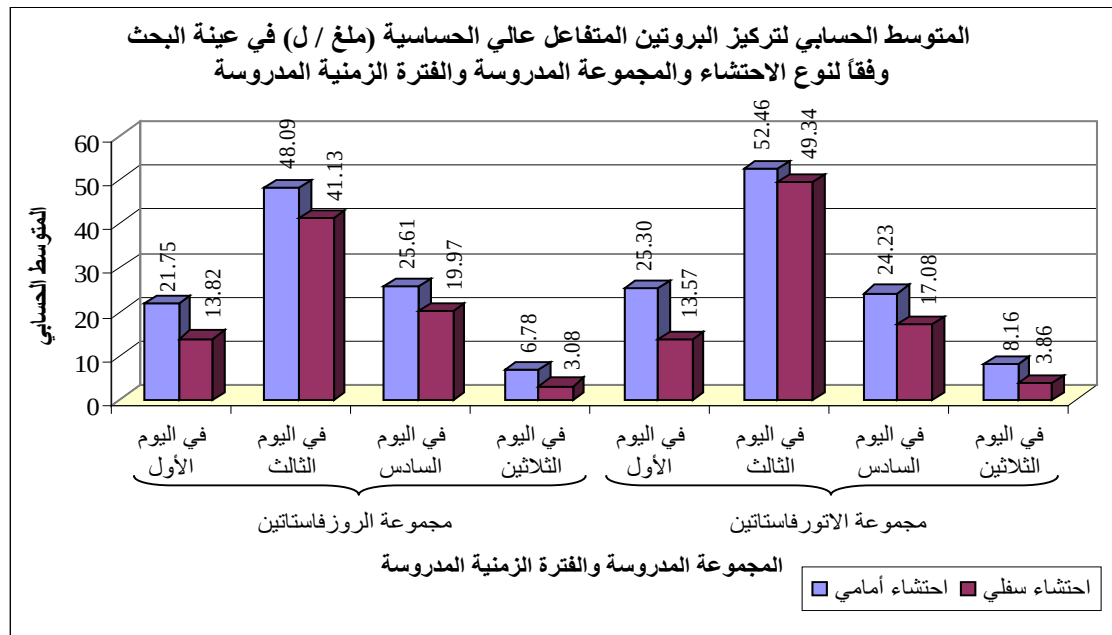
المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	الفترة الزمنية	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل)	مجموعة الـ 1 (غير مصاب بداء السكري)	في اليوم الأول	-1.000	47	-5.88	5.88	0.322	لا توجد فروق دالة
		في اليوم الثالث	-2.356	47	-16.16	6.86	0.023	توجد فروق دالة
		في اليوم السادس	-4.108	47	-20.52	5.00	0.000	توجد فروق دالة
		في اليوم الثلاثين	-2.060	47	-3.05	1.48	0.045	توجد فروق دالة
	مجموعة الـ 2 (مصاب بداء السكري)	في اليوم الأول	-3.739	47	-27.06	7.24	0.001	توجد فروق دالة
		في اليوم الثالث	-4.953	47	-41.40	8.36	0.000	توجد فروق دالة
		في اليوم السادس	-5.427	47	-19.13	3.53	0.000	توجد فروق دالة
		في اليوم الثلاثين	-4.225	47	-6.78	1.60	0.000	توجد فروق دالة

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة ٠.٠٥ في اليوم الأول في مجموعة الـ 1 (غير مصاب بداء السكري)، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في اليوم الأول في مجموعة الـ 1 (غير مصاب بداء السكري) وبين مجموعة المرضى غير المصابين بداء السكري ومجموعة المرضى المصابين بداء السكري في عينة البحث. أما بالنسبة لباقي الفترات الزمنية في مجموعة الـ 2 (مصاب بداء السكري) وبالنسبة لجميع الفترات الزمنية في مجموعة الـ 1 (غير مصاب بداء السكري) فيلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة ٠.٠٥، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) بين مجموعة المرضى غير المصابين بداء السكري ومجموعة المرضى المصابين بداء السكري في عينة البحث وبما أن الإشارة الجبرية للفروق بين المتوسطات سالبة نستنتج أن قيم تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في مجموعة المرضى غير المصابين بداء السكري كانت أصغر منها في مجموعة المرضى المصابين بداء السكري، وذلك في كل من المجموعات الفرعية المعنية في عينة البحث.

دراسة تأثير نوع المتلازمة الاكليلية الحادة على تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة: تم إجراء اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في مجموعة المرضى المتلازمة الاكليلية الحادة في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة كما يلي:

جدول رقم (17) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لتركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في عينة البحث وفقاً لنوع المتلازمة الاكليلية الحادة والمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة.

