



جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنية

بحث علمي أعد لنيل درجة الماجستير في أمراض القلب والأوعية

اسم الطالب: عيسى مرعي

عنوان البحث العلمي

العلاقة ما بين معيار **CHADS2** والتأثير الوقائي للعلاج بالستاتينات على
الرجفان الأذيني حديث التطور عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد

**Association between CHADS score and the prevention
effect of statin therapy on new-onset atrial fibrillation in
pataient with acute myocardial infarction**

بأشراف ورئاسة

الاستاذ الدكتور حسام الدين شبلي

الفهرس:

- ٤.....الوبائيات والانتشار
- ٥.....تصنيف الرجفان الأذيني
- ٦.....آلية حدوث الرجفان الأذيني
- ٧.....-التبدلات في بنية الأذينة
- ٧.....-الآلية الكهربائية
- ٨.....-الآلية الالتهابية والجذور الحرة
- ١٠.....التقييم السريري
-الاستقصاءات
- ١١.....-تخطيط القلب الكهربائي
- ١٢.....-ايكو القلب عبر جدار الصدر
- ١٣.....-ايكو القلب عبر المري
- ١٤.....-الدراسة الالكتروفيزيولوجية
- ١٥.....-مراقبة النظم واختبار الجهد
- ١٥.....الوقاية من الاختلالات الصمية
- ١٧....._موازن الفائدة والمضار واختيار آلية التميع
- ١٨.....-تقييم خطورة تشكل الصمات
- ٢٠.....-تقييم الخطورة النزفية
- ٢١.....المعالجة بالمميعات
- ٢١.....-المعالجة بمضادات التصاق الصفائح
- ٢٣.....-المعالجة بمضادات التخثر الفموية(الوارفارين)
- ٢٤.....- المعالجة بمضادات التخثر الفموية(الدابيغاتران)

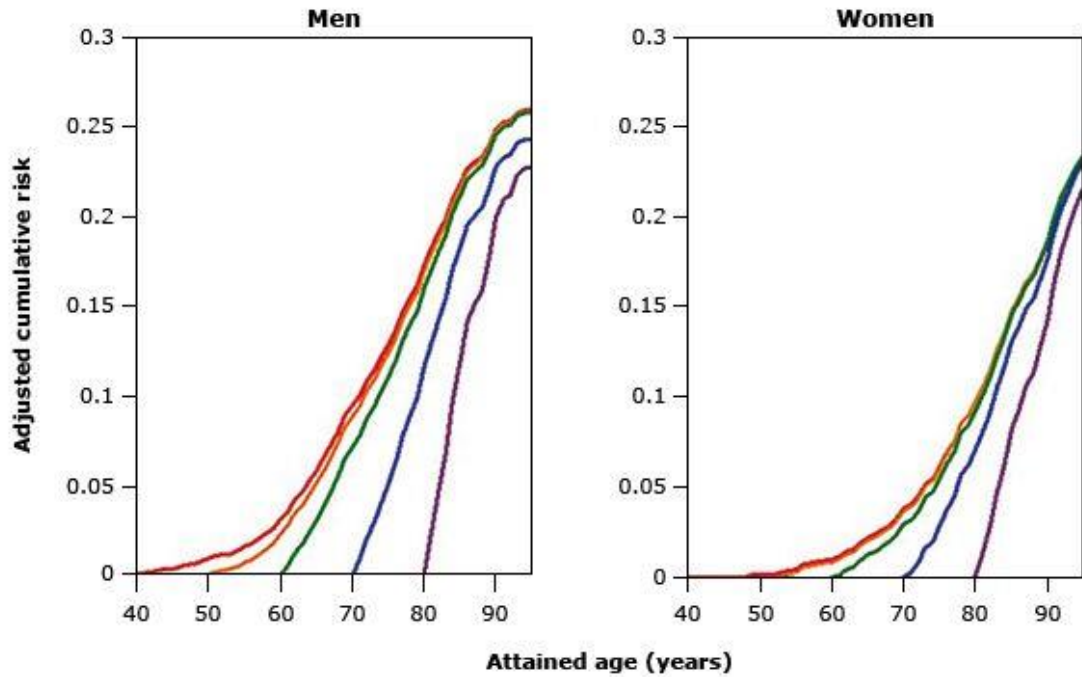
٢٥.....	- المعالجة بمضادات التخثر الفموية (Rivaroxaban)
٢٦.....	- المعالجة بمضادات التخثر الفموية (Apixaban)
٢٧.....	الاعتبارات في اختيار نوع المميع
٢٨.....	الرجفان الأذيني الصامت والسكتة الدماغية
٢٨.....	إيقاف المميعات والجسر الهيبارينى
٣٠.....	ضبط النظم
٣٣.....	قلب النظم الكهربائي أو الدوائي
	الأدوية المستخدمة للوقاية من الرجفان الأذيني والحفاظ على النظم
٣٧.....	الجيبي بعد قلب النظم
٣٩.....	الكي بالقثطرة للحفاظ على النظم الجيبي
٤١.....	المعالجة ضد التيار
	الفصل الثاني:
٤٥.....	القسم العملي

الوبائيات و الانتشار:

يعد الرجفان الأذيني أشيع اضطراب نظم قلبي عابر (غير ثابت)، وهو أشيع اضطراب نظم للمرضى المقبولين للاستشفاء، حيث تقدر نسبتهم بـ ٣٣% من المرضى المقبولين باضطراب نظم قلبي. (١)

يترافق الرجفان مع زيادة في المراضة والوفيات والتي تنسب بشكل كبير الى الداء القلبي المستبطن والصمة الدماغية، يزداد خطر الصمة الدماغية خمسة اضعاف بوجود الرجفان الأذيني والوفيات مرتين ويترافق بشكل اكبر مع تطور قصور القلب. (٢)

تزداد نسبة تطور الرجفان مع زيادة العمر وعند الرجال بنسبة اعلى من النساء، حيث تقدر النسبة بـ ٠,١% قبل سن الاربعين وحوالي ١,٥% بين (٤٠-٨٠) وتصل حتى 2.4% بعد سن الثمانين. (٣)



قد يكون الرجفان الأذيني المظهر الأول للعديد من الأمراض القلبية ولاسيما تلك التي تترافق مع ضخامة البطينات توسع بالاذينات و يزداد خطر حدوث الرجفان الأذيني بوجود أمراض الصمامات وارتفاع التوتر الشرياني وقصور القلب الاحتقاني وأمراض القلب الأكليلية.

كذلك يعد الكحول وفرط نشاط الدرق والبدانة وبعض الأمراض الصدرية من الأسباب الشائعة لحدوث الرجفان الأذيني (٣ و٤).

ولكن ومع ذلك وجد أن حوالي ٥٠% من المصابين برجفان أذيني انتيابي و ٢٠% من المرضى المصابين بالرجفان الأذيني الدائم أو المستمر لديهم قلوب سليمة (تعرف هذه الحالة بالرجفان الأذيني المعزول). (٥)

تصنيف الرجفان الأذيني (٦-٧)

النمط	التعريف
الرجفان الأذيني الانتيابي	-الذي يزول بشكل بشكل عفوي او بالتدخل الدوائي او الكهربائي خلال ٧ أيام -يمكن أن تتكرر النوب لاسباب مختلفة
الرجفان الأذيني المستمر	-استمرار الرجفان الأذيني أكثر من ٧ أيام وأقل من ١٢ شهر
الرجفان الأذيني المستمر المديد	-استمرار الرجفان الأذيني أكثر من ١٢ شهر
الرجفان الأذيني الدائم	-استمرار الرجفان الأذيني أكثر من ١٢ شهر ويكون معند على القلب الدوائي او الكهربائي
الرجفان الأذيني الغير صمامي	-الرجفان الأذيني بغياب تضيق الصمام التاجي الرثوي -الرجفان الأذيني بغياب إصلاح صمام تاجي -الرجفان الأذيني بغياب تبديل صمامات القلب كصمام صناعي
الرجفان الأذيني المعزول	-الرجفان الأذيني عند المرضى بعمر أقل من ٦٠ سنة دون وجود ارتفاع توتر شرياني او أية افة قلبية بنوية مسببة للرجفان الأذيني

يملك حوالي ٢٥% من مرضى الرجفان الأذيني الانتيابي مايسمى بالرجفان الأذيني المبهمي الذي يحدث في الطور العالي لتفعيل المبهم كما في النوم او أثناء الاسترخاء.

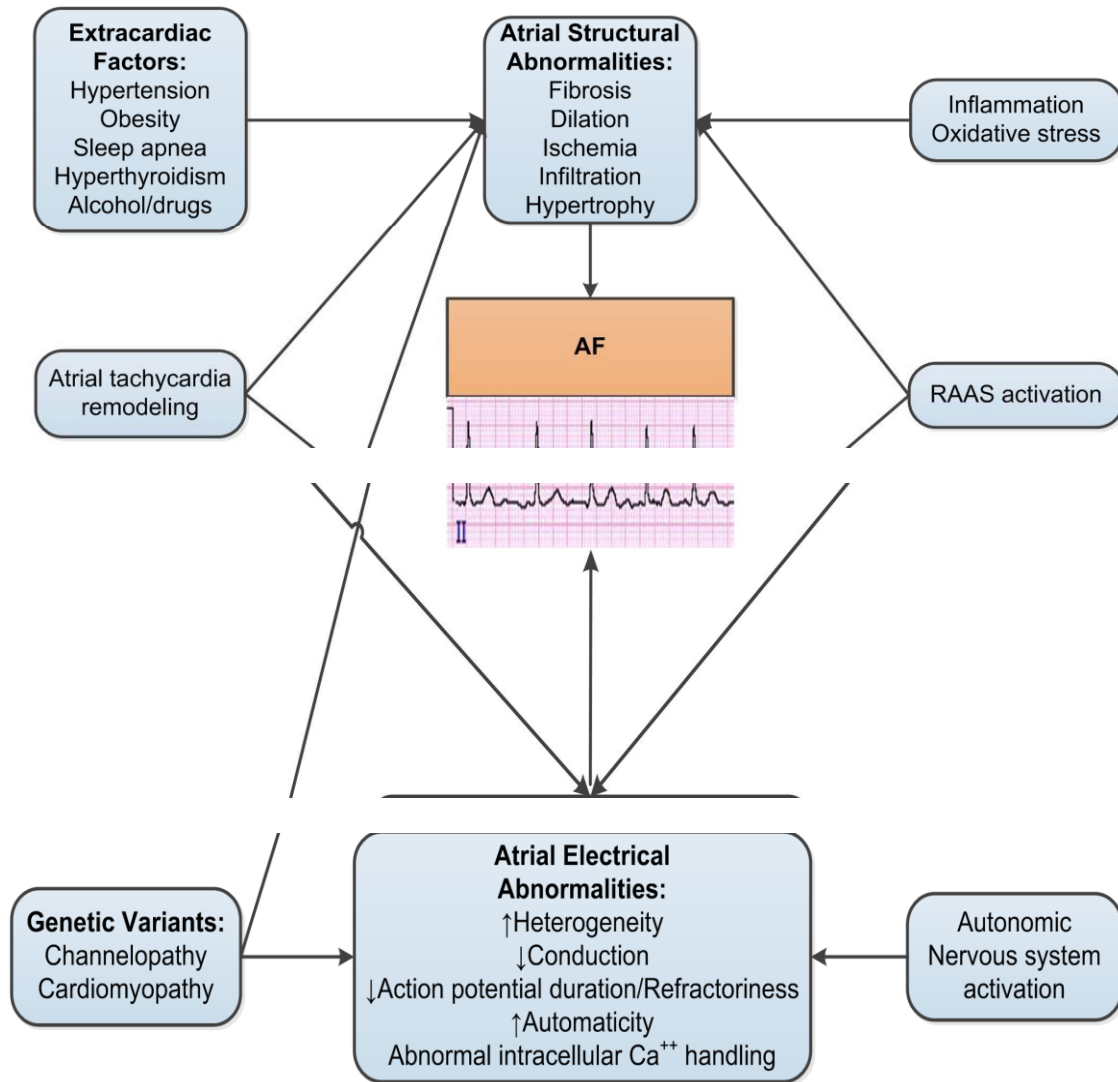
كما يملك حوالي ١٠-١٥% من مرضى الرجفان الأذيني الانتيابي مايسمى بالرجفان الاذيني الودي الذي يتطور اثناء التفعيل الشديد للودي كما في التمارين المجهدة.

لذلك تفيد حاصرات بيتا في الوقاية من حدوثه كما تساعد في ضبط النظم.

آلية حدوث الرجفان الأذيني وأسبابه:

آلية حدوث الرجفان الأذيني معقدة وغير مفهومة بشكل كامل حتى الآن.

هناك العديد من الآليات والأسباب لحدوث الرجفان الأذيني منها يتعلق ببنية الأذينة القلبية ومنها يتعلق بالكهربائية ومنها بالآلية الالتهابية ومنها بأسباب خارج قلبية (٢٩ . 81.82). كما هو موضح بالشكل التالي:



AF indicates atrial fibrillation; Ca⁺⁺ ionized calcium; and RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system

التبدلات في بنية الأذينة:

يزيد أي تغير في البنية النسيجية للأذينة من امكانية حدوث الرجفان الأذيني

(٧-٤) (الالتهاب ,التليف أو الضخامة) والتي تحدث نتيجة لأمراض قلبية مرافقة مثل ارتفاع التوتر الشرياني أو أمراض الصمامات أو اعتلالات العضلة القلبية أو قصور القلب الاحتقاني حيث يزداد ضغط الأذينة اليسرى مسببا توسع في الأذينة وزيادة في توتر جدارها.

وبشكل مماثل الداء الأكليلي وأدواء القلب الارتشاحية مثل الساركويد والداء النشواني يمكن ان تحرض حدوث الرجفان الأذيني.

و يمكن لبعض الأمراض الأخرى أن تحرض الرجفان الأذيني كارتفاع التوتر الشرياني وفرط نشاط الدرق وتوقف التنفس الانسدادي والبدانة والكحول من خلال تأثيرها على وظيفة الأذينة أو على بنيتها.

كما تبدي الخزعة من الأذينة في مرضى الرجفان الأذيني المعزول رشاحة التهابية ونسج ليفي. (83)

الآلية الكهربائية:

يتطلب حدوث الرجفان الأذيني عامل قدح لبدء الرجفان الأذيني وبنية تشريحية مناسبة للاستمرار. (٢٩-٧-٤)

عامل القدح:

عادة ماتبدأ نوبة الرجفان الأذيني من بؤرة منتبذة موجودة في الأذينة اليسرى وبالأخص عند مصب الأوردة الرئوية أو في نقطة الاتصال بين الوريد و الأذينة اليسرى لذلك تكون المنطقة الهدف عند الكي.

بالإضافة لذلك يمكن أن تبدأ نوبة الرجفان الأذيني من أماكن أخرى مثل الوجه الخلفي للأذينة اليسرى أو رباط مارشال أو الجيب الإكليلي أو الحجاب بين الاذينتين.

ومن الممكن أيضا أن تساهم قنوات الكالسيوم داخل الخلوية في بدء نوبة الرجفان الأذيني من خلال بدء زمن التأخر بعد عود الاستقطاب. (١٠٢-٩٨)

استمرار الرجفان الأذيني :

عادة ما يكون استمرار الرجفان الأذيني بسبب وجود دارات عود دخول متغايرة التجانس بالنقل وقلة العصيان .

دور الجملة العصبية الذاتية في حدوث الرجفان الأذيني :

يمكن ان يحرض تفعيل الجملة العصبية الذاتية حدوث نوبة الرجفان الأذيني .

(٢٩-٩٤-١١١)

حيث أن تفعيل الودي أو نظير الودي يمكن ان يحرض اضطرابات النظم الاذينية ومنها الرجفان الأذيني .

يفعل الاستيل كولين تيار قنوات البوتاسيوم الخاصة $I_{K,ACH}$

يؤدي تفعيل الودي الى زيادة فعالية قنوات الكالسيوم داخل الخلية والتي بدورها تؤدي الى تحريض الرجفان الأذيني . (١١٣-١١٤)

الآلية الالتهابية والجذور الحرة :

يترافق الالتهاب التالي للجراحات القلبية أو التهاب العضلة القلبية مع ارتفاع CRP والذي يؤهب بدوره لحدوث الرجفان الأذيني .

ولوحظ ارتفاع تركيز ال CRP و الانترلوكين ٦ عند معايرته في مصل الدم لدى مرضى الرجفان الأذيني .

وتكون نسبة النكس عالية بعد قلب الرجفان الأذيني عند المرضى الذين يكون تركيز ال CRP المصلي عالي لديهم . (١٢٣)

كما ان الجذور الحرة (المؤكسدة) تؤثر في التركيب النسيجي للاذينة و تؤهب ايضا لحدوث الرجفان الأذيني .

جملة الرينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون :

يؤدي تحريض هذه الجملة ومكوناتها (أنجيوتنسين II / ACE-ألدوستيرون) الى تغيرات بنوية وكهربائية في الأذينة محرضة بدورها اضطرابات النظم الاذينية واستمرارها .

يلعب الألدوستيرون دورا مهما في آلية الالتهاب المحرضة بالأنجيوتنسين II والتليف لذلك تزداد نسبة حدوث الرجفان الأذيني عند مرضى زيادة الألدوستيرون البدئي .

عوامل الخطورة المؤهبة :

المراجع	العامل المؤهب السريري
١٣١	زيادة العمر
١٣١	ارتفاع التوتر الشرياني
١٣١	الداء السكري
١٣١	احتشاء العضلة القلبية
٣٩-١٣١	قصور العضلة العضلة القلبية
١٣١	امراض القلب الصمامية
١٣٢	البدانة
١٣٤	توقف التنفس الانسدادي اثناء النوم
١٢٩	الجراحة الصدرية والقلبية
١٣٥	التدخين
١٣٦-١٣٨	الجهد
١٤١-١٣٩	شرب الكحول
١٤٤-١٤٢	فرط نشاط الدرق
١٤٥	زيادة الضغط النبضي
١٤٧	القصة العائلية
	التبدلات التخطيطية
٣٦	ضخامة البطين الايسر
	موجودات ايكو القلب
١٥٢-٣٦	ضخامة الاذينة اليسرى
٣٦	زيادة ثخانة جدر البطين الايسر
	الموجودات المخبرية
١٥٤-١٥٣	زيادة ال CRP
١٥٦-١٥٥	زيادة ال BNP

- CRP : هو البروتين الارتكاسي C .
- BNP : هو الببتيد الأذيني المدر للصوديوم نمط B

التقييم السريري :

القصة السريرية و الفحص السريري:

تختلف الاعراض السريرية من مريض الى آخر بشكل كبير و التي تتراوح بين المرضى اللا العرضيين والعرضيين بشدة .

أغلب الاعراض السريرية هي :

الخفقان _ التعب _ الزلة التنفسية _ خفة الرأس _ الألم الصدري _ الغشي .

يمكن أن يترافق الرجفان الأذيني مع زيادة عدد مرات التبول بسبب البتيد الأذيني المدر للصوديوم .

ومن الممكن حدوث نوب رجفان أذيني لا عرضية عند مرضى الرجفان الأذيني الانتياي .

حوالي ٢٥% من مرضى الرجفان الأذيني لاعرضيين بالأخص عند المرضى المسنين والمرضى المصابين برجفان أذيني مستمر حيث تكون الأعراض لا نوعية أو تعب .

يعد الغشي من الأعراض الغير شائعة عند مرضى الرجفان الأذيني ومن الممكن حدوثه عند المصابين بتناذر العقدة الجيبية المريضة بعد زوال نوبة الرجفان وحدث توقف بالعقدة الجيبية .

وبشكل أقل شيوعا من الممكن حدوث الغشي عند مرضى الرجفان الأذيني المترافق باستجابة بطينية سريعة ،والتي تكون ذات منشأ عصبي قلبي (مثبطة وعائي) مما يؤدي الى هبوط الضغط أو تكون بآلية نقص النتاج القلبي التي تترافق مع آفات بنيوية قلبية مثل تضيق الصمام الأبهرى الشديد أو اعتلال العضلة القلبية الضخامي الساد .

