الجمهورية العربية السورية
وزارة التّعليم العالي والبحث العلمي
جـــامعة دمشق
كلية الطّب البشري
قسم الأمراض الباطنة

فعالية الستاتينات وفقاً لجرعاتها في الوقاية من الاختلاطات القلبية الوعائية عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد

بحث علمي أعدَّ لنيل شهادة الدّارسات العليا في الأمراض الباطنة

إعداد طالبة الدّراسات العليا

رغده سعده

إشراف
الأستاذ الدكتور
محمد المبارك

2022 م

تصريح خطي

أنا الموقعة أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

1- أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر)

2- أنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة أُقتُبِس من عمل علمي آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أو معهد تعليمي داخل الجمهورية العربية السورية أو خارجها.

الاسم والتوقيع:

رغده سعده

كلمة شكر

كل الحروف والمعاني تعجز عن شكركم يا أصحاب العقول النيرة، والإرادات الخيرة أساتذتنا الكرام أعضاء الهيئة التدريسية في قسم الأمراض الباطنة جامعة دمشق الذين قدمتم ولم تنتظروا شكورا...

في نهاية هذه المرحلة أتقدم بجزيل الشكر وفائق الاحترام لهم جميعاً، فلطالما قدموا لنا جلّ جهدهم، ومنحونا خلاصة تجاربهم في العلم والحياة، الشكر لهم جميعاً.

وأخص بالشكر

الأستاذ الدكتور محمد المبارك

الذي تفضل مشكوراً بالإشراف على هذا البحث، فكان لي خير موجه ومعين وأستاذاً سأبقى أفتخر أني تلميذته ما حييت.. له مني أسمى آيات التقدير والاحترام

فهرس المحتويات

فهرس المحتويات.....III
فهرس الأشكال.....V
فهرس الجّداول.....VI
الاختصارات.....VII
ملخص البحث:.....VIII
الباب الأوّل: القسم التّمهيدي.....1
الباب الثاني: القسم النّظري.....10
الفصل الأول: التشريح (الدّوران الإكليلي) والفيزيولوجيا المرضية (التّصلب العصيدي).....11
أولاً: الدّوران الإكليلي.....11
ثانياً: التّشريح النّسيجي للشريان.....12
ثالثاً: التّصلب العصيدي.....13
الفصل الثّاني: الدّاء القلبي الإكليلي Coronary Artery Disease (CAD).....18
أولاً: مقدمة.....18
ثانياً: التّعريف العالمي الرّابع لاحتشاء العضلة القلبية.....18
ثالثاً: أنماط احتشاء العضلة القلبية.....19
ثالثاً: عوامل الخطر.....21
رابعاً: تعريف المتلازمة الإكليلية الحادة.....22
رابعاً: الوبائيات.....23
تشخيص الاحتشاء.....24
العلاج:.....30
الفصل الثّالث: الاختلاطات الحاصلة عند مرضى احتشاء العضلة القلبية.....39
نكس وعودة الاحتشاء.....39
أولا: قصور القلب.....39
ثانياً: الصدمة القلبية.....39
ثالثاً: اضطرابات النقل الأذيني البطيني.....40
رابعاً: اضطرابات النظم التسارعية.....41
سابعاً: تمزق الجدار الحر للعضلة القلبية.....43
ثامنا: تمزق الحجاب بين البطينين.....44

خامساً: الاختلاطات النزفية 45
سادساً: نقص الصفيحات المحدث بالهيبارين 47
حادي عشر: التهاب التامور 48
تاسعاً: القصور التاجي الحاد 48
الفصل الرابع: الستاتينات 50
مقدمة 50
تصنيف الستاتينات 51
آليات عمل الستاتينات 52
تأثيرات الستاتينات المتعددة الأخرى غير الخافضة للكولسترول 54
الاستعمالات العلاجية 56
الآثار الجانبية 56
الباب الثّالث: القسم العملي Experiment Part 59
الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه 60
أهمية البحث وخلفيته 60
هدف البحث 60
الطرائق Methods 60
الفصل الثّاني: نتائج البحث Results 65
أولاً: الإحصاء الوصفي لعينة البحث 65
الإحصاء الاستدلالي 69
الفصل الثّالث: المناقشة والمقارنة مع الدّراسات العالمية 78
الفصل الرّابع: الخلاصة 84
الفصل الخامس: التّوصيات Recommendations 84
الباب الثّالث: المراجع Reference 85
الملاحق 98
Abstract: 100

فهرس الأشكال

الشكل 1 .الدّوران الإكليلي. 12
الشكل 2. الاستراتيجيات المتبعة في تدبير مريض الـ STEM حسب 2017 ESC Guidelines. 35
الشكل 3. الاستراتيجيات المتبعة في تدبير مريض الـ STEM حسب 2017 ESC Guidelines. 36
الشكل 4 .سبيل الاصطناع الحيوي للكولسترول و آلية الستاتينات في تثبيطه. 54
الشكل 5. التأثيرات المختلفة للستاتينات في الداء القلبي الإكليلي. 56
الشكل 6. توزع المرضى وفق الجّنس 65

فهرس الجّداول

جدول 1. السير الزمني للواسمات القلبية في ACS. 29
جدول 2. حالات تترافق مع إيجابية التربونين دون وجود إصابة قلبية إكليلية. 29
جدول 3. جرعات الأدوية الحالة للخثرة. 36
جدول 4. مضادات استطباب استخدام حالات الخثرة. 37
جدول 5. توزع المرضى بحسب الفئات العمرية 65
جدول 6. توزع المرضى وفق عوامل الخطر. 66
جدول 7. توزع المرضى حسب قيم BMI 66
جدول 8. توزع المرضى حسب نوع الاحتشاء. 67
جدول 9. توزع المرضى وفق قيمة الجزء المقذوف EF. 67
جدول 10. توزع المرضى وفق جرعة الستاتين 67
جدول 11. توزّع المرضى وفق خطة العلاج. 68
جدول 12. توزّع المرضى وفق الاختلاطات والوفيات. 68
جدول 13. مقارنة الجّنس ين المجموعتين. 69
جدول 14 .مقارنة متوسط العمر ين المجموعتين. 69
جدول 15. مقارنة الفئات العمرية ين المجموعتين. 70
جدول 16 .مقارنة عوامل الخطر ين المجموعتين. 70
جدول 17. مقارنة قيم BMI بين المجموعتين 71
جدول 18 .مقارنة نوع الاحتشاء بين المجموعتين. 71
جدول 19 .مقارنة موجودات الإيكو القلبي بين المجموعتين. 72
جدول 20 .المقارنة بين المجموعتين وفق خطة العلاج. 72
جدول 21. مقارنة نسب حالات عودة الاحتشاء حسب جرعة الستاتين. 73
جدول 22. مقارنة نسب حالات قصور القلب حسب جرعة الستاتين. 73
جدول 23. مقارنة نسب حالات الصدمة القلبية حسب جرعة الستاتين 74
جدول 24. مقارنة نسب حالات حدوث قصور بالصمام التاجي حسب جرعة الستاتين. 74
جدول 25. مقارنة نسب حالات الرجفان الأذيني حسب جرعة الستاتين. 75
جدول 26. مقارنة نسب حالات إجراء إعادة التروية إسعافي غير مخطط له حسب جرعة الستاتين. 76
جدول 27. مقارنة نسب حالات التسرع البطيني حسب جرعة الستاتين. 76
جدول 28. مقارنة نسب حالات الحوادث الوعائية الدماغية حسب جرعة الستاتين. 77
جدول 29. مقارنة نسب الوفيات حسب جرعة الستاتين. 77
جدول 30. نتائج الدراسة القطرية بعد شهر وبعد 12 شهر. 80
جدول 31. نتائج الدراسة الهندية بعد 30 يوم من الاحتشاء. 81
جدول 32. نتائج الدراسة الصينية. 83
جدول33 .ملخص المقارنة بين دراستنا ودراسات المقارنة. 83

الاختصارات

ACCP	American College of Clinical Pharmacy
ACS	Acute coronary syndrome
AMI	Acute myocardial infarction
ARBs	Angiotensin II Receptor Antagonists
CABG	Coronary artery bypass grafting
CAD	Coronary artery disease
CBC	Complete blood count
CCB	Calcium channel blocker
CK-MB	Creatine kinase-MB
CRP	C-reactive protein
DBP	diastolic blood pressure
ECG	Electrocardiography
ESC	European Society of Cardiology
HIT	Heparin-induced thrombocytopenia
HMG CoA	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A
INR	international normalized ratio
LAD	left anterior descending artery
LBBB	Left bundle branch block
LDH	Lactate dehydrogenase
LDL	Low density lipoprotein
LMWH	Low-molecular-weight heparin
LVAD	left ventricular assist device
LVEF	Left ventricular ejection fraction
MACE	major adverse cardiovascular events
MI	Myocardial infarction
MR	acute mitral regurgitation
NO	Nitric oxide
NSTE-ACS	Non-ST-elevation- Acute coronary syndrome
NSTEMI	Non-ST-elevation myocardial infarction
PA	Alteplase
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor-1
PCI	Percutaneous coronary intervention
RBBB	Right Bundle Branch Block
rPA	reteplase
SBP	Systolic blood pressure
SK	streptokinase
STEMI	ST-elevation myocardial infarction
TNK-tPA	Tenecteplase
UA	Unstable angina
UFH	Unfractionated Heparin
VSR	ventricular septal rupture

ملخص البحث:

الملخص

خلفية البحث: تُعدّ أمراض القلب الإكليلية المسبب الأول للوفيات في الدول المتقدمة كما أنها تُنافس الأمراض الإنتانية كمسبب أول للوفيات في الدول النامية. من المعروف أن الستاتينات فعالة جداً في الوقاية الأولية والثانوية من أمراض القلب الإكليلية، ففي المتلازمة الإكليلية الحادة يتم تنشيط عديد من الآليات الإمراضية مثل اضطراب وظيفة البطانة الوعائية، تفعيل الآلية الالتهابية، تفعيل آلية الخثار وهذه الآليات تتثبط بالعلاج بالستاتينات. وقد أظهرت عديد من التجارب السريرية سلامة الستاتينات وفعاليتها لدى استخدامها باكراً في علاج المتلازمة الإكليلية الحادة

هدف البحث: تهدف هذه الدراسة الى تحديد فعالية الستاتينات عند اعطائها بجرعات عالية عند مرضى احتشاء العضلة القلبية وأهميتها في إنقاص معدل الوفيات وتطور حوادث اكليلية مثل نقص التروية وعودة الاحتشاء لدى هؤلاء المرضى.

مواد البحث وطرائقه: دراسة حشدية مستقبلية شملت 188 مريضاً المصابين احتشاء العضلة القلبية، ممن قبلوا في مستشفيي الأسد والمواساة الجّامعيين في دمشق. اختير المرضى اختيارا عشوائيا بين تموز 2018 وتموز 2019. قسم المرضى مجموعتين: شملت المجموعة الأولى المرضى الذين تلقوا جرعات ٨٠ ملغ أتورفاستاتين (106 مرضى) وشملت المجموعة الثّانية المرضى الذين تلقوا جرعات 40 ملغ أتورفاستاتين (82 مريضاً). قُيمت الاختلاطات في أثناء مرحلة الاستشفاء وخلال شهر بعد الاحتشاء ودراسة الفرق بين المجموعتين في حدوث هذه الاختلاطات. عُدت P-value مهمة إحصائياً في حال كانت أقل من 0.05.

النتائج: كانت نسبة حدوث الوفاة وعودة الاحتشاء خلال شهر من الاحتشاء أعلى عند مرضى الأتورفاستاتين 40 ملغ مع وجود دلالة إحصائية مهمة. حصل عودة الاحتشاء عند 14.6% من مرضى الأتورفاستاتين 40 ملغ مقابل 5.7% من مرضى الأتورفاستاتين 80 ملغ (P-value= 0.038). حدثت الوفاة عند 15.9% من مرضى الأتورفاستاتين 40 ملغ مقابل 6.6% من مرضى الأتورفاستاتين 80 ملغ (P-value= 0.041). كانت بقية الاختلاطات أعلى عند مرضى الأتورفاستاتين 40 ملغ لكن دون وجود دلالة إحصائية مهمة (P-value> 0.05).

الخلاصة: يُوصى بإعطاء الستاتينات بالجرعات المكثفة وفي وقت مبكر عند مرضى احتشاء العضلة القلبية لما لها من تأثير في خفض نسبة الوفيات وعودة الألم الصدري والاحتشاء خلال مرحلة الاستشفاء.

الكلمات المفتاحية: أتورفاستاتين؛ الستاتين؛ احتشاء العضلة القلبية؛ الاختلاطات القلبية الوعائية.

الباب الأوّل: القسم التّمهيدي

1. المقدمة:

تُعدّ أمراض القلب الإكليلية المسبب الأول للوفيات في الدول المتقدمة كما أنها تُنافس الأمراض الإنتانية كمسبب أول للوفيات في الدول النامية، وقد أطلقت منظمة الصحة العالمية على آفات القلب الإكليلية اسم (الوباء الحديث modern epidemic). في عام 2016، كان CAD السبب الرئيسي للوفيات التي تُعزى إلى أمراض القلب والأوعية الدموية في الولايات المتحدة (43.2٪)، تليها السكتة الدماغية (16.9٪)، ثمّ ارتفاع ضغط الدم (9.8٪). وفقًا لجمعية القلب الأمريكية، تسببت أمراض القلب والأوعية الدموية في أكثر من 17.6 مليون حالة وفاة في عام 2016 و17.5 مليون حالة وفاة في عام 2014، ومن المتوقع أن ترتفع هذه الأرقام إلى أكثر من 23.6 مليون بحلول عام 2030. يُعدّ احتشاء العضلة القلبية الذروة المأساوية لآفات القلب الإكليلية وينجم عنه نخر وموت خلوي مع كل ما يسببه ذلك من تدهور في الوظيفة الانقباضية القلبية ولا نظميات وحدثيات مرضية قد تنتهي بالوفاة بالإضافة إلى الآلام الشديدة التي يعانيها المرضى.

2. المشكلة البحثية:

من المعروف أن الستاتينات فعالة جداً في الوقاية الأولية والثانوية من أمراض القلب الإكليلية، ففي المتلازمة الإكليلية الحادة يتم تنشيط عديد من الآليات الإمراضية مثل اضطراب وظيفة البطانة الوعائية، تفعيل الآلية الالتهابية، تفعيل آلية الخثار وهذه الآليات تتثبط بالعلاج بالستاتينات.

وقد أظهرت عديد من التجارب السريرية سلامة الستاتينات وفعاليتها لدى استخدامها باكراً في علاج المتلازمة الإكليلية الحادة عند البدء بها كخط أول في علاج مرضى خناق الصدر غير المستقر.

3. التساؤلات:

ما هي فعالية الستاتينات وفقاً لجرعتها في الوقاية الأولية والثانوية من الأحداث القلبية الوعائية عند مرضى الاحتشاء؟

4. هدف البحث وأهميته:

تهدف هذه الدراسة الى تحديد فعالية الستاتينات عند اعطائها بجرعات عالية عند مرضى احتشاء العضلة القلبية وأهميتها في إنقاص معدل الوفيات وتطور حوادث إكليلية مثل نقص التروية وعودة الاحتشاء لدى هؤلاء المرضى.

5. مناهج البحث وأدواته:

☒ تصميم البحث:

دراسة مستقبلية Prospective study للمصابين باحتشاء العضلة القلبية لأوّل مرة المقبولين في وحدة العناية القلبية في مستشفيات جامعة دمشق (مشفى المواساة الجّامعي، مشفى الأسد الجّامعي).