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	الفترة الزمنية المدروسة	نمط المتلازمة الاكليلية الحادة	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل)	مجموعة الروزفاساتين	في اليوم الأول	احتشاء أمامي	25	21.75	21.61	4.32	1.8	84.5
			احتشاء سفلي	24	13.82	18.57	3.79	1.56	57.8
		في اليوم الثالث	احتشاء أمامي	25	48.09	27.67	5.53	3.39	93.7
			احتشاء سفلي	24	41.13	21.59	4.41	7.01	87
		في اليوم السادس	احتشاء أمامي	25	25.61	20.57	4.11	2.44	60
			احتشاء سفلي	24	19.97	19.31	3.94	2.3	93
		في اليوم الثلاثين	احتشاء أمامي	25	6.78	6.69	1.34	0.8	28
			احتشاء سفلي	24	3.08	2.12	0.43	0.3	8.1
مجموعة الاثورفاساتين	مجموعة الاثورفاساتين	في اليوم الأول	احتشاء أمامي	25	25.30	30.06	6.01	1.9	87
			احتشاء سفلي	23	13.57	24.15	5.04	1.9	122
		في اليوم الثالث	احتشاء أمامي	25	52.46	37.11	7.42	2.9	124.9
			احتشاء سفلي	23	49.34	32.31	6.74	13	110
		في اليوم السادس	احتشاء أمامي	25	24.23	17.89	3.58	2	60
			احتشاء سفلي	23	17.08	10.37	2.16	4	39
		في اليوم الثلاثين	احتشاء أمامي	25	8.16	7.94	1.59	1.1	30
			احتشاء سفلي	23	3.86	2.68	0.56	1.1	10



مخطط رقم (12) يمثل المتوسط الحسابي لتركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في عينة البحث وفقاً لنوع المتلازمة الأكليلية الحادة والمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة.

- نتائج اختبار T ستودنت للعينات المستقلة:
جدول رقم (18) يبين نتائج اختبار T ستودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) بين مجموعة المرضى ذوي الاحتشاء الأمامي ومجموعة المرضى ذوي الاحتشاء السفلي في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة.

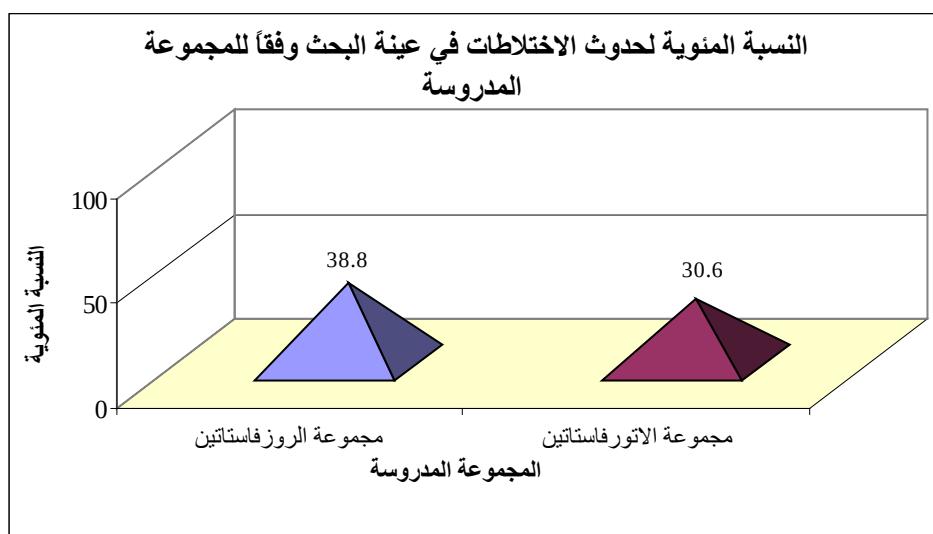
المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	الفترة الزمنية	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل)	مجموعة الارتفاعات	في اليوم الأول	1.375	47	7.93	5.77	0.176	لا توجد فروق دالة
		في اليوم الثالث	0.979	47	6.96	7.11	0.333	لا توجد فروق دالة
		في اليوم السادس	0.988	47	5.64	5.71	0.328	لا توجد فروق دالة
		في اليوم الثالثين	2.584	47	3.70	1.43	0.013	توجد فروق دالة
	مجموعة الارتفاعات	في اليوم الأول	1.482	46	11.73	7.92	0.145	لا توجد فروق دالة
		في اليوم الثالث	0.309	46	3.11	10.08	0.759	لا توجد فروق دالة
		في اليوم السادس	1.674	46	7.15	4.27	0.101	لا توجد فروق دالة
		في اليوم الثالثين	2.474	46	4.31	1.74	0.017	توجد فروق دالة

يلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05 في اليوم الثالثين مهما كانت المجموعة المدروسة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في اليوم الثالثين بين مجموعة المرضى ذوي الاحتشاء الأمامي ومجموعة المرضى ذوي الاحتشاء السفلي في عينة البحث، وبما أن الإشارة الجبرية للفروق بين المتوسطات موجبة نستنتج أن قيم تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في اليوم الثالثين في مجموعة المرضى ذوي الاحتشاء الأمامي كانت أكبر منها في مجموعة المرضى ذوي الاحتشاء السفلي وذلك مهما كانت المجموعة المدروسة. أما بالنسبة لباقي الفترات الزمنية المدروسة فيلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05 مهما كانت المجموعة المدروسة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) بين مجموعة المرضى ذوي

الاحتشاء الأمامي ومجموعة المرضى ذوي الاحتشاء السفلي، وذلك في كل من اليوم الأول واليوم الثالث واليوم السادس مهما كانت المجموعة المدروسة في عينة البحث.