ونلاحظ بالفحص السريري :

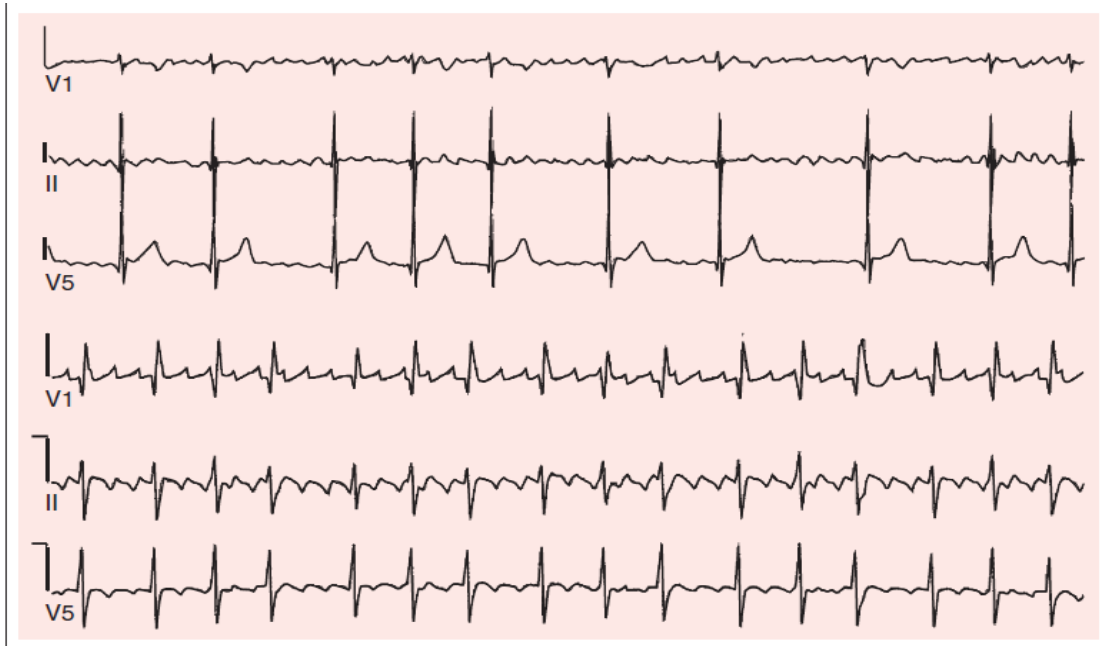
- نبض شرياني غير منتظم
- نبضان وريد وداجي غير منتظم
- تباين في شدة الصوت الاول

- غياب الصوت الرابع (في حال وجوده سابقا عند المريض)
- ومن الممكن ملاحظة وجود آفات قلبية صمامية مرافقة للرجفان

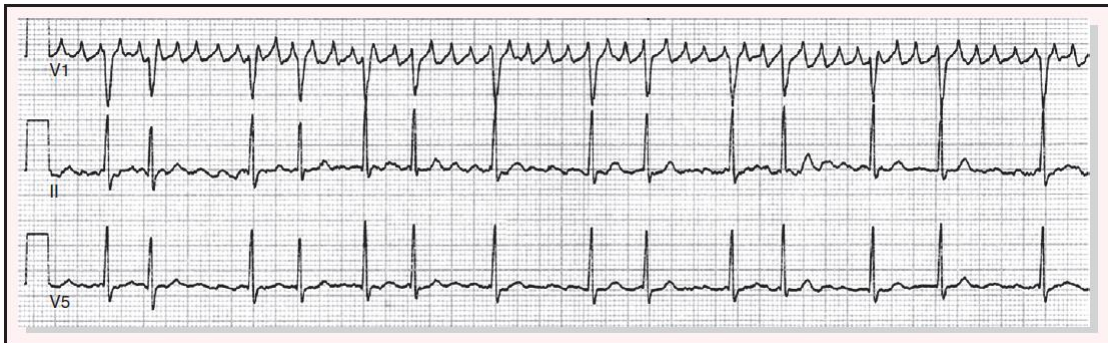
الاستقصاءات :

تخطيط القلب الكهربائي :

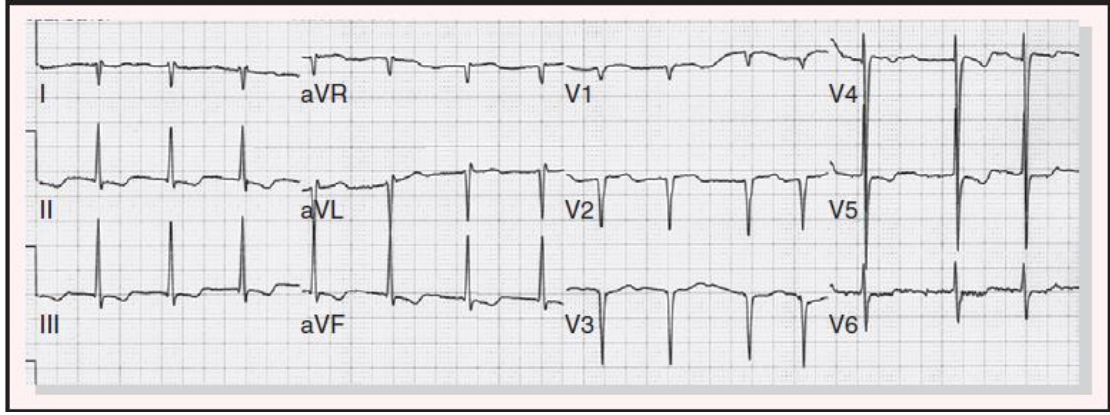
نلاحظ غياب موجة P مع عدم انتظام غير منتظم بالاستجابة البطينية وأحيانا وجود موجة F تتراوح سرعتها بين ٣٠٠ الى ٦٠٠ وخاصة على المسرى الصدري V1



التفريق بين موجة F في الرجفان الأذيني في التخطيط الاعلى وبين موجات الرفرفة الأذينية في التخطيط الأسفل .



رجفان اذيني مع موجة F واضحة في المسرى V1.



رجفان اذيني مع عدم انتظام غير منتظم في الاستجابة البطينية ما يميزه عن اللانظميات الوصلية .



رجفان اذيني مع استجابة بطينية سريعة

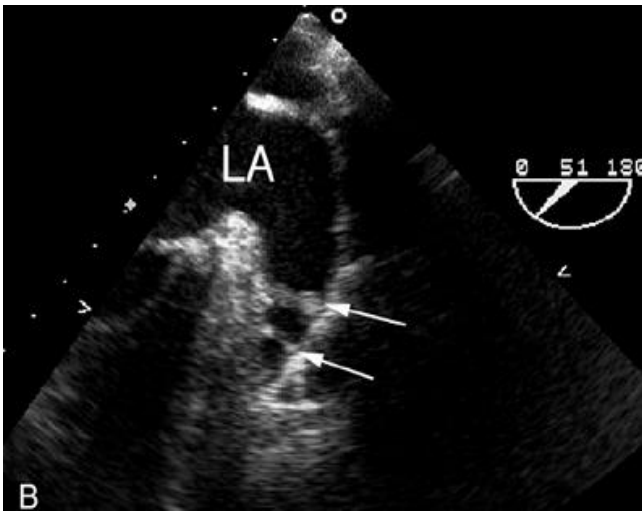
ايكو القلب عبر جدار الصدر :

يشاهد على ايكو القلب عبر جدار الصدر الآفات القلبية المرافقة مثل :

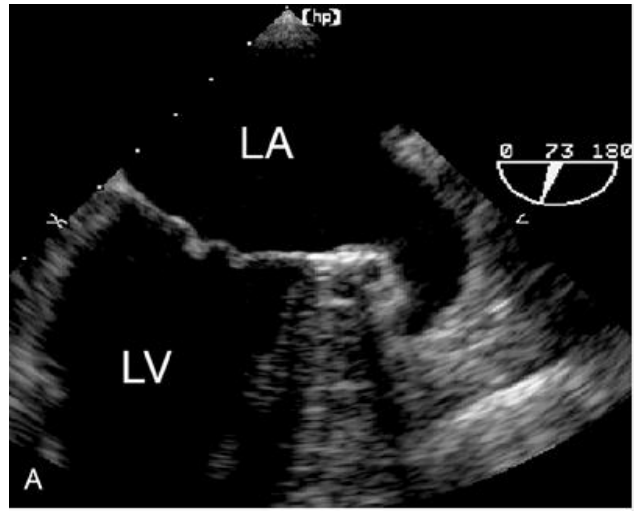
- زيادة قطر الاذينة اليسرى
- قصور القلب الاحتقاني
- آفات القلب الصمامية
- اعتلال العضلة القلبية الضخامي الساد
- علامات القلب الرئوي مثل : ارتفاع التوتر الرئوي وزيادة قطر الأذينة اليمنى
- يمكن في بعض الاحيان مشاهدة الخثرات في الاذينة اليسرى

ايكو القلب عبر المري (TEE):

إن الايكو عبر المري هو الوسيلة الأكثر حساسية ونوعية لكشف الخثرات في الاذينة اليسرى كمصدر مطلق للصمات في الحوادث الدماغية الوعائية .
كما يمكن استخدامه كدليل لتحديد الوقت الأمثل لقلب النظم أو الكي عبر القثطرة القلبية .
كما يمكنه ايضا تحديد المعالم بالمرتبطة مع زيادة خثار الاذينة اليسرى والمتضمنة (نقص سرعة الجريان عبر اللسينة – التباين العفوي ضمن الاذينة اليسرى – عوائد الابهر) .
يكشف الايكو عبر المري وجود خثرة ضمن اللسينة أو الاذينة اليسرى قبل قلب النظم المخطط له بنسبة ٥ - ١٥ % (١٥٧-١٥٨) .



الصورة B تظهر عضلات مشطية



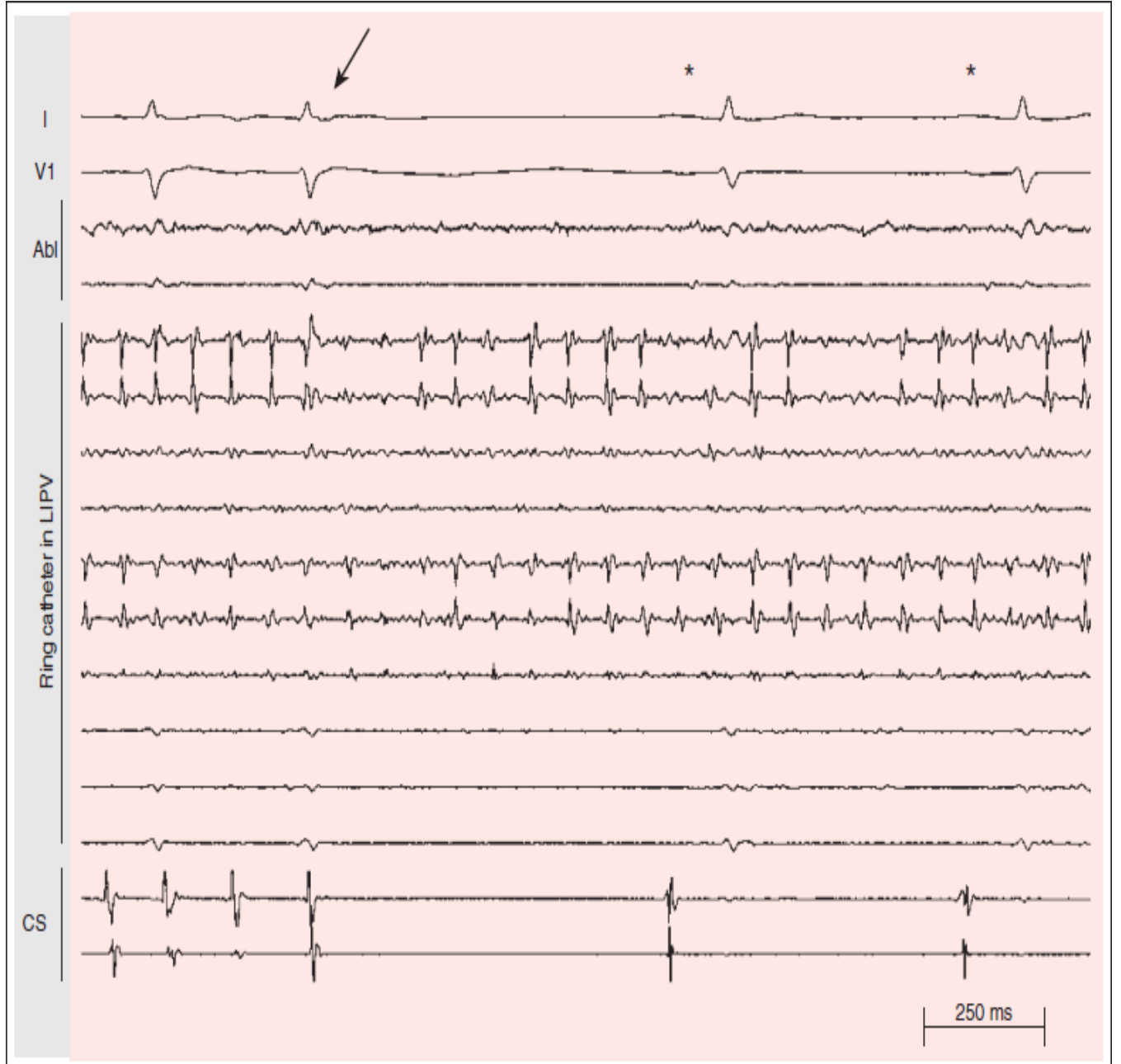
الصورة A تظهر لسينة طبيعية



تظهر الصورة :خثرة كبيرة ضمن اللسين

الدراسة الالفزفولوجفة :

فمكن أن تكون الدراسة الففزفولوجفة مساعفة عنفما فكون بفء الرففان الأففف بفبب
اضطراب نظم فوق بطفف ففل : تسرع فوفوف ءارة عوف ءول فف العفة الأففففة
البففففة أو فوف سففل شاف ضمن العفة أو تسرع أففف بفبب فورة شاففة .



تسرع مع ءارة بطول ٨٠ ففلف اففففة ففشفأ من الورفء الرئوف السفلف ففلفب أن فكون
السبب فف بفء فوبة رففان أففف

استقصاءات اضافية :

يمكن معايرة المستوى المصلي للبيتيد المدر للصوديوم نمط B أو النمط N-terminal pro-B عند بعض مرضى الرجفان الأذيني الانتيابي أو المستمر في غياب قصور القلب السريري والتي تميل الى الارتفاع ، وتبدي هذه المستويات انخفاض سريع بعد عودة النظم جيبياً (١٥٩). ويمكن إجراء دراسة النوم في حال وجود الشك السريري بتوقف التنفس الانسدادي أثناء النوم.

مراقبة النظم واختبار الجهد :

قد تكون مراقبة النظم بشكل مطول مفيدة لكشف نوب الرجفان الأذيني غير العرضي باستخدام التيلمترى أو الهولتر أو مسجل الاحداث . ويمكن إجراء اختبار الجهد لمعرفة جدوى ضبط النظم .

الوقاية من الاختلاطات الصمية :

إن الوقاية من الاختلاطات الخثارية الصمية من الأهداف الأساسية أثناء معالجة مرضى الرجفان الأذيني .

تعتبر المعالجة بالوارفارين أكثر فعالية من المعالجة بالأسبرين من أجل الوقاية من الاختلاطات الصمية ، وبسبب الاختلاطات النزفية الكثيرة للوارفارين يجب إعطاؤه في حالة المرضى العالين الخطورة لتطور حوادث خثارية دماغية أو حوادث صمية جهازية. ويتم تقييم المرضى عاليي الخطورة وفق معيار CHA2DS2 VASC . سابقا كان يتم تقييم الخطورة وفق معيار CHADS2 حيث بينت الدراسات زيادة خطر الحوادث الدماغية الخثارية بزيادة هذا المعيار .

كما يبين في الشكل التالي :

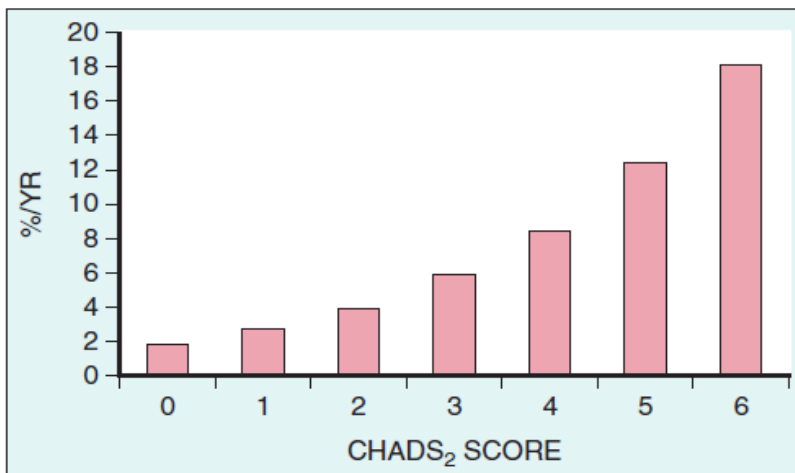


FIGURE 40-5 The annual risk of stroke based on the CHADS₂ score. (Based on data in Table 9 of reference 7.)

توصيات الجمعية الامريكية لامراض القلب:

الدرجة I:

- ١- يجب اخذ قرار التميع عند مرضى الرجفان الأذيني بعد المناقشة بين الطبيب والمريض حول الوقاية من الاختلاطات الخثرية الدماغية من خلال التميع و وتوعيته باختلاطاته النزفية .
- ٢- يجب تقييم معيار CHA2DS2-VASc عند مرضى الرجفان الأذيني الغير صمامي (١٦٤-١٦٦)
- ٣- يستطب العلاج بالوارفارين عند مرضى الرجفان الأذيني الذين يمتلكون صمام صناعي ،ويجب أن يكون ال INR الهدف بين (٢-٣ أو ٢,٥ - ٣,٥) حسب موضع الصمام (١٦٧-١٦٩).
- ٤- تستطب المعالجة بالمميعات الفموية عند مرضى الرجفان الأذيني الغير صمامي مع حادث دماغي وعائي سابق أو معيار CHA2D2-VASc يكون ٢ أو اكثر .
من المميعات المستخدمة : الوارفارين (INR 2-3) (١٦٤-١٦٦) ، dabigatran ، (١٧٠) rivaroxaban (١٧١) أو apixaban (١٧٢) .
- ٥- يجب مراقبة ال INR عند المرضى المعالجين بالوارفارين أسبوعيا عند بدء العلاج ثم كل شهر عند المحافظة على INR مستقر .
- ٦- يفضل استخدام مثبطات الثرومبين المباشرة أو مثبطات العامل العاشر عند مرضى الرجفان الأذيني الغير صمامي والغير قادرين على ضبط ال INR عند استخدام الوارفارين
- ٧- يجب إعادة تقييم المرضى بشكل دوري من أجل البحث عن حوادث خثرية وخطورات نزفية .
- ٨- يجب المعالجة بالهيبارين عند مرضى الرجفان الأذيني مع صمام صناعي عند إيقاف الوارفارين من أجل أي اجراء أو استقصاء .
- ٩- المعالجة بالهيبارين عن مرضى الرجفان الأذيني الغير صمامي بعد إيقاف الوارفارين من أجل أي اجراء أو استقصاء تعتمد على خطورة تطور حوادث خثرية والخطورة النزفية ومدة إيقاف الوارفارين .
- ١٠- يجب تقييم الوظيفة الكلوية قبل البدء بمثبطات العامل العاشر أو الثرومبين المباشرة ويجب تقييمها بشكل سنوي تقريبا . (١٧٦-١٧٧)

الدرجة IIa:

- ١- يمكن إهمال المعالجة بالمميعات عن مرضى الرجفان الأذيني الغير صمامي مع $CHA_2DS_2-VASc = 0$.
- ٢- يمكن معالجة مرضى الرجفان الأذيني الغير صمامي مع قصور كلوي درجة نهائية أو موضوعين على جلسات التحال الدموي ولديهم $CHA_2DS_2-VASc = 2$ أو أكثر بالوارفارين مع ضبط ال INR (2-3). (١٧٨)

الدرجة IIb :

- ١- يمكن المعالجة باستخدام مضادات التصاق الصفائح في حال الرجفان الأذيني الغير صمامي مع $CHA_2DS_2-VASc = 1$
- ٢- يجب تخفيض جرعة مثبطات العامل العاشر والثرومبين المباشرة عند مرضى القصور الكلوي المتوسط للشديد .
- ٣- يمكن تقصير المعالجة الثنائية بمضادات التصاق الصفائح عند إجراء قثطرة قلبية مع زرع شبكة معدنية عند مرضى الرجفان الأذيني ويمكن إيقاف المميعات خلال فترة الإجراء لتقليل خطورة النزف في مكان التداخل.
- ٤- من الممكن المعالجة بالكلوبيدوغريل ٧٥ ملغ مع المميعات وإيقاف الاسبيرين عند مرضى الرجفان الأذيني الذين اجري لهم اعادة توعية اكليلية .

الدرجة III :

- ١- لا تستطب المعالجة بمثبطات العامل العاشر المفعّل أو الثرومبين المباشرة عند مرضى قصور الكلية النهائي أو الموضوعين على جلسات التحال الدموي .
- ٢- يجب عدم استخدام مثبطات العامل العاشر والثرومبين عند مرضى الرجفان الأذيني مع صمام صناعي .

موازنة الفوائد والمضار واختيار آلية التميع :

يزيد الرجفان الأذيني سواء كان انتيابي أو مستمر أو دائم من الحوادث الدماغية الوعائية (١٨٤-١٨٧).

يزيد الرجفان الأذيني الغير صمامي خطر هذه الحوادث خمس مرات والرجفان الصمامي يزيد حوالى العشرين مرة مقارنة مع المرضى ذوي النظم الجيبي (١٨٨).

تزيد الحوادث الصمية المترافقة مع الرجفان الأذيني من خطر تكرار الحوادث الوعائية الدماغية والمرض والوفيات. (١٨٩)

يزيد الرجفان الأذيني الغير عرضي من الحوادث الخثارية. (١٨٤-١٨٧)

تنقص المعالجة المناسبة للرجفان الأذيني والعوامل المرافقة من ارتفاع التوتر الشرياني وارتفاع كولسترول الدم بشكل جيد من الحوادث الوعائية الدماغية .

تتضمن المعالجة الروتينية بالمميعات من أجل الوقاية من الحوادث الخثارية في مرضى الرجفان الأذيني الغير صمامي كلا من (الهيبارين –الوارفارين – مثبطات العامل العاشر المفعّل –والثرومبين المباشر) ومضادات التصاق الصفائح (الكلوبيدوغريل و الاسبيرين).

على الرغم من كون المعالجة بالمميعات تكون فعالة في الوقاية الا أنها تزيد من خطورة النزف الذي يتراوح بين نزوف دماغية مهددة للحياة أو نزوف خارج دماغية.

ان المعالجة بمضادات التصاق الصفائح كالاسبيرين بشكل مفرد أو بالمشاركة مع الكلوبيدوغريل أقل فعالية من المعالجة بالوارفارين ولكنها تترافق مع خطورة أقل لحدوث النزف الدماغي .

لذلك يجب أخذ القرار بحذر من أجل التميع عند مرضى الرجفان الأذيني والموازنة بين فوائد الوقاية من الحوادث الصمية وخطورة حدوث النزوف .