☒ مكان الدّراسة وزمانها:

الشعبة القلبية وشعبة العناية القلبية في مستشفيي الأسد والمواساة الجّامعيين في دمشق في المدة الممتدة بين تموز 2018 وتموز 2019.

☒ معايير القبول والاستبعاد في الدّراسة:

1. **معايير القبول في الدّراسة:**

المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين (25–80) سنة ومن كلا الجنسين ولديهم اثنتان من معايير تشخيص احتشاء العضلة القلبية.

- قصة ألم صدري مديد أو عدم ارتياح أو معادل خناقي 30 د.
- ارتفاع ST في تخطيط القلب أكثر من 1 ملم في اتجاهين متوافقين من اتجاهات الاطراف وأكثر من 2 ملم في الاتجاهات الصدرية.
- ارتفاع في الواسمات القلبية (إيجابية التروبونين، ارتفاع CK أكثر من ضعفي الحد الأعلى للطبيعي).

2. **معايير الاستبعاد من الدّراسة:**

- ✓ المرضى المعالجين سابقاً بالستاتينات.
- ✓ المرضى الذين لديهم اضطراب في وظيفة الكبد.
- ✓ المرضى الذين لديهم اضطراب شحوم عائلي.
- ✓ المرضى الذين يرفضون المشاركة في الدراسة.

☒ طريقة الدّراسة:

بعد قبول مريض احتشاء العضلة القلبية لأوّل مرة أجرينا الآتي:

- ❖ أخذ قصة سريرية مفصلة تتضمن تسجيل السوابق المرضية والدوائية والقصة العائلية والعمر والجنس.
- ❖ إجراء فحص سريري يتضمن قياس التّوتر الشّرياني وتخطيط قلب كهربائي ذات 12 مسرى.
- ❖ إجراء تحاليل مخبرية تتضمن معايرة سكر الدّم والتروبونين والكوليسترول والشحوم الثّلاثية والكرياتينين وتعداد الدّم العام وتعداد الصّفيحات ووظائف الكبد.
- ❖ تسجيل الإجراءات العلاجية المعتمدة من قبل اختصاصي القلبية المشرف على المريض.

❖ إجراء تخطيط صدوي للقلب لتشخيص الاحتشاء ومكان الاحتشاء.

كما قُسم المرضى عشوائياً الى مجموعتين:

المجموعة الأولى: تم إعطاؤهم 80 ملغ أتورفاستاتين بإضافة الى العلاج الخناقي كاملاً.

المجموعة الثانية: تم إعطاؤهم جرعة أتورفاستاتين 40 ملغ إضافة إلى العلاج الخناقي كاملاً.

توبع المرضى خلال مدة الاستشفاء وخلال أول شهر بعد الاحتشاء وتقييم ما يلي لدى المرضى المشمولين بالدراسة:

- عودة الألم الصدري الخناقي أو عودة الاحتشاء.
- الحوادث الوعائية الدماغية.
- القيام بإجراء إعادة التروية إسعافي غير مخطط له.
- الوفاة.
- حدوث قصور قلب أو صدمة قلبية المنشأ.
- حدوث اضطرابات لا نظمية (رجفان أذيني، تسرع بطيني)
- قصور حديث في الصمام التاجي.

ثمّ قورنت بين المجموعتان وفق هذه المتغيرات. ثم تسجل المعلومات على استمارات خاصة بالبحث، وبعد الانتهاء من جمع البيانات تم إدخالها إلى الحاسوب ودراستها إحصائياً باستخدام برنامج SPSS الإحصائي واستخلاص النّتائج، ثمّ مقارنة النّتائج بالدراسات العالمية المشابهة والوصول إلى الاستنتاجات النّهائية ووضع التّوصيات.

6. الدراسات المرجعية:

❑ الدراسة الأولى MIRACL[1] Study:

عنوان الدراسة:

Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial.[1]

أجرى هذه الدّراسة Gregory Schwartz وآخرون. دراسة متعددة المراكز تم إجراؤها في 122 مركزًا في أوروبا وأمريكا الشمالية وجنوب إفريقيا وأستراليا، ونشرت عام 2001 م. شملت 3086 مريضا وقُسِم المرضى إلى مجموعتين الأولى (n = 1538) أعطيت أتورفاستاتين بجرعة 80 ملغ والمجموعة الثانية (n = 1540) أعطيت دواء غفل. استمرت المتابعة 4 أشهر. تهدف هذه الدراسة إلى تحديد ما إذا كان العلاج بالأتورفاستاتين 80 ملغ/يوم (يبدأ بعد 24 إلى 96 ساعة من متلازمة الشريان التاجي الحادة) يقلل من الوفيات والأحداث الإقفارية غير المميتة بين مرضى متلازمة الشريان التاجي الحادة. حدثت الحوادث القلبية الكبرى بعد الاحتشاء (الوفاة، توقف القلب والإنعاش، أو الأحداث الإقفارية المتكررة التي تتطلب إعادة المستشفى) في 14.8٪ من المرضى المعالجين بالأتورفاستاتين و17.4٪ من متلقو العلاج الغفل (relative risk 0.84; 95% CI 0.7, 1.0; p = 0.048).

إن خطر نكس الاحتشاء الذي تتطلب إعادة دخول المستشفى كان أقل بنسبة 26٪ في مجموعة الأتورفاستاتين بالمقارنة مع متلقين الدواء الغفل (incidence 6.2% vs 8.4%; p = 0.02).

❑ الدراسة الثّانية: Piao et al

عنوان الدراسة:

Benefits of Statin Therapy in Patients With Acute Myocardial Infarction With Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol ≤ 50 mg/dl [2]

أجريت هذه الدّراسة من خلال السجل الكوري لاحتشاء العضلة القلبية (KAMIR-NIH) في كوريا الجنوبية. قام بالدراسة Zhe Hao Piao وزملائؤه شملت المرضى المشخص لهم احتشاء عضلة قلبية خلال 2005 إلى 2014، ونشرت سنة 2017. شملت هذه الدراسة المرضى المشخص لهم احتشاء

---

[1] MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering)

عضلة قلبية ولديهم مستويات LDL عند حدوث الاحتشاء أقل من 50 ملغ/دل. كان الهدف من هذه الدراسة هو تحديد ما إذا كان العلاج بالستاتين مفيدًا للمرضى الذين يعانون من احتشاء عضلة القلب الحاد (AMI) ومستوى LDL ≥ 50 ملغ/دل عند القبول. قُسِم المرضى إلى مجموعتين (مجموعة خضعت لعلاج بالستاتينات، ومجموعة لم تخضع لعلاج بالستاتينات).

وقد أظهرت الدراسة أن الحوادث القلبية الكبرى (MACE) خلال سنة بعد الاحتشاء كانت أعلى عند المرضى بدون استخدام الستاتين (19.6%). بينما كانت النسبة أقل في مجموعة العلاج بالستاتينات (9.2%). قلل العلاج بالستاتين تقليلاً كبيراً من خطر الإصابة بـ MACE (p = 0.025). كان هناك اتجاه لانخفاض الوفيات القلبية في مجموعة العلاج الستاتينات (3.6%) مقارنة مع مجموعة المرضى غير المعالجين بالستاتينات (7.2%). وقد استنتجت هذه الدراسة أن العلاج بالستاتينات يكون مجديًا وفعالًا، حتى في مرضى AMI الذين لديهم مستويات منخفضة للغاية من LDL.

❑ الدراسة الثّالثة Rahhal et al:

عنوان الدراسة:

Clinical outcomes of high-intensity doses of atorvastatin in patients with acute coronary syndrome: A retrospective cohort study using real-world data [3]

أجرى هذه الدّراسة Alaa Rahhal وزملاؤه في مستشفى أمراض القلب في قطر للمرضى المقبولين بين عامي 2017-2018، ونشرت عام 2021 م. وهي دراسة تراجعية شملت 626 مريضاً، تهدف هذه الدراسة إلى مقارنة فعالية جرعتين من أتورفاستاتين (40 ملغ مقابل 80 ملغ) وسلامتها بين مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة. خلصت الدراسة إلى أن لاستخدام أتورفاستاتين 40 ملغ (بالمقارنة مع أتورفاستاتين 80 ملغ في المرضى الذين يعانون من ACS) فعالية مماثلة في الحوادث القلبية بعد شهر من الاحتشاء وكذلك بعد مرور سنة.

❑ الدراسة الرابعة Hwang et al:

عنوان الدراسة:

Effects of Statin Intensity on Clinical Outcome in Acute Myocardial Infarction Patients [4]

أجريت هذه الدّراسة من خلال السجل الكوري لاحتشاء العضلة القلبية (KAMIR–NIH[2]) الذي ضم 20 مستشفى جامعياً في كوريا الجنوبية. قام بالدراسة Doyeon Hwang وزملاؤه شملت المرضى المشخص لهم احتشاء عضلة قلبية خلال المدة 2011 إلى 2015، ونشرت سنة 2018. وشملت 12182 مريضاً، وهدفت هذه الدّراسة إلى التحقيق في التأثيرات التنبؤية لجراعات الستاتين في الحوادث القلبية بعد AMI في الممارسة المعاصرة. واستمرت المتابعة لمدة عام كامل. قسم المرضى إلى ثلاث مجموعات (بدون ستاتين؛ ستاتين منخفض الجرعة؛ وستاتين عالي الجرعة). وقد أظهرت الدراسة أن الحوادث القلبية الكبرى Major adverse cardiovascular events (MACE) خلال سنة بعد الاحتشاء كانت أعلى عند المرضى بدون استخدام الستاتين (14.1%). بينما كانت النسبة متقاربة في عدد مرضى الستاتين منخفض الجرعة والستاتين عالي الجرعة (7.5%، 6.8% على التوالي).

7. مكونات البحث:

يتكوّن البحث من **ثلاثة أبواب** وفي نهايتها المراجع التّي اعتمدنا عليها في هذا البحث:

الباب الأوّل: القسم التّمهيدي والدراسات المرجعية.

الباب الثّاني: وهو القسم النّظري، ويتحدث عن الإطار النّظري لموضوع دراستنا وعن التّعاريف الأساسية

ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل بموضوع الدّراسة، **ويتكوّن هذا الباب من أربعة فصول:**

- **الفصل الأول: التشريح (الدّوران الإكليلي) والفيزيولوجيا المرضية (التّصلب العصيدي).**
  - **الدّوران الإكليلي:** ويحوي تشريح الشّرايين الإكليلية.

[2] Korea Acute Myocardial Infarction Registry-National Institutes of Health

- **التّصلب العصيدي:** ويحوي مقدمة عن التّصلب العصيدي والآلية المرضية ومراحل التّصلب العصيدي واختلاطات التّصلب العصيدي.

- **الفصل الثّاني: الدّاء القلبي الإكليلي:** ويحوي التّعريف العالمي لاحتشاء العضلة القلبية وأنماط الاحتشاء وعوامل الخطر وتعريف المتلازمة الإكليلية الحادة والوبائيات وعامل الخطر والتشخيص والعلاج.
- **الفصل الثّالث:** الاختلاطات الحاصلة عند مرضى احتشاء العضلة القلبية
- **الفصل الرّابع: الستاتينات**

<u>الباب الثّاني:</u>

ويتضمن القسم العملي وهو الإطار العملي لدراستنا والخطط التّي اتبعناها خلال مدة الدّراسة للوصول إلى النّتائج الماثلة أمامكم، **ويتكون هذا الجّزء من ستة فصول:**

- **الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه:** ويحوي خلفية البحث وأهميته، هدف البحث، مواد البحث وطرائقه (تصميم الدّراسة – عينة العينة – معايير الادخال والاستبعاد – طريقة العمل)، المحددات الأخلاقية، حجم العينة، المفاهيم والمحددات، استمارة البحث العلمي المُستَخدمة، الموافقة المستنيرة، طرق التّحليل الإحصائي المستَخدمة.
- **الفصل الثّاني: نتائج البحث:** ويحوي عرض للنتائج الاحصائية التّي وصلنا إليها في دراستنا.

- **الفصل الثّالث: المناقشة والمقارنة بالدّراسات العالميـة:** ويحوي مراجعة للنتائج التّي توصلنا لها في دراستنا ومقارنتها مع نتائج الدّراسات العالمية المُشَابهة.

- **الفصل الرّابع: الخلاصة:** ويحوي على خلاصة لما توصلنا إليه في هذا البحث.

- **الفصل الخامس: التّوصيات.**

الباب الثاني: القسم النّظري

يتألف الباب الثاني من أربعة فصول:

الفصل الأول: التشريح (الدّوران الإكليلي) والفيزيولوجيا المرضية (التّصلب العصيدي).

الفصل الثّاني: الدّاء القلبي الإكليلي.

الفصل الثّالث: الاختلاطات الحاصلة عند مرضى احتشاء العضلة القلبية.

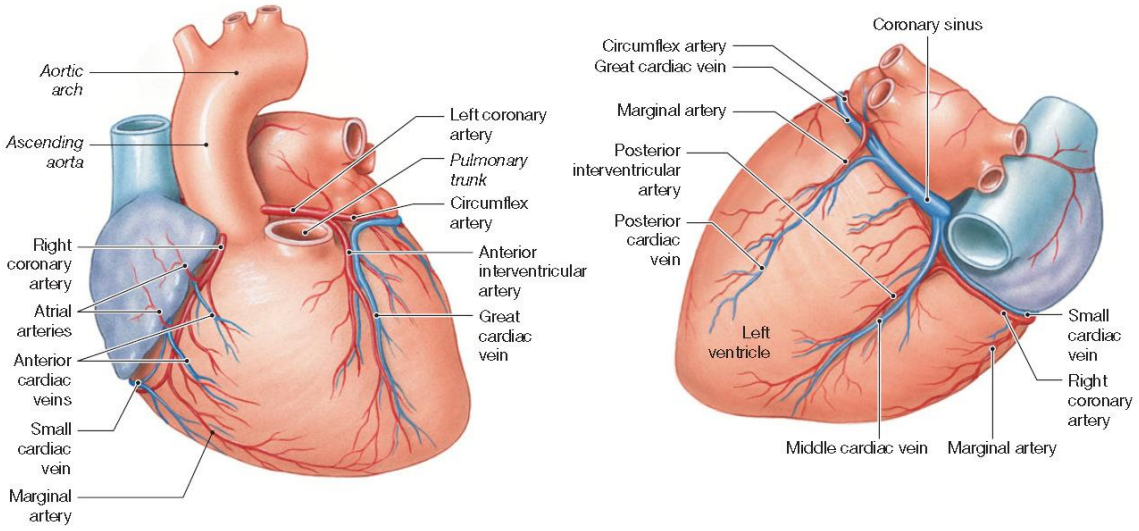
الفصل الرّابع: الستاتينات.

الفصل الأول: التشريح (الدّوران الإكليلي) والفيزيولوجيا المرضية (التّصلب العصيدي).