➤ نتائج مراقبة حدوث الاختلالات في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة:
جدول رقم (19) يبين نتائج مراقبة حدوث الاختلالات في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

المجموعة المدروسة	عدد المرضى		النسبة المئوية	
	لم تحدث أية اختلالات	حدث اختلاط واحد أو أكثر	لم تحدث أية اختلالات	حدث اختلاط واحد أو أكثر
مجموعة الروزفاستاتين	30	19	61.2	38.8
مجموعة الاتورفاستاتين	34	15	69.4	30.6



مخطط رقم (13) يمثل النسبة المئوية لحدوث الاختلالات في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

- دراسة تأثير المجموعة المدروسة على حدوث الاختلالات في عينة البحث:
- تم إجراء اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات حدوث الاختلالات بين مجموعة الروزفاستاتين ومجموعة الاتورفاستاتين في عينة البحث كما يلي:
 - نتائج اختبار كاي مربع:
- جدول رقم (20) يبين نتائج اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات حدوث الاختلالات بين مجموعة الروزفاستاتين ومجموعة الاتورفاستاتين في عينة البحث.

المتغيران المدروسان = حدوث الاختلالات × المجموعة المدروسة				
عدد المرضى	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
98	0.721	1	0.396	لا توجد فروق دالة

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة ٠.٠٥، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات حدوث الاختلالات بين مجموعة الروزفاستاتين ومجموعة الاتورفاستاتين في عينة البحث.

بعد الاطلاع على الجداول ومقارنة النتائج السابقة وبعد الدراسات الإحصائية المعتمدة على القوانين والاختبارات المذكورة يتبين لنا بحسب دراستنا هذه على العينة السابقة والمكونة من ٩٨ مريض أن:

- الأدوية المستخدمة (الروزفاستاتين و الاتورفاستاتين) آمنة الاستخدام وقليلة التأثيرات الجانبية (لم تُسجل تأثيرات جانبية هامة للأدوية خلال الدراسة).
- تم قياس كل من تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في أربع فترات زمنية مختلفة (في اليوم الأول، في اليوم الثالث، في اليوم السادس، في اليوم الثلاثين) لكل حالة من حالات المعالجة في عينة البحث كما تم حساب مقادير التغير في تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في كل من الفترات الزمنية (في اليوم الثالث، في اليوم السادس، في اليوم الثلاثين) لكل حالة من حالات المعالجة في عينة البحث.
- ثم تمت دراسة تأثير المجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة وجنس المريض وعادة التدخين والإصابة بالسكري ونوع الاحتشاء على تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية وعلى مقادير التغير ونسب التغير في تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية في عينة البحث وكانت نتائج التحليل كما يلي:
- ١. لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) بين مجموعة الروزفاستاتين ومجموعة الاتورفاستاتين، في كل من الفترات الزمنية المدروسة (في اليوم الأول، في اليوم الثالث، في اليوم السادس، في اليوم الثلاثين) في عينة البحث (قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة ٠.٠٥ مهما كانت الفترة الزمنية المدروسة، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥%)
- ٢. توجد فروق ثنائية ذات دلالة إحصائية في متوسط تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) بين الفترات الزمنية المعنية في عينة البحث، وبدراسة الإشارة الجبرية للفروق بين المتوسطات نستنتج أن قيم تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في اليوم الثالث كانت أكبر منها في كل من الفترات الزمنية (في اليوم الأول، في اليوم السادس، في اليوم الثلاثين) وأن قيم تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في اليوم الثلاثين كانت أصغر منها في كل من اليوم الأول واليوم السادس، وذلك مهما كانت المجموعة المدروسة (مجموعة الروزفاستاتين، مجموعة الاتورفاستاتين) في عينة البحث (أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة ٠.٠٥، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥%).
- ٣. توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في اليوم الثالث بين مجموعة الذكور ومجموعة الإناث في مجموعة الاتورفاستاتين، وبما أن الإشارة الجبرية للفروق بين المتوسطات سالبة نستنتج أن مقدار التغير (بالقيم المطلقة) في تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في اليوم الثالث وفي اليوم السادس وفي اليوم الثلاثين في مجموعة الذكور كانت أكبر منها في مجموعة الإناث في مجموعة الاتورفاستاتين في اليوم الثالث في مجموعة الاتورفاستاتين من عينة البحث (قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة ٠.٠٥، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥%).
- أما بالنسبة لباقي الفترات الزمنية في مجموعة الاتورفاستاتين وبالنسبة لجميع الفترات الزمنية في مجموعة الروزفاستاتين فيلاحظ أن لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) بين مجموعة الذكور ومجموعة الإناث في المجموعات الفرعية المعنية من عينة البحث (قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة ٠.٠٥، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥%).
- ٤. لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) بين مجموعة المرضى غير المدخنين ومجموعة المرضى المدخنين في عينة البحث، وذلك مهما كانت المجموعة المدروسة ومهما كانت الفترة الزمنية المدروسة (أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة ٠.٠٥ مهما كانت المجموعة المدروسة ومهما كانت الفترة الزمنية المدروسة، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥%).
- ٥. توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) بين مجموعة المرضى غير المصابين بداء السكري ومجموعة المرضى المصابين بداء السكري في عينة البحث وبما أن الإشارة الجبرية للفروق بين المتوسطات سالبة نستنتج أن قيم تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في مجموعة المرضى غير المصابين بداء السكري كانت أصغر منها في مجموعة المرضى المصابين بداء السكري، وذلك في كل من المجموعات الفرعية المعنية في عينة البحث (قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة ٠.٠٥، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥%).
- ٦. عند مستوى الثقة ٩٥% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في اليوم الثلاثين بين مجموعة المرضى ذوي الاحتشاء الأمامي ومجموعة المرضى ذوي الاحتشاء السفلي في عينة البحث، وبما أن الإشارة الجبرية للفروق بين المتوسطات موجبة نستنتج أن قيم تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل) في اليوم الثلاثين في مجموعة المرضى ذوي الاحتشاء الأمامي كانت أكبر منها في مجموعة المرضى ذوي الاحتشاء السفلي وذلك مهما كانت المجموعة المدروسة (قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة ٠.٠٥ في اليوم الثلاثين مهما كانت المجموعة المدروسة).