تقييم الخطورة وفق معايير (HAS-BLED\CHA2DS2\ CHA2DS2-VASc)

التعريف	الدرجة	مجموع الدرجات	خطر تطور حوادث دماغية وعائية
CHADS2 acronym			Stroke rate(% per y)
	٠	٠	١,٩%
قصور قلب احتقاني	١	١	٢,٨%
ارتفاع التوتر الشرياني	١	٢	٤%
العمر ٧٥ سنة أو أكثر	١	٣	٥,٩%
داء سكري	١	٤	٨,٥%
Stroke \TIA\TE	٢	٥	١٢,٥%
المجموع	٦	٦	١٨,٢%

CHADS2: **C**ongestive heart

failure;**H**ypertension;**A**ge>75;**D**iabetes;

Stroke/transiet ischemic attack).(195)

التعريف	الدرجة	مجموع الدرجات	خطر تطور حوادث وعائية دماغية
CHA2DS2VASc acronym			Stroke rate(% per y)
قصور قلب احتقاني	١	١	١,٣%
ارتفاع التوتر الشرياني	١	٢	٢,٢%
العمر ٧٥ سنة أو أكثر	٢	٣	٣,٢%
داء سكري	١	٤	٤%
Stroke \TIA\TE	٢	٥	٦,٧%
إصابة وعائية (MI,PAD,or aortic plaque)	١	٦	٩,٨%
العمر بين ٦٥-٧٤ سنة	١	٧	٩,٦%
الجنس أنثى	١	٨	١٢,٧%
المجموع	٩	٩	١٥,٢%

CHA2DS2-VASc: Congestive heart

failure, Hypertension, Age ≥ 75 (doubled), Diabetes mellitus, prior Stroke or TIA orthromboembolism (doubled), Vascular disease, Age 65-74, Sex category. (195,196)

وجد في العديد من الدراسات عند مرضى الرجفان الغير صمامي ان كل زيادة في معيار CHADS2 بمقدار ١ تؤدي الى زيادة في نسبة حدوث سكتة دماغية ٢% (من 1,9% مع مجموع ٠ الى 18,2% مع مجموع ٦). (194,197) ..

إذا كان المجموع في هذا المعيار هو ١ يصنف كخطورة متوسطة والذي لم يعرف بشكل جيد من أجل الانذار والمعالجة وهذا بدوره يحد من معيار CHADS2.

يبقى معيار CHA2DS2VASc أكثر دقة من معيار CHADS2 في تقييم خطورة السكتة الدماغية كونه يحوي عوامل خطورة أكثر بالإضافة لتأكيد على الإناث.

حيث وجد في العديد من الدراسات ان خطر حدوث سكتة دماغية عند النساء مع رجفان اذيني غير صمامي اعلى منه عند الرجال.

تقييم خطورة النزف وفق معيار HAS-BLED:

يمكن تقييم خطورة النزف عند مرضى الرجفان الأذيني وفق العديد من المعايير ومنها:

HAS-BLED(Hypertension-Abnormal renal/ liver function-Stroke-Bleeding historyor predisposition-Labil INR-Ehdery-Drug\alcohol concomitantly)

يتضمن هذا المعيار كل من ارتفاع التوتر الشرياني(الانقباضي اكثر من ١٦٠ مم زئبقي)،اضطراب في وظيفة الكلية أو الكبد،سوابق سكتة دماغية أو نزف،تحليل الNR،العمر < ٦٥ سنة،تعاطي المخدرات أو شرب الكحول بكميات كبيرة.(٢٠٢) يكون خطر النزف عالي عندما يكون مجموع النقاط ≤ 3 وفي هذه الحالة يجب اختيار نوع المميع بحذر ومراقبة لصيقة لتحليل الINR.

ومن المعايير الاخرى لتقييم خطورة النزف معيار HEMORR2HAGES.

HEMORR2HAGES(Hepaticorrenal disease,Ethanol abuse,Malignancy,Older age,Reduced platelet count or function,Rebleeding,Hypertension,Anemia,Genetic factors,Excessive fall risk and stroke)

ويتضمن هذا المعيار كلا من اضطراب في وظيفة الكلية أو الكبد،شرب الكحول بكميات كبيرة،العمر المتقدم ،الخبثاء،نقص في تعداد الصفيحات أو سوء في وظائفها،سوابق نزوف،ارتفاع التوتر الشرياني،فقر الدم،الأهبة الوراثية للنزف،سوابق نزوف دماغية أو سكتة دماغية.

معيار REITE: تم استخلاصه من دراسات حشدية كبيرة على مرضى التهاب الوريد الخثري ويعطى هذا المعيار ٢ نقطة من اجل وجود نزف حالي، ١,٥ نقطة في حال اضطراب وظيفة الكلية أو وجود فقر دم ونقطة واحدة لكل مميالي:العمر < ٧٥ سنة،الخبثاء أو سوابق صمة رئوية.

معييار *ATRIA*: يعطي ٣ نقاط لفقر الدم، ٣ نقاط لقصور الكلية النهائي، نقطتان اذا كان العمر < ٧٥ سنة ونقطة واحدة لارتفاع التوتر الشرياني أو سوابق النزف.

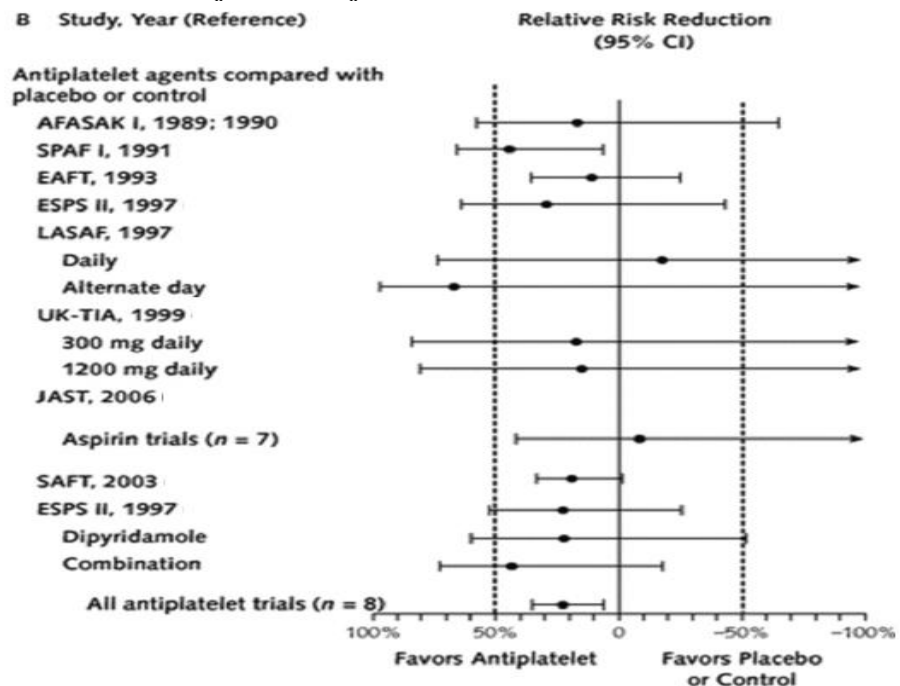
المعالجة بالمميعات:

تفيد المعالجة بالمميعات في الوقاية من السكتة الدماغية وانطلاق الصمات الجهازية بشكل كبير في مرضى الرجفان الأذيني من خلال التقليل من تشكل الجلطات في الأذينة اليسرى أو لسينتها والتي منها قد تنطلق الصمات الى الدماغ أو الدوران الجهازي.

قارنت الكثير من التجارب السريرية بين تأثير الوارفارين أو الاسبرين أو الاسبرين والكلوبيدوغريل مع الدواء الغفل من أجل الوقاية من السكتة الدماغية.

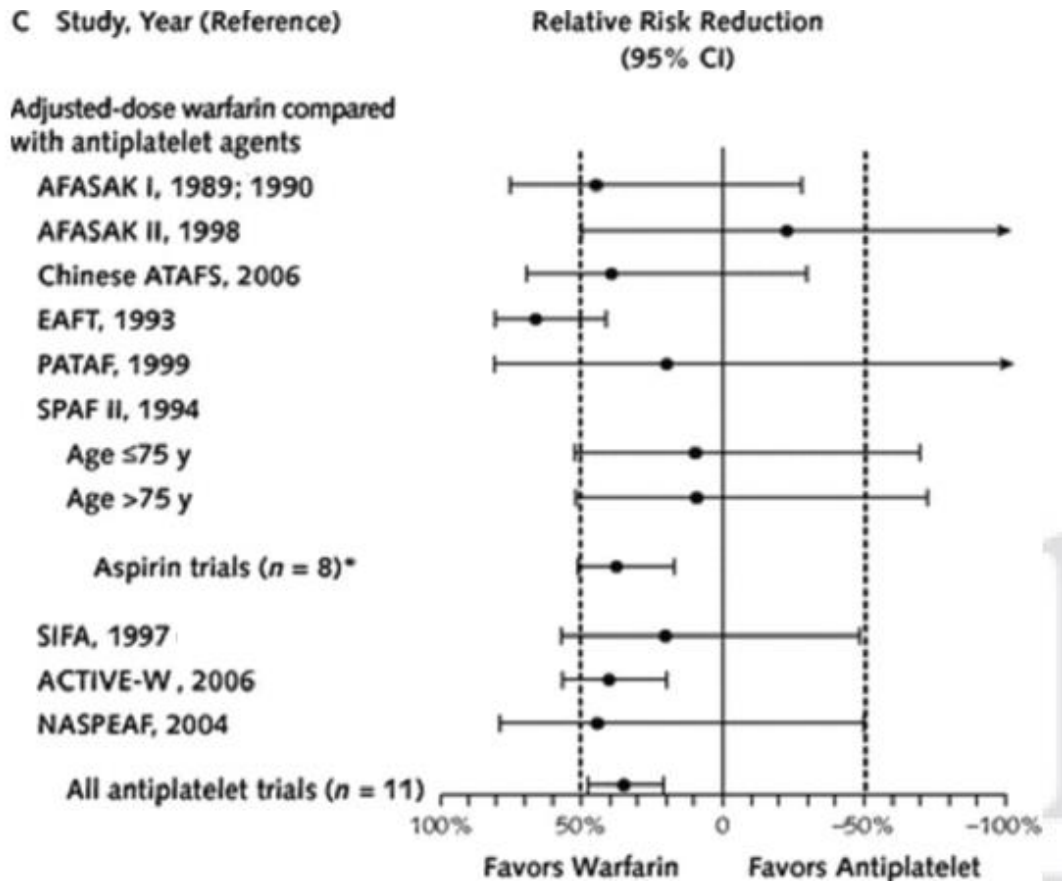
المعالجة بمضادات التصاق الصفائح:

اظهرت العديد من الدراسات عدم جدوى الاسبرين لوحده في الوقاية من حدوث السكتة الدماغية عند مرضى الرجفان الأذيني وبالأخص عند المرضى الذين أعمارهم أكبر من ٧٥ سنة (١٧٦, ١٧٧, ٢٠٤). معظم هذه الدراسات أجريت على المرضى عاليي الخطورة لحدوث سكتة دماغية ولم تجر دراسات على مرضى الرجفان الأذيني منخفضي الخطورة.



قارنت العديد من الدراسات بين تأثير الأسبرين والكلوبيدوغريل معا وبين تأثير الـ الوارفارين. ومن أشهر هذه الدراسات دراسة الـ ACTIVE (Atrial fibrillation clopidogril Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events).

حيث توصلت هذه الدراسة الى أن المعالجة الثنائية بمضادات الصفائح توقي من حدوث السكتة الدماغية عند مرضى الرجفان الأذيني ولكن بشكل أقل من الوارفارين بحوالي ٤٤% وذلك عند المرضى الذين لديهم CHADS2 score ≥ 2 كما هو موضح في الشكل التالي:



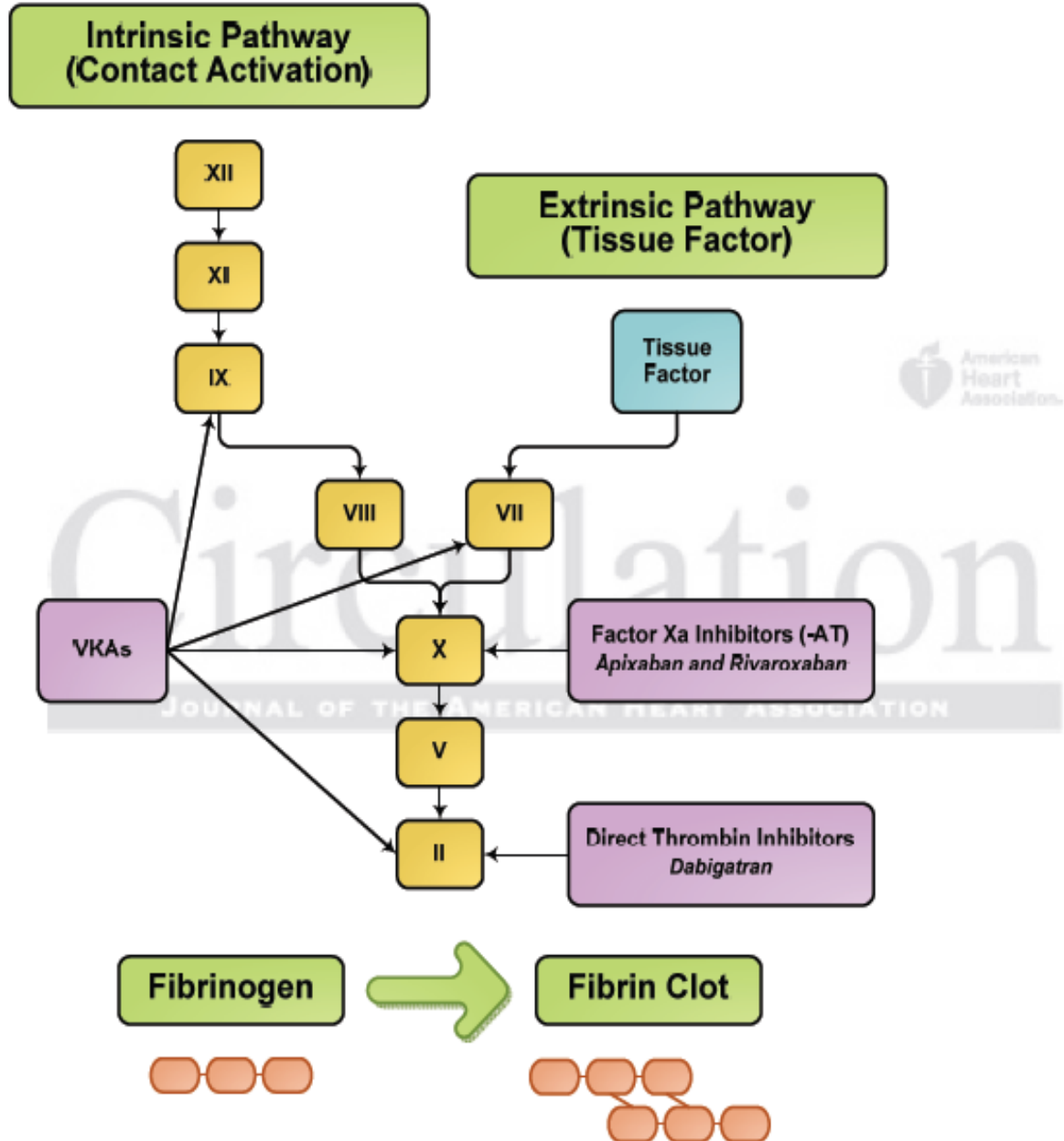
(المقارنة بين المعالجة الثنائية بمضادات التصاق الصفائح والوارفارين)

المعالجة بمضادات التخثر الفموية:

*الوارفارين:

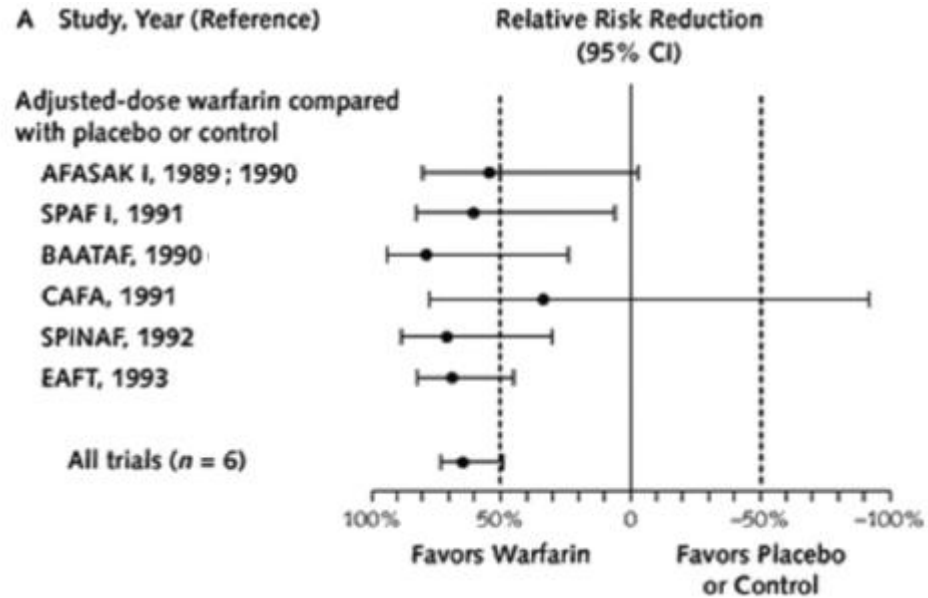
يعتبر الوارفارين وهو مضاد الفيتامين K أول مضاد تخثر فموي استخدم للوقاية من السكتة الدماغية عند مرضى الرجفان الأذيني وذلك من عام ١٩٥٠.

يؤثر الوارفارين في العديد من المواقع في شلال التخثر موضح في الشكل التالي(*):



AT indicates antithrombin and VKAs, vitamin K antagonists.
Adapted with permission from Nutescu et al. (206).

قارنت العديد من الدراسات تأثير الوارفارين في الوقاية من حدوث السكتة الدماغية مع الدواء الغفل أو المرضى بدون معالجة، حيث وجدت أن استخدام الجرعة المناسبة من الوارفارين مع ضبط الINR بين (٢-٩،٢) تؤدي إلى إنقاص حدوث السكتة الدماغية بنسبة ٦٤% مقارنة مع الدواء الغفل أو بدون معالجة وبالتالي إنقاص الخطورة بنسبة ٢٧% بالسنة كما في الشكل التالي:



*مضادات التخثر الفموية الجديدة:

الدابيغاتران (Dabigatran):

هو أول مضاد تخثر بعد الوارفارين الذي أخذ شهادة ال(FDA) من أجل التميع عند مرضى الرجفان الأذيني الغير صمامي، وهو مضاد مباشر للثرومبين ومكان تأثيره على شلال التخثر موضح في الشكل السابق (*).

تم المقارنة بين تأثير الوارفارين والدابيغاتران في دراسة RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy)

حيث ان إعطاء الدابيغاتران بجرعة ١٥٠ مع مرتين يوميا يؤدي إلى إنقاص خطر السكتة الدماغية والصمات الجهازية بنسبة أكبر من الوارفارين أو جرعة ١١٠ مع مرتين يوميا من الدابيغاتران كما أن خطر النزوف الدماغية كانت أقل منها عند استخدام الوارفارين.

ولكن خطر النزوف المهمة كانت الأقل عند استخدام الدابيغاتران بجرعة ١١٠ مرتين يوميا، وقد أجريت هذه الدراسة عند مرضى الرجفان الأذيني وكان معيار CHADS2 الوسطي ٢,١.

كلا الجرعتين من الدابيغاتران لديها خطر اقل لتطور النزوف الدماغية، ولكن جرعة الـ ١٥٠ مرتين يوميا لديها خطر أكبر لحدوث النزوف الهضمية (١,٦% مقابل ١% خلال السنة). ومن تأثيراته الجانبية أيضا عسر الهضم.

تتم تصفية الدابيغاتران عن طريق الكلية وقد تم استبعاد المرضى الذين تصفيتهم الكلوية > 30 مل\دقيقة من هذه الدراسة.

تزداد خطورة النزف عند استخدام الوارفارين أو الدابيغاتران بوجود قصور كلية مزمن.

وتبين في دراسة RE-LY ان استخدام الدابيغاتران سواء بجرعة ١١٠ مغ مرتين يوميا أو بجرعة ١٥٠ مرتين يوميا ينقص من حدوث احتشاء العضلة القلبية بنسبة ٠,٨% بالسنة.

في حين وجد التحليل للعديد من الدراسات الاخرى ان استخدام الدابيغاتران يزيد من نسبة حدوث المتلازمة الاكليلية الحادة. لذلك المزيد من الدراسات مطلوب اجرائها.

الريفاروكسابان (Rivaroxaban):

ثاني مضاد للتخثر فموي أخذ شهادة الـ (FDA) ويثبط بشكل مباشر العامل العاشر المفعّل (Xa) في شلال التخثر كما هو موضح في الشكل السابق (*).

يؤخذ كجرعة وحيدة ويفضل تناوله مع الطعام لضمان امتصاص جيد له، وتتم تصفيته بشكل رئيسي عن طريق الكلية.

تمت المقارنة بين تأثير الريفاروكسابان والوارفارين من خلال دراسة

ROCKET AF (Rivaroxaban Versus Warfarin in Nonvalvular AF)

حيث أعطي الريفاروكسابان جرعة ٢٠ مغ مرة واحدة يوميا وجرعة ١٥ مغ في حال التصفية الكلوية بين ٣٠-٤٩%.

تختلف هذه الدراسة عن دراسة RE-LY ان المرضى في هذه الدراسة أكبر عمرا كما أن معيار CHADS2 الوسطي كان ٣,٤٧.

توصلت هذه الدراسة إلى أن الريفاروكسابان يؤدي لانخفاض نسبة حدوث السكتة الدماغية الدماغية أو الصمة الجهازية بنفس النسبة مع الوارفارين كم إن نسبة النزوف الكبرى متساوية ولكن النزوف المميتة والنزوف داخل الفحف أقل منها عند استخدام الريفاروكسابان.

الايكسابان (Apixaban):

يثبط بشكل مباشر العامل العاشر المفعّل Xa في شلال التخثر. يرتبط بالبروتين بشكل كبير ويستقلب بشكل أساسي في الكبد.

تمت المقارنة بينه وبين الوارفارين من خلال الدراسة التالية:

ARISTOTLE (Apixaban Versus Warfarin in Patient With AF)

حيث استخدم الايكسابان بجرعة ٥ مغ مرتين يوميا وكان معيار CHADS2 الوسطي ١,٢ (١٧٢) واستخدم بجرعة ٢,٥ مغ مرتين عند المرضى الذين عمرهم ٨٠ سنة أو أكبر أو الذين وزنهم ٦٠ كغ أو أقل أو الذين كرياتينين المصل $\leq ١,٥$ مغ/د.ل.