أولاً: الدّوران الإكليلي Coronary Circulation

سُميت الأوعية الإكليلية أو التاجية بهذه الاسم لأنها تحيط بأعلى البطينين فتأخذ شكل الإكليل أو التّاج. يتألف الدّوران الإكليلي من الشّريانين الإكليليّين الأيسر والأيمن. إنّ الشّرايين الإكليلية أول فروع الأبهر الصّاعد، إذ أنها تنشأ من جذر الأبهر مباشرةً فوق اتصاله بالقلب. يتدفق الدّم في الشّرايين الإكليلية في أثناء الانبساط (عكس أنظمة الشّرايين الأخرى في الجّسم).[5][6]

يتفرع الشّريان الإكليلي الأيسر إلى الشّريان الأمامي النّازل والشريان المنعكس، وأحياناً يعطي فرعاً ثالثاً يسمى الشّريان المتوسط. يغذي الشّريان الإكليلي الأيسر الجدار الأمامي للبطين الأيسر والجّزء الأمامي من الحجاب بين البطينين، بينما يُغذي الشّريان الإكليلي الأيمن البطين الأيمن والجّزء الخلفي للحجاب بين البطينين، الأجزاء المتبقية من البطين الأيسر فتحصل على فروع مشتركة من الشّريانين، ويعتمد ذلك على الشّريان الإكليلي المسيطر.[7] تأتي تروية العقدة الأذينية البطينية من الشّريان الإكليلي الأيمن في 90% من الحالات ومن الشّريان المنعكس فرع الشّريان الإكليلي الأيسر في بقية الحالات وتتغذى العقدة الجّيبية الأذينية من الشّريان الإكليلي الأيمن في 60% من الحالات ومن الشّريان المنعكس فرع الشّريان الإكليلي الأيسر في بقية الحالات.[6]



الشكل 1 .الدّوران الإكليلي.[8]

ثانياً: التّشريح النّسيجي للشريان

يتألف جدار الشّريان من ثلاث طبقات من الخارج للداخل:

A. <u>الطبقة الخارجية أو الغلالة البرانية adventitia</u>:

تتألف من ألياف الكولاجين أساساً مع بعض الخلايا المولدة لليف fibroblasts وبعض الخلايا العضلية الملساء والأعصاب وشبكات من الأوعية اللمفاوية الأوعية المغذية.

B. <u>الطبقة المتوسطة</u>:

تركيبها متباين حسب حجم الشريان، إذ تكون رقيقة في الشّرايين الكبيرة كالأبهر، وتكون عضلية في الشّرايين المتوسطة كالشرايين الإكليلية. تسيطر فيها صفائح من العضلات الملساء التّي ترتبط بأغشية مرنة من الطّبقة المتوسطة، وبالمسافات الخلالية أيضاً (تكون غنية بالإيلاستين أيضاً). الحد الفاصل بين الطّبقة المتوسطة والحشوية يسمى الصّفيحة المرنة الخارجية (external elastic lamina).

C. <u>الطبقة الدّاخلية أو البطانية intima</u>:

رقيقة مع اصطفاف للخلايا البطانية باتجاه الجّريان ماعدا في مناطق اضطراب الجّريان مثل مناطق الانقسامات والفروع. كما أنها قد تحوي وسائد cushions من الخلايا العضلية الملساء سماكتها

أكثر من طبقة أو طبقتين. تميل هذه الوسائد الخلوية للتوضع توضعاً أكبر في المناطق المعرضة للإصابة بالتصلب العصيدي مثل مناطق الانقسامات والفروع، والقطعة القريبة من الشّريان الأمامي النّازل، وتظهر هذه الوسائد الخلوية منذ الطّفولة، وتشير إلى تسمك البطانة اللامركزي التّكيفي.[9]

تتكون الطّبقة البطانية من الدّاخل إلى الخارج من:

- الإندوثيليوم (endothelium): وهي صف واحد من الخلايا لها خواص بيوكيميائية.
- الغشاء القاعدي (basement membrane).
- الطبقة المرنة الدّاخلية (internal elastic lamina).

الإندوثيليوم الطّبيعي: له أثر وثيق في التّنظيم الوعائي الموضعي، فإن الخلايا البطانية تفرز أوكسيد النّتريك (NO) وهو مضاد تخثر، ومضاد تكاثر، وموسع وعائي، كما أنها أيضاً تصنّع الإندوثيلين (endothelin) وهو مقبض وعائي قوي ومحرض للانقسام الخلوي، كما تصنع البروستاسكلين وهو موسع وعائي، ويوجد فيه عديد من المستقبلات السطحية كمستقبلات الليبوبروتين منخفض الكثافة.

ثالثاً: التّصلب العصيدي

أولاً: مقدمة وتعريف

التّصلب العصيدي هو اضطراب التّهابي مترقِ يصيب جدار الشّرايين المتوسطة والكبيرة، ويتميز باضطراب وظيفة البطانة، وتوضع الشحوم والكولسترول والكالسيوم وحطام الخلايا في البطانة الشّريانية، هذا التّوضع يؤدي إلى تشكّل العصيدة وحدوث انسداد حاد أو مزمن، ومن ثمّ اضطراب في الجّريان الدّموي ونقص تزويد العضو الهدف بالأوكسجين. إن كلمة التّصلب العصيدي (ATHEROSCLEROSIS) مشتقة من الإغريقية ومؤلفة من كلمتين (ATHERO) وتعني الطّراوة، (SCLEROS) وتعني القساوة.[10][11]

التصلب العصيدي هو السبب الرّئيسي المؤدي للوفاة والعجز في العالم المتقدم. يتميز بمعدل وقوع أكثر ارتفاعا بأوروبا، وأقل بمنطقة البحر الأبيض المتوسط، وآسيا، وبلدان العالم الثّالث.[12] هو أشيع أسباب الإمراضية والوفيات في الولايات المتحدة الأمريكية، يعد مسؤولاً عن حوالي 50% من الوفيات.[13]

تجدر الإشارة إلى وجود علاقة ترابط بين معدل انتشار التّصلب العصيدي من جهة، وبين المستوى الصّناعي ونمط الحياة والعادات الغذائية للبلد من جهة أخرى.

يصيب التّصلب العصيدي كافة شرايين الجّسم من أصابع القدم في الأسفل حتى شبكية العين في الأعلى، فهو مرض جهازي يتظاهر بأشكال عديدة (قلبي، عيني، كلوي، ودماغي، عرج متقطع). يصيب الشّرايين الإكليلية فيسبب خناق صدر أو احتشاء العضلة القلبية، ويصيب الشّرايين الدّماغية فيسبب النّشبة والإقفار الدّماغي العابر، ويصيب الشّرايين المحيطية فيسبب العرج المتقطع أو نقص التّروية الحرج في الطّرف. إن الدّاء الإكليلي الخفي شائع عند الذّين يراجعون بأشكال أخرى من التّصلب العصيدي مثل العرج المتقطع، وهو يشكل سبباً مهماً للمراضة والوفيات لاحقاً عندهم. يصيب بشكل أساسي مناطق التّفرع والانحناءات.[14]

وهنا لا بد من التّمييز بين التصلب العصيدي (Atherosclerosis) المرتبط بالأمراض القلبية الوعائية والنشبة والتموّت في نهايات الأطراف المحيطية؛ وبين التّصلب الشّرياني (Arteriosclerosis) الذّي يشير إلى وجود قساوة وثخانة معممة بالشرايين تنجم عن زيادة مقدار مادة Plasma Protein Deposition وترسبها بالغشاء القاعدي، وغالباً ما يوجد عند مرضى الدّاء السكري وارتفاع التّوتر الشّرياني.

ثانياً: الآلية المرضية للتصلب العصيدي

تتكون العصيدة خلال مرحلة تمتد إلى سنوات، عادةً عدة عقود. ولا يحدث ذلك حدوثاً مستمراً بل متقطعاً مع مراحل هدوء يتخللها أوقات من النمو السريع. هذه العمليّة تكون موجودة لدى الجنسين وفي جميع الأعمار تقريباً، لكن شدتها وانتشارها لدى أي شخص تعتمد في جزء منها على الخلفيّة الوراثية، العمر، عوامل الخطورة والحالة الهيموديناميكيّة الموضعيّة لأجزاء من الدوران الإكليلي.

تكوّن العصيدة ناتج عن عدة أليات متداخلة وغير مفهومه فهماً كاملاً حتى الآن تتضمن سوء وظيفة البطانة، والحدثية الالتهابية، وتوضع الجّزيئات الشّحمية وتأكسدها في جدران الشّرايين.[11][12] يعد سوء وظيفة البطانة الحدث البدئي في التكون العصيدي. يُمكن أن تحدث الأذية البطانية نتيجة حالات مرضية عديدة:

- ☒ عوامل مناعية مثل التّدخين والجذور الحرة.
- ☒ عوامل التّهابية.
- ☒ أذية ميكانيكية مثل ارتفاع توتر شرياني.
- ☒ تغيرات جينية.
- ☒ اضطرابات كيميائية حيوية (الداء السكري–ارتفاع LDL–ارتفاع الهيموسيستين).

يعد سوء الوظيفة البطانيّة الشذوذ الأبكر الذي يمكن كشفه في الأوعية المصابة بالتصلب العصيدي. أذيّة البطانة قد تكون عكوسة ويمكن التقليل منها بتصحيح فرط شحوم الدم سواء عن طريق الحمية أو العلاج بالستاتين والذي يزيد التوافر الحيوي لأكسيد النتريك.[15]

سوء الوظيفة البطانية يؤدي إلى زيادة نفوذيتها للشحوم (خاصةً البروتينات الشّحمية منخفضة الوزن الجّزيئي Low density lipoprotein LDL التّي تُعدّ الشّحم الرّئيسي المكون للعصيدة). يؤدي ذلك مع مرور الوقت إلى تراكم هذه الشحوم في البطانة، تخضع بعدها للعديد من التفاعلات الكيميائية أهمها الأكسدة، وهذا يؤدي إلى تفعيل جزيئات الالتصاق الخلوية وإطلاق عوامل جذب كيميائية (السيتوكينات) التّي تجذب الخلايا الالتهابية (البالعات، الوحيدات.....) فتقوم الخلايا البلعمية بابتلاع الـ (LDL) وبالنتيجة تتحول إلى الخلايا الرّغوية.[16] كما تُسهِل هجرة الخلايا العضلية الملساء من الطّبقة المتوسطة إلى البطانة. ومع تقدم الحالة وتوفر عوامل الخطورة المختلفة يحدث تراكم أكبر للبالعات والخلايا الرّغوية، وهجرة الخلايا العضلية الملساء وتكاثرها، وإنتاجها لكميات كبيرة من الكولاجين، ومن ثمّ تتكون اللويحة العصيدية Atherosclerotic plaque.

بعد ذلك يتسمك الجّدار الشّرياني فوق اللويحة العصيدية ويتشكل ما يسمى الغطاء الليفي fibrous cap، وتبرز اللويحة باتجاه لمعة الشّريان مسببة إعاقة لجريان الدّم، وهذا يؤدي لداء إقفاري في المناطق التي يغذيها الشريان المصاب. ومع تقدم الحالة يضعف الجّدار الشّرياني في المنطقة المصابة (نتيجة للتفاعلات الالتهابية وتراكم اللبيدات بين الخلايا)، ويتأثر غطاء العصيدة ونميز حالتين:

A. الغطاء المغطي للعصيدة سميك ولا يتمزق: يحدث تضيق في لمعة الشّريان الإكليلي دون تفعيل عوامل التّخثر، خناق صدر مستقر.

B. الغطاء المغطي للعصيدة رقيق وأكثر عرضة للتمزق: تمزقه يؤدي لتفعيل عوامل التّخثر وحدوث خثرة دموية وهنا نلاحظ حالتين:

- ☒ انحلال جزئي للخثرة بواسطة العوامل الحالة للخثرة الذّاتية في الجّسم (انسداد جزئي للشريان): خناق صدر غير مستقر Unstable angina (UA)، أو احتشاء عضلة قلبية دون ارتفاع القطعة ST Non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI).
- ☒ لا تنحل الخثرة (انسداد كامل للشريان): احتشاء عضلة قلبية مع ارتفاع قطعة ST ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI).

يؤدي تطور العصيدة والتنكس الحاصل في طبقاتها إلى إضعاف جدار الشّريان، ثمّ قد يتوسع ليشكل أم دم Aneurysm التّي قد تختلط بالتمزق وتدخل المريض في حالة خطرة جداً.

ثالثاً: اختلاطات التّصلب العصيدي:

1- التّضيق الشّرياني المزمن ويتظاهر بخناق الصّدر المستقر والعرج المتقطع الوعائي.

2- نزف العصيدة

3- تمزق العصيدة وحدوث خثار حاد، ويتظاهر سريرية بالمتلازمات الإكليلية الحادة.

<u>نزف العصيدة:</u>

مع تطور اللويحة العصيديّة ووجود الوسائط الالتهابية تنشأ شبكة من الأوعية المجهريّة تمتد من أوعية الأوعية (vasa vasorum) الموجودة في ظهارة الشريان إلى العصيدة. هذه الأوعية الجديدة تكون هشّة وعُرضة للتمزق فتحدث نزوف داخل اللويحة تؤدي لترقِ الداء العصيدي الإكليلي.[17]

<u>تمزق العصيدة:</u>

بعض الخلايا الرغويّة المليئة بالشحوم تموت، وتبقى الشحوم لتشكل بركة من الدسم في مركز اللويحة.[17] تؤدي الخلايا الرغويّة والبالعات المفعّلة إلى تحرّر أنزيمات تسبب تدرك البروتينات الخلاليّة, وتقوم اللمفاويات التائيّة ضمن اللويحة بتطوير السيتوكينات مثل الإنترفيرون ŷ الذي يثبط تشكل الكولاجين الخلالي من قبل الخلايا العضليّة الملساء الوعائيّة.[18] فنتشكل بالتالي لويحة هشة سريعة العطب مؤلفة من

مركز مليء بالدسم و غطاء ليفي ضعيف. يحدث التّمزق عادة في محيط العصيدة في المنطقة الفاصلة بين العصيدة والمنطقة السليمة من جدار الشّريان.[19] يحدث التّمزق ومن ثمّ الخثار الأكليلي أكثر في ساعات الصّباح الباكر، ولاسيما في فصل الشّتاء وأثناء الشدة. يعود ذلك إلى عدد من المتغيرات الفيزيولوجية المرافقة لهذه الحالات منها: مستويات الكورتيزول، مستويات الأدرينالين، فعالية مفعل البلازمينوجين النّسيجي، الضغط الشّرياني الانقباضي، وتسرع القلب.

تمزق العصيدة يجعل المواد المولدة للخثار الموجودة في لب العصيدة على تماس مع الدّم في لمعة الشّريان، وهذا يسبب تفعيل شلال التّخثر، وتفعيل الصّفيحات، وتوليد الثّرومبين. إن نقص إنتاج أوكسيد النّتريك (NO) والبروستاسكلين من الخلايا البطانية يحرض حدوث تقبض وعائي وتفعيل الصّفيحات. كما أن السيتوكينات الالتهابية تخفض من عبور الثّرومبوموديولين على سطح الخلايا البطانية وهذا يزيد من إنتاج الثّرومبين، وتحرض مثبط مفعل البلازمينوجين Plasminogen activator inhibitor-1 PAI-1 كل ذلك يثبط حل الخثرة.

الفصل الثّاني: الدّاء القلبي الإكليلي Coronary Artery Disease (CAD)

أولاً: مقدمة

تقليدياً، قُسِم احتشاء عضلة القلب الحاد مع ارتفاع ST أو احتشاء عضلة القلب بدون ارتفاع ST رغم أن التدبير العلاجي متشابه في النوعين. يظل احتشاء العضلة القلبية الحاد سببًا رئيسيًا للمراضة والوفيات في جميع أنحاء العالم، على الرغم من التحسينات الجوهرية في التشخيص على مدى العقود الماضية. هذا التقدم هو نتيجة لعديد من العوامل، بما في ذلك التحسينات في تصنيف المخاطر، والاستخدام الأكثر انتشارًا للاستراتيجية الغازية، وتنفيذ أنظمة تقديم الرعاية التي تعطي الأولوية لإعادة تكوين الأوعية الدموية من خلال التدخل التاجي عن طريق الجلد (أو العلاجات الحالة للخثرة)، والتقدم في العوامل المضادة للصفيحات ومضادات التخثر، والمزيد استخدام استراتيجيات الوقاية الثانوية مثل العقاقير الخافضة للكوليسترول.