٧. لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات حدوث الاختلاطات بين مجموعة الروزفاستاتين ومجموعة الاتورفاستاتين في عينة البحث (38.9% RS vs 30% AT) قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة ٠.٠٥، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥%.

ونلخص نتائج الدراسة بالجدول التالي :

دلالة الفروق (95% CI)	الروزفاستاتين * P N=49 patient	الأثورفاستاتين * P N=49 patient	
لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية	>0.001	>0.001	النتغير في متوسط تركيز البروتين المتفاعل عالي الحساسية (ملغ / ل)
توجد فروق دالة	0.003	>0.001	الجنس (الاناث)
لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية	>0.001	>0.001	الجنس (الذكور)
توجد فروق دالة	0.001	0.045	الداء السكري
لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية	>0.001	>0.001	التدخين
توجد فروق دالة	0.017	0.013	نوع الاحتشاء (الامامي- السفلي)
لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية	>0.001	>0.001	نسبة تكرار الاختلاطات

١

¹ (95% confidence interval [CI]), continuous variables as means (95% CI), and a significance level of 0.05 was used.

المقارنة مع الدراسات العالمية :

ستتم المقارنة بين نتائج التي حصلنا عليها في دراستنا وبين الدراسات العالمية حول قدرة كل من المركبين (الأتورفاستاتين، الروزوفاستاتين) على تخفيض المستوى المصلي للبروتين التفاعلي الارتكاسي عالي الحساسية hs-CRP ومن ثم سيتم المقارنة بين معدل حدوث الاختلاطات خلال ثلاثين يوماً بين كلي المركبين .

1-Betteridge DJ, Gibson JM, Sager PT. Comparison of effectiveness of rosuvastatin versus atorvastatin on the achievement of combined C-reactive protein (<2 mg/L) and low-density lipoprotein cholesterol (< 70 mg/dl) targets in patients with type 2 diabetes mellitus (from the ANDROMEDA study). Am J Cardiol. 2007 Oct 15;100(8):1245-8.

2-Milionis HJ, Rizos E, Kostapanos M, Filippatos TD, Gazi IF, Ganotakis ES, et al. Treating to target patients with primary hyperlipidaemia: comparison of the effects of ATOrvastatin and ROSuvastatin (the ATOROS study). Curr Med Res Opin. 2006 Jun;22(6):1123-31

3-Ferdinand KC, Clark LT, Neal RC, et al. The ARIES Study Group. Efficacy of statin therapy in African-American patients with hypercholesterolemia: Results from the ARIES trial. Circulation. 2004;118:III-818-III-819.

٢

Apo-A1: Apolipoprotein A-I; **Apo-B:** apolipoprotein B; **CRP:** C-reactive protein; **DB0:** double-blind; ^٢

HDL high-density lipoprotein; **hs-CRP:** high sensitivity C-reactive protein; **LDL:** low-density lipoprotein;

MC multi-center; **RCT:** randomized controlled trial; **TC:** total cholesterol; **TG:** triglycerides