تمت متابعة المرضى لمدة ١,٨ سنة وتبين أن استخدام الايكسابان يؤدي إلى إنخفاض الحوادث الدماغية (النزفية والاحتشائية) والصمات الجهازية مقارنة بالوارفارين.

ولكن خطر النزوف الهضمية كانت متساوية بين الاثنين .

تم استبعاد مرضى قصور الكلية الشديد والنهائي من هذه الدراسة، ولكن التوصيات الجديدة يمكن استخدام الايكسابان بجرعة ٥ مغ مرتين يوميا وذلك عند مرضى قصور الكلية النهائي الموضوعين على جلسات تحال دموي بشكل منتظم. (١٧٢, ١٨٢)

الاعتبارات في اختيار نوع المميع:

يجب أخذ الأمور التالية بعين الاعتبار عند اختيار نوع المميع: الحالة السريرية ورأي الطبيب وتفضيل المريض وكذلك الكلفة المادية.

وكذلك يجب تعديل جرعة المميع حسب الوظيفة الكلوية وذلك وفق الجدول التالي:

الوظيفة الكلوية	الوارفارين (٢٣١)	الدابيغاتران (١٧٠)	الريفاروكسابان (١٧١)	الايكسابان (١٧٢)
طبيعية أو اضطراب خفيف	ضبط ال INR بين ٢-٣	١٥٠ مغ مرتين يوميا (CrCl>30ml\min)	٢٠ مغ يوميا (CrCl>50ml\min)	٥ مغ مرتين أو ٢,٥ مغ &
اضطراب متوسط	ضبط ال INR بين ٢-٣	١٥٠ مع مرتين يوميا (CrCl>30ml\min)	١٥ مغ يوميا (CrCl30-50ml\m)	٥ مغ مرتين أو ٢,٥ مغ &
اضطراب شديد	ضبط ال INR بين ٢-٣	٧٥ مغ مرتين يوميا (CrCl 15-30)	١٥ مغ يوميا (CrCl 15-30)	لا يوجد توصيات
قصور نهائي ودور تحال	ضبط ال INR بين ٢-٣	لا يعطى عندما (CrCl<15)	لا يعطى عندما (CrCl<15)	لا يوجد توصيات
قصور نهائي مع تحال دموي	ضبط ال INR بين ٢-٣	لا يعطى عندما (CrCl<15)	لا يعطى عندما (CrCl<15)	لا يوجد توصيات#

& يعطى الايكسابان بجرعة ٢,٥ مغ مرتين يومين في حال وجود اثنين من الشروط التالية: العمر ≤ ٨٠ سنة، الوزن ≥ ٦٠ كغ، كرياتينين المصل ≤ ١,٥ مغ.

يعطى الايكسابان بجرعة ٥ مغ مرتين يوميا عند مرضى قصور الكلية النهائي الموضوعين على جلسات تحال دموي بشكل منتظم.

يرتبط كلا من الدابيغاتران والريفاروكسابان والايكسابان مع الغليكوبروتين P- لذلك الأدوية التي تثبط هذا البروتين تزيد من التركيز المصلي لهذه المميعات وبالتالي تزيد تأثيرها، مثل: الكيتوكونازول والفيراباميل والأميودارون والكينيدين والكلاريثرومايسين.

وتتقص الأدوية التي تنتشط تركيب هذا البروتين التركيز المصلي لهذه المميعات وبالتالي تنقص من فاعليتها مثل الفينيتوين والكاربامازيبين والريفامبين .

تتقص مضخات البروتون من امتصاص الدايغاتران. كذلك يتداخل كل من الريفاروكسابان والايكسابان مع الأدوية التي تثبط السيوكروم p450 3A4(CYP3A4) مثل مضادات الفطور الأزولية والريتونافير والكلاريثرومايسين.

الرجفان الأذيني الصامت والسكتة الدماغية:

إن الرجفان الأذيني الغير عرضي أو الغير مكتشف سريريا يبقى سببا مهما للسكتة الدماغية، لذلك يجب البحث عنه عند مرضى الرجفان الغير مكتشف أو عند المرضى عاليي الخطورة لحدوث رجفان أذيني.

ويتم الكشف عنها من خلال الهولتر أو البطارية أو جهاز نزع الرجفان والتي يمكن برمجتها لتسجل عدد ومدة وتكرار نوب التسرع الأذيني، والتي قد تكون رجفان أذيني أو رفرفة أذينية أو تسرع أذيني.

حيث تصل نسبة حدوث نوب التسرع الأذيني الى ١٠% عند المرضى الذين ليس لديهم قصة رجفان أذيني.

إيقاف المميعات والجسر الهيباريني:

يجب إيقاف المميعات عند مرضى الرجفان الأذيني عند حدوث نزف أو المريض بحاجة لإجراء جراحة أو أي تدخل آخر يحمل خطورة النزف.

هل المريض بحاجة لجسر هيباريني بعد إيقاف المميع؟

يعتمد هذا على مدة إيقاف المميع قبل وبعد الجراحة وخطورة حدوث صمات عند المريض. (٢٣٥)

يجب استخدام الجسر الهيباريني عند المرضى عاليي الخطورة (وجود صمام صناعي، سكتة دماغية سابقة، $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc score} \geq 2$)

يوقف الوارفارين لمدة أسبوع قبل الاجراء مع ضبط ال PT < 60% وذلك في حال الجراحة اما في الاجراءات الأخرى مع خطر نزف قليل يفضل عدم إيقاف الوارفارين مثل القثطرة القلبية أو الكي من أجل التسرعات .

توقف مثبطات الثرومبين والعامل العاشر قبل ٤٨ ساعة من الجراحة وقبل ٢٤ يوم من التدخل العاجل.

عند إجراء جراحة انتقائية مع خطر نزف قليل يكفي إيقاف هذه المميعات لمدة ٢٤ ساعة (أي جرعتان من الدابيغاتران أو الأليكسابان أو جرعة وحيدة من الريفاروكسابان).

أما في حال إجراء جراحات كبرى أو خطر عالي للنزف مثل (بزل السائل الدماغي الشوكي أو وضع قنطرة فوق الجافية) فيجب إيقاف هذه المميعات لمدة ٤٨ ساعة أو أكثر وذلك في حال وجود وظيفة كلوية طبيعية.

إجراء تحليل ال PT عند المرضى المعالجين بالريفاروكسابان أو الأليكسابان و PTT عند المرضى المعالجين بالدابيغاتران يمكن ان يقدم بعض المعلومات المفيدة عند إيقاف هذه المميعات.

يعاكس تأثير الوارفارين بالفيتامين K والبلازما الطازجة المجمدة في حين المميعات الجديدة لا يوجد لها معاكس نوعي ولكن يمكن أن يفيد معقد الثرومبين أو ركازة العامل السابع في معاكسة تأثير هذه الأدوية وذلك في حدوث نزوف أو بحاجة لإجراء جراحة إسعافية.

الوقاية من الصمات بدون علاج دوائي:

إن لسينة الأذينة اليسرى هي المصدر الأشيع للصمات الجهازية والدماغية، لذلك يمكن الوقاية من هذه الصمات بإغلاق هذه السينة إما عن طريق القنطرة أو عن طريق الجراحة، وعادة الأغلاق الجراحي يكون مع جراحة قلبية أخرى.

ضبط الاستجابة البطينية (ضبط النظم):

توصيات الجمعية الأميركية لأمراض القلب:

I: الدرجة

١- يجب ضبط الاستجابة البطينية عند مرضى الرجفان الأذيني سواء النوبي أو المستمر أو الدائم باستخدام حاصرات بيتا أو حاصرات قنوات الكالسيوم الغير ديهايديروبيريدينة (٢٦٠-٢٦٢) (level of evidence: B)

٢- تستخدم حاصرات بيتا أو حاصرات الكلس الوريدية لضبط الاستجابة في الحالات الحادة لنوب الرجفان الأذيني وذلك بغياب وجود حزمة شاذة ناقلة.

وفي حال عد الاستقرار الهيموديناميكي يجب قلب النظم بشكل اسعافي. (٢٦٣-٢٦٦)

(level of evidence: B)

٣- يجب إجراء اختبار جهد من أجل مرضى الجفان الأذيني الذين يشكون من اعراض أثناء الجهد وضبط الاستجابة بشكل مناسب خلال الجهد.

(level of evidence: c)

IIa: الدرجة

١- ضبط الاستجابة البطينية خلال الراحة أقل من ٨٠ نبضة\دقيقة مقبولة عند مرضى الرجفان الأذيني العرضيين. (٢٦٢, ٢٦٧) (level of evidence: B)

٢- يمكن استخدام الأميودارون في الحالات الحادة لنوب الرجفان الأذيني وذلك بغياب وجود حزمة شاذة ناقلة (٢٦٧-٢٦٨) (level of evidence: B)

٣- يعتبر كي العقدة الأذينية البطينية مع وضع ناظم خطى بطيني دائم في حال عدم الاستجابة على المعالجة المناسبة لضبط النظم خيار مقبول. (٢٧١-٢٧٣)

(level of evidence: B)

IIb: الدرجة

١- تعتبر ضبط الاستجابة البطينية خلال الراحة أقل من ١١٠ نبضة\الدقيقة خيار مقبول كمعالجة مديدة عند مرضى الرجفان الأذيني الغير عرضيين مع وظيفة البطين الأيسر جيدة. (٢٦٧) (level of evidence: C)

٢- يمكن استخدام الأميودارون الفموي لضبط الاستجابة عند مرضى الرجفان الأذيني في حال فشل الأدوية الأخرى أو في حال وجود مضاد استطباب.

(level of evidence: C)

الدرجة III: (Harm)

١- لا يعتبر كي العقدة الأذينية البطينية مع إنظام البطين خيار مقبول لضبط الاستجابة عند مرضى الرجفان الأذيني العرضي قبل المعالجة الدوائية. (level of evidence: C)

٢- يجب عدم استخدام حاصرات الكلس لضبط الاستجابة عند مرضى الرجفان الأذيني العرضي مع وجد قصور قلب وانكسار معاوضة لأنها قد تؤدي الى عدم استقرار هيموديناميكي. (level of evidence: C)

٣- يجب عدم استخدام حاصرات بيتا أو حاصرات الكلس أو الديجوكسين أو الأميودارون الوريدي عند مرضى الرجفان الأذيني مع وجود حزمة شاذة ناقلة لأن استخدام هذه الأدوية يزيد من حصر العقدة الأذينية البطينية وبالتالي يزيد من الاستجابة البطينية وقد يؤدي لحدوث رجفان بطيني. (٢٧٤) (level of evidence: B)

٤- يجب عدم استخدام الدرونيدرون لضبط الاستجابة عند مرضى الرجفان الأذيني المستمر لأنه يزيد من خطر حوث السكتة الدماغية واحتشاء العضلة القلبية والصمات الجهازية والوفاة بسبب قلبي. (٢٧٥-٢٧٦) (level of evidence: B)

إن ضبط الاستجابة البطينية عند مرضى الرجفان الأذيني من أولويات العلاج لأنه يؤثر على نوعية الحياة وينقص من الوفيات وينقص من خطر حدوث اعتلال العضلة القلبية المحدث بالتسرع.

يجب اختيار الدواء المناسب لضبط الاستجابة وذلك بناء على وضع المريض والحالة الهيموديناميكية ووجود قصور القلب أو غيابه والأسباب الكامنة وراء حوث الرجفان الأذيني ودرجة ضبط الاستجابة المطلوب .

يجب قلب النظم كهربائيا أو استخدام الأدوية الوريدية لضبط الاستجابة في الحالات الحادة لنوب الرجفان الأذيني.

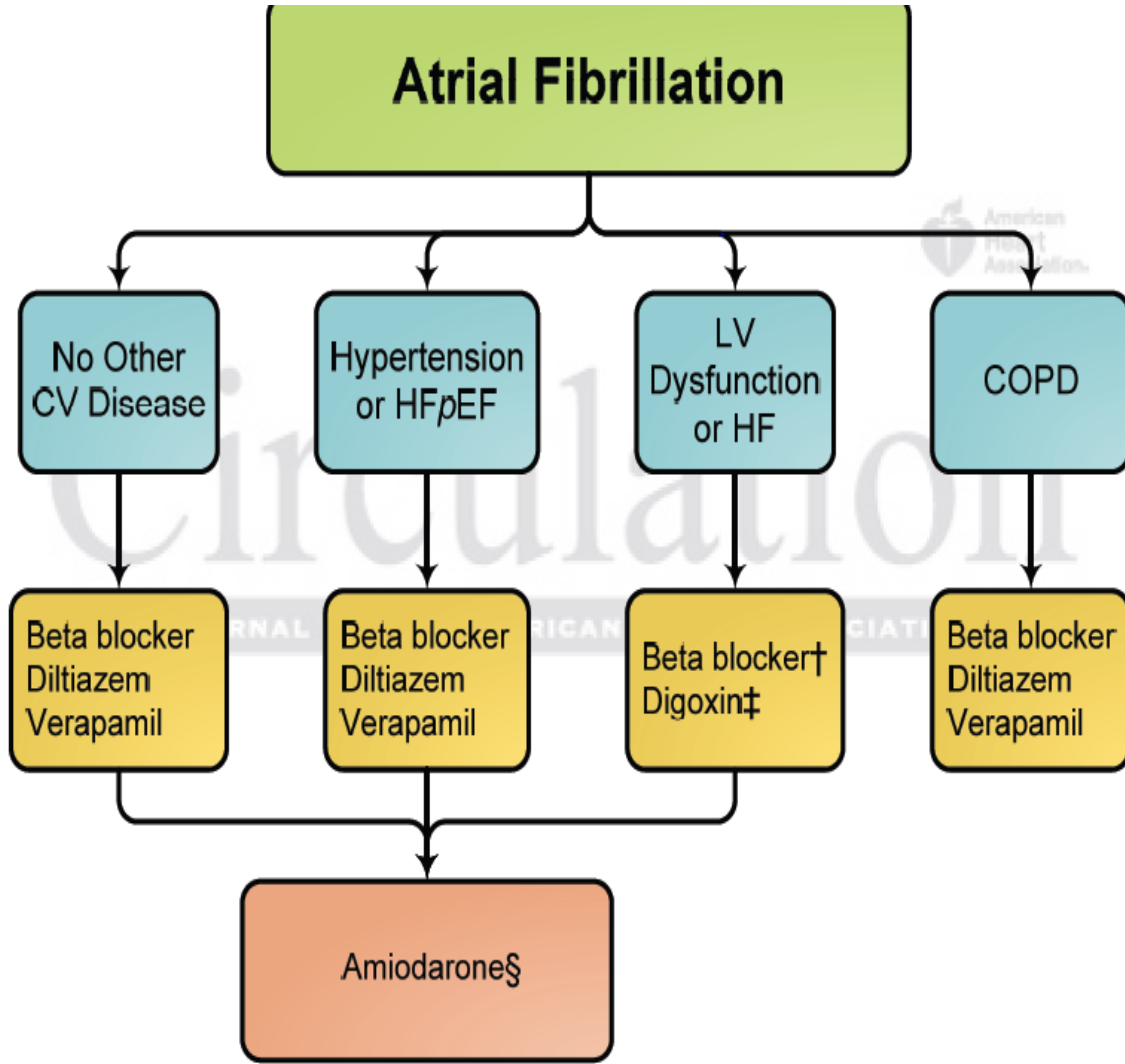
ويفضل القلب الكهربائي في حال وجود قصور قلب مع انكسار معاوضة قلبية أو وجود ألم صدري احتشائي المنشأ أو وجود عدم استقرار هيمو ديناميكي على الرغم من كونه يحمل خطر حدوث سكتة دماغية أو صمات جهازية ولكنه يعتبر إجراء منقذ لحياة المريض.

ويوضح الجدول التالي اشيع الأدوية المستخدمة لضبط الاستجابة:

التسريب الوريدي	جرعة الصيانة الفموية	
حاصرات بيتا		
ميتوبرولول طرطرات	٢,٥-٥ مغ دفش وريدي خلال دقيقتين يمكن استخدامه حتى ٣ مرات	٢٥-١٠٠ مغ مرتين يوميا
ميتوبرولول سوكسينات	غير مستخدم	٥٠-٤٠٠ مع مرة يوميا
اتينولول	غير مستخدم	٢٥-١٠٠ مغ مرة يوميا
ايزمولول	٥٠٠مغ/كغ دفش وريدي خلال دقيقة ثم ٥٠-٣٠٠مغ/كغ/دقيقة	غير مستخدم
نادولول	غير مستخدم	١٠-٢٤٠ مغ مرة يوميا
بروبرانولول	١مغ دفش وريدي خلال دقيقة يمكن استخدامه ٣مرات	١٠-٤٠ مغ مرتين أو ٣مرات يومية
كارفيدولول	غير مستخدم	١٢٥-٣,٢٥ مغ مرتين يوميا
بيزوبرولول	غير مستخدم	٢,٥-١٠ مغ مرة يوميا
حاصرات قنوات الكلس غير الديهيدروبيريدينية		
فيراباميل	٠,٠٧٥-٠,١٥ مغ/كغ دفش وريدي خلال دقيقتين ويمكن اعطاء ١٠ مع بعد ٣٠ دقيقة في حال عدم الاستجابة ثم ٠,٠٠٥ مغ/كغ/دقيقة كتسريب مستمر	١٨٠-٤٨٠ مع مرة يوميا (مديد التأثير)
ديلتيازيم	٠,٢٥ مغ/كغ دفش وريدي خلال دقيقتين ثم ٥-١٥ مغ/ساعة	١٢٠-٣٦٠ مغ مرة يوميا (مديد التأثير)
ديجتال غليكوزيد		
ديجوكسين	٠,٢٥ مغ دفش وريدي وتكرر الجرعة حتى ١,٥ مغ خلال ٢٤ ساعة	١٢٥-٠,٢٥ مغ مرة يوميا
خيارات أخرى		
امبودارون	٣٠٠مغ خلال ساعة ثم ١٠-٥٠ مع خلال ساعة لمدة ٢٤ ساعة	١٠٠-٢٠٠ مغ مرة يوميا

يجب اختيار الدواء المناسب لضبط الاستجابة البطينية وذلك وفق عدة شروط منها:

أعراض المريض ومدى ضبط الاستجابة سواء أقل من ٨٠ ضربة\دقيقة أو أقل من ١١٠ ضربة\دقيقة ووجود أمراض مرافقة مثل قصور القلب أو في الحالات الحادة لنوب الرجفان الأذيني ويوضح الشكل التالي مقاربة بسيطة لاختيار الدواء المناسب:



*يجب عدم استخدام حاصرات بيتا في حال قصور قلب مع انكسار معاوضة

*لايُعتبر الديجوكسين خيار أول في ضبط الاستجابة البطينية ولكن يمكن استخدامه كمشاركة مع حاصرات بيتا أحاصرات الكلس أو في حال وجود قصور قلب كما انه لايفيد في ضبط الاستجابة أثناء الجهد.

*يستخدم الأميودارون بحذر بسبب التأثيرات الجانبية الكثيرة وذلك في حال وجود مضاد استطباب لاستخدام حاصرات بيتا أو حاصرات الكلس أو في حال عدم الاستجابة على هذه الأدوية.

قلب النظم الكهربائي أو الدوائي:

الوقاية من الصمات:

توصيات الجمعية الأميركية لأمراض القلب:

I:الدرجة

١- يجب استخدام الوارفارين مع ضبط الINR بين (٢-٣) في حال استمرار الرجفان لمدة ٤٨ ساعة أو أكثر أو في حال عدم معرفة وقت بدء الرجفان وذلك لمدة ٣ أسابيع قبل قلب النظم و ٤ أسابيع بعد قلب النظم بفض النظر عن معيار CHA2DS2VASc وعن نوع قلب النظم سواء دوائي أو كهربائي. (٣١٣-٣١٦) (Level of Evidence :B)

٢- في حال الضرورة لقلب النظم بشكل اسعافي كما في عدم الاستقرار الهيموديناميكي أو الألم الصدري الاحتشائي يجب البدء باستخدام المميعات بشكل مباشر والاستمرار بها لمدة ٤ أسابيع بعد قلب النظم في حال عدم وجود مضاد استطباب. (Level of Evidence :C)

٣- يجب البدء بالهيبارين أو الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي أو مثبطات الثرومبين أو مثبطات العامل العاشر المفعّل بشكل مباشر قبل قلب النظم أو بعده عند مرضى الرجفان الأذيني الموجود قبل أقل من ٤٨ ساعة مع وجود خطر عالي لحدوث سكتة دماغية أو صمة جهازية. (Level of Evidence :C)

٤- يجب استخدام المميعات بعد قلب النظم لمدة طويلة عند وجود خطر عالي لتطور سكتة دماغية أو صمة جهازية. (Level of Evidence :C)

IIa:الدرجة

١- يجب اجراء ايكو للقلب عبر المري عند مرضى الرجفان الأذيني المستمر لمدة ٤٨ ساعة أو أكثر أو غير معروف المدة لنفي وجود خثرات في الأذينة اليسرى أو لسيئتها وذلك في حال عدم تناول المميعات لمدة ٣ أسابيع قبل قلب النظم ويمكن قلب النظم عند عدم وجود خثرات ويجب الاستمرار بالمميعات لمدة ٤ أسابيع بعد قلب النظم. (١٥٧)

(Level of Evidence :B)

٢- يمكن استخدام الريفاروكسابان أو الدابيغاتران أو الالايكسابان عند مرضى الرجفان الأذيني المستمر لمدة ٤٨ ساعة أو أكثر لمدة ٣ أسابيع قبل قلب النظم ولمدة ٤ أسابيع بعده. (٢٢٣-٣١٧-٣١٨) (Level of Evidence :C)

الدرجة IIb:

١- يمكن استخدام الهيبارين أو الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي أو المميعات الفموية عند قلب النظم لمرضى الرجفان الأذيني المستمر لمدة أقل من ٤٨ ساعة وذلك في حال خطورة منخفضة لحدوث سكتة دماغية أو صمة جهازية ولاداعي للاستمرار بالمييعات بعد قلب النظم. (٣١٩) (Level of Evidence :C)

قلب النظم كهربائياً:

توصيات الجمعية الأميركية لأمراض القلب:

الدرجة I:

١- يوصى بقلب النظم عند مرضى الرجفان الأذيني كطريقة من أجل العودة الى النظم الجيبي. في حال فشل محاولة قلب النظم تعاد مرة أخرى مع وضع المقابض في مكان أنسب أو الضغط بشكل مناسب على المقابض أو تعاد بعد تسريب الأدوية المضادة للنظميات. (٣٢٠) (Level of Evidence :B)

٢- يوصى بقلب النظم كهربائياً في حال وجود هبوط بالضغط أو قصور قلب أو وجود ألم صدري احتشائي أو عدم نجاح قلب النظم دوائياً أو وجود مضاد استطباب لهذه الأدوية. (Level of Evidence :C)

٣- يستطب قلب النظم كهربائياً عند مرضى الرجفان الأذيني مع وجود حزمة شاذة ناقلة في حال هبوط الضغط. (Level of Evidence :C)

الدرجة IIa:

١- من الممكن اجراء عدة محاولات لقلب النظم كهربائياً عند مرضى الرجفان الأذيني المستمر من أجل عودة النظم جيبي ويجب أخذ رغبة المريض ووجود الأعراض بعين الاعتبار. (Level of Evidence :C)

قلب النظم دوائيا:

توصيات الجمعية الأميركية لأمراض القلب:

الدرجة I:

١-تستخدم الأدوية التالية بشكل وريدي في قلب النظم عند مرضى الرجفان الأذيني في حال عدم وجود مضاد استطباب: Flecainide,dofetilide,propafenone,ibutilide

(Level of Evidence :A). (٣٢٦,٣٢١)

الدرجة IIa:

١-يمكن استخدام الأميودارون بشكل فموي من أجل قلب النظم (٣٢٨,٣٢٧).