ثانياً: التّعريف العالمي الرّابع لاحتشاء العضلة القلبية

يقترح التّعريف العالمي الرّابع لاحـــتشاء عضلة القلب (الذي هو تحديث للتعريف الثّالث[20] الذّي نُشر في عام 2012) أن مصطلح احتشاء عضلة القلب Myocardial infarction (MI) يجب استخدامه فقط عندمـا يكون هناك تلف حاد في عضلة القلب مع أدلة سريـريـة عـلى نقص التّرويـة الحاد في عضلة القلب.

ووفقًا للتعريف العالمي الرّابع لـ MI يتمُّ تشخيص MI عند استيفاءِ أيٍّ من المعيارين الآتيين.[21]

1- الكشفُ عن زيادةٍ و/أو نقصانٍ في قيم الواسمات الحيوية القلبية (يفضّلُ استخدامُ التّروبونين القلبي) مع قيمةٍ واحدةٍ على الأقلّ أعلى من الشّريحة المئوية الـ 99 للحدّ الأعلى المرجعي، ومع واحدٍ على الأقل من الموجودات التّالية:

- أعراض نقص تروية.
- تغييرات مهمة جديدة أو مفترض أنّها جديدة للقطعة (**ST**) – الموجة T (**ST**–T) أو حصار غصن أيسر **Left bundle branch block** (**LBBB**) حديث.

- تطوّر موجات Q مرضية.
- دليلٌ تصويريٌّ على فقد حديث لعيوشية العضلة القلبية أو خلل ناحي في حركية الجّدار.
- كشف خثرة داخل الشّريان الإكليلي بتصوير الأوعية أو تشريح الجّثة.

2- الموت القلبي مع أعراضٍ قبل حدوث الوفاة تقترحُ نقص تروية العضلة القلبية وتغيرات إقفارية جديدة مفترضة، أو حصار غصن **Bundle Branch Block** حديث على **ECG**، ولكن حدثت الوفاة قبل الحصول على الواسمات الحيوية القلبية، أو قبل ارتفاع قيم هذه الواسمات الحيوية القلبية.

ثالثاً: أنماط احتشاء العضلة القلبية

تصنيف احتشاء العضلة القلبية وفقاً للسبب المستبطن:

- **Type I (احتشاء العضلة القلبية العفوي):**

يُعزى إلى تمزّق (rupture) لويحة تصلب عصيدي مع خثرة داخل لمعة واحد أو أكثر من الشّرايين الإكليلية، أو تقرّحها (ulceration)، أو تآكلها (erosion)، أو تشقّقها (fissuring)، أو تسلّخها (dissection)، وهذا يؤدّي إلى انخفاض الجّريان الدّموي القلبي أو صمةٍ بعيدةٍ للصفيحات الدّموية ومن ثمّ يؤدّي إلى نخرٍ في الخلية العضلية القلبية. قد يعاني المريض أو لا يعاني من داء شريان إكليلي (CAD) انسدادي.[21]

- **Type II (احتشاء العضلة القلبية الثّانوي لخلل التّوازن الإقفاري):**

ناتجٌ عن زيادة الطّلب على الأكسجين أو نقص الدّعم الدّوراني (على سبيل المثال، سوء وظيفة بطانية إكليلية، تشنج الشّريان الإكليلي، انصمام الشّريان الإكليلي، اضطرابات النّظم التّسرعيّة/ التّباطؤية، فقر الدّم، القصور التّنفسي، ارتفاع أو انخفاض التّوتر الشّرياني).[21]

- **Type III (احتشاء العضلة القلبية الذّي يسبب الوفاة عندما لا تتوفّر قيم الواسمات الحيوية):**

الموت القلبي المفاجئ وغير المتوقع قبل سحب عينات الدّم لقياس الواسمات الحيوية أو قبل أوانِ ظهورها في الدّوران الدّموي.[21]

- **Type IV (احتشاء العضلة القلبية المتعلق بزرع الشّبكات) ويقسم لقسمين:**

i. **Type IVa (احتشاء العضلة القلبية المتعلق بالتداخل الإكليلي عبر الجّلد):**

ارتفاع قيم الواسمات الحيوية (يفضل التّروبونين) إلى أكثر من 5 أضعاف الشّريحة المئوية الـ 99 للحد الأعلى المرجعي في المرضى الذّين لديهم قيم قاعدية طبيعية، أو ارتفاع القيم بمقدار أكثر من 20% إذا كانت القيم القاعدية مرتفعةً لكنّها مستقرة أو هابطة. فضلاً عن ذلك، يكونُ أيٌّ مما يلي مطلوباً:

A. أعراض تقترح نقص تروية العضلة القلبية.

B. تغييرات ECG إقفاريه جديدة أو حصار فرع غصن (BBB) حديث

C. بتصوير الأوعية الدّموية، هنالك فقدانٌ لسلوكية شريان إكليلي رئيسي، أو فرع جانبي، أو جريان بطيء مستمر، أو فقد جريان أو انصمام.

D. دليل على فقدٍ حديثٍ لعيوشية العضلة القلبية، أو خللٍ حديثٍ في الحركية الجّدارية النّاحية عن طريق التّصوير القلبي.

ii. **Type IVb (احتشاء العضلة القلبية المتعلق بخثار الشّبكات):** الاحتشاء القلبي المتعلق بخثار الشّبكة الذّي يُكتشَف بتصوير الأوعية الإكليلي أو تشريح الجّثة في سياق إقفار العضلة القلبية بالاشتراك مع ارتفاع و/أو انخفاض الواسمات الحيوية القلبية مع قيمةٍ واحدةٍ على الأقل فوق الـ 99 للحد الأعلى المرجعي.[21]

- **Type V (احتشاء العضلة القلبية المترافق بجراحة المجازات الإكليلي):**

ارتفاع قيم الواسمات الحيوية القلبية أكثر من 10 أضعاف الشّريحة المئوية الـ 99 للحد الأعلى المرجعي في المرضى مع قيم تروبونين قاعدية طبيعية. فضلاً عن ذلك، يُطلب وجودُ واحدٍ مما يأتي:

(1) موجات Q مرضية جديدة أو حصار فرع غصن (BBB) جديد.

(2) انسداد طعم جديد أو شريان إكليلي أصلي موثق بتصوير الأوعية الدّموية.

(3) دليل على فقدٍ حديثٍ لعيوشية العضلة القلبية أو خللٍ حديثٍ في الحركية الجّدارية النّاحية بالتصوير القلبي.

رابعاً: عوامل الخطر

أكثر من 90% من حالات الاحتشاء القلبي تعود إلى عوامل خطر قابلة للتعديل مثل **ارتفاع الشّحوم، والتدخين، ارتفاع التّوتر الشّرياني، والداء السكري، والبدانة المركزية، والتعرض لبعض الملوثات الهوائية، وقلة النّشاط الفيزيائي** وغيرها.[22] وهناك عوامل أخرى تزيد الخطر الإكليلي نسردها فيما يأتي:

- ☒ إن **مرضى القصور الكلوي المزمن والمراحل النّهائية من الدّاء الكلوي** لديهم خطر إصابة بداء قلبي وعاني أكبر بـ 10–5 أضعاف من غير المصابين بداء كلوي بالعمر نفسه، وقد يعزى ذلك إلى تأثير السموم اليوريميائية.
- ☒ **العمر**
- ☒ **عوامل وراثية:** اكتشف حتى الآن أكثر من 56 موقعاً مورثياً مسؤولاً عن الخطر القلبي الإكليلي و10 منها تقريباً مرتبطة بحدوث ارتفاع التّوتر الشّرياتي وفرط الشّحوم، وأقوي المورثات تأثيراً في هذا المجال يتوضع على الصّبغي التّاسع في الموقع (p21.39)، وهو أيضاً عامل خطر مهم لحدوث أمهات دم الأبهر البطني وداء الزّهايمر.
- ☒ **الجنس:** يميل الذّكور للإصابة أكثر من الإناث بعدة آليات أحدها العامل الوراثي، إذ يزداد خطر الدّاء الإكليلي بنسبة 50% عند وجود أحد أشكال الصّبغي Y المتغايرة.
- ☒ **الزمر الدّموية:** الزّمرة O ذات تأثير واقٍ من الاحتشاء القلبي بخلاف الزّمرتين A و B.
- ☒ **حالات ثانوية:** الحمى، تسرع النّبض، الانسمام الدّرقي، فقر الدّم، التّضيق الأبهري، هبوط الضغط، حالات فرط لزوجة الدّم.

- ☒ **سن البلوغ الباكر** أو **المتأخر والإسقاطات** تترافق مع زيادة معدل حدوث الاحتشاء القلبي.
- ☒ **أمراض الإدمان** (استعمال الكوكائين) **والاعتلالات العقلية**.
- ☒ **عوز الفيتامين D**.
- ☒ **يزيد ارتفاع مدخول الصّوديوم من خطر الإصابة بالداء القلبي الإكليلي**.
- ☒ **عوامل دوائية**: مثل استعمال مانعات الحمل الفموية المحتوية على مركبات ethinyl estradiol، إذ يرتفع خطر الاحتشاء القلبي لدى النّساء المعالجات بها مقارنة باستعمال المانعات ذات التّركيب البروجيستروني فقط، العلاج المشتمل على مركبات الأندروجين والتستوستيرون، استعمال مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، بعض العلاجات الكيماوية الحديثة(ponatinib nilotinib) ، وهي تُستَعمل في بعض أشكال ابيضاض الدّم، مضادات الذّهان إذ تترافق بارتفاع عابر لخطر الاحتشاء بحصار مستقبلات الدّوبامين –3.
- ☒ **أمراض معينة**: داء الإيدز، عسر التّنسج الليفي العضلي (بآلية إصابة الوعاء الإكليلي ذاته)، لمفوما هودجكن.
- ☒ **أسباب نادرة**: صمات (تنشؤية، إنتانية، صمامات صنعية)، التّهابات الأوعية (الذّئبة الحمامية الجّهازية، السفلس، داء كاوازاكي، داء تاكاياسو، التّهاب الشّرايين عديد العقد، التّهاب الشّرايين عرطل الخلايا، إنتانات فيروسية)، حالات قبل خثارية (فرفرية نقص الصّفيحات الخثرية، احمرار الدّم الحقيقي، فقر الدّم المنجلي، التّخثر داخل الوعائي المنتشر، فرط الصّفيحات)، رضوض الصّدر، التّسمم بغاز أحادي أكسيد الكربون، تشعيع المنصف، تسلخ الشّرايين الإكليلية العفوي.

خامساً: تعريف المتلازمة الإكليلية الحادة

تُعرَّف المتلازمة الإكليلية الحادة Acute Coronary Syndrome (ACS) على أنها اختلال حاد في التّوازن بين الحاجة القلبية للأوكسجين وكمية الأكسجين الوارد إلى العضلة القلبية نتيجة التّضيق الإكليلي المفاجئ أو المترقي الذّي يتسبب بتقليل الجّريان.[22]

تُقسَم ACS إلى مجموعتين رئيسيتين:

- **المتلازمة الإكليلية الحادة بدون ارتفاع القطعة ST (*NSTE-ACS*):**

تُقسَم هذه المتلازمةُ أيضاً إلى واحتشاء العضلة القلبية غير المترافق مع ارتفاع القطعة ST (NSTEMI) وخناق الصّدر غير المستقر (UA). تتشابه هاتان الحالتان تشابهاً كبيراً. تتميز NSTEMI عن UA بألا يوجد ارتفاعٍ في مستويات الواسمات الحيوية القلبية.

- **احتشاء العضلة القلبية المترافق مع ارتفاع القطعة ST (STEMI):**

تتميز STEMI بوجود أعراض نقص تروية/أذية قلبية مع ارتفاعٍ مستمر في القطعة ST على تخطيط القلب الكهربائي (ECG)، إضافة إلى ارتفاع مستويات الواسمات الحيوية القلبية. تحدث معظم حالات نقص التّروية القلبية نتيجة داء الشّرايين الإكليلي الانسدادي (CAD) النّاتج عن التّصلب العصيدي. ومن الأسباب الأخرى: التهاب الأوعية، التشنج الوعائي، والصمات: غالباً بسبب الرّجفان الأذيني، التسلخ الإكليلي العفوي، اختلاطات القثطرة القلبية، الرضوض.

سادساً: الوبائيات

يُعد الداء القلبي الإقفاري هو السبب الوحيد الأكثر شيوعًا للوفاة ويتزايد تواتره في جميع أنحاء العالم. يسبب الداء القلبي الإقفاري الآن ما يقرب من 1.8 مليون حالة وفاة سنوية في أوربا (20 ٪ من جميع الوفيات في أوروبا) مع وجود اختلافات كبيرة بين البلدان (حيث تراوح معدل الإصابة في أوروبا من 43 إلى 144 لكل 100000 في السنة).[23][24] انخفضت معدلات الإصابة بـ STEMI المبلغ عنها من الولايات المتحدة الأمريكية من 133 لكل 100000 في عام 1999 إلى 50 لكل 100000 في عام 2008، في حين ظل معدل حدوث NSTEMI ثابتًا أو زاد قليلاً.[25] إن احتشاء العضلة القلبية الناجم عن ارتفاع مقطع ST STEMI يكون أكثر شيوعًا نسبيًا لدى الشباب منه لدى كبار السن، وأكثر شيوعًا عند الرجال منه لدى النساء.[26] تتأثر الوفيات في مرضى احتشاء عضلة القلبية بعدة عوامل، من بينها التقدم في السن، درجة

تصنيف Killip، تأخر للعلاج، استراتيجية العلاج، سوابق احتشاء عضلة القلبية، داء السكري، الفشل الكلوي، عدد الشرايين التاجية المصابة، وحجم الجزء المقذوف (LVEF).

أظهرت عديد من الدراسات الحديثة انخفاض معدل الوفيات الحادة وطويلة الأجل بعد احتشاء عضلة القلب نتيجة مع زيادة استخدام إجراءات إعادة التروية عن طريق حالات الخثرة، وإعادة التروية بواسطة القثطرة غبر الجلد (PCI)، والعلاج الحديث بمضادات التخثر، وتطور أساليب الوقاية الثانوية.[24][27] يتأخر تطور مرض القلب الإقفاري 7–10 سنوات عند النساء مقارنة بالرجال. نسبة حدوث المتلازمة الإكليلية الحادة (ACS) أعلى عند الرجال بحوالي 3 أضعاف مقارنة بالنساء دون سن 60 عامًا، ولكن بعد سن الـ 75 تمثل النساء غالبية المرضى.[28] تكون الأعراض غير النموذجية أعلى عند النساء علواً واضحاً (تصل إلى 30٪).[29] حدوث اختلاطات النزيف بعد التداخل الإكليلي عبر الجلد أعلى عند النساء مقارنة بالرجال.

سابعاً: تشخيص الاحتشاء Diagnosis of MI

يعتمد التشخيص اعتماداً رئيسياً على القصة المرضية، وجود عوامل خطورة، تخطيط القلب الكهربائي ECG، والموجودات المخبرية. ممكن إضافة لما سبق إجراء تصوير بالأمواج فوق الصوتية للقلب (Echocardiography). تصوير الأوعية التاجية coronary angiography، تصوير القلب النووي nuclear cardiology imaging.