VLDL: very-low density lipoprotein

الدراسة	تصميم الدراسة	المرضى	الاجراء العلاجي	هدف الدراسة	النتائج	الاستنتاجات
ANDROMEDA study1 Betteridge et al UK (٢٠٠٧)	MC, RCT, DB phase III trial مدة الدراسة ١٦ اسبوع	عدد المرضى N=509 الأعمار < ١٨ سنة المرضى مصابون بالداء السكري ٢ دون وجود اصابة سابقة أمراض قلبية وعائية	الاسبوع الثمانية الأولى: الروزوفاستاتين ١٠ ملغ مقابل الأتورفاستاتين ١٠ ملغ الاسبوع الثمانية التالية تم معايرة الجرعة ل ٢٠ mg لكلي المركبين .	نقطة البحث الأولى: دراسة التغير في مستوى LDL% نقطة البحث الثانية: دراسة التغير في مستوى CRP% لا يوجد فرق ذو أهمية احصائية بين المجموعتين من حيث التغير في مستوى الشحوم أو CRP في الاسبوع ٨ و ١٦	الروزوفاستاتين أحدث تخفضاً أكبر في مستوى LDL بصورة هامة مقابل الأتورفاستاتين خلال ٨ أسابيع 39% p<0.001 16 weeks (57% vs.46%) p<0.001 LDL بصورة أكبر مقارنة مع الأتورفاستاتين.	إن كلٍ من الأتورفاستاتين و الروزوفاستاتين قد خفض قيمة CRP بصورة متكافئة في حين خفض الروزوفاستاتين قيمة LDL بصورة أكبر مقارنة مع الأتورفاستاتين.
ATOROS study ٢ Milionis et al (٢٠٠٦) Greece	RCT, open-label parallel group مدة الدراسة : ٢٤ اسبوع	عدد المرضى ١٢٠ مريض غير مصابين بالداء السكري ،اصابة بفرط الشحوم العائلي ،لا اصابة سابقة بالأمراض القلبية الوعائية TC >6.2mmol/L and TG <4mmol/L	الاسبوع الستة الأولى:الروزوفاستاتين ١٠ ملغ مقابل الأتورفاستاتين ٢٠ ملغ . الاسبوع الثمانية العشر التالية تم معايرة الجرعة ل ٢٠ mg لمركب الروزوفاستاتين مقابل ٤٠ ملغ الأتورفاستاتين.	نقطة البحث الأولى: مستوى LDL% الناتج . نقطة البحث الثانية: دراسة التغير في مستوى-LDL: Apo-، B, TG ApoB:ApoA1 CRP%	النسبة المئوية من المرضى الذين حققوا مستوى LDL عند مستوى (130mg/dL) خلال فترة ٦ أسابيع . الروزوفاستاتين 75% vs الأتورفاستاتين ٧١% و ٩٣% vs 91% في نهاية الدراسة. كلا المركبان حققا التخفيض ذاته في LDL, TC, TG, CRP	الأتورفاستاتين والروزوفاستاتين قد حققا فعالية متساوية في خفض LDL CRP
ARIES Study3 Ferdinand (2002) USA	randomized, open-label مدة الدراسة ٦ أسابيع	عدد المرضى ٧٧٤ من المرضى الأفارقة الأمريكيين المصابين بفرط الشحوم العائلية >160 mg/dL<3٠٠mg TG<400mg	الروزوفاستاتين ١٠ أو ٢٠ ملغ أو الأتورفاستاتين ١٠ أو ٢٠ ملغ لمدة ٦ أسابيع	انخفاض الكوليسترول الكلي، LDL، Apo-، n-HDL، B hsCRP كان أكثر أهمية من في مجموعة الروزوفاستاتين .	الروزوفاستاتين أنقص وبصورة هامة مستوى LDL أكثر من الأتورفاستاتين(٥٧%) Vs 50.4%; p <0.001) وانخفاض مستوى HDL (12.4% vs 2.9 % ; p <0.001) انخفاض مستوى hsCRP	الروزوفاستاتين أنقص وبصورة هامة مستوى hsCRP أكثر من الأتورفاستاتين

التوصيات : لقد تبين من الدراسات السريرية المتعددة أن ارتفاع المستويات المصلية للبروتين الارتكاسي التفاعلي CRP عند مرضى نقص التروية القلبية تدل على زيادة الخطورة المستقبلية للحوادث الاكليلية الاقفارية .

كذلك فإن ارتفاع CRP يفيد في التنبؤ لتكرار وقوع الحوادث الاقفارية والوفاة عند مرضى خناق الصدر المستقر والغير مستقر ومرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد. وكذلك عند المرضى الخاضعين لاجراءات العلاجية التداخلية الباكرة.

إن المستوى المصلي للبروتين الارتكاسي التفاعلي عالي الحساسية hs-CRP يجب أن يجرى عند مرضى الاقفار القلبي (الاحتشاء، خناق الصدر الغير مستقر، المرضى الخاضعين لاجراءات اعادة التروية الاكليلية) وعند الأشخاص الأصحاء سواءً أكانوا من المدخنين أو المصابين بالداء السكري أو بفرط شحوم الدم .

• **عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد:** فإن المستوى المصلي للبروتين الارتكاسي التفاعلي عالي الحساسية يجب أن يجرى عند القبول .

فإذا كان المستوى المصلي أعلى من ٢.٥٥ ملغ/دل فذلك يضع المريض ضمن الفئة العالية الخطورة لحدوث الاختلاطات على المدى القريب. أما اجراءات اعادة التروية الاكليلية يجب أن تجرى كما هو مستطب حيث إن تأثير المستوى المصلي للبروتين الارتكاسي التفاعلي عالي الحساسية عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد على القرار العلاجي (معالجة محافظة أو معالجة غازية) يحتاج لدراسات أخرى.

• **عند مرضى خناق الصدر الغير المستقر :** فإن المستوى المصلي للبروتين الارتكاسي التفاعلي عالي الحساسية يجب أن يجرى عند القبول و عند التخرج .