(Level of Evidence :A)

٢-من الممكن استخدام البروبافينون والفليكائينيد بشكل فموي من أجل قلب النظم وذلك مع حاصرات بيتا أو حاصرات قنوات الكالسيوم (٣٢١). (Level of Evidence :B)

الدرجة III:Harm:

١-يجب عدم استخدام الدوفيتيليد بشكل فموي خارج المشفى بسبب خطورة حدوث torsades de pointes بشكل كبير وبالتالي خطر حدوث

(Level of Evidence :B). (٣٢٩,٣٢٥)

وفي الجدول التالي الأدوية المستخدمة في قلب النظم وجرعاتها وكيفية التسريب واهم الاعراض الجانبية:

الأدوية	طريقة التسريب	الجرعة	أهم الأعراض الجانبية	المراجع
Amiodarone	فموي	٦٠٠-٨٠٠مغ يوميا مقسمة الى جرعات وتصل جرعة التحميل الكلية ل ١٠ غ ثم جرعة صيانة ٢٠٠مغ مرة يوميا	عند استخدامه بشكل وريدي: هبوط ضغط، بطء نظم، تطاول فترة QT، امساك، Torsades de pointes تطاول ال INR	(٣٢٧) (٣٢٨)
	وريدي	١٥٠مغ خلال ١٠ دقائق ثم ١مغ دقيقة لمدة ٦ ساعات ثم ٠,٥مغ دقيقة لمدة ١٨ ساعة أو يحول الى فموي		
Dofetilide	فموي	CrCl (ml/min)	تطاول فترة QT Torsades de pointes ضبط الجرعة حسب: الوزن والعمر والوظيفة الكلوية	(٣٢٥)
		الجرعة مكغ مرتين يوميا		
		>60	٥٠٠	
		40-60	٢٥٠	
		20-40	١٢٥	
		<20	لايستخدم	
Flecainide	فموي	٢٠٠-٣٠٠مغ*	هبوط ضغط، رفرفة أذينية مع حصار ١:١ لايستخدم عند مرضى الداء الإكليلي أو في حال وجود افات قلبية بنوية	(٣٢١)
Ibutilide	وريدي	١مغ خلال ١٠ دقائق ويمكن اعادة اعطاء ١مغ في حال الضرورة (الوزن >٦٠ كغ يعطى ٠,٠١مغ كغ)	تطاول فترة QT Torsades de pointes هبوط ضغط	(٣٢٢) (٣٢٦) (٣٣٩)
Propafenone	فموي	٤٥٠-٦٠٠مغ*	هبوط ضغط، رفرفة أذينية مع حصار ١:١ لايستخدم عند مرضى الداء الإكليلي أو في حال وجود افات قلبية بنوية	(٣٢١) (٣٢٣)

*يفضل اعطاء حاصرات حاصرا بيتا أو حاصرات الكلس قبل هذه الأدوية بمدة ٣٠ دقيقة أو أكثر.

الأدوية المستخدمة للوقاية من الرجفان الأذيني والحفاظ على النظم الجيبي

بعد قلب النظم:

توصيات الجمعية الأمريكية لأمراض القلب:

الدرجة I:

١- يجب علاج سبب الرجفان الأذيني ان أمكن قبل البدء بالأدوية المضادة للانظميات.

(Level of Evidence :C)

٢- من أهم الأدوية المضادة للانظميات القلبية المستخدمة في الحفاظ على النظم الجيبي

بعد قلب النظم عند مرضى الرجفان الأذيني التالي: (Level of Evidence :A)

Amiodarone(307,340,342)

Dofetilide(325,326)

Dronedarone(343,345)

Flecainide(340,346)

Propafenone(340,347,350)

Sotalol(340,348,351)

٣- يجب الأخذ بعين الاعتبار خطورة حدوث اللانظميات قبل البدء بهذه الأدوية.

(Level of Evidence :C)

٤- يعتبر الأميودارون الخيار الأخير لهذه الأدوية بسبب سميته وتأثيراته الجانبية.

(Level of Evidence :C) (٣٠٧,٣٤٧,٣٥٢,٣٥٥)

الدرجة IIa:

١- يمكن استخدام هذه الأدوية من أجل ضبط النظم عند مرضى الرجفان الأذيني لعلاج

قصور القلب المحدث بالتسربات . (Level of Evidence :C)

الدرجة IIb:

١- يمكن الاستمرار بالأدوية مضادة لللانظميات التي خففت من أعراض الرجفان الأذيني ونوب حدوثه وذلك في حال تحمل اعراض هذه النوب.

(Level of Evidence :C)

الدرجة III:Harm

١- يجب عدم الاستمرار بالأدوية المضادة لللانظميات في حال استمرار الرجفان الأذيني وتصنيفه كرجفان دائم بما في ذلك الدرونيدرون (٢٧٥). (Level of Evidence :C)

٢- يجب عدم استخدام الدرونيدرون عند مرضى الرجفان الأذيني مع قصور قلب وانكسار معاوضة أو عند مرضى القصور مع تصنيف III أو IV حسب تصنيف NYHA (٢٧٦). (Level of Evidence :B)

الكي بالقثطرة للحفاظ على النظم الجيبي:

التوصيات:

الدرجة I:

١- يفيد الكي بالقثطرة عند مرضى الرجفان الأذيني النوبي العرضي أو في حال عدم تحمل الأدوية المضادة لللانظميات أو عدم الاستجابة (٣٩١, ٣٨٦, ٣٥٦).

(Level of Evidence :A)

٢- يجب تقييم خطورة الإجراء ونتائجه عند كل مريض على حدا قبل إجراءه.

(Level of Evidence :C)

الدرجة IIa:

١- من الممكن إجراء الكي بالقثطرة عند مرضى الرجفان الأذيني الدائم والعرضي في حال عدم الاستجابة على الأدوية المضادة لللانظميات أو عدم تحملها (٣٩٤, ٣٩٢, ٣٨٨).

(Level of Evidence :A)

٢- يمكن اختيار الكي بالقثطرة كاستراتيجية لقلب النظم عند مرضى الرجفان الأذيني النوبي العرضي قبل البدء بالأدوية المضادة للانظميات (٣٩٥, ٣٩٧).

(Level of Evidence :B)

الدرجة IIb:

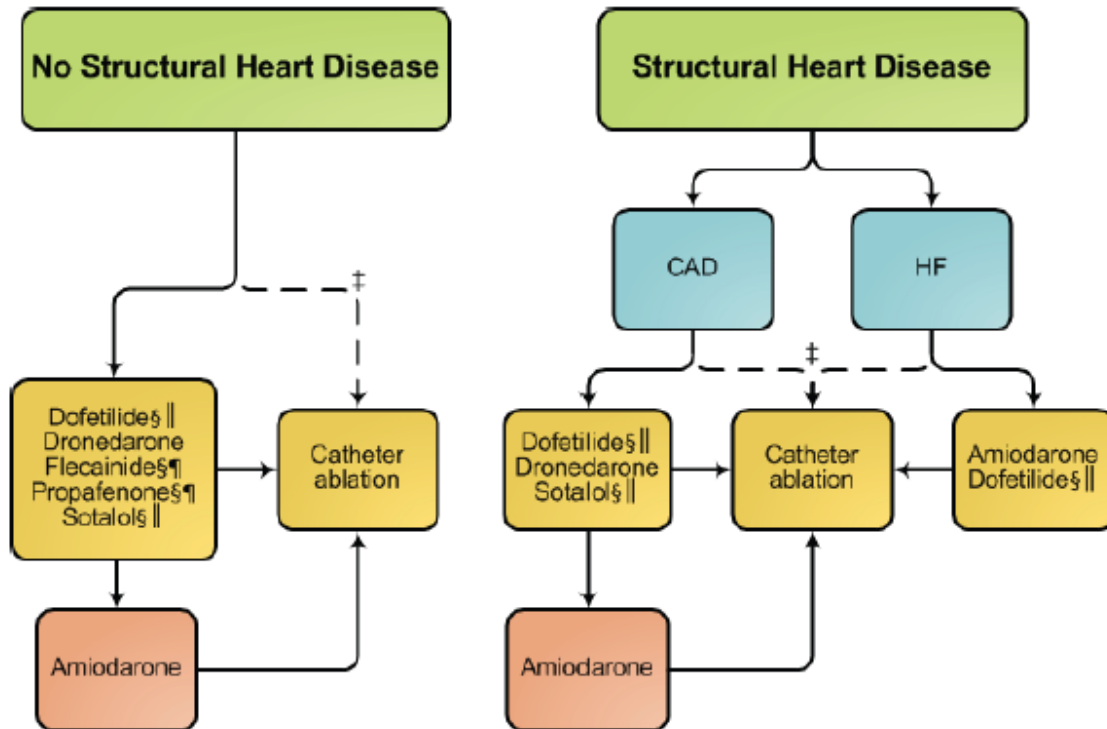
١- يمكن إجراء الكي بالقثطرة عند مرضى الرجفان الأذيني المستمر أكثر من ١٢ شهر العرضي والمعد على الأدوية المضادة للانظميات أو في حال عدم تحملها (٣٩٨, ٣٥٦).

(Level of Evidence :B)

اختيار المريض:

ان اتخاذ القرار باستراتيجية قلب النظم أو الكي بالقثطرة يعتمد على مجموعة من المتغيرات منها:

نوع الرجفان الأذيني (نوبي أو دائم أو مستمر) ودرجة الأعراض ووجود آفات قلبية بنيوية ورغبة المريض كما في الشكل التالي:



*Catheter ablation is only recommended as first-line therapy for patients with paroxysmal AF (Class IIa recommendation).

†Drugs are listed alphabetically.

‡Depending on patient preference when performed in experienced centers.

§Not recommended with severe LVH (wall thickness >1.5 cm).

|| Should be used with caution in patients at risk for torsades de pointes ventricular tachycardia.

¶Should be combined with AV nodal blocking agents.

AF indicates atrial fibrillation; CAD, coronary artery disease; HF, heart failure; and LVH, left ventricular hypertrophy.

المعالجة ضد التيار:

يقصد بالمعالجة ضد التيار المعالجة الوقائية من حدوث الرجفان الأذيني ومن هذه المعالجات نذكر حاصرات خميرة الانجيوتنسين وحاصرات مستقبلات الخميرة والستاتينات .

ففي توصيات الجمعية الأميركية لأمراض القلب يمكن استخدام حاصرات الخميرة وحاصرات المستقبلات في الوقاية الأولية من الرجفان عند مرضى قصور القلب أو مرضى ارتفاع التوتر الشرياني أو بعد جراحة المجازات الأكليلية.

وكذلك تفيد الستاتينات في الوقاية البدئية من الرجفان الأذيني وذلك من خلا تأثيرها على مستويات البروتين الارتكاسي C.

لقد تناولت العديد من الدراسات العلاقة بين المستويات المصلية لهذا البروتين مع حدوث رجفان أذيني لأول مرة أو نكسه بعد المعالجة.

ففي عام ٢٠٠٥ نشرت مجلة أمراض القلب دراسة تظهر فيها العلاقة بين زيادة خطر حدوث رجفان أذيني أو نكسه مع زيادة المستويات المصلية للعوامل الالتهابية ،حيث توصلت هذه الدراسة الى:

*أظهر التشريح المرضي زيادة الرشاحة الالتهابية في الأذينة عند الحيوانات المصابة بالرجفان الأذيني.

*وجود علاقة ثابتة بين ارتفاع مستوى البروتين الارتكاسي C ووجود الرجفان الأذيني أو حدوثه مستقبلا.

*وجود علاقة بين مستويات هذا البروتين ونجاح المعالجة في قلب النظم الى جيبي.

*المعالجة بالكورتيزونات أو حاصرات الخميرة أو حاصرات المستقبلات أو الستاتينات تخفف من خطر حدوث الرجفان الأذيني أو نكسه.

وفي عام ٢٠٠٧ نشرت دراسة في مجلة الكلية الأمريكية لأمراض القلب تظهر العلاقة بين المستويات المصلية للبروتين الارتكاسي C ونكس الرجفان بعد قلب النظم،حيث توصلت للتالي:

*زيادة المستوى المصلي للبروتين الارتكاسي C يزيد من نسبة نكس الرجفان الأذيني بعد قلب النظم الى جيبي.

وتناولت العديد من الدراسات تأثير الستاتينات على المستوى المصلي لهذا البروتين وبالتالي دور الستاتينات في الوقاية الأولية والثانوية من الرجفان الأذيني.

وسنتناول في دراستنا العلاقة بين معيار CHADS2 والتأثير الوقائي للعلاج بالستاتينات على الرجفان الأذيني حديث التطور بعد احتشاء العضلة القلبية الحاد.

الفصل الثاني

القسم العملي

أهمية البحث وخلفيته العلمية:

يعتبر الرجفان الاذيني من اشيع اضطرابات النظم القلبية، ويزيد من المراضة والوفيات بانقاصه للناتج القلبي من جهة وزيادة معدل حدوث الصمات من جهة اخرى.

ان الرجفان الاذيني حديث التطور أو الموجود عند مرضى المتلازمة الاكليلية الحادة شائع، ويزيد من نسبة المراضة والوفيات عند هؤلاء المرضى، خلال فترة الاستشفاء وبعد ٣٠ يوما وبعد سنة مقارنة بمرضى المتلازمة الاكليلية الحادة دون رجفان اذيني.

يعتبر الرجفان الاذيني حديث التطور عند مرضى الاحتشاء الحاد عامل انذاري مستقل بحدوث الاختلاطات، وشائع الحدوث عند المرضى المسنين الذين يكون لديهم KILLIPclass مرتفع (III او IV) او سوء في وظيفة البطين الايسر.

تشير الدراسات الى ان بدء واستمرار الرجفان الاذيني يعتمد على اعادة التنظيم لكهربائية وبنية الاذينة، لذلك ركز العديد من الدراسات على الادوية التي لديها القدرة على التأثير في بنية الاذينة دون ان يكون لها خصائص مضادة لاضطراب النظم.

ونخص بالذكر الستاتينات (3-Hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme A reductase inhibitors) شائعة الاستخدام وذات فعالية عالية في خفض شحوم الدم.

بينت الدراسات التأثيرات المفيدة للعلاج الهجومي بالجرعات العالية من الستاتينات عند مرضى المتلازمة الاكليلية الحادة، من خلال تأثيرها في الفعالية الالتهابية والاكسدة والصمات، ودور الستاتينات في الوقاية من حدوث الرجفان الاذيني عند مرضى المتلازمة الاكليلية الحادة.

يستخدم معيار CHADS2 (وهو:

Congestive heart failure; Hypertension; Age > 75; Diabetes; Stroke/transient ischemic attack)

لتقييم خطورة تطور الصمات وفي العلاج عند مرضى الرجفان الاذيني. (١١) بينت الدراسات الحديثة زيادة نسبة نكس الرجفان الاذيني بعد الكي بزيادة معيار CHADS2

على الرغم من ذلك لا توجد دراسات تشير الى دور معيار CHADS2 بالتنبؤ في حدوث الرجفان الاذيني عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد.

هدف الدراسة:

تهدف الدراسة الى تحديد العلاقة بين معيار CHADS2 وخطر تطور رجفان اذيني عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد، ومن هم المرضى الأكثر استفادة من العلاج المسبق بالسنتاتينات في الوقاية من حدوث الرجفان الاذيني بعد الاحتشاء الحاد.

المواد وطرق الدراسة:

نمط الدراسة: حشدية مستقبلية.

مكان الدراسة: مشفى المواساة الجامعي ومشفى الاسد الجامعي_وحدة العناية المشددة القلبية

زمن الدراسة : عام واحد في الفترة الممتدة بين عامي ٢٠١٤-٢٠١٥

حجم العينة: عدد الأشخاص الكلي ١٠٠ على الأقل (اعتماداً على موقع openepi.com)

معايير الاشتمال: المرضى الذكور والإناث المقبولين بإحتشاء عضلة قلبية حاد.

معايير الاستبعاد:

مرضى الرجفان الاذيني المزمن (المستمر او الانتيابي)

المرضى المصابين بداء الصمامات الرثوي

مرضى فرط نشاط الدرق

طريقة العمل:

تشتمل هذه الدراسة على المرضى المصابين باحتشاء عضلة قلبية حاد والمقبولين في وحدة العناية المشددة القلبية.

حيث سيتم توثيق العمر ،الجنس،السوابق المرضية(احتشاء دماغي ،نشبة عابرة،ارتفاع توتر شرياني،داء سكري،قصور قلب احتقاني)السوابق الدوائية(حاصرات بيتا ،السنتاتينات،حاصرات قنوات الكلس....)مع التركيز على كون المرضى يأخذون ستاتينات او لا من قبل.

وتقييم المرضى وفق معايير KILLIPclass:

I غياب علامات قصور القلب

II وجود احتقان وداجي او بعض الخراخر باصغاء الصدر

III وذمة رئة

IV صدمة قلبية

وسيتم اجراء ايكو قلب لجميع المرضى لحساب اقطار الاذينة اليسرى وتقييم وظيفة البطين الايسر.

واجراء تحليل ال CRP

وسيتم مراقبة المرضى خلال فترة القبول في المشفى بتخطيط قلب كهربائي مستمر من اجل ترقب حدوث رجفان اذيني الذي يعرف بنظم ضيق المركب غير منتظم مع غياب موجة P لمدة ٣٠ ثانية او اكثر.

ثم حساب النقط وفق معيار CHADS2 لهؤلاء المرضى حيث يعطى نقطة واحدة لكل من ارتفاع التوتر الشرياني، قصور القلب الاحتقاني، الداء السكري،، العمر ٧٥ سنة او اكبر ونقطتين لمرضى الاحتشاء الدماغي السابق او النشبة العابرة.

و تقسيم المرضى الى ثلاث مجموعات:

المجموعة الاولى : ٠ نقطة.(منخفضة الخطورة لتطوير صمات)

المجموعة الثانية: من ١-٢ نقطة.(متوسطة الخطورة لتطوير صمات)

المجموعة الثالثة: من ٣-٦ نقطة.(عالية الخطورة لتطوير صمات)

وستتم دراسة العلاقة بين مستوى ال CRP عند المرضى المعالجين سابقا بالاستاتينات وعند المرضى غير المعالجين بالاستاتينات ضمن كل مجموعة من هذه المجموعات.

وسيتم ملاحظة من هم المرضى اكثر خطورة لتطوير رجفان اذيني حسب معيار CHADS2، وكذلك ملاحظة العلاقة بين تأثير الستاتينات ومعيار CHADS2 على تطور الرجفان الاذيني بعد احتشاء العضلة القلبية الحاد عنج هؤلاء المرضى.

نقطة النهاية للدراسة: هي حدوث نوبة رجفان اذيني استمرت لمدة ثلاثين ثانية او اكثر خلال فترة المراقبة اثناء وجود المرضى بالمشفى.

الدراسة الاحصائية:

- سيتم جمع البيانات وادخالها للحاسوب ومعالجتها حسب برنامج الاحصاء SPSS VERSION 20.
- سيتم تقييم النتائج بحيث $P \text{ value} < 0.05$ لتكون ذات دلالة احصائية.
- سيتم مقارنة النتائج بنتائج الدراسات العالمية.

الفرضية البحثية:

يفترض ان يكون هناك علاقة بين معيار CHADS2 ونسبة تطور رجفان اذيني عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد ويفترض ان يكون للعلاج بالسنتاتينات دورا وقائيا من حدوث الرجفان الاذيني عند هؤلاء المرضى كلما نقص معيار CHADS2.

السؤال البحثي:

هل هناك علاقة بين معيار CHADS2 ونسبة تطور رجفان اذيني عند مرضى احتشاء العضلة القلبية؟ وما دور السنتاتينات في الوقاية من حدوث الرجفان الاذيني حسب معيار CHADS2؟

النتائج المتوقعة:

كلما زادت قيمة معيار CHADS2 زادت نسبة حدوث رجفان اذيني عند مرضى احتشاء العضلة القلبية ونقص الدور الوقائي للعلاج بالسنتاتينات.

الاستبيان :

الاسم : العمر : سنة رقم الاضبارة:.....