التظاهرات السريريّة Clinical Manifestation:

لها أثر موجه فقط ولا تكفي وحدها في التشخيص لأنها تتشارك مع عديد من الأمراض الأخرى مثل تسلخ الأبهر aortic dissection، الانصمام الرئوي pulmonary embolism، التهاب التامور pericarditis.

يمتلك الألم الإقفاري عدداً من الخصائص التي بربطها مع الأعراض التي يشكو منها المريض قد تزداد أو تقل احتمالية تشخيص المتلازمة الإكليلية الحادة (ACS). علما أنه لا يمكن التمييز بشكل مطلق بين الألم الصدري الإقفاري وغير الإقفاري فقد تكون الأعراض غير نموذجية.[30]

يميل الألم الإقفاري للبدء التدريجي، يحدث عادة بعد الجهد أو الانفعال ومن الممكن أن يحدث على الراحة وأثناء الاستلقاء، ودون أن يكون له علاقة بالحركات التنفسية أو الوضعية لكنه قد يمتلك صفات هيكلية.

- ❑ في الذبحة المستقرة stable angina يحدث الألم فقط عند تحريضه بالجهد، يحدث بالشدة نفسها ويشعر به المريض منذ شهرين على الأقل، يزول الألم بالراحة أو بتناول حبة نتروغليسرين.
- ❑ في الذبحة غير المستقرة يأتي الألم على الراحة بدون تحريض ويدوم على الأقل 20 دقيقة، يزول الألم عند تناول حبة نتروغليسرين.
- ❑ يكون ألم الاحتشاء غالباً أشد ولا يخف، يصفه المريض وكأنه يشعر بثقل شديد يجثم على صدره، يدوم أكثر من 30 دقيقة ولا يزول بتناول حبة نتروغليسرين.

يشكو المريض عادةً من حس انزعاج صدري أكثر من كونه ألماً يوصف عادة بشكل ضاغط، عاصر وحارق، خانق، ثقل على الصدر ونادراً على شكل ألم صريح. يشير المريض بيده إلى القص لتحديد مكان الألم وأحياناً بشكل قبضة فوق القص للإشارة إلى إحساسه (Levine sign) ولا يستطيع تحديد مكان الألم بإصبعه. قد ينتشر الألم الإقفاري إلى الشرسوف، الذراعين حتى المعصمين والأصابع، العنق والحنجرة، الفك السفلي وقد ينتشر إلى الظهر.[31] ويترافق الألم الإقفاري غالباً مع أعراض أخرى تشمل: زلة تنفسية، غثيان، إقياء، تعرق بارد، دوام، خفة رأس وتعب. ومن الممكن أن تغيب الأعراض النموذجية للخناق ويتظاهر بأعراض غير نموذجية، فقد يراجع المريض بأحد الأعراض السابقة أو بأعراض أخرى دون شكاية ألم صدري. فقد يشكو من ألم شرسوفي، حس خفقان تغيم وعي، وهن عام أو قد يشاهد في قسم الإسعاف بتثبيط قلبي؛ وأكثر ما تحدث هذه الأعراض غير النموذجية عند المسنين، الإناث والسكريين، المرضى النفسيين لذا تعد هذه الأعراض بمنزلة مكافئات خناقية.[32] وقد أدرجت الكلية الأمريكية لأمراض القلب قائمة الصفات التي **<u>لا تعد</u>** نموذجية للألم الإقفاري القلبي تتضمن ما يلي [33]:

- ❑ الألم الجنبي.
- ❑ الموقع الرئيسي للألم في النصف السفلي للبطن.

- ❑ الألم الموضع بذروة إصبع واحدة خصوصاً عند قمة البطين الأيسر.
- ❑ الألم المثار بالحركة أو جس الصدر أو الذراع.
- ❑ الألم الثابت الذي يستمر عدة ساعات أو الذي يستمر عدة ثوانٍ فقط.
- ❑ الألم الذي ينتشر للأطراف السفلية.

أحياناً يكون الاحتشاء صامت بدون أعراض كما هو الحال عند السكريين بسبب حدوث أذية عصبية لديهم.

الفحص السريري:

يجب أن يُركز الفحص السريري البدئي على الموجودات التي تسمح بإجراء فرز سريع للمرضى والبدء الفوري بالعلاج ويتضمن [34]:

- ❑ إجراء تقييم الاستجابة، الطريق الهوائي، التنفس، الدوران. في حال التثبيط القلبي أو التنفسي يجب البدء بالإنعاش.
- ❑ البحث عن علامات نقص الإرواء الجهازي– صدمة قلبية (تسرع القلب، هبوط الضغط، تغيم الوعي، جلد بارد وشاحب تطاول زمن الامتلاء الشعري) تتطلب اجراءات فورية وغازية.
- ❑ وجود علامات قصور القلب (احتقان الوداجيين، خراخر فرقعية جديدة في الرئتين، صوت قلبي s3 جديد، نفخة قصور تاجي جديدة) تتطلب اجراءات فورية وغازية.
- ❑ إجراء فحص عصبي سريع والبحث عن علامات بؤرية (في حال وجودها قد تمنع الاستخدام الآمن الحالات الخثرة).

تخطيط القلب الكهربائي (ECG) Electrocardiography:

يجب إجراء (ECG lead –12) لكل المرضى الذين يشكون من ألم أو فقد ارتياح صدري أو أي شكاية أخرى قد تقترح ACS, ويجب إجرائه خلال مدة زمنية لا تتعدى 10 دقائق من مشاهدة المريض في قسم الإسعاف وتتم قراءته مباشرة من قبل طبيب مختص ويكرر في حال نكس الأعراض أو الشك بالتشخيص بفواصل 30–15 دقيقة.. ويترافق التأخير مع زيادة معدلات الوفيات داخل المشافي. حوالي 50% من مرضى الاحتشاء القلبي الحاد (AMI) تظهر لديهم تبدلات تخطيطية مشخصة على ECG البدئي.

تبدلات ST لها قيمة إنذارية خاصة عندما تكون حديثة حتى وإن كانت بمقدار 0.05 مل فولط، أما انقلاب T فهو حساس للإقفار لكنه أقل نوعية من تبدلات ST إلا إذا كانت الأخيرة مهمة (>0.3مل فولط). من المفيد المقارنة مع تخطيط سابق.

- NSTEMI: تحدث الأذية تحت الشّغاف في **NSTEMI**. تؤدّي أذية العضلة القلبية إلى تعطيل الاستقطاب الطّبيعي لخلايا عضلة القلب، ما يؤدّي إلى انخفاض القطعة ST وتغيرات الموجة T. عدد المساري التّي تظهر تزحل قطعة ST ومقدار التّزحّل يدل على امتداد الإصابة وشدتها ويتعلق بالإنذار. تزحل القطعة للأسفل ST > 0,5 ملم (0،05 ميلي فولت) بمسريين مرتبطين أو أكثر – بالترافق مع أعراض سريرية مناسبة – يقترح الإصابة ب NSTE-ACS. تزحل ST >1ملم (0,1 ميلي فولت) يترافق مع معدل الوفاة والاحتشاء 11% في غضون سنة، أما تزحلها > 2 ملم يحمل زيادة ستة أضعاف في خطورة الوفيات. إن تزحل ST المترافق مع ارتفاع ST العابر ينبئ أيضاً بخطورة عالية. الانقلاب العميق المتناظر للموجة T في المساري الأمامية غالباً يرتبط بتضيق مهم في القسم القريب من الأمامي النّازل أو الجّذع الاكليلي الأيسر.
- STEMI: النموذج الوصفي في STEMI هو:
  - ارتفاع قطعة ST في نقطة J مقعر للأسفل على مسريين متوافقين بمقدار 0.1 مل فولط أو أكثر (عدا V1-V2: 0.2 مل فولط أو أكثر للمرضى الذكور بسن 40 سنة أو أكثر، و0.25 مل فولط أو أكثر للذكور تحت سن 40، و0.15 مل فولط بالنسبة للمريضات النساء).
  - انقلاب موجة T (بعد 4 ساعات من الاحتشاء).

تلاحظ التغيرات السابقة في المساري الموافقة المكان الاحتشاء. إن التغيرات في ST وT غير نوعية للاحتشاء لأنها قد تلاحظ في حالات أخرى، لكن ارتفاع ST مع أعراض الاحتشاء يستوجب إعادة التروية. يُعد عدد المساري التي ارتفعت فيها قطعة ST مشعرة مفيدة.

احتشاء البطين الأيمن: يصادف في 50% من الاحتشاءات السفلية، ويجب الشك بحدوثه عند ارتفاع ST على V1 أو [V1 وv2] فقط مع ارتفاعها في المساري السفلية وتحديدا في III. إن أكثر علامة تخطيطية حساسية لاحتشاء البطين الأيمن هي ارتفاع ST لأكثر من 1 ملم مع تقبب T في المسرى V4R (هذه العلامة نادراً ما تستمر أكثر من 12 ساعة بعد الاحتشاء).

التغيرات التخطيطية غير النوعية التي تستوجب معالجة فورية في المرضى الذين يعانون من أعراض وعلامات نقص تروية قلبية فعال [35]:

- حصار الغصن الأيسر LBBB .
- النظم البطيني الصنعي المنظوم.
- المرضى بدون تغيرات نوعية في القطعة ST مع أعراض إقفارية دائمة.
- الاحتشاء الخلفي المعزول.
- ارتفاع قطعة ST على المسرى aVR وقد يعبر ذلك عن انسداد في الجذع الإكليلي الأيسر Left Main حيث يقترح وجود زحول ST على < 0.1 mV على أكثر من 8 مساري سطحية، مع ارتفاع ST في aVR و/أو V1 يقترح وجود إقفار نتيجة انسداد الجذع الرئيسي الأيسر أو انسداد في عدة أوعية إكليلية.

إن الـ ECG الطبيعي لا ينفي حدوث ACS، إذ يمكن أن يبقى التّخطيط طبيعياً في 1-6٪ من المرضى المصابين بالـ ACS.[36]

الخمائر القلبية:

توجد الخمائر القلبية وجوداً طبيعياً في العضلة القلبية وعندما تظهر التبدلات اللاتراجعية، فإن الخلايا العضلية المصابة بنقص التروية تحرر محتوياتها من الأنزيمات التي يتم تصريفها عبر الدوران اللمفي وليس الدوران الوريدي، وهذا ما يفسر ظهورها المتأخر. يعد ارتفاع الخمائر القلبية ذا قيمة إنذارية بسبب وجود تناسب طردي بين حجم العضلة القلبية المصاب بالنخر وبين كمية الأنزيمات المحررة.[37]

التربويين القلبى: هو عبارة عن معقد بروتيني مكون من ثلاث تحت وحدات (T-I-C) يقوم بتنظيم تداخل ألياف الأكتين والميوزيين المتوسط بأقنية الكالسيوم. تتم معايرة أنماط التربونين بطريقة المقايسة المناعية (الأضداد وحيدة النسيلة)، وقد طورت هذه المقايسات التربونين T, I فقط.

يجب أن تقاس الخمائر القلبية بفواصل منتظمة بدءً من قبول المريض والاستمرار بذلك حتى وصولها إلى الذروة ثم عودة انخفاضها، وفي حال سلبيتها يجب إعادة المعايرة ثلاث مرات ونتوقف بعد ثالث نتيجة سلبية.

توصي الجمعية الأوربية (ESC) بما يلي [35]:

- إن معايرة التربونين القلبي أفضل وأدق من معايرة CK-MB بهدف وضع التشخيص وتحديد الإنذار، وهي أفضل وأدق أيضاً لمتابعة الأذية القلبية بعد إجراءات إعادة التروية PCI ولا نلجأ لمعايرة ال CK-MB إلا في حال غياب معايرة التربونين، علماً أنه لا يوجد فارق بين التربونين T,I من الناحية التشخيصية.
- يجب الحصول على قيمة التربونين خلال ساعة من قبول المريض في وحدة العناية القلبية ويجب إعادة التحليل خلال 0 – 1 ساعات في حال كانت نتيجته الأولى سلبية وغير حاسمة.

جدول 1. السير الزمني للواسمات القلبية في ACS.[38]

Marker	Time of release after MI	Mean peak time	Time of return to normal
CK-MB	3–12 h	18–24 h	48–72 h
Myoglobin	2–3 h	9–12 h	24 h
CTnI	3–12 h	24 h	5–10 days
CTnT	3–12 h	12–48 h	5–14 days
IMA	0–30 min	6 h	12–24 h
LDH	12–24 h	24–48 h	10–14 days
AST	12–24 h	24–48 h	10–14 days
HFABP	1–5 h	5–10 h	24 h

AST aspartate aminotransferase, *CK-MB* creatine kinase MB isoenzyme, *CTnI* cardiac troponin I, *CTnT* cardiac troponin T, *HFABP* heart fatty-acid binding protein, *IMA* ischemia-modified albumin, *LDH* lactate dehydrogenase, *MI* myocardial infarction

جدول 2. حالات تترافق مع إيجابية التربونين دون وجود إصابة قلبية إكليلية.[39]

الصمة الرئوية.	ارتفاع التوتر الرئوي الشديد.
تسلخ الأبهر، أمراض الأبهر الصمامية، اعتلال القلب الضخامي.	أمراض القلب الإرتشاحية (الداء الغرناوي، الداء النشواني).
قصور القلب الاحتقاني.	قصور الدرق.
رض قلبي، خزعة القلب.	الانحلال العضلي.
نوبات ارتفاع التوتر الشرياني.	التسمم بالديجوكسين.
قصور كلية حاد أو مزمن.	القصور التنفسي الشديد والإنتان الشديد.
التهاب التامور، التهاب العضلة القلبية.	الحرق (أكثر من 46% من سطح الجسم).
الأمراض العصبية الحادة (احتشاء – نزف).	

الفحوص المخبرية الأخرى:

- يفيد الـ CBC في نفي فقر الدم كسبب ثانوي للمتلازمة الإكليلية الحادة، كما أن ارتفاع البيض ذو قيمة إنذارية في حال وجود احتشاء عضلة قلبية حاد.
- تعد معايرة شوارد الدم أمراً أساسياً في التقييم والعلاج لأن نقصها أو زيادتها تؤهب لحدوث اضطرابات النظم، لاسيما شاردة البوتاسيوم.
- كما أنه من الضروري معايرة وظائف الكلية خاصة لدى التفكير بإجراء قثطرة قلبية وفي حال وجود اضطراب بوظائف الكلية فإن تحضير المريض تفيد هذه الإجراءات في الوقاية من القصور الكلوي الحاد المتواسط بالمادة الظليلة.

ثامناً: العلاج

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

بينما علاج (UA) دوائي فقط و (PCI) يتم تحديد موعد لاحق لإجراء قثطرة قلبيّة يُحدَّد العلاج على أساسها. مرضى (NSTEMI) العلاج بحالاّت الخثرة غير منصوح بها هنا ويجب إجراء (PCI) وألا يُكتفى بالعلاج الدوائي خاصةً لدى المرضى ذوي الخطورة العاليّة جداً الذين قد يعانون واحداً ممايلي:

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

أولاً: الأكسجين Oxygen

يُعطى العلاج بالأكسجين لدى المرضى مع إشباع أكسجين شرياني أقل من 92%، ضائقة تنفسية، أو وجود خطورة لنقص الأكسجة في الدّم.[40] هذا يرجع إلى حقيقة أن الدّراسات الحديثة أظهرت زيادة الوفيات وانخفاض تدفق الشّريان الإكليلي مع الاستخدام المفرط للأكسجين في المعالجة.[41]

ثانياً: التسكين Analgesic Therapy

المورفين مسكنٌ أفيونيٌ قويٌ، ويمتلك خصائص موسّعة للأوردة ومخفّضة لمعدل ضربات القلب، ما يجعله مسكناً مناسباً للألم.[42] يجب توخّي الحذر عند استخدامه لتجنب تثبيط الجّهاز التّنفسي والجهاز العصبي المركزي. كما أن المورفين قد يبطئ الامتصاص المعوي لمثبطات الصفائح الدموية الفموية.