فإن المرضى ذوي المستويات الأعلى من ٠.٣ ملغ /دل يجب أن يعتبروا من ذوي الخطورة العالية لحدوث الحوادث القلبية الوعائية مستقبلاً ولهذا يجب أن يعالجوا بصورة مكثفة لتحقيق الأهداف العلاجية .

لذا فالعلاج الدوائي المناسب (الستاتينات، الاسبرين، مثبطات الخميرة المحولة للانجيوتنسين) يجب أن تستخدم بدءاً من خلال وجود المريض في المشفى مع البدء بنموذج المعالجة المكثفة .

• **عند مرضى الخاضعين لاعادة التروية الاكليلية :** المرضى ذوي المستويات الأعلى من ٠.٣ ملغ /دل قبل الاجراء و أعلى من ٠.٥ ملغ/دل لمدة ٧٢-٩٦ ساعة بعد الاجراء يجب أن يعتبروا من ذوي الخطورة العالية لحدوث الاختلاطات الاقفارية وعودة التضيق المتأخر.

• **عند الأشخاص الغير مصابين بالداء الوعائي الاكليلي :** خاصة أولئك المدخنين أو المصابين بالداء السكري أو بفرط شحوم الدم حيث يجب أن يتم قياس المستوى المصلي للبروتين الارتكاسي التفاعلي عالي الحساسية hs-CRP كإختبار ماسح للكشف الباكر للالتهاب الجهازى تحت السريري (حيث يجب نفي الاسباب الالتهابية الأخرى) .

فإذا كان المستوى المصلي للبروتين الارتكاسي التفاعلي عالي الحساسية أعلى من ٠.٣٨ ملغ/دل عند النساء الأصحاء بعد سن اليأس وأعلى من ٠.١٥ ملغ/دل للرجال فهذا يعتبر مؤشر للخطورة الوعائية المستقبلية مما يستوجب استخدام الاسبرين و الستاتينات لانقاص تلك الخطورة.

• يجب استخدام الستاتينات كجزء أساسي من العلاج الدوائي للمريض المصاب بالمتلازمة الاكليلية الحادة.

• إن كلاً من الاتورفاستاتين والروزوفاستاتين أدوية مهمة في علاج المتلازمة الاكليلية الحادة وتأثيراتها الجانبية قليلة، ولا بد من البدء في إعطائها بصورة باكراً وبجرعات عالية.

• إن المعالجة بالستاتينات أنقصت المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية خلال حدوث المتلازمة الاكليلية الحادة و قد لوحظ أن هذا النقص يحدث باكراً خلال ١٤ من بدء العلاج .

• الستاتينات أنقصت المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية بمقدار ١٣-٥٠% دون أن يكون هناك أفضلية لنوع الصنف المركب الستاتيني المستخدم على آخر عند المقارنة بينهم بصورة مباشرة .

• إن المعالجة المكثفة بالستاتينات أحدثت نقصاً أكبر في المستوى المصلي للبروتين الالتهابي الارتكاسي عالي الحساسية مقارنة مع المعالجة العادية .

Reference

References

- 1-American Heart Association. Heart disease and stroke statistics-2006 Update. Dallas, TX American Heart Association; 2006.
- 2-Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 1985; **14**: 32–8.
- 3-Castelli WP. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 1996; **124**: S1–9.
- 4-Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; **347**: 1557–1565.
- 5-Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *Jama* 2003; **290**: 898– 904.
- 6-Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* 2001; **285**: 2486–2497.
- 7-Wilson PW, D’Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; **97**: 1837– 1847.
- 8-Michos ED, Nasir K, Braunstein JB, Rumberger JA, Budoff MJ, Post WS, et al. Framingham risk equation underestimates subclinical atherosclerosis risk in asymptomatic women. *Atherosclerosis* 2006; **184**: 201–206.
- 9-Nasir K, Michos ED, Blumenthal RS, Raggi P. Detection of high-risk young adults and women by coronary calcium and National Cholesterol Education Program Panel III guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 1931–1936.
- 10-Akosah KO, Schaper A, Cogbill C, Schoenfeld P. Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the National Cholesterol Education Panel III guidelines perform? *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**: 1475–1479.
- 11-Liu J, Hong Y, D’Agostino RB, Sr., Wu Z, Wang W, Sun J, et al. Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-Provincial Cohort Study. *Jama* 2004; **291**: 2591–2599.
- 12-Tillett WS, Francis T. Serologic reactions in pneumonia with non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930; **52**: 561–585.
- 13-Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; **111**: 1805–1812.
- 14-Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem* 2004; **279**: 48487–48490. 15 Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2003; **108**: 1930– 1932.
- 16-Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; **107**: 671–674.
- 17-Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001; **158**: 1039–1051.