تاريخ القبول : الجنس : ☐ ذكر ☐ أنثى

السوابق المرضية:

احتشاء عضلة قلبية سابق: ☐ يوجد ☐ لا يوجد

داء سكري : ☐ يوجد ☐ لا يوجد

ارتفاع توتر شرياني : ☐ يوجد ☐ لا يوجد

قصور قلب مشخص سابقاً ☐ يوجد ☐ لا يوجد

حادث وعائي دماغي سابق ☐ يوجد ☐ لا يوجد

سوابق مجازات اكليلية أو توسيع اكليلي ☐ يوجد ☐ لا يوجد

السوابق الدوائية عند القبول:

حاصرات بيتا: ☐ يوجد ☐ لا يوجد - حاصرات قنوات الكلس: ☐ يوجد ☐ لا يوجد

ACEsinhibitors: ☐ يوجد ☐ لا يوجد - ستاتينات: ☐ يوجد ☐ لا يوجد

ايكو القلب: قطر الاذينة اليسرى: مم - وظيفة البطين الايسر: EF=.....%

معايير KILLIP:

☐ I غياب علامات قصور القلب ☐ II- وجود احتقان وداجي او بعض الخراخر باصغاء الصدر

☐ III وذمة رئة ☐ IV- قصور قلب

مخبريا: CRP:.....

مجموع النقط حسب معيار CHADS2:

بين ٠-٢ ☐ بين ٣-٦ ☐

الموافقة المستنيرة:

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن تطور الرجفان الاذيني بعد إحتشاء عضلة قلبية حاد عند مرضى الذكور والإناث في مشفى المواساة ومشفى الاسد الجامعي ، وندعوك للمشاركة في هذا البحث ولك مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك .
لكن قبل أن تتخذ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعناية المعلومات التالية :

- سيتم الإطلاع على معلومات من ملفك الطبي من قبل الأطباء والباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المشفى .
 - لن يتم نشر أي معلومات متعلقة بك ذات طابع شخصي .
 - في حال موافقتك على الإشتراك بهذه الدراسة ، سيتم إجراء مجموعة من التحاليل الدموية وتخطيط القلب الكهربائي وايكو للقلب .
 - هذه الإجراءات تجرى بشكل روتيني لكل مرضى خناق الصدر المراجعين للمشفى سواء أكانوا مشاركين بالدراسة أو غير مشاركين .
 - أخيرا يجب أن تعلم أن عدم موافقتك على الإشتراك في الدراسة ، لن يؤثر على تدبير مرضك خلال إقامتك بالمشفى ، وسيتم إعتداد الخطة العلاجية المتبعة تقليديا في المشفى .
 - في حال موافقتك على الإشتراك يرجى توقيع أدنى هذه الورقة :
- لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكانت لدي الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة لذلك أعلن موافقتي على الإشتراك بالدراسة .

اسم المشارك وتوقيعه :

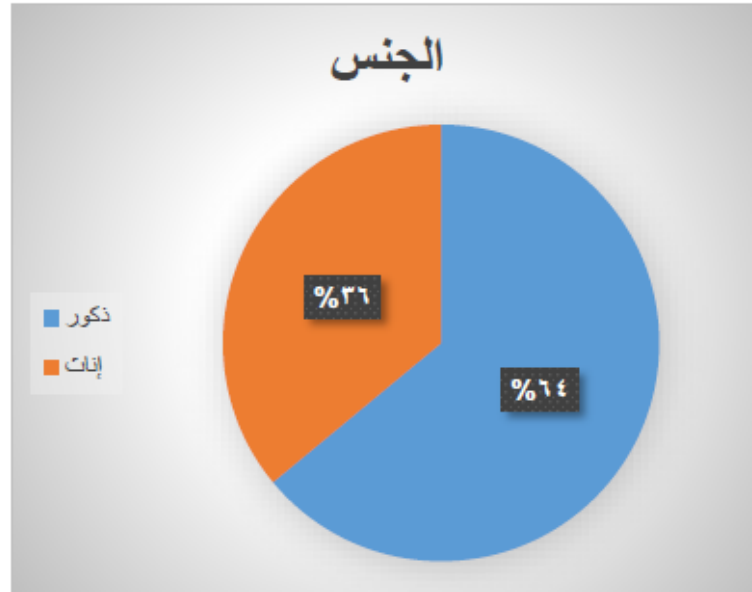
تمت دراسة العينة التي بلغ عددها ١٠٦ مريض بشكل احصائي من خلال برنامج (spss).

وكانت النتائج التالية وهي على شكل جداول تكرارية (مع نسب مئوية) ورسوم بيانية توضح توزيع العينة من عدة نواحي (الجنس - العمر - السوابق المرضية - السابق الدوائية - ايكو القلب - معايير مخبرية).

بالإضافة لدراسة احصائية استدلالية لها عدة نتائج:

جدول (١) يبين توزع الجنس في عينة البحث.

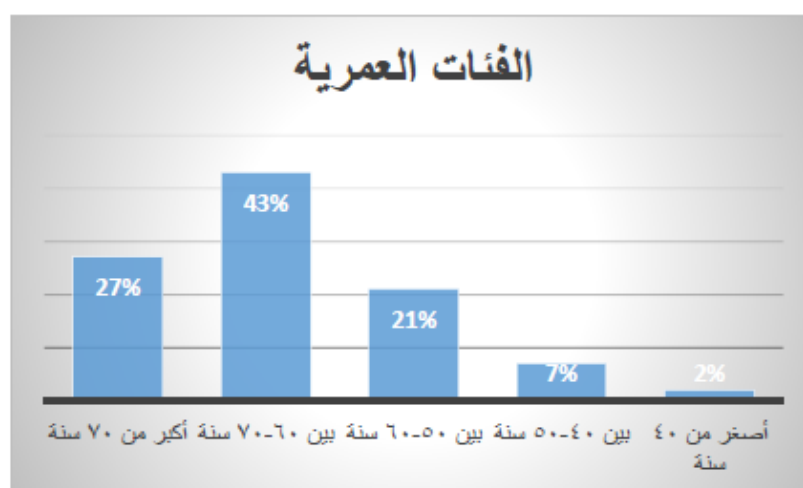
الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	٦٨	%٦٤
إناث	٣٨	%٣٦
المجموع	١٠٦	%١٠٠



مخطط (١).

جدول (٢) يبيّن توزّع عينة البحث من حيث العمر.

الفئات العمرية	العدد	النسبة المئوية
أصغر من ٤٠ سنة	٢	٢%
بين ٤٠-٥٠ سنة	٧	٧%
بين ٥٠-٦٠ سنة	٢٢	٢١%
بين ٦٠-٧٠ سنة	٤٦	٤٣%
أكبر من ٧٠ سنة	٢٩	٢٧%
المجموع	١٠٦	١٠٠%



مخطط (٢).

السوابق المرضية:

١- احتشاء عضلة قلبية.

٢- داء سكري.

٣- ارتفاع توتر شرياني.

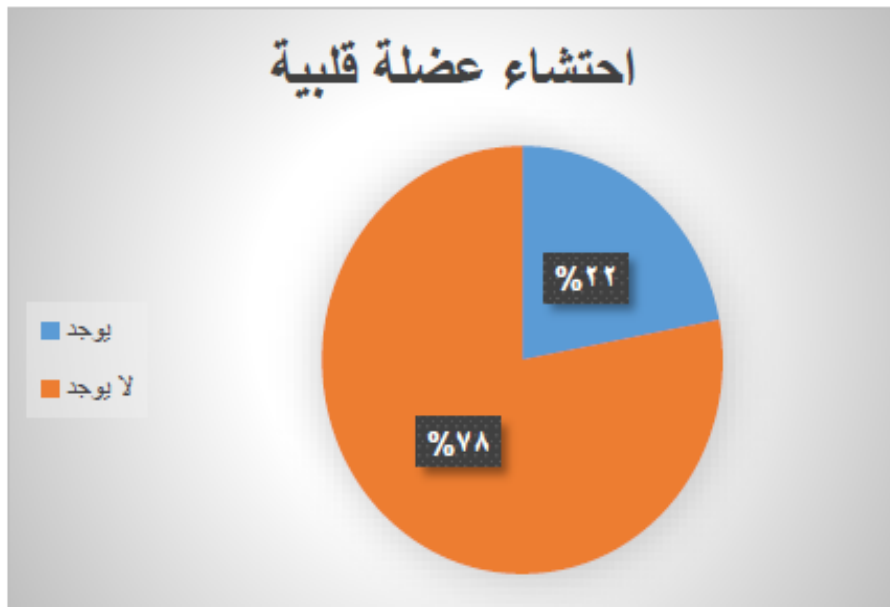
٤- قصور قلب مشخص سابقا.

٥- حادث وعائي دماغي احتشائي.

٥- مجازات أكليلية.

جدول (٣) يبين هل يوجد سوابق مرضية – احتشاء عضلة قلبية.

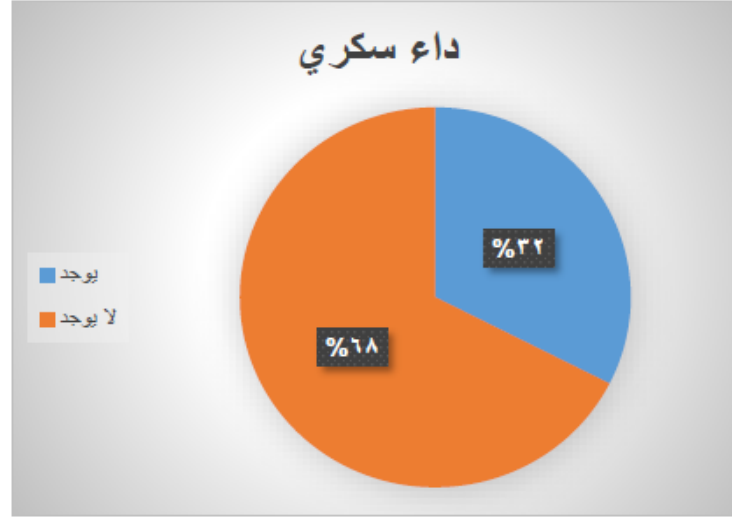
احتشاء عضلة قلبية	العدد	النسبة المئوية
يوجد	٢٣	%٢٢
لا يوجد	٨٣	%٧٨
المجموع	١٠٦	%١٠٠



مخطط (٣).

جدول (٤) يبين هل يوجد سوابق مرضية – داء سكري.

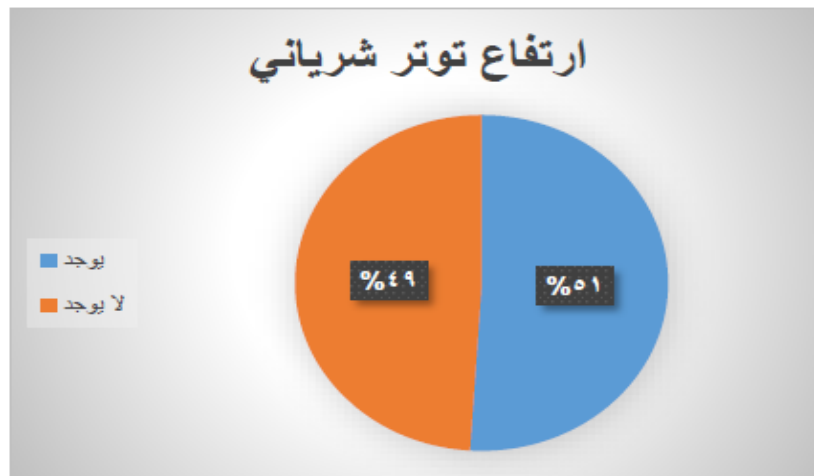
داء سكري	العدد	النسبة المئوية
يوجد	٣٥	٣٢,٥%
لا يوجد	٧١	٦٧,٥%
المجموع	١٠٦	١٠٠%



مخطط (٤).

جدول (٥) يبين هل يوجد سوابق مرضية – ارتفاع توتر شرياني.

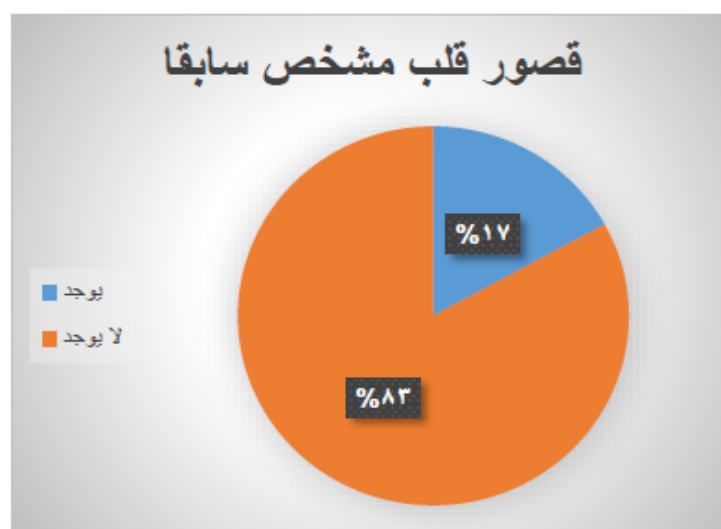
ارتفاع توتر شرياني	العدد	النسبة المئوية
يوجد	٥٤	٥١%
لا يوجد	٥٢	٤٩%
المجموع	١٠٦	١٠٠%



مخطط (٥).

جدول (٦) يبين هل يوجد سوابق مرضية – قصور قلب مشخص.

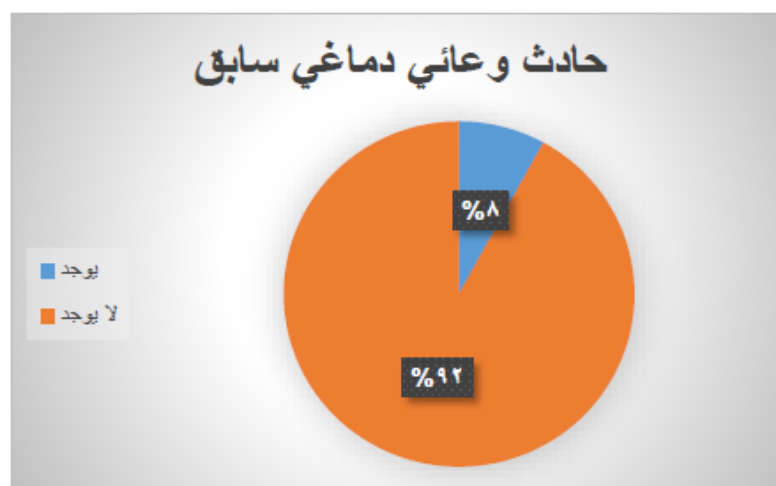
النسبة المئوية	العدد	قصور قلب مشخص سابقا
١٧%	١٨	يوجد
٨٣%	٨٨	لا يوجد
١٠٠%	١٠٦	المجموع



مخطط (٦).

جدول (٧) يبين هل يوجد سوابق مرضية – حادث وعائي دماغي.

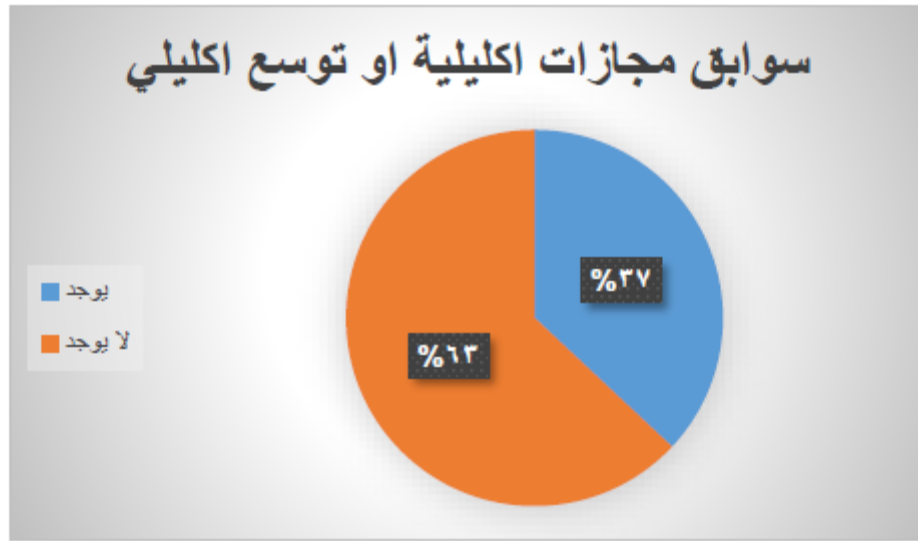
النسبة المئوية	العدد	حادث وعائي دماغي سابق
٨%	٨	يوجد
٩٢%	٩٨	لا يوجد
١٠٠%	١٠٦	المجموع



مخطط (٧).

جدول (٨) يبين هل يوجد سوابق مرضية – مجازات اكليلية.

سوابق مجازات اكليلية أو توسع اكليلي	العدد	النسبة المئوية
يوجد	٣٩	٣٧%
لا يوجد	٦٧	٦٣%
المجموع	١٠٦	١٠٠%



مخطط (٨).

السوابق الدوائية عند القبول:

١- حاصرات بيتا.

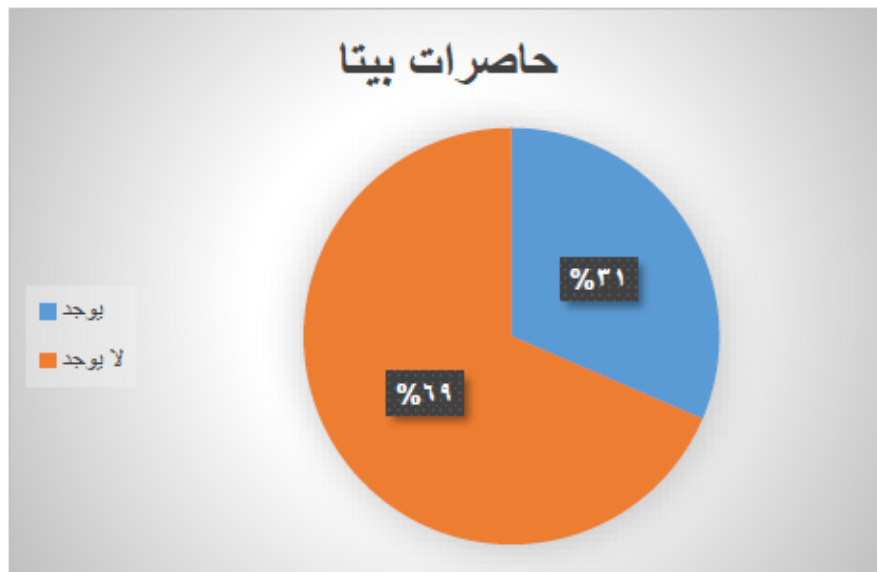
٢- حاصرات قنوات الكالسيوم.

٣- ACE Inhibitors.

٤- الستاتينات.

جدول (٩) يبين من كان له سوابق دوائية – حاصرات بيتا.

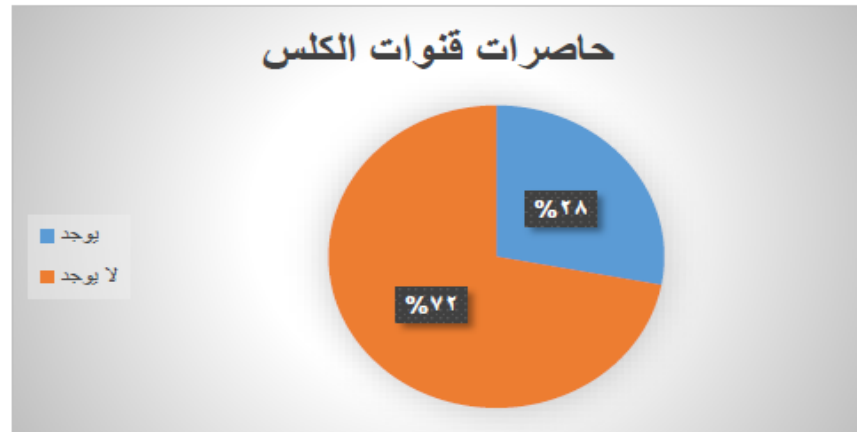
حاصرات بيتا	العدد	النسبة المئوية
يوجد	٣٣	٣١,٥%
لا يوجد	٧٣	٦٨,٥%
المجموع	١٠٦	١٠٠%



مخطط (٩).

جدول (١٠) يبيّن من كان له سوابق دوائية – حاصرات قنوات الكلس.

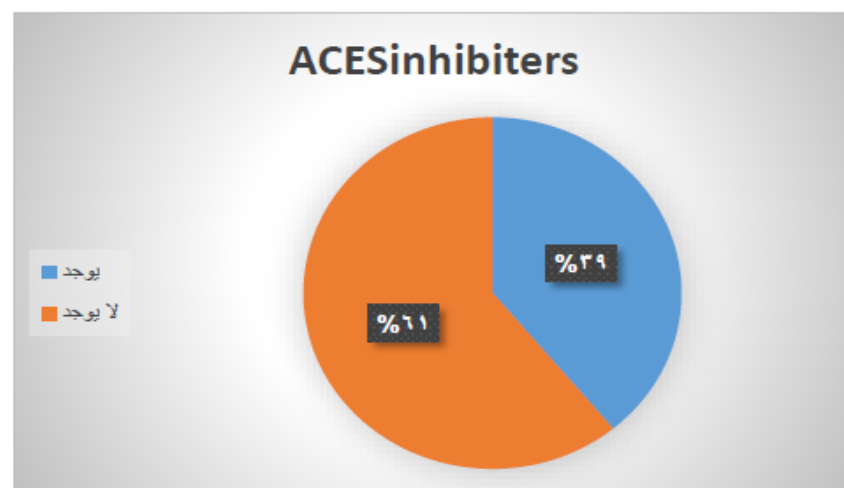
حاصرات قنوات الكلس	العدد	النسبة المئوية
يوجد	٣٠	%٢٨
لا يوجد	٧٦	%٧٢
المجموع	١٠٦	%١٠٠



مخطط (١٠).