ثالثاً: النّترات Nitrates

- NSTEMI: تعد النترات الوريدية أكثر فاعلية من النترات تحت اللسان فيما يتعلق بتخفيف الأعراض وتراجع انخفاض القطعة ST. تحت المراقبة الدقيقة لضغط الدم، يجب زيادة الجرعة حتى يخفف الأعراض ، وفي مرضى ارتفاع ضغط الدم حتى يضبط ضغط الدم ، ما لم تحدث آثار جانبية (خاصة الصداع أو انخفاض ضغط الدم).
- STEMI: في تجربة معشاة ذات شواهد لم يكن هناك فائدة لاستخدام للنترات في احتشاء العضلة القلبية مع عن ارتفاع القطعة ST، وبالتالي لا يوصى به.[43] قد تكون النترات الوريدية مفيدة خلال المرحلة الحادة في المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم أو قصور القلب.

لا تعطى النترات للمرضى الذّين كانوا قد استخدموا مثبطات فسفوديستيراز (مثل سيلدينافيل أو تادالافيل) في آخر 24 ساعة (بسبب تأثيرها الموسّع للأوعية).[44] تُعدّ النّترات خطيرةً في مرضى احتشاء البطين الأيمن.[45]

رابعاً: حاصرات بيتا الأدرينالية Beta-Adrenergic Blockers

تقلّل حاصرات بيتا عبء العمل القلبي والطلب على الأكسجين لعضلة القلب بسبب تأثيرها الثّلاثي في معدّل ضربات القلب، والقلوصية، وضغط الدّم الانقباضي لذلك يوصى بالإعطاء الفموي لحاصرات بيتا إلا إذا كان هناك مضاد استطباب (قصور قلب غير معاوض، صدمة أو توقف قلب وشيك).

خامساً: مثبطات نظام رينين – أنجيوتنسين – الدّوستيرون

ثبت أن مثبطات الإنزيم القالب للأنجيوتنسين **Angiotensin–converting enzyme (ACE)** تمنع إعادة نمذجة عضلة القلب في النّسيج القلبي المحتشي. تستخدم مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين في المرضى الذين لديهم انخفاض في الجزء المقذوف (EF ≤ 40٪) أو الذين لديهم قصور قلب في المرحلة المبكرة. أشارت مراجعة منهجية لتجارب درست تأثير مثبطات الإنزيم القالب للأنجيوتنسين في المرحلة المبكرة من احتشاء عضلة القلب مع ارتفاع القطعة ST إلى أن هذا العلاج آمن، وجيد التحمل، ويرتبط بانخفاض مهم في معدل الوفيات خلال مدة 30 يومًا بعد الاحتشاء، مع ملاحظة معظم الفوائد في الأسبوع الأول.

يوصى بالعلاج بمثبطات الإنزيم القالب للأنجيوتنسين في المرضى الذين يعانون من خلل الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر ومرضى قصور القلب وارتفاع ضغط الدم ومرض السكري، ويجب إعطائها لجميع مرضى احتشاء عضلة القلب مع ارتفاع القطعة ST. يُفضَل البدء باستخدامها خلال الـ 24 الساعة الأولى للاحتشاء.

تُعطى حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين 2 (ARB) للمرضى الذين لديهم عدم تحمل مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، ووجد أن للفالسارتان نفس فعالية الكابتوبريل في STEMI.[46]

سادساً: حاصرات قنوات الكالسيوم Calcium channel blocker (CCB):

تنقسم هذه الأدوية مجموعتين: حاصرات قنوات الكالسيوم غير الدّيهيدرودبينية (Diltiazem، Verapamil) وحاصرات قنوات الكالسيوم الدّيهيدرودبينية (Nifedipine، Amlodipine)، تملك **CCB** الدّيهيدرودبينية تأثيراً موسّعاً للأوعية المحيطية أكثر مباشرةً مع تأثيراتٍ قلبية قليلةٍ. مثل حاصرات بيتا،

تقلّل (**CCB**) من أعراض الإقفار، وتملكُ أيضاً ميزةً إضافية لتوسيع الأوعية الإكليلي، وهذا يجعلها الأدوية المفضلة في خناق الصّدر التّشنجي، والعلاج المساعد في حالات الألم الصّدري الإقفاري المتكرر بعد حاصرات بيتا والنيترات.[47]

سابعاً: الستاتينات

يُعَدُّ العلاج بالستاتين الآن جزءً أساسياً من تدبير **ACS** مع تخفيض كبير في مستويات **LDL**. تقترحُ التّوصيات الحالية وجوب البدء بالعلاج المكثّف بالستاتينات بأقرب وقت ممكن لدى جميع مرضى احتشاء العضلة القلبية في حال لا يوجد مضاد استطباب لاستخدامها (مثل انحلال الرّبيدات الحاد، أذية أو التّهاب كبد حاد، حساسية شديدة) والاستمرار بالعلاج على المدى الطويل.[48]

الهدف من العلاج بالستاتينات هو خفض الـ LDL لمستويات أقل من 1.8 مليمول/لتر (70 ملغ / دل) أو تخفيض مستويات الـ LDL بنسبة 50٪ على الأقل إذا كان مستويات LDL عند القبول بين 1.8–3.5 مليمول/لتر (70–135 ملغ / دل).[48][49][50][51]

في المرضى الذين لديهم قيم LDL أعلى من 1.8 مليمول / لتر (70 ملغ / دل) على الرغم من العلاج بالستاتين بالجرعات المسموح بها بعد 4–6 أسبوعًا ينبغي إضافة أدوية أخرى خافضة للشحوم.[48][51]

ثامناً: العلاج المضاد للصفيحات

الأسبرين: مثبط غير عكوس لأنزيمات الأكسدة الحلقية وثرموبوكسان A2. هو الخط الأوّل المضاد للصفيحات ويجب أن يبدأ به العلاج المضاد للصفيحات في **ACS**، ينبغي إعطاء المريض الأسبرين (162–325 مغ)، ويجب إعطاء جرعة صيانة من الأسبرين (81 – 325 ملغ/يوم) بعد ذلك.[52]

Thienopyridines (مثبطات مستقبلات P_2Y_{12}): مثل Clopidogrel، Prasugrel هي أدوية تتطلب الاستقلاب إلى جزيئات ترتبط ارتباطاً غيرَ عكوس بمستقبلات P_2Y_{12}.[53] تُعطى مباشرةً بعد تظاهر **ACS** بجرعة تحميل متبوعة بجرعة صيانة يومي بعد ذلك. لا تتطلب الأدوية الحديثة المضادة للصفيحات مثل **ticagrelor** تحوّلاً بيولوجياً، تملكُ عمراً نصفياً قصيراً، ترتبط ارتباطاً عكوساً بمستقبلات

P_2Y_{12}، وتثبّط تفعيل الصّفيحات. يجب إعطاء مثبط P_2Y_{12} فضلاً عن الأسبرين لمدّة تصل إلى 12 شهراً لجميع مرضى **ACS** دون مضاد استطباب كالنزف الشّديد.[54][55][56]

مثبطات مستقبلات Gp IIb/IIIa: مثل tirofiban، Abciximab، Eptifibatide. تؤثر في المسار المشترك النّهائي لتكدّس الصّفيحات.[57]

تاسعاً: المميعات

الهيبارين غير المجزأ Unfractionated heparin (UFH): أكثر المميعات استخداماً في الممارسة السريرية. جرعة التّحميل الأولية 60 وحدة دولية/كغ (بحد أقصى 4000 وحدة دولية) مع معدّل تسريب أولي 12 وحدة دولية/كغ/الساعة (بحد أقصى 1000 وحدة دولية/ساعة) ثمّ تُعدل وفق زمن الثّرومبوبلاستين الجّزيئي المفعل للحفاظ على تمييع علاجي وفقاً لبروتوكول المستشفى المحدد. يستمر العلاج عادةً لمدة 48 ساعة أو إلى حين إجراء PCI، وقد أثبتت الدراسات أنه يقلّلُ الوفيات.[58] تشمل مزايا **UFH** سهولة المعايرة للمستويات العلاجية، والاستخدام لدى المرضى مع اضطراب وظيفة الكلية.

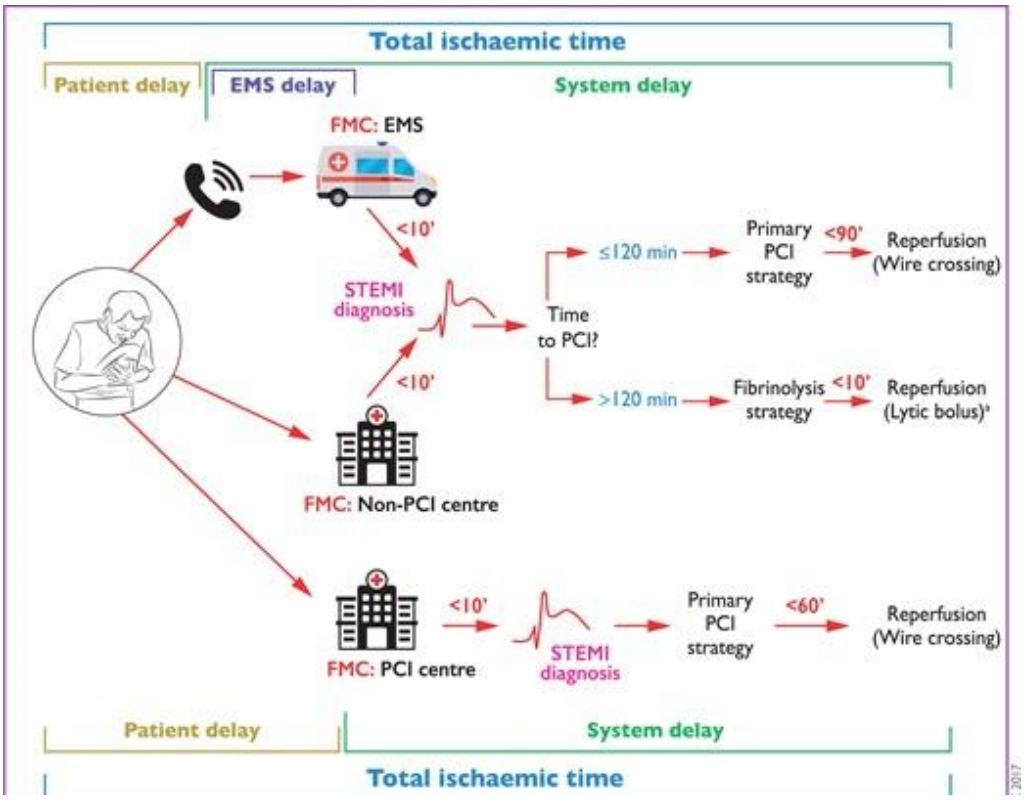
الهيبارين منخفض الوزن الجّزيئي Low molecular weight heparin (LMWH): مثل **Enoxaparin**، 1 ملغ/كغ تحت الجّلد كل 12 ساعة (تخفض الجّرعة إلى 1مغ/كغ مرة واحدة يومياً في المرضى مع تصفية كرياتينين أقل من 30 مل/دقيقة)، يستمر العلاج طيلة مدة الاستشفاء، أو إلى حين إجراء PCI.

عاشراً: المعالجة بإعادة التروية Reperfusion therapy:

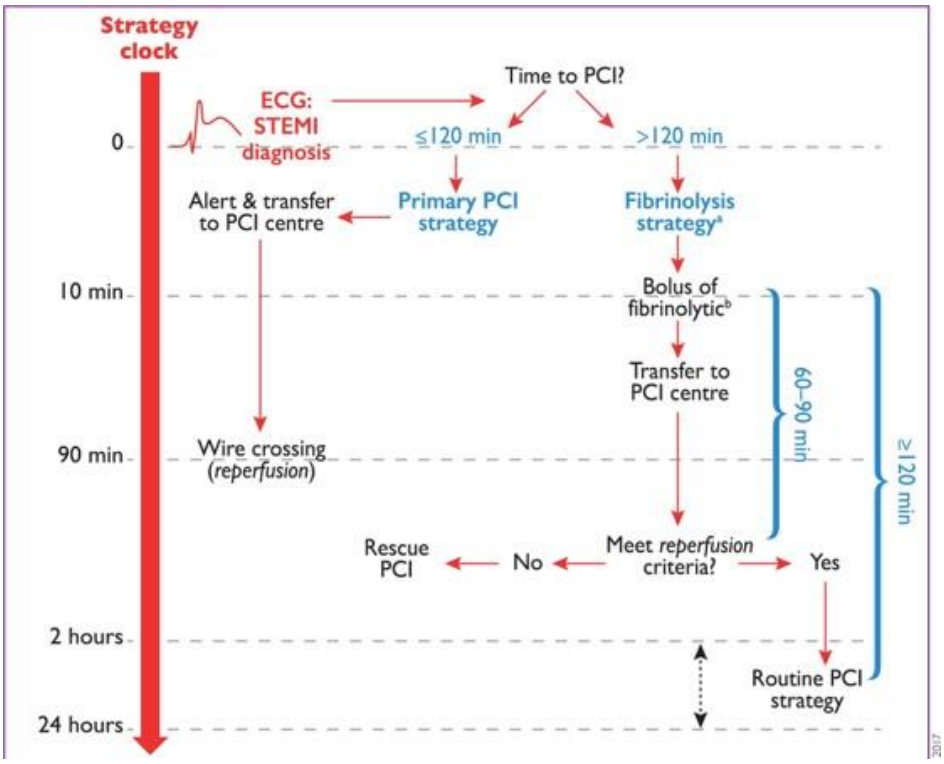
وذلك بالنسبة لمرضى الاحتشاء مع تزحل ST للأعلى سواء عبر حالات الخثرة أو عبر القثطرة القلبية في حال مرور أقل من 12 ساعة على بدء الأعراض. القثطرة القلبيّة فعّالة في استعادة التروية القلبيّة لدى مرضى STEMI عند إجرائها إسعافيّاً في الساعات الأولى من الاحتشاء. يجب إجراء القثطرة القلبيّة خلال 120 دقيقة من التماس الطبّي الأول، أما في حال الاحتشاء الواسع فالتأخير الزمني يجب ألا يتجاوز 90 دقيقة. كما أنّها أكثر فاعليّة من حالاّت الخثرة في فتح الشريان المسدود عند إجرائها بيد خبيرة وفي مراكز

متخصصة. وفي حال تعذّر يطبق العلاج الحالّ للخثرة، وفي حال فشل العلاج الحالّ للخثرة (تراجع أقل من 50٪ في الارتفاع بالقطعة ST بعد 60–90 دقيقة) يلجأ إلى التداخل الإكليلي الإنقاذي (Rescue PCI) خلال 12 ساعة، أما في حال نجاح العلاج الحال للخثرة فلا بد أيضاً من تصوير الأوعية الإكليليّة خلال (3–24 ساعة) من بدء تطبيق حالاّت الخثرة.[59]

Primary PCI مُفضلة على حالاّت الخثرة عندما يكون هناك شك في التشخيص, صدمة قلبيّة المنشأ, قصور قلب شديد, وجود مضاد استطباب لتطبيق حالاّت الخثرة، مرور أكثر ساعتين على الاحتشاء وتكون الخثرة أكثر نضجاً وأقل قابليّة للانحلال بحالاّت الخثرة.