- 18**-Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999; **100**: 230–235.
- 19**-Eda S, Kaufmann J, Roos W, Pohl S. Development of a new microparticle-enhanced turbidimetric assay for C-reactive protein with superior features in analytical sensitivity and dynamic range. *J Clin Lab Anal* 1998; **12**: 137–144.
- 20**-Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow G, Cooper-Anderson M, Savory J, et al. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clin Chem* 2001; **47**: 418–425.
- 21**-Roberts WL. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: laboratory tests available to assess inflammation—performance and standardization: a background paper. *Circulation* 2004; **110**: e572–576.
- 22**-Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; **420**: 868–874.
- 23**-Lofstrom G. Nonspecific capsular swelling in pneumococci. *Acta Med Scand* 1943; **141**: 7–97.
- 24**-Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in “active” coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; **65**: 168–172.
- 25**-de Beer FC, Hind CR, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Br Heart J* 1982; **47**: 239–243.
- 26**-Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; **349**: 462–466.
- 27**-Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; **331**: 417–424.
- 28**-Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996; **144**: 537–547.
- 29**-Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; **336**: 973–979.
- 30**-Cushman M, Arnold AM, Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Burke GL, et al. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: the cardiovascular health study. *Circulation* 2005; **112**: 25–31.
- 31**-Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated metaanalyses. *Bmj* 2000; **321**: 199–204.
- 32**-Ford ES, Giles WH. Serum C-reactive protein and fibrinogen concentrations and self-reported angina pectoris and myocardial infarction: findings from National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Clin Epidemiol* 2000; **53**: 95–102.
- 33**-Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; **99**: 237–242.

- 34-Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; **98**: 731–733.
- 35-Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke* 2001; **32**: 2575–2579.
- 36-Sakkinen P, Abbott RD, Curb JD, Rodriguez BL, Yano K, Tracy RP. C-reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 2002; **55**: 445–451.
- 37-Ford ES, Giles WH. Serum C-reactive protein and self-reported stroke: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; **20**: 1052–1056.
- 38-Laaksonen DE, Niskanen L, Nyyssonen K, Punnonen K, Tuomainen TP, Salonen JT. C-reactive protein in the prediction of cardiovascular and overall mortality in middle-aged men: a population-based cohort study. *Eur Heart J* 2005; **26**: 1783–1789.
- 39-Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *Jama* 2001; **285**: 2481–2485.
- 40-Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002; **105**: 2595–2599.
- 41-Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; **342**: 836–843.
- 42-Boekholdt SM, Hack CE, Sandhu MS, Luben R, Bingham SA, Wareham NJ, et al. C-reactive protein levels and coronary artery disease incidence and mortality in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study 1993–2003. *Atherosclerosis* 2006; **187**: 415–422.
- 43-Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; **352**: 20–28.
- 44-Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1959–1965.
- 45-van der Meer IM, de Maat MP, Kiliaan AJ, van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC. The value of C-reactive protein in cardiovascular risk prediction: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 2003; **163**: 1323–1328.
- 46-Wilson PW, Nam BH, Pencina M, D’Agostino RB, Sr., Benjamin EJ, O’Donnell CJ. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* 2005; **165**: 2473–2478.
- 47-Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; **350**: 1387–1397.
- 48-Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *Jama* 2005; **294**: 326–333.

- 49**-Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; **107**: 391–397.
- 50**-Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB, Sr., Wilson PW. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2004; **110**: 380–385.
- 51**-Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM, Coresh J, Heiss G, Wu KK, et al. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2006; **166**: 1368–1373.
- 52**-Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**: 2129–2138.
- 53**-Koenig W, Lowel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation* 2004; **109**: 1349–1353.
- 54**-Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. *Circulation* 2004; **109**: 1955–1959.
- 55**-Nilsson J. CRP—marker or maker of cardiovascular disease? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; **25**: 1527–1528.
- 56**-Khera A, de Lemos JA, Peshock RM, Lo HS, Stanek HG, Murphy SA, et al. Relationship between C-reactive protein and subclinical atherosclerosis: the Dallas Heart Study. *Circulation* 2006; **113**: 38–43.
- 57**-See R, Abdullah SM, McGuire DK, Khera A, Patel MJ, Lindsey JB, et al. The association of differing measures of overweight and obesity with prevalent atherosclerosis: the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; **50**: 752–759.
- 58**-Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**: 4196–4200.
- 59**-Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Stanek HG, Das SR, Vongpatanasin W, et al. Race and gender differences in C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 464–469.
- 60**-Verma S, Devaraj S, Jialal I. Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? C-reactive protein promotes atherothrombosis. *Circulation* 2006; **113**: 2135–2150; discussion 50.
- 61**-Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004; **44**: 6–11.
- 62**-Bisoendial RJ, Kastelein JJ, Levels JH, Zwaginga JJ, van den Bogaard B, Reitsma PH, et al. Activation of inflammation and coagulation after infusion of C-reactive protein in humans. *Circ Res* 2005; **96**: 714–716.
- 63**-Bisoendial RJ, Kastelein JJ, Peters SL, Levels JH, Birjmohun R, Rotmans JJ, et al. Effects of CRP infusion on endothelial function and coagulation in normocholesterolemic and hypercholesterolemic subjects. *J Lipid Res* 2007; **48**: 952–960.
- 64**-Lafuente N, Azcutia V, Matesanz N, Cercas E, Rodriguez-Manas L, Sanchez-Ferrer CF, et al. Evidence for sodium azide as an artifact mediating the modulation of inducible nitric oxide synthase by C-reactive protein. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; **45**: 193–196.