جدول (١١) يبيّن من كان له سوابق دوائية – ACESinhibitors.

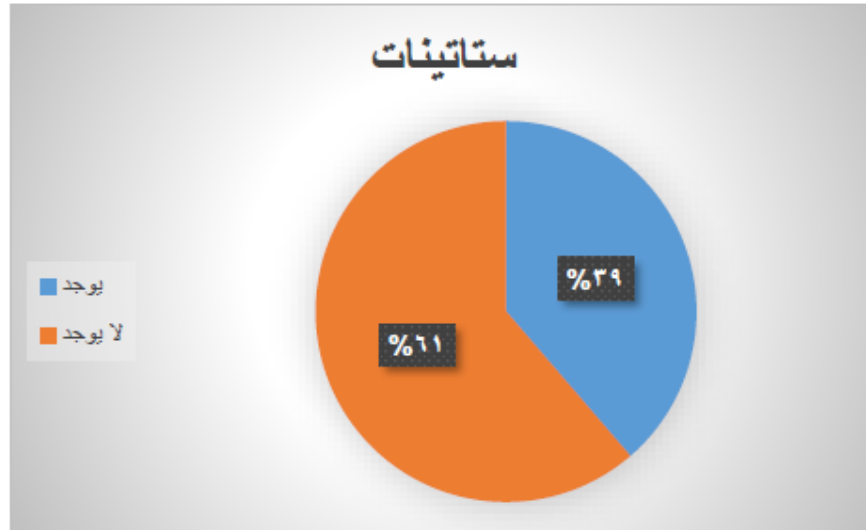
ACESinhibitors	العدد	النسبة المئوية
يوجد	٤١	%٣٩
لا يوجد	٦١	%٦١
المجموع	١٠٦	%١٠٠



مخطط (١١).

جدول (١٢) يبين من كان له سوابق دوائية - ستاتينات.

ستاتينات	العدد	النسبة المئوية
يوجد	٤١	٣٨,٧%
لا يوجد	٦٥	٦١,٣%
المجموع	١٠٦	١٠٠%



مخطط (١٢).

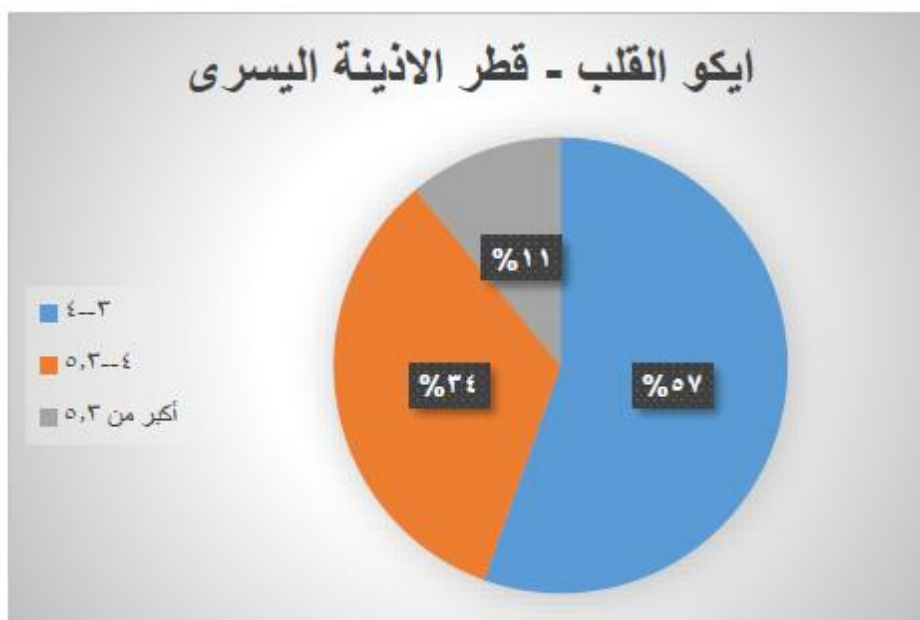
ايكو القلب:

تم التركيز بأيكو القلب على قطر الأذينة اليسرى ووظيفة البطين الأيسر.

قطر الأذينة اليسرى:

جدول (١٣) يبين نتيجة ايكو القلب - قطر الأذينة اليسرى.

النسبة المئوية	العدد	قطر الأذينة اليسرى
٥٥,٥%	٥٩	٤-٣
٣٣,٥%	٣٥	٥,٣-٤
١١%	١٢	أكبر من ٥,٣
١٠٠%	١٠٦	المجموع

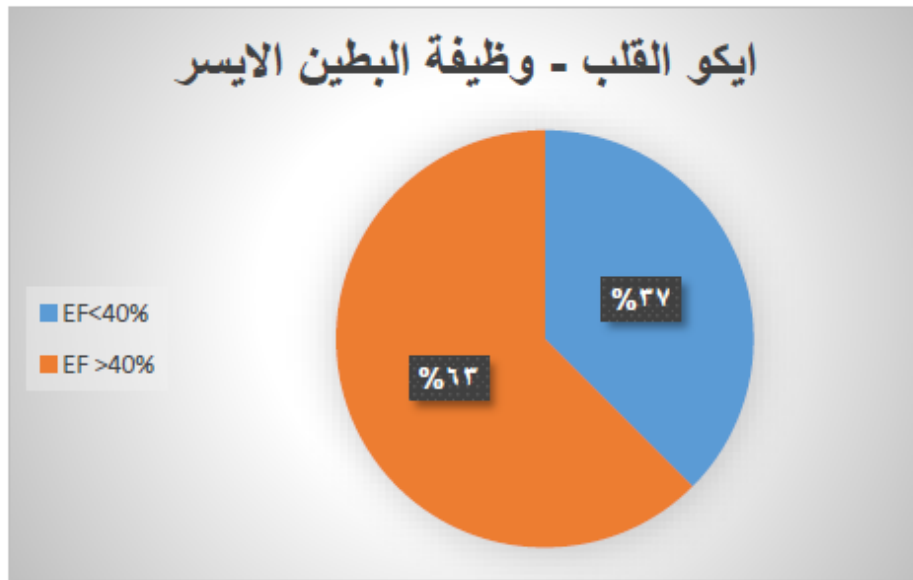


مخطط (١٣).

وتم حساب وظيفة البطين الأيسر:

جدول (١٤) يبين نتيجة ايكو القلب - وظيفة البطين الايسر من حيث EF.

وظيفة البطين الايسر	العدد	النسبة المئوية
EF أصغر من ٤٠%	٤٠	٣٧,٥%
EF أكبر من ٤٠%	٦٦	٦٢,٥%
المجموع	١٠٦	١٠٠%

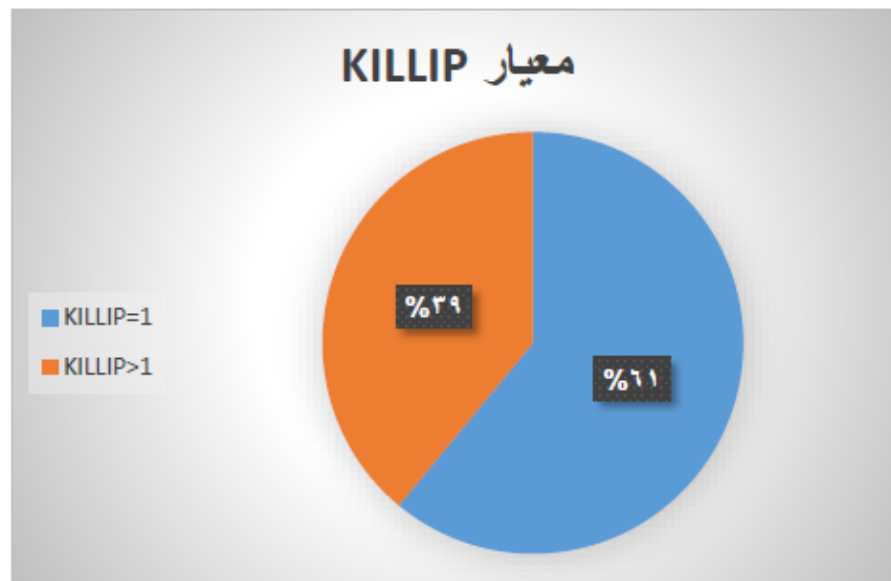


مخطط (١٤).

وتم حساب معيار KILLIP لجميع المرضى وتم تقسيمهم على الشكل التالي:

جدول (١٥) يبين نتيجة معيار KILLIP لجميع المرضى.

معيار KILLIP	العدد	النسبة المئوية
KILLIP=١	٦٥	%٦١
KILLIP>١	٤١	%٣٩
المجموع	١٠٦	%١٠٠

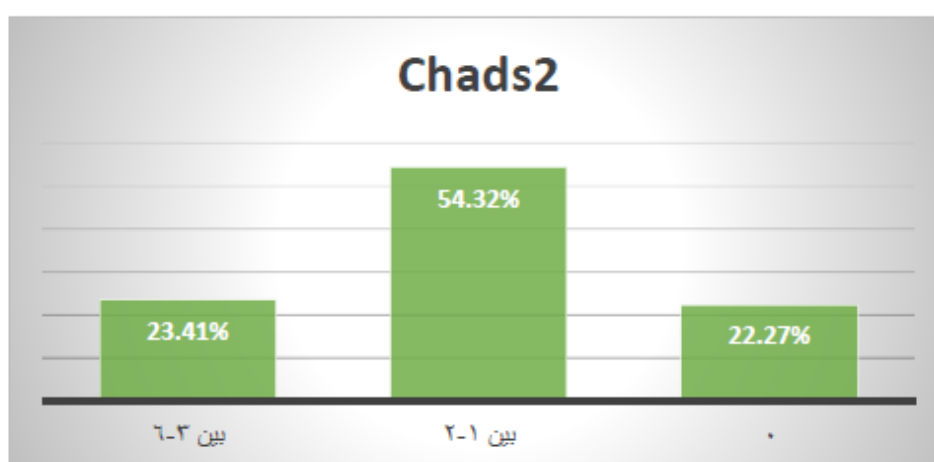


مخطط (١٥).

ثم حساب معيار CHADS2 لجميع المرضى وكانت نسبهم كالتالي:

جدول (١٦) يبين توزع نتائج معيار Chads2.

النسبة المئوية	العدد	Chads2	
٢٢,٢٧%	٢٤	٠	منخفضة الخطورة
٥٤,٣٢%	٥٧	١-٢	متوسطة الخطورة
٢٣,٤١%	٢٥	٣-٦	عالية الخطورة
١٠٠%	١٠٦	المجموع	



مخطط (١٦).

وتم جمع هذه المتغيرات في الجدول التالي:

جدول (١٧)

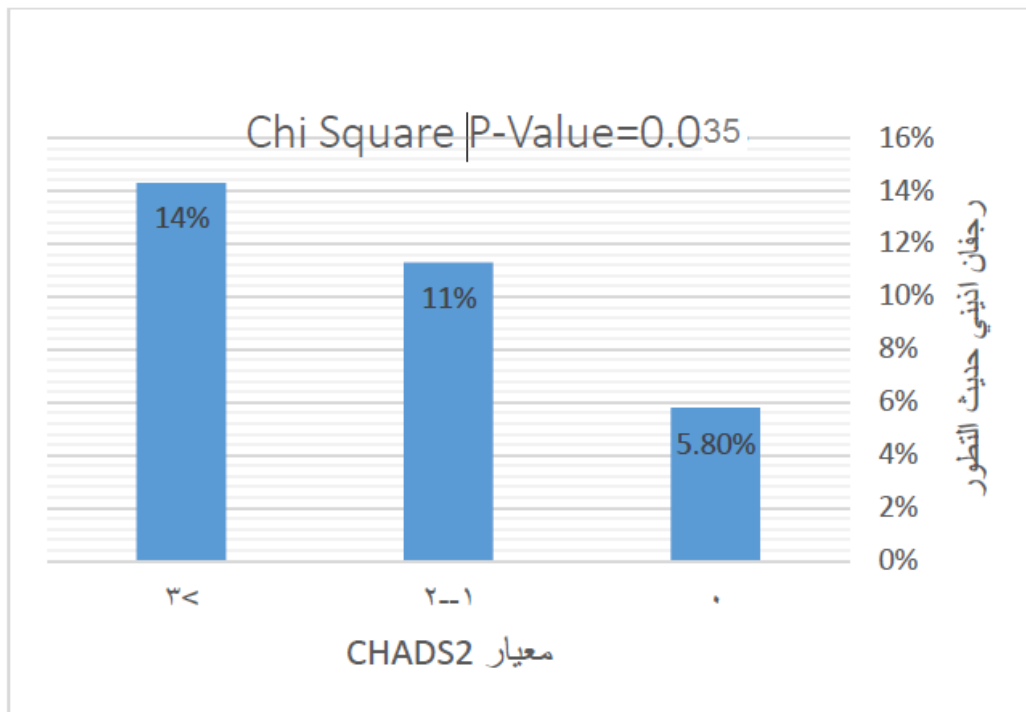
P-Value	CHADS ₂			العدد
	٣<	٢—١	٠	
	٢٥	٦٧	٢٤	
٠,٠١٢	٧٦,٤±٨,١	٦٥,٣±١١,٥	٥٩,٤±١١,١	العمر
٠,٠٠٢	١٧	٥٤	٢٢	الجنس (الذكور)
٠,٠٠٤٢	٢٢	٥٠	٠	ارتفاع ضغط الدم
٠,٠٠٣١	١٨	٢٦	٠	داء السكري
٠,٠١٦٤	٨	١٢	٢	قصور كلوي
٠,٠٧٦	٨	٧	٢	قسطرة مع توسع اكليبي
٠,٢٣٦	٢	٣	١	سوابق مجازات اكليبية
٠,٠٦٢	٣	٨	٢	احتشاء عضلة قلبية سابق
٠,٠٠١٤	٤	١	٠	سكتة دماغية سابقة
٠,٠٠٣١	٥	٢	٠	وظيفة بطين أيسر
٠,٠٠٠١٥	٧	٤٠	١٨	KILLIP=١
	١٨	٢٧	٦	KILLIP>١
٠,١٣٦	١٣	٣٥	١٣	حاصرات بيتا
٠,٠٠٢٤	١٢	٤١	١٦	حاصرات قنوات الكلس
٠,٠٤٩	١١	١٩	١	ACESinhibitors
٠,٠٦١	٧	٢٦	١٠	ستاتينات
٠,٠٧٣	١,٢٧±١,٧٦	٠,٨٢±١,٣٩	٠,٧٥±١,٠٣	CRP
٠,٠٠١٨	٤,٦٣±٠,٨٠	١,٢٥±٠,٥٣	٠	CHADS ₂

المناقشة

العوامل المترافقة مع حدوث رجفان أذيني :

مرضى الرجفان الأذيني حديث التطور بعد احتشاء العضلة القلبية هم المرضى الأكثر تقدماً بالعمر ولديهم قطر أذينة أكبر ومعياري Killip أكبر وEF منخفض ولديهم مستويات مصلية أعلى من الـ CRP وأميل لكون معياري CHADS2 أكبر وبحسب الدراسة جميع هذه المتغيرات لديها $P < 0.05$.

وتم حساب هذه المتغيرات حسب Chi square لتبيان العلاقة بين معياري CHADS2 ونسبة حدوث الرجفان الأذيني عند مرضى الاحتشاء الحاد:



حيث نلاحظ أنه كلما زاد معياري CHADS2 زادت نسبة حدوث الرجفان الأذيني

مع قيمة $P < 0.05$.

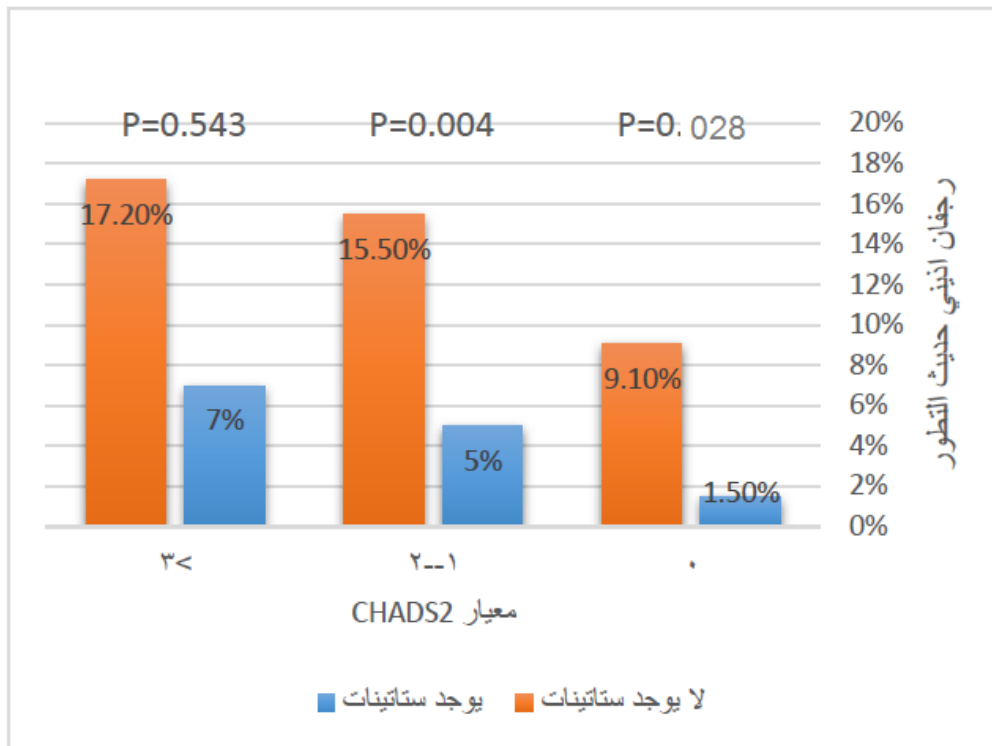
العلاقة بين معيار CHADS2 وتناول الستاتينات على حدوث الرجفان الأذيني :

أثبتت العديد من الدراسات الدور الوقائي للستاتينات في حدوث الرجفان الأذيني.

في دراستنا نلاحظ أنه في مجموعة المرضى الذين لديهم معيار $CHADS2=0$ حدوث الرجفان الأذيني أقل عند المرضى الذين يتناولون الستاتينات (١,٥% مقابل ٩,٣% مع $P<0.05$) والمرضى الذين لديهم معيار $CHADS2=1-2$ يكون حدوث الرجفان الأذيني أقل عند الذين يتناولون الستاتينات (٥% مقابل ١٥,٥% مع $P<0.05$).

أما المرضى الذين لديهم معيار $CHADS2>3$ فنلاحظ حدوث الرجفان الأذيني بشكل أقل عند المرضى الذين يتناولون الستاتينات (٧% مقابل ١٧,٢%) ولكن قيمة $P>0.05$

وهذا يحد من الدور الوقائي للستاتينات في الوقاية من حدوث الرجفان الأذيني بعد احتشاء العضلة القلبية الحاد عندما يكون معيار $CHADS2\geq 3$.

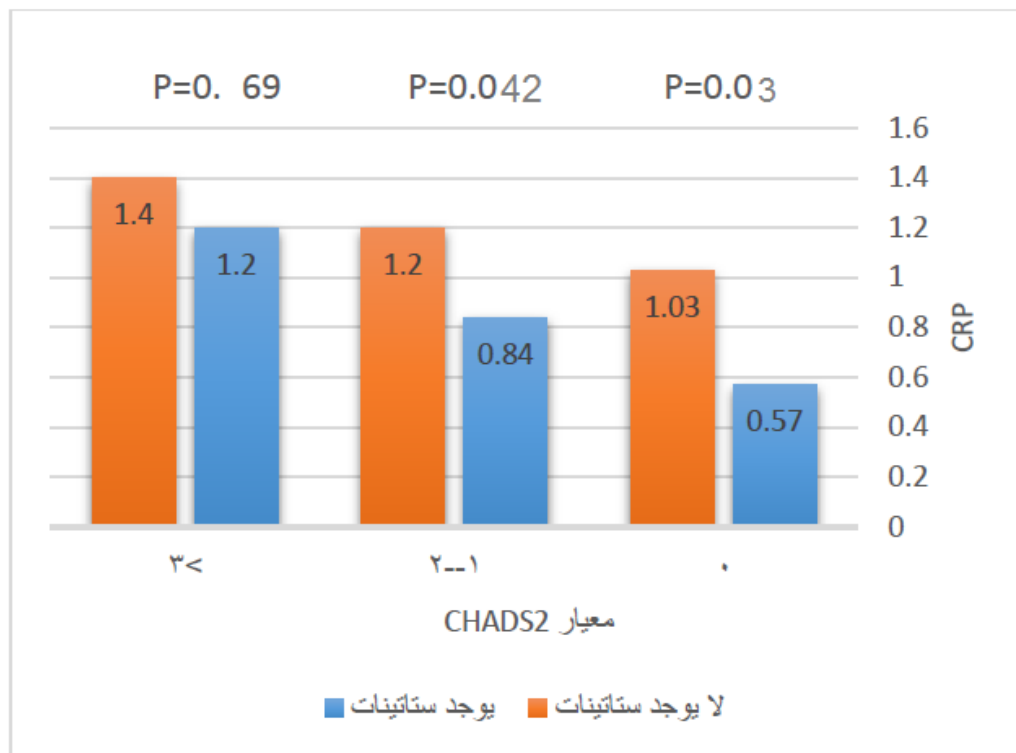


في العديد من الدراسات وجد علاقة بين زيادة المستويات المصلية للCRP وزيادة حدوث الرجفان الأذيني ودور الستاتينات في انقاص هذه المستويات وبالتالي الوقاية من الرجفان الأذيني.

في دراستنا تم قياس المستويات المصلية للCRP وتصنيف المرضى حسب معيار CHADS2 وكونهم يتناولون الستاتينات أو لا حيث تبين:

عند المرضى الذين لديهم ٢ - CHADS2=0 أن المستوى المصلي للCRP أقل عند المرضى الذين يتناولون الستاتينات مع قيمة $P < 0.05$.

أما المرضى الذين لديهم معيار $CHADS2 \geq 3$ كان المستوى المصلي للCRP أقل عند الذين يتناولون الستاتينات ولكن قيمة $P > 0.05$.



المقارنة مع الدراسات العالمية:

نشرت دراسة في عام ٢٠١٣ في مجلة POLS القلبية بعنوان **Association between CHADS score and the prevention effect of statin therapy on new-onset atrial fibrillation in patient with acute myocardial infarction**

حيث درست العلاقة بين معيار CHADS2 وبين حدوث الرجفان الأذيني بعد احتشاء العضلة القلبية الحاد كمدرست العلاقة بين التأثير الوقائي للمستاتينات وعلاقتها مع معيار CHADS2.

دراسة	الدراسة العالمية	
٥,١%	٥,٨%	CHADS2=0
١١%	١١,٣%	CHADS2=1-2
١٤%	١٤,٣%	CHADS2≥3

نسبة حدوث الرجفان الأذيني في كل مجموعة وذلك محسوبة بطريقة q square

دراسة	الدراسة العالمية		
١,٥%	١,٥٤%	مع ستاتينات	CHADS2=0
٩,١%	٩,٧%	بدون ستاتينات	
٥%	٤,٩%	مع ستاتينات	CHADS2=1-2
١٥,٥%	١٥,٢%	بدون ستاتينات	
٧%	٦,٩%	مع ستاتينات	CHADS2≥3
١٧,٧%	١٧,١%	بدون ستاتينات	

نسبة حدوث الرجفان الأذيني حسب معيار CHADS2 وكونهم يتناولون الستاتينات أو لا محسوبة بطريقة q square.

الاستنتاجات:

الرجفان الأذيني اختلاط شائع بعد احتشاء العضلة القلبية. يمكن استخدام معيار CHADS₂ كمعيار تنبؤي لحدوث الرجفان الأذيني بعد احتشاء العضلة القلبية الحاد

حيث تزداد نسبة الرجفان الأذيني بزيادة معيار CHADS₂.

كما ان استخدام الستاتينات يقلل من نسبة حدوث الرجفان الأذيني.

التوصيات والمقترحات:

١- يمكن الاستفادة من معيار CHADS₂ في تنبؤ حدوث الرجفان الأذيني عند مرضى الاحتشاء الحاد.

٢- استخدام الستاتينات يفيد في الوقاية من حدوث الرجفان الأذيني .

٣- اجراء المزيد من الدراسات على الرجفان الأذيني والوقاية منها كونها من اشيع اضطرابات النظم.

References

1. MOE GK, RHEINBOLDT WC, ABILDSKOV JA. A COMPUTER MODEL OF ATRIAL FIBRILLATION. *Am Heart J*. 1964;67:200-20.
2. Alessie MJ, Lammer W, Bonke F, et al. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *J Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. 1985;265-76.
3. MOE GK, ABILDSKOV JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*. 1959;58:59-70.
4. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, et al. Successful surgical treatment of atrial fibrillation. Review and clinical update. *JAMA*. 1991;266:1976-80.
5. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;101:406-26.
6. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ, Jr., et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;101:569-83.
7. Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, et al. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 1994;89:1665-80.
8. Konings KT, Smeets JL, Penn OC, et al. Configuration of unipolar atrial electrograms during electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 1997;95:1231-41.
9. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, et al. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation*. 1995;91:1588-95.
10. Nakao K, Seto S, Ueyama C, et al. Extended distribution of prolonged and fractionated right atrial electrograms predicts development of chronic atrial fibrillation in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13:996-1002.
11. Ramanna H, Haer RN, Witkamp FH, et al. Identification of the substrate of atrial vulnerability in patients with idiopathic atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;101:995-1001.
12. Coballero R, de la Fuente MG, Gomez R, et al. In humans, chronic atrial fibrillation decreases the transient outward current and ultrarapid component of the delayed rectifier current differentially on each atria and increases the slow component of the delayed rectifier current in both. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2346-54.
13. Li Z, Hartvig E, Yuan S, et al. Dispersion of atrial repolarization in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*. 2001;3:285-91.
14. Scharlag BJ, Hon YL, Lim J, et al. An acute model for atrial fibrillation arising from a peripheral atrial site: evidence for primary and secondary triggers. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:519-27.
15. SCHERF D, SCHAFER AI, BLUMENFELD S. Mechanism of flutter and fibrillation. *AMA Arch Intern Med*. 1953;91:333-52.
16. Patterson E, Po SS, Scharlag BJ, et al. Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation. *Heart Rhythm*. 2005;2:624-31.
17. SCHERF D, ROMANO FJ, TERRANOVA R. Experimental studies on auricular flutter and auricular fibrillation. *Am Heart J*. 1948;36:241-51.
18. Haissaguerre M, Marcus FI, Fischer B, et al. Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report of three cases. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1994;5:743-51.
19. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996;7:1132-44.
20. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*. 1997;95:572-6.
21. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659-66.
22. Chen YC, Pan NH, Cheng CC, et al. Heterogeneous expression of potassium currents and pacemaker currents potentially regulates arrhythmogenesis of pulmonary vein cardiomyocytes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:1039-45.
23. Ehrlich JR, Cha TJ, Zhang L, et al. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties. *J Physiol*. 2003;551:801-13.
24. Hocini M, Ho SY, Kawara T, et al. Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation*. 2002;105:2442-8.
25. Honjo H, Boyett MR, Niwa R, et al. Pacing-induced spontaneous activity in myocardial sleeves of pulmonary veins after treatment with ryanodine. *Circulation*. 2003;107:1937-43.
26. Levin MD, Lu MM, Petrusko NB, et al. Melanocyte-like cells in the heart and pulmonary veins contribute to atrial arrhythmia triggers. *J Clin Invest*. 2009;119:3420-36.

27. Patterson E, Lazzara R, Szabo B, et al. Sodium-calcium exchange initiated by the Ca^{2+} transient: an arrhythmia trigger within pulmonary veins. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1196-206.
28. Wongcharoen W, Chen YC, Chen YJ, et al. Effects of a $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ exchanger inhibitor on pulmonary vein electrical activity and ouabain-induced arrhythmogenicity. *Cardiovasc Res.* 2006;70:497-508.
29. Jais P, Hocini M, Macle L, et al. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2002;106:2479-83.
30. Takahashi Y, Iesaka Y, Takahashi A, et al. Reentrant tachycardia in pulmonary veins of patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14:927-32.
31. Mandapati R, Skanes A, Chen J, et al. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation.* 2000;101:194-9.
32. Ryu K, Shroff SC, Sahadevan J, et al. Mapping of atrial activation during sustained atrial fibrillation in dogs with rapid ventricular pacing induced heart failure: evidence for a role of driver regions. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:1348-58.
33. Skanes AC, Mandapati R, Berenfeld O, et al. Spatiotemporal periodicity during atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation.* 1998;98:1236-48.
34. Aizawa F, Almendral J, Moreno J, et al. Activation of inward rectifier potassium channels accelerates atrial fibrillation in humans: evidence for a reentrant mechanism. *Circulation.* 2006;114:2434-42.
35. Narayan SM, Krummen DE, Rappel WJ. Clinical mapping approach to diagnose electrical rotors and focal impulse sources for human atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23:447-54.
36. Narayan SM, Patel J, Malpura S, et al. Focal impulse and rotor modulation ablation of sustaining rotors abruptly terminates persistent atrial fibrillation to sinus rhythm with elimination on follow-up: A video case study. *Heart Rhythm.* 2012;9:1436-9.
37. Chen SA, Tai CT, Yu WC, et al. Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999;10:328-35.
38. Hsu LF, Jais P, Keane D, et al. Atrial fibrillation originating from persistent left superior vena cava. *Circulation.* 2004;109:828-32.
39. Lin WS, Tai CT, Hsieh MH, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation.* 2003;107:3176-83.
40. Schmitt C, Ndrepepa G, Weber S, et al. Bistrial multisite mapping of atrial premature complexes triggering onset of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2002;89:1381-7.
41. Schwartzman D, Bazaz R, Noshichi J. Common left pulmonary vein: a consistent source of arrhythmogenic atrial ectopy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004;15:560-6.
42. Tsai CF, Tai CT, Hsieh MH, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation.* 2000;102:67-74.
43. Berenfeld O, Mandapati R, Dixit S, et al. Spatially distributed dominant excitation frequencies reveal hidden organization in atrial fibrillation in the Langendorff-perfused sheep heart. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000;11:869-79.
44. Chen J, Mandapati R, Berenfeld O, et al. Dynamics of wavelets and their role in atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Cardiovasc Res.* 2000;48:220-32.
45. Gray RA, Pertsov AM, Jalife J. Spatial and temporal organization during cardiac fibrillation. *Nature.* 1998;392:75-8.
46. Kalifa J, Jalife J, Zaitsev AV, et al. Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation. *Circulation.* 2003;108:668-71.
47. Krummen DE, Peng KA, Bolling JR, et al. Centrifugal gradients of rate and organization in human atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32:1366-78.
48. Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, et al. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:628-36.
49. Sahadevan J, Ryu K, Peltz L, et al. Epicardial mapping of chronic atrial fibrillation in patients: preliminary observations. *Circulation.* 2004;110:3293-9.
50. Sanders P, Berenfeld O, Hocini M, et al. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation.* 2005;112:789-97.
51. Voigt N, Trausch A, Knaut M, et al. Left-to-right atrial inward rectifier potassium current gradients in patients with paroxysmal versus chronic atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3:472-80.
52. Lazar S, Dixit S, Marchlinski FE, et al. Presence of left-to-right atrial frequency gradient in paroxysmal but not persistent atrial fibrillation in humans. *Circulation.* 2004;110:3181-6.
53. Aizawa J, Wijffels M, Thone F, et al. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation.* 1997;96:3157-63.
54. Aizawa J, Wijffels M, van EG, et al. Dedifferentiation of atrial cardiomyocytes as a result of chronic atrial fibrillation. *Am J Pathol.* 1997;151:985-97.
55. Kato T, Iwasaki YK, Nattel S. Connexins and atrial fibrillation: filling in the gaps. *Circulation.* 2012;125:203-6.

56. Bailey GW, Braniff BA, Hancock EW, et al. Relation of left atrial pathology to atrial fibrillation in mitral valvular disease. *Ann Intern Med.* 1968;69:13-20.
57. Boldt A, Wetzel U, Lamschke J, et al. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart.* 2004;90:400-5.
58. Frustaci A, Caldarulo M, Buffon A, et al. Cardiac biopsy in patients with "primary" atrial fibrillation. Histologic evidence of occult myocardial diseases. *Chest.* 1991;100:303-6.
59. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation.* 1997;96:1180-4.
60. Kovin S, Klein G, Szalay Z, et al. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. *Cardiovasc Res.* 2002;54:361-79.
61. Polonschouk L, Haefliger JA, Ebelt B, et al. Effects of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:883-91.
62. Xu J, Cui G, Esmailian F, et al. Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation. *Circulation.* 2004;109:363-8.
63. Anyukhovsky EP, Sosunov EA, Plotnikov A, et al. Cellular electrophysiologic properties of old canine atria provide a substrate for arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res.* 2002;54:462-9.
64. Burstein B, Qi XY, Yeh YH, et al. Atrial cardiomyocyte tachycardia alters cardiac fibroblast function: a novel consideration in atrial remodeling. *Cardiovasc Res.* 2007;76:442-52.
65. Cardin S, Libby E, Pelletier P, et al. Contrasting gene expression profiles in two canine models of atrial fibrillation. *Circ Res.* 2007;100:425-33.
66. Chen CL, Huang SK, Lin JL, et al. Upregulation of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases in rapid atrial pacing-induced atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol.* 2008;45:742-53.
67. Everett TH, Wilson EE, Verheule S, et al. Structural atrial remodeling alters the substrate and spatiotemporal organization of atrial fibrillation: a comparison in canine models of structural and electrical atrial remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291:H2911-H2923.
68. Hanna N, Cardin S, Leung TK, et al. Differences in atrial versus ventricular remodeling in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Cardiovasc Res.* 2004;63:236-44.
69. Li D, Farah S, Leung TK, et al. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation.* 1999;100:87-95.
70. Pan CH, Lin JL, Lai LP, et al. Downregulation of angiotensin converting enzyme II is associated with pacing-induced sustained atrial fibrillation. *FEBS Lett.* 2007;581:526-34.
71. Barth AS, Merk S, Arnoldi E, et al. Reprogramming of the human atrial transcriptome in permanent atrial fibrillation: expression of a ventricular-like genomic signature. *Circ Res.* 2005;96:1022-9.
72. Boldt A, Wetzel U, Weigl J, et al. Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1785-92.
73. Ohtani K, Yutani C, Nagata S, et al. High prevalence of atrial fibrosis in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1162-9.
74. Dickfeld T, Kato R, Zviman M, et al. Characterization of radiofrequency ablation lesions with gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:370-8.
75. McGann CJ, Kholmovski EG, Oakes RS, et al. New magnetic resonance imaging-based method for defining the extent of left atrial wall injury after the ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1263-71.
76. Akoum N, McGann C, Vergara G, et al. Atrial fibrosis quantified using late gadolinium enhancement MRI is associated with sinus node dysfunction requiring pacemaker implant. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23:44-50.
77. Daccarett M, Badger TJ, Akoum N, et al. Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:831-8.
78. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2009;119:1758-67.
79. Peters DC, Wylie JV, Hauser TH, et al. Detection of pulmonary vein and left atrial scar after catheter ablation with three-dimensional navigator-gated delayed enhancement MR imaging: initial experience. *Radiology.* 2007;243:690-5.
80. Carnes CA, Chung MK, Nakayama T, et al. Ascorbate attenuates atrial pacing-induced peroxynitrite formation and electrical remodeling and decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation. *Circ Res.* 2001;89:E32-E38.
81. Dudley SC, Jr., Hoch NE, McCann LA, et al. Atrial fibrillation increases production of superoxide by the left atrium and left atrial appendage: role of the NADPH and xanthine oxidases. *Circulation.* 2005;112:1266-73.
82. Rudolph V, Andrie RP, Rudolph TK, et al. Myeloperoxidase acts as a profibrotic mediator of atrial fibrillation. *Nat Med.* 2010;16:470-4.

83. Savolainen I, Kakouros N, Kourliouros A, et al. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part I: primary prevention. *Europace*. 2011;13:308-28.
84. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108:3006-10.
85. Bruins P, te VH, Yazdanbakhsh AP, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: posturgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation*. 1997;96:3342-8.
86. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;104:2886-91.
87. Lin T, Li G, Li L, et al. Association between C-reactive protein and recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1642-8.
88. Mihm MJ, Yu F, Carnes CA, et al. Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;104:174-80.
89. Goldstein RN, Ryu K, Khrestian C, et al. Prednisone prevents inducible atrial flutter in the canine sterile pericarditis model. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:74-81.
90. Ishii Y, Schuessler RB, Gaynor SL, et al. Inflammation of atrium after cardiac surgery is associated with inhomogeneity of atrial conduction and atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;111:2881-8.
91. Shiroshita-Takeshita A, Brundel BJ, Lavoie J, et al. Prednisone prevents atrial fibrillation promotion by atrial tachycardia remodeling in dogs. *Cardiovasc Res*. 2006;69:863-73.
92. Kumagai K, Nakashima H, Saku K. The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model. *Cardiovasc Res*. 2004;62:105-11.
93. Shiroshita-Takeshita A, Brundel BJ, Burstein B, et al. Effects of simvastatin on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with congestive heart failure. *Cardiovasc Res*. 2007;74:75-84.
94. Shiroshita-Takeshita A, Schram G, Lavoie J, et al. Effect of simvastatin and antioxidant vitamins on atrial fibrillation promotion by atrial-tachycardia remodeling in dogs. *Circulation*. 2004;110:2313-9.
95. da Cunha DN, Hamlin RL, Billman GE, et al. n-3 (omega-3) polyunsaturated fatty acids prevent acute atrial electrophysiological remodeling. *Br J Pharmacol*. 2007;150:281-5.
96. Den Ruijter HM, Berecki G, Verkerk AO, et al. Acute administration of fish oil inhibits triggered activity in isolated myocytes from rabbits and patients with heart failure. *Circulation*. 2008;117:536-44.
97. Mayyas F, Sakurai S, Ram R, et al. Dietary omega3 fatty acids modulate the substrate for post-operative atrial fibrillation in a canine cardiac surgery model. *Cardiovasc Res*. 2011;89:852-61.
98. Ramadeen A, Laurent G, dos Santos CC, et al. n-3 Polyunsaturated fatty acids alter expression of fibrotic and hypertrophic genes in a dog model of atrial cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2010;7:520-8.
99. Sakabe M, Shiroshita-Takeshita A, Maguy A, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation associated with heart failure but not atrial tachycardia remodeling. *Circulation*. 2007;116:2101-9.
100. Sarrazin JF, Comeau G, Daleau P, et al. Reduced incidence of vagally induced atrial fibrillation and expression levels of connexins by n-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1305-12.
101. Li GR, Sun HY, Zhang XH, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit transient outward and ultra-rapid delayed rectifier K⁺ currents and Na⁺ current in human atrial myocytes. *Cardiovasc Res*. 2009;81:286-93.
102. Mozaffarian D, Patey BM, Rimm EB, et al. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;110:368-73.
103. Virtanen JK, Muru J, Voutilainen S, et al. Serum long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of hospital diagnosis of atrial fibrillation in men. *Circulation*. 2009;120:2315-21.
104. Cardin S, Li D, Thorin-Trescases N, et al. Evolution of the atrial fibrillation substrate in experimental congestive heart failure: angiotensin-dependent and -independent pathways. *Cardiovasc Res*. 2003;60:313-25.
105. Chen YI, Chen YC, Tai CT, et al. Angiotensin II and angiotensin II receptor blocker modulate the arrhythmogenic activity of pulmonary veins. *Br J Pharmacol*. 2006;147:12-22.
106. Ehrlich JR, Hohnloser SH, Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. *Eur Heart J*. 2006;27:512-8.
107. Imoue N, Ohkusa T, Nao T, et al. Rapid electrical stimulation of contraction modulates gap junction protein in neonatal rat cultured cardiomyocytes: involvement of mitogen-activated protein kinases and effects of angiotensin II-receptor antagonist. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:914-22.
108. Kumagai K, Nakashima H, Umeta H, et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2197-204.
109. Li D, Shinagawa K, Pang L, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation*. 2001;104:2608-14.

110. Morano I, Caballero R, Gonzalez T, et al. Effects of irbesartan on cloned potassium channels involved in human cardiac repolarization. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;304:862-73.
111. Nakashima H, Kamagai K, Urata H, et al. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;101:2612-7.
112. Saygili E, Rama OR, Saygili E, et al. Losartan prevents stretch-induced electrical remodeling in cultured atrial neonatal myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292:H2898-H2905.
113. Shinagawa K, Mitamura H, Ogawa S, et al. Effects of inhibiting Na⁺/H⁺-exchange or angiotensin converting enzyme on atrial tachycardia-induced remodeling. *Cardiovasc Res*. 2002;54:438-46.
114. Xiao HD, Fuchs S, Campbell DJ, et al. Mice with cardiac-restricted angiotensin-converting enzyme (ACE) have atrial enlargement, cardiac arrhythmia, and sudden death. *Am J Pathol*. 2004;165:1019-32.
115. Goette A, Arndt M, Rocken C, et al. Regulation of angiotensin II receptor subtypes during atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 2000;101:2678-81.
116. Goette A, Staack T, Rocken C, et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1669-77.
117. Milliez P, Deangelis N, Rucker-Martin C, et al. Spiromolactone reduces fibrosis of dilated atria during heart failure in rats with myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2005;26:2193-9.
118. Shroff SC, Ryu K, Martovitz NL, et al. Selective aldosterone blockade suppresses atrial tachyarrhythmias in heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:534-41.
119. Goette A, Hoffmanns P, Enayati W, et al. Effect of successful electrical cardioversion on serum aldosterone in patients with persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2001;88:906-9, A8.
120. Milliez P, Girard X, Ploin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1243-8.
121. Ram R, Van Wagoner DR. Aldosterone antagonism as an antiarrhythmic approach for atrial arrhythmias in heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:542-3.
122. Nakajima H, Nakajima HO, Salcher O, et al. Atrial but not ventricular fibrosis in mice expressing a mutant transforming growth factor-beta(1) transgene in the heart. *Circ Res*. 2000;86:571-9.
123. Verheule S, Sato T, Everett T, et al. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF-beta1. *Circ Res*. 2004;94:1458-65.
124. Hoff HE, Geddes LA, MCCRADY JD. THE MAINTENANCE OF EXPERIMENTAL ATRIAL FIBRILLATION BY CHOLINERGIC FACTORS. *Cardiovasc Res Cent Bull*. 1965;49:117-29.
125. Po SS, Scharlag BJ, Yamanashi WS, et al. Experimental model for paroxysmal atrial fibrillation arising at the pulmonary vein-atrial junctions. *Heart Rhythm*. 2006;3:201-8.
126. Scharlag BJ, Yamanashi W, Patel U, et al. Anatomically induced conversion of pulmonary vein focal firing into atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1878-86.
127. Coumel P, Attuel P, Lavalley J, et al. [The atrial arrhythmia syndrome of vagal origin]. *Arch Mal Coeur Vaisc*. 1978;71:645-56.
128. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109:327-34.
129. Scanavacca M, Pisani CF, Hachul D, et al. Selective atrial vagal denervation guided by evoked vagal reflex to treat patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2006;114:876-85.
130. Ausma J, van der Velden HM, Lenders MH, et al. Reverse structural and gap-junctional remodeling after prolonged atrial fibrillation in the goat. *Circulation*. 2003;107:2051-8.
131. Dobrev D, Carlsson L, Nattel S. Novel molecular targets for atrial fibrillation therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11:275-91.
132. Everett TH, Li H, Mangrum JM, et al. Electrical, morphological, and ultrastructural remodeling and reverse remodeling in a canine model of chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;102:1454-60.
133. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:e101-e198.
134. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1:62-73.
135. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92:1954-68.
136. Yue L, Feng J, Gaspo R, et al. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res*. 1997;81:512-25.