الشكل 2. الاستراتيجيات المتبعة في تدبير مريض الـ STEM حسب 2017 ESC Guidelines.[43]



الشكل 3. الاستراتيجيات المتبعة في تدبير مريض الـ STEM حسب 2017 ESC Guidelines.[43]

حالاّت الخثرة: عندما لا يوجد مضاد استطباب لحالاّت الخثرة، يجب إعطاؤها خلال 30 دقيقة من التماس الأول مع المريض. حالاّت الخثرة المتوفرة هي:

- ❖ Alteplase (PA)
- ❖ Tenecteplase (TNK–tPA)
- ❖ reteplase (rPA)
- ❖ streptokinase (SK)

. تعمل جميع هذه الأدوية على قلب البلاسمينوجين إلى بلاسمين الذي يقوم بحَلّ خثرة الفيبرين.

جدول 3. جرعات الأدوية الحالة للخثرة.[43]

الدواء الحال للخثرة	الجرعة	ملاحظات
Streptokinase	1.5 مليون وحدة خلال 30–60 دقيقة	الأقل كلفة والأقل فعالية
Alteplase (PA)	15 ملغ دفش وريدي ثم 0.75 ملغ/كغ خلال 30دقيقة (50 ملغ حد أقصى) ثم 0.5 ملغ/كغ خلال60 دقيقة (35 ملغ حد أقصى)	أكثر فعالية من الستربتوكيناز ولكن أعلى كلفة وأصعب إعطاءً بسبب نصف عمره القصير

Reteplase (PPA)	10 وحدات خلال دقيقتين ثم 10 وحدات دفش وريدي بعد 30 دقيقة	نفس فعالية الـ Alteplase
Tenecteplase (TNK–tPA)	جرعة وحيدة تُعطى دفش وريدي خلال 5–10 ثواني حسب وزن الجسم: 30 ملغ (6000 وحدة دولية) إذا كان أقل من 60 كغ 35 ملغ (7000 وحدة دولية) إذا كان 60 إلى 70 كغ 40 ملغ (8000 وحدة دولية) إذا كان 70 إلى 80 كغ 45 ملغ (9000 وحدة دولية) إذا كان 80 إلى 90 كغ 50 ملغ (10000 وحدة دولية) إذا كانت أقل من 90 كغ يوصى بتقليل الجرعة إلى نصف الجرعة عند المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 75 عامًا.	نفس فعالية الـ Alteplase إعطاء سهل وسريع نزوف دماغية أقل

البدء الباكر باستخدام حالاّت الخثرة يُنقص حجم الاحتشاء ويَحُد من فقد وظيفة البطين الأيسر ويقلل معدلات الاختلاطات المهددة للحياة) تمزق الجدار، صدمة قلبيّة المنشأ، اضطرابات النظم البطينيّة) ويقلل معدلات الوفيات حوالي 30–15%.[60] يجب البدء بالعلاج خلال 30 دقيقة من وضع التشخيص فإن أعلى نسب النجاح حُقّقت خلال أول 70 دقيقة من حدوث الاحتشاء.[61] الحدود العليا زمنيّاً لتطبيق حالاّت الخثرة تعتمد على عوامل معينة لدى المريض لكن المرضى المعالجين خلال أول ثلاث ساعات من حدوث الاحتشاء يستفيدون الفائدة القصوى. ورغم أنّ تناقص معدلات الوفيات يقل تبقى هناك فائدة من العلاج خلال 3–6 ساعات التالية للاحتشاء لدى عديد من المرضى. حتى 12 ساعة من حدوث الاحتشاء تبقى إمكانيّة تطبيق حالاّت الخثرة قائمة وخاصةً مع بقاء فقد الارتياح الصدري وبقاء الشدفة ST مرتفعة. بعد 12 ساعة الفائدة قد لا تفوق الخطر وهنا تصبح PCI هي الخيار الوحيد الممكن.

بالمقارنة مع (primary PCI) فإن حالاّت الخثرة هي المفضلة كاستراتيجيّة استعادة تروية في الحالات التالية [62]:

- ✓ للمرضى المشاهدين خلال أول ساعة من حدوث الاحتشاء
- ✓ إذا كان هناك معوقات قد تؤخر نقل المرضى 120 < دقيقة إلى مراكز تخصصيّة لإجراء (primary PCI)
- ✓ إذا كانت استعادة التروية بواسطة PCI تستغرق أكثر من ساعة مقارنة باستعادتها بحالاّت الخثرة.

يجب ألا ينتظر نتائج المشعرات القلبيّة لبدء العلاج سواءً بحالاّت الخثرة أو القثطرة القلبيّة.

جدول 4. مضادات استطباب استخدام حالات الخثرة.[43]

مضادات الاستطباب المطلقة لحالات الخثرة	مضادات الاستطباب النسبيّة لتطبيق حالاّت الخثرة

☒ نزيف داخل الجمجمة سابق أو سكتة دماغية مجهولة المنشأ في أي وقت ☒ سوابق احتشاء دماغي خلال الأشهر الستة السابقة. ☒ بزل غير قابل للضغط (خزعة كبد، بزل قطني). ☒ أذية عصبية مركزية أو الأورام داخل القحف أو التشوه الوعائي الدماغي. ☒ وجود اضطراب نزفي أو نزف داخلي فعال باستثناء الدورة الطمثية. ☒ الشك بتسلخ الأبهر أو التهاب التأمور. ☒ الرض الكبيرة الحديثة / جراحة / رض في الرأس (خلال الشهر السابق). ☒ نزيف الجهاز الهضمي خلال الشهر الماضي. ☒ إجراءات جراحية صغرى خلال آخر 24 ساعة (مثل خزعة الكبد، البزل القطني).	➢ ارتفاع ضغط شديد غير مسيطر عليه عند القبول (SBP> 180 مم زئبق و/أو DBP> 110 مم زئبق) ➢ أمراض الكبد المتقدمة ➢ التهاب شغاف ➢ إنعاش قلبي رئوي مطول. ➢ نوبة نقص تروية عابرة في الأشهر الستة السابقة ➢ قرحة معدية فعالة. ➢ الحمل أو خلال أسبوع بعد الولادة. ➢ علاج حالي بالوارفارين مع INR > 2-3

جراحة مجازات الشرايين الإكليليّة (CABG) تبقى كخيار أخير بعد فشل حالاّت الخثرة وPCI لدى المرضى ذوي التشريح الإكليلي غير الملائم والذين هم عُرضة لعدم استقرار هيموديناميكي ناجم عن أذية قلبيّة واسعة، أو تكرر حدوث الاحتشاء رغم التدبير.

الفصل الثّالث: الاختلاطات الحاصلة عند مرضى احتشاء العضلة القلبية

1) نكس وعودة الاحتشاء

حوالي 10 ٪ من مرضى احتشاء العضلة القلبية معرضون لخطر تطوير نكس الاحتشاء خلال سنة واحدة من الاحتشاء الأولي.[63] ما يقرب من 50٪ من المرضى الذين يعانون من احتشاء عضلة القلب نكس الاحتشاء يموتون في غضون 5 سنوات.[64]

يعرف عودة الاحتشاء reinfarction على أنه AMI يحدث في غضون 28 يومًا بعد الاحتشاء الأول. في حالة حدوث AMI بعد 28 الاحتشاء الأول، يطلق عليه نكس الاحتشاء Recurrent myocardial infarction.[69]

2) قصور القلب Heart failure:

تقدر نسبة حدوث قصور القلب الجديد بعد احتشاء عضلة القلب الحاد بنسبة 10٪ إلى 30٪.[65] يُعطى الأوكسجين ومدرات العروة وريدية مع ACEi ونترات إذا كان الضغط الانقباضي أعلى من 100 ملم/ز. عند حدوث هبوط ضغط يجب تعويض الحجم بسرعة وتصحيح اللانظميات واضطرابات التوصيل، وعند فقد الاستجابة يجب البحث عن اختلاط ميكانيكي والدعم بالمقبضات الوعائية و/أو مضخة البالون داخل الأبهر.

3) الصدمة القلبية Cardiogenic shock:

الصدمة القلبية هي أكثر المضاعفات الميكانيكية شيوعًا وسبباً الوفاة بعد احتشاء عضلة القلب الحاد. السبب الأكثر شيوعًا للصدمة القلبية هو خلل وظيفة البطين الأيسر نتيجة لاحتشاء واسع (حوالي 75% من الحالات). يسهم خلل وظيفة البطين الأيمن المعزول في 5٪ فقط من جميع حالات الصدمة القلبية.[66] تبلغ نسبة حدوثها حوالي 7% بعد احتشاء العضلة القلبية وتكون أعلى في الاحتشاء مع ارتفاع القطعة ST (5%-9% [STEMI]) منه في الاحتشاء دون ارتفاع القطعة ST (2.1% [NSTEMI]).[67][68] من الأسباب

الأخرى التي تؤدي إلى صدمة قلبية قلس الصمام التاجي الحاد acute mitral regurgitation (MR)، وتمزق الحاجز البطيني ventricular septal rupture (VSR)، فقدان الدم، الصمة الرئوية، وتسلخ الأبهر. تشمل عوامل الخطر المسنين ووجود احتشاء سابق والإناث والداء السكري والاحتشاء الامامي.[68]

تنتج عن نقص النسيج القلبي العيوش وتتسم بانخفاض الضغط الانقباضي عن 90 ملم ز لحوالي 30 دقيقة على الأقل وارتفاع الضغط الإسفيني فوق 20 ملم ز أو انخفاض المشعر القلبي عن 1.8 ل/د/م^2، وتعد حالة استخدام الدواعم و/أو مضخة البالون داخل الأبهر من أجل الحفاظ على قيم أعلى من القيم المذكورة سابقة حالة صدمة قلبية. العلاج الوحيد الذي يقلل الوفيات (وهي تحدث بنسبة 60% في حال عدم العلاج) هو إعادة التوعية إما عبر التداخل الإكليلي عبر الجلد أو بعملية المجازات الإكليلية. عند وجود علامات صدمة قلبية في سياق ACS يستطب التداخل المباشر لإعادة التوعية على العلاج الدوائي.[69]

4) اضطرابات النقل الأذيني البطيني:

قُدرت نسبة حدوث الحصار الأذيني البطيني عالي الدرجة في ACS بحسب Global Registry of Acute Coronary Events بـ 2.9% وهي في تناقص لكنها تحمل خطراً عالياً للوفاة داخل المستشفى 22.7% وفقا لشدة ACS. الحصار الأذيني البطيني هو مشعر تنبؤي قوي للوفاة عند مرضى مرحلة بعد الاحتشاء.

تراجع حدوثها بعد عهد التداخل الإكليلي عبر الجلد وهي عادة ما تحصل في الاحتشاء السفلي وعند النساء أكثر من 65 سنة وتترافق بزيادة الوفيات.[70] إن كّلاً من الحصار الأذيني البطيني عالي الدرجة الحاصل في أثناء القدوم للمشفى والحاصل في أثناء التداخل الإكليلي الباكر (أول 12 ساعة) أو الحاصل في أثناء إعطاء حالات الخثرة ترافقت بتحسن في البقيا داخل المستشفى مقارنة بالحالات التي لم يتم التداخل عليها.

مرضى EF أقل من 35% ترافق حدوث RBBB لديهم بندبة كبيرة الحجم أكثر من LBBB بشكل ملحوظ، كما أن انسداد LAD القريب يُحدِث RBBB.[71]

يترافق الاحتشاء الأمامي مع تطاول PR عادة مع مركب QRS عريض ونموذج RBBB، أما الحصار الأذيني البطيني من الدرجة الثانية في الاحتشاء الأمامي فيكون غالباً من نوع Mobitz نمط II، الحصار التام في الاحتشاء الأمامي قد يحصل أول 24 ساعة ويسبقه عادة RBBB مع انحراف محور أيمن أو أيسر ونموذج QR في V1. في الاحتشاء السفلي قد يحدث أول ساعتين بطء جيبي أو حصارات أذينية بطينية بدرجات متفاوتة نتيجة تفعيل نظير الودي وتزول عادة خلال 24 ساعة، والحصار التام يكون ضيق المركب أما إذا كانت عريضة فيشير إلى إصابة LAD مرافقة. تستجيب تباطؤات الـ 24 ساعة الأولى للأتروبين أما اللاحقة فتحتاج إلى ناظم خطا مؤقت إذا كانت عرضية.

يوصى بوضع إنظام خارجي عبر لصقات جلدية لكل اضطرابات النقل القديمة والحديثة عدا حصارات الدرجة الأولى وحصارات الحزيمات المعزولة. كما يوصى بوضع ناظم خطا دائم التباطؤات المستمرة أكثر من أسبوعين بعد الاحتشاء

5) اضطرابات النظم التسارعية Tachyarrhythmias

الرجفان الأذيني AF:

يشير نطور رجفان أذيني إلى تدهور الإنذار وزيادة الوفيات بغض النظر عن نوع الاحتشاء خاصة إذا كان حديث البدء دون سوابق رجفان أذيني قبل الاحتشاء أو أكثر من شهر قبل الاحتشاء.[72][73]

تعطى المميعات لكل المرضى إلا في حال وجود مضاد استطباب لها، وفي حال الاستجابة البطينية السريعة يقلب النظم كهربائية إذا كان المريض غير مستقر، وكهربائياً أو دوائياً بالأميودارون في حال اختيار قلب النظم بعد التأكد من حدوثه خلال أقل من 48 ساعة أو إذا كان المريض مميعاً ضمن المجال العلاجي في الأسابيع الثلاث الماضية. تعطى حاصرات بيتا الوريدية لإبطاء النظم في المرضى المستقرين هيموديناميكياً، أو الغليكوزيدات القلبية الوريدية إذا لم تكن حاصرات بيتا كافية، كما يمكن إعطاء حاصرات قنوات الكالسيوم من مجموعة non dihydropyridine– وريدياً في حال لم تعط حاصرات بيتا وبغياب علامات قصور قلب.

لا تستطب مضادات اللانظمية من الصف الأول. كما يوصي بالتمييع بإعطاء الوارفارين لجميع الحالات التي تحقق CHA2DS2-VASc score ≥2 دون مضاد استطباب.

اللانظميات البطينية في المرحلة الحادة:

- ليس لخوارج الانقباض البطينية قيمة إنذارية ولا تعالج بمضادات اللانظمية.
- قد يحدث نظم بطيني ذاتي متسارع بعد الاحتشاء القلبي وهو لا يتطور إلى رجفان بطيني ومستقر ولا يتطلب مضادات الانظمية.
- ليس لتسرع البطين غير المستمر NSVT أول 13-24 ساعة قيمة إنذارية وهو شائع أول 24 ساعة من الاحتشاء الحاد.[74][75]
- التسرع البطيني المستمر وحيد الشكل يشير إلى نسبة قديمة.
- الرجفان البطيني قد يحدث أول 48 ساعة وهو مؤشر على زيادة خطر الوفيات داخل المستشفى لكنه لا يفيد في توقع نوب اللانظميات مستقبلاً.[76]

في حال الرجفان البطيني أو التسرع البطيني المستمر غير المستقر يجرى صدم كهربائي، أما التسرع البطيني المستقر أو الرجفان البطيني والتسرع البطيني غير المستقرين المعتدين على الصلم فيوصى بإعطاء أميوداورون وريدي أو سوتالول وريدي أو بروكائيناميد أو وضع ناظم خطا في بعض الأحيان. كما يوصى بالحفاظ على بوتاسيوم أعلى من 4 مل مكافئ/ل ومغنيزيوم أعلى من 2 مل مكافئ/ل. يستطب إجراء تصوير أوعية إكليلية في حال حدوث تسرع بطيني أو رجفان بطيني خلال ساعتين من القبول حسب توصيات 2015 ESC وقد يحتاج هؤلاء المرضى إلى الأجهزة المساعدة للبطين الأيسر LVAD إذا كانت حالتهم غير مستقرة في سياق VT/VF ناكس.

اللانظميات البطينية في المرحلة المزمنة (بد 48 ساعة):

أقل شيوعاً في الوقت الراهن بسبب وفرة التداخلات العلاجية لإعادة التروية، وتقدر بـ 20% من مرضى الاحتشاء الحديث ذوي EF أقل من 40% خلال السنتين التاليتين للاحتشاء.[77]

الرجفان البطيني قد يستجيب أو لا يستجيب لإعادة التوعية. التسرع البطيني وحيد الشكل لا يستجيب لإعادة التوعية. التسرع البطيني غير المستمر: يحدث بنسبة 18–25% من مرضى NSTE-ACS خلال 2–9 أيام من القبول، وبحسب دراسة MERLIN-TIMI 36 فإن نوب التسرع البطيني القصيرة 7–4 نبضات تترافق ترافقاً مستقلاً مع زيادة خطر الموت القلبي المفاجئ خلال السنة القادمة، أما النوب الحاصلة أول 48 ساعة فلا تحمل هذا الخطر.

احتمال حدوث موت قلبي مفاجئ هو أعلى تواتراً خلال الشهر الأول من الاحتشاء إضافة لأسباب أخرى مثل نكس الاحتشاء وتمزق العضلة القلبية، أما الوفاة بسبب اللانظميات فغالباً تكون في مرحلة لاحقة وهذا ما يفسر غياب انخفاض الوفيات لدى مرضى زرع ICD خلال 6–40 يوماً من الاحتشاء حسب دراستي DINAMIT و IRIS.[78][79] وحسب توصيات ACC/AHA 2013 يوضع ICD لمرضى الرجفان البطيني أو التسرع البطيني المستمر بعد أكثر من 48 ساعة من STEMI شرط نفي السبب الإقفاري العابر أو العكوس والاحتشاء الناكس والأسباب الاستقلابية.

6) تمزق الجدار الحر للعضلة القلبية:

يحدث بشكل خاص عند المسنين ذوي ارتفاع التوتر الشرياني بعد الاحتشاء الأمامي الواسع خاصة بعد امتداد الرقعة المصابة. عادة يحصل خلال اليوم الأول من الاحتشاء وحتى اليوم السابع في حال إهمال التداخل بإعادة التروية).[80]

نسبة الحدوث 1–6% والعلاج بالتداخل الإكليلي عبر الجلد –وليس حالات الخثرة – يقلل خطر الحدوث. يحدث في التمزق الحاد تدمي تامور وافتراق كهربائي ميكانيكي قاتل. أما التمزق تحت الحاد (عبر تشكل أم

دم كاذبة) وهو يشكل 25% منها فهو يؤدي إلى تلمي تامور مستقر نسبياً يتيح فرصة زمنية كافية للتداخل الجراحي.

في حال السطام دون افتراق كهربائي ميكانيكي يستفيد المريض من البزل. إذا كان الانصباب التاموري على المقطع القصير المجاور للقص أكثر من 10 ملم يكون خطر تمزق الجدار الحر مرتفعة ويفيد بزل التامور لمعايرة الهيماتوكريت ضمن سائل الانصباب.[81] أما الانصباب المتوسط دون سطام فيحمل خطر التمزق المتأخر.

العلاج جراحي ويجري في التداخل ذاته مجازات إكليلية عند استطبابها. قد ينتج عن وجود أم دم حقيقية تسرع بطيني معند و/أو قصور قلب وفي هذه الحالات يستطب التداخل الجراحي عليها في أثناء إجراء المجازات الإكليلية.

7) تمزق الحجاب بين البطينين:

يحدث بنسبة 1–2% في حال لم تُجرَ إعادة التروية خاصة عند مرضى الداء الوعائي المتعدد والاحتشاء الأمامي (تمزق الجزء القمي) أو الاحتشاء السفلي (تمزق قاعدي ذو إنذار أسوأ).[82] سريرياً تحدث زلة وهبوط ضغط مع سماع نفخة انقباضية شاملة للانقباض ذات هرير في 50% من الحالات وهذه المظاهر تتطور خلال ساعات لأيام وعادة ما تترافق مع حصار أذيني بطيني أو حصار غصن أيمن. التشخيص عبر الإيكو حيث تظهر الأفة واتساع البطين الأيمن، وبقثطرة الشريان الرئوي ارتفاع حاد في إشباع الأوكسجين الوريدي. يستطب التداخل المباشر بالجراحة وتجري مع المجازات الإكليلية في حال استطبابها، قد يفيد إعطاء النتروغليسيرين الوريدي لتخفيف الحمل القبلي ومضخة البالون داخل الأبهر حتى وإن كان المريض مستقراً، حديثاً يمكن الإغلاق عبر الجلد إذا كان قطر الآفة أقل من 15 ملم.[83]

8) الاختلاطات النزفية

إن حدوث اختلاط نزفي يسيء للإنذار، وكلما زادت شدة النزف زاد احتمال الوفيات. يترافق حدوث النزوف الكبرى مع زيادة خطر الوفاة 4 أضعاف، والاحتشاء القلبي 5 أضعاف، والنشبة الدماغية 3 أضعاف.[84][85]

يزداد خطر النزف عند إعطاء جرعة زائدة من مضادات خثار أو إطالة مدة العلاج بها، أو عند مشاركة عدة أدوية منها، أو عند التحويل فيما بينها، وعند المرضى المسنين وذوي الوظيفة الكلوية المتدهورة، وذوي الوزن المنخفض، والنساء، وحالات فقر الدم، والإجراءات الباضعة.[3][85]

وضعت عدة تصنيفات وتعاريف للنزف وأبسطها هو المعتمد في TIMI وهو كالتالي:

- النزوف الكبرى: النزف داخل الدماغ، أو النزف الظاهر سريرياً (وشعاعياً)، مع انخفاض تركيز
- الخضاب بمقدار 5 غ/دل أو أكثر.
- النزوف الصغرى: نزف ظاهر سريرياً (وشعاعياً) مع انخفاض تركيز الخضاب بما بين 3 و5 غ/دل.
- النزوف البسيطة: نزف ظاهر سريرياً (وشعاعياً) مع انخفاض تركيز الخضاب بمقدار أقل من 3 غ/دل.
- يتم تدبير النزوف الصغرى دون إيقاف العلاج الفعال، أما النزوف الكبرى فتستدعي إيقاف العلاج و/أو معاكسة المميعات ومضادات الصفيحات ونقل صفيحات إلا إذا أمكن تدبير النزف بشكل كاف عبر:
  - معاكسة مثبطات الفيتامين K بإعطاء رسابة معقد البروثرومبين عامل رابع، وهو مفضل على إعطاء البلازما الطازجة المجمدة أو العامل السابع المؤشب المفعل، ويضاف إلى ما سبق إعطاء 10 ملغ وريدي من الفيتامين K بالتسريب البطيء على جرعات متكررة حسب الحاجة.

- معاكسة المميعات الفموية الحديثة بإعطاء رسابة معقد البروثرومبين أو البروثرومبين المفعل.

- يمكن نقل الدم لمرضى فقر الدم دون مظهر نزفي واضح في حالات الوهط الهيموديناميكي أو انخفاض الهيماتوكريت عن 25% أو الخضاب عن 7 غ/دل.[86]

إن خطر الحوادث الخثرية بعد إيقاف مضادات الخثار أو مضادات الصفيحات يبلغ أقصاه أول 4-5 أيام لكنه يستمر حتى 30 يوماً.[87]

إن نقل الدم يترافق مع زيادة خطر حدوث الاحتشاء القلبي والوفيات في مرضى ASC ربما بسبب زيادة تكدس الصفيحات، ويجب ألا يلجأ إليه إلا في الحالات المذكورة سابقاً.[88]

إن كلاً من الأسبرين والكلوبيدوغريل مثبطات صفيحية لا عكوسة، ومعاكستها تتم ببطء عبر إعادة تشكل صفيحات جديدة (10-20% باليوم) لذلك يستمر أثرهما 5-10 أيام بعد إيقافهما، والوسيلة الوحيدة المعاكسة تأثيرهما هي نقل الصفيحات والجرعة الصغرى الموصى بها هي 0.5-0.7 ×10 ^{2} لكل 7 كغ من وزن الجسم.

يمكن معاكسة الهيبارين UFH بإعطاء البروتامين سلفات 1 ملغ لكل 100 وحدة شرط ألا تتجاوز 50 ملغ، كما يمكن استخدامه لمعاكسة LMWH ولكن ليس fondaparinux.

تنقل الصفيحات لمعاكسة تأثير abciximab، بينما يكفي إيقاف eptifibatide وtirofiban لاستعادة وظيفة الصفيحات خلال 4-8 ساعات، وعند الحالات الإسعافية يمكن إعطاء البلازما الطازجة المجمدة أو الرسابة القرية مع أو دون نقل صفيحات.

للتخفيف من مخاطر النزف يوصي بما يلي [85]:

- ☒ تجنب الجرعة الزائدة عبر معايرتها نسبة لوزن المريض وعمره ووظيفة الكلية.
- ☒ استعمال أقصر مدة علاجية، مثلاً شهر بعد زرع الشبكة المعدنية و12 شهر بعد الدوائية.

- ☒ يفضل Fondaparinux على enoxaparin في NSTE-ACS ويفضل bivalirudin على مشاركة UFH ومثبطات GP في STEMI.
- ☒ إضافة مثبط مضخة بروتون للمرضى المعرضين لخطر النزف الهضمي.
- ☒ تجنب نزوف المدخل الوعائي باستعمال موسع صغير الحجم، واستعمال closure devices والبزل الكعبري.
- ☒ تفضل الشبكات المعدنية على الدوائية في مرضى الرجفان الأذيني الموضوعين على علاج ثلاثي.

9) نقص الصفيحات المحدث بالهيبارين HIT:

يعرّف على أنه نقص تعداد الصفيحات أقل من 100 ألف صفيحة/مل أو انخفاض تعداد الصفيحات أكثر من 50% عن التعداد القاعدي. تعد متوسطة إذا كان تعدادها بين 20-50 ألفا بالميكروليتر وشديدة إذا كانت أقل من 10 آلاف صفيحة بالميكروليتر. يحدث حدوثاً رئيسياً عند إعطاء UFH وبشكل أقل في LMWH.

النمط الأول غير مناعي وهو خفيف عابر يحدث أول 1-4 أيام من إعطاء الهيبارين عند 10-20% من المرضى المعالجين ويزول عفوية دون الحاجة لإيقاف الهيبارين ونادراً ما يحدث انخفاضه شديدة بالصفيحات.

النمط الثاني متواسط مناعية عبر العامل الصفيحي الرابع وهو اختلاط خطير ينتج عنه حوادث خثرية مهمة، وهو معتمد على الجرعة يحدث فيه نقص صفيحات شديد بعد 5-10 أيام من البدء بالهيبارين (أو قبل ذلك عند إعطاء سابق خلال 3 أشهر).[89] عادة ما تكون الحوادث الخثرية وريدية وقد يحدث احتشاء قلبي أو نشبه دماغية، ونسبة الوفيات حوالي 10%.[90] التشخيص الأكيد بمعايرة الأضداد الجائلة للهيبارين – العامل الصفيحي الرابع وهو قد يبقى إيجابية مدة 4 أشهر ولكن لهذه المعايرة قيمة تنبؤية سلبية عالية وقيمة تنبؤية إيجابية منخفضة.[91]

تعالج الحالة بإيقاف الهيبارين، وعند حدوث نقص صفيحات جيد أثناء العلاج بمثبطات GP واو الهيبارين توقف هذه الأدوية مباشرة وتنقل صفيحات فقط إذا كان النقص شدته أقل من 10 آلاف صفيحة بالميكروليتر مع إعطاء بلازما طازجة أو دونه أو رسابة قرية في حال حدوث نزف. أما في حال حدوث اختلاط تخثري يتم التمييع بأحد مثبطات الثرومبين المباشرة مثل bivalirudin حسب توصيات ACCP 2012، أو argatroban الذي وافقت عليه FDA، كما يمكن استخدام danaparoid وهو مثبط مباشر للعامل العاشر المفعل و lepirudin وهو مثبط مباشر للثرومبين حسب توصيات ACCP 2012 وقد يستعمل Fondaparinux. لا يوصي بنقل الصفيحات روتينياً حسب ACCP 2012 روتينية للوقاية من نزف HIT لأنه قد يحرض حالة أهبة خثارية مما يؤدي لزيادة التخثر. يبدأ بالوارفارين عند ارتفاع تعداد الصفيحات لأكثر من 150 ألف بالميكروليتر حسب ACCP 2012 ولا يعطى قبل ذلك لأنه قد يسيء للحالة قبل الخثارية، ويعطى لمدة 4-6 أسابيع وحتى 3 أشهر عند مرضى الخثار.[69]

10) التهاب التامور Pericarditis:

انصباب التامور شائع في الاحتشاء الأمامي وفي حالات قصور القلب. ليست له قيمة إنذارية وقد يستمر عدة أشهر حتى يزول. أما التهاب التامور فقد يتطور متأخراً بعد 6 أسابيع من الاحتشاء، ينتشر الألم انتشاراً وصفياً إلى حافة إحدى العضلتين مربعة الرؤوس ويزداد بالشهيق. توقف المميعات في حال أنتهاء الحاجة إليها ويعطي الأسبرين كعلاج مفضل، وعند فقد الاستجابة يعطي الكولشيسين إضافة للباراسيتامول والمسكنات. إعطاء مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية والستيروئيدات يزيد خطر ترقق ندبة الاحتشاء وتمزق العضلة القلبية. تحدث متلازمة Dressler على شكل حمى وارتفاع بيض و ESR والتهاب تامور مع انصباب نتيجة لتشكل أضداد قلبية خلال 1-8 أسابيع من الاحتشاء غير المعالج بإعادة التروية.[92]

11) القصور التاجي الحاد:

ينتج عن سوء وظيفة العضلة الحليمية أو تمزقها أو تمزق الحبل الوتري. التمزق المعترض للعضلة الحليمية نادر وقاتل، والأشيع هو تمزق نهاية العضلة أو الحبل الوتري وهو ناتج عن احتشاء سفلي صغير نسبية

(الشريان الأيمن أو المنعكس). يحدث تمزق العضلة الحليمية الخلفية الأنسية بنسبة 1% من الاحتشاءات القلبية خلال 1–7 أيام من الاحتشاء السفلي عادة،[93] أما تمزق الحليمية الأمامية الجانبية نادر. تسمع نفخة خافتة لكن الصورة السريرية تكون على شكل ونمة رئة مهمة، العلاج جراحي مع إصلاح أو تبديل الصمام التاجي.

الفصل الرابع: الستاتينات

مقدمة:

أحدثت الستاتينات –وهي مثبطات ل 3–هيدروكسي–3–ميثيل غلوتاريل كوأنزيم A (HMG–CoA) ريدكتاز–ثورة في علاج ارتفاع كولسترول الدم، وتعد أكثر العناصر فعالية في إنقاص مستوى الكولسترول في البلازما، إضافة لكونها جيدة التحمل.[94] كما أظهرت الدراسات الوعائية امتلاك هذه المركبات للقدرة على إنقاص تطور التصلب العصيدي والمساهمة في تراجعه،[94] أظهرت هذه الفعالية في نتائج العديد