- 65**-Pepys MB, Hawkins PN, Kahan MC, Tennent GA, Gallimore JR, Graham D, et al. Proinflammatory effects of bacterial recombinant human C-reactive protein are caused by contamination with bacterial products, not by C-reactive protein itself. *Circ Res* 2005; **97**: e97–103.
- 66**-Paul A, KoKW, Li L, Yechoor V, McCrory MA, Szalai AJ, et al. C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2004; **109**: 647–655.
- 67**-Hirschfield GM, Gallimore JR, Kahan MC, Hutchinson WL, Sabin CA, Benson GM, et al. Transgenic human C-reactive protein is not proatherogenic in apolipoproteinE-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; **102**: 8309–8314.
- 68**-Trion A, de Maat MP, Jukema JW, van der Laarse A, Maas MC, Offerman EH, et al. No effect of C-reactive protein on early atherosclerosis development in apolipoprotein E*3-leiden/human C-reactive protein transgenic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; **25**: 1635–1640.
- 69**-Miller DT, Zee RY, Suk Danik J, Kozlowski P, Chasman DI, Lazarus R, et al. Association of common CRP gene variants with CRP levels and cardiovascular events. *Ann Hum Genet* 2005; **69**: 623–638.
- 70**-Kardys I, de Maat MP, Uitterlinden AG, Hofman A, Witteman JC. C-reactive protein gene haplotypes and risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2006; **27**: 1331–1337.
- 71**-Kathiresan S, Larson MG, Vasan RS, Guo CY, Gona P, Keaney JF, Jr., et al. Contribution of clinical correlates and 13 C-reactive protein gene polymorphisms to interindividual variability in serum C-reactive protein level. *Circulation* 2006; **113**: 1415–1423.
- 72**-ZeeRY, RidkerPM. Polymorphism in the human C-reactive protein (CRP) gene, plasma concentrations of CRP, and the risk of future arterial thrombosis. *Atherosclerosis* 2002; **162**: 217–219.
- 73**-Lange LA, Carlson CS, Hindorff LA, Lange EM, Walston J, Durda JP, et al. Association of polymorphisms in the CRP gene with circulating C-reactive protein levels and cardiovascular events. *Jama* 2006; **296**: 2703–2711.
- 74**-Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA, Gallimore JR, Kahan MC, Bellotti V, et al. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. *Nature* 2006; **440**: 1217–1221.
- 75**-Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; **107**: 499–511.
- 76**-Pasternak RC, Abrams J, Greenland P, Smaha LA, Wilson PW, Houston-Miller N. 34th Bethesda Conference: Task force #1–Identification of coronary heart disease risk: is there a detection gap? *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**: 1863–1874.
- 77**-Lloyd-Jones DM, Liu K, Tian L, Greenland P. Narrative review: Assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2006; **145**: 35–42.
- 78**-Cook NR, Buring JE, Ridker PM. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. *Ann Intern Med* 2006; **145**: 21–29.
- 79**-Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004; **109**: 2818–2825.
- 80**-Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *Jama* 2007; **297**: 611–619.

- 81**-Albert MA, Glynn RJ, Buring J, Ridker PM. C-Reactive protein levels among women of various ethnic groups living in the United States (from the Women's Health Study). *Am J Cardiol* 2004; **93**: 1238–1242.
- 82**-Ford ES, Giles WH, Mokdad AH, Myers GL. Distribution and correlates of C-reactive protein concentrations among adult US women. *Clin Chem* 2004; **50**: 574–581.
- 83**-Lakoski SG, Cushman M, Criqui M, Rundek T, Blumenthal RS, D'Agostino RB, Jr., et al. Gender and C-reactive protein: data from the Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA) cohort. *Am Heart J* 2006; **152**: 593–598.
- 84**-Anand SS, Razak F, Yi Q, Davis B, Jacobs R, Vuksan V, et al. C-reactive protein as a screening test for cardiovascular risk in a multiethnic population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; **24**: 1509–1515.
- 85**-Woloshin S, Schwartz LM. Distribution of C-reactive protein values in the United States. *N Engl J Med* 2005; **352**: 1611–1613.
- 86**-Rifai N, Ridker PM. Population distributions of C-reactive protein in apparently healthy men and women in the United States: implication for clinical interpretation. *Clin Chem* 2003; **49**: 666–669.
- 87**-Ye X, Yu Z, Li H, Franco OH, Liu Y, Lin X. Distributions of C-reactive protein and its association with metabolic syndrome in middle-aged and older Chinese people. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**: 1798–1805.
- 88**-Pepe MS, Janes H, Longton G, Leisenring W, Newcomb P. Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. *Am J Epidemiol* 2004; **159**: 882–890.
- 89**-Cook NR. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation* 2007; **115**: 928–935.
- 90**-Kinlay S. Low-density lipoprotein-dependent and -independent effects of cholesterol-lowering therapies on C-reactive protein: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**: 2003–2009.
- 91**-Ridker PM. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003; **108**: 2292–2297.
- 92**-Crawford DC, Sanders CL, Qin X, Smith JD, Shephard C, Wong M, et al. Genetic variation is associated with C-reactive protein levels in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2006; **114**: 2458–2465.
- 93**-Casas JP, Shah T, Cooper J, Hawe E, McMahon AD, Gaffney D, et al. Insight into the nature of the CRP-coronary event association using Mendelian randomization. *Int J Epidemiol* 2006; **35**: 922–931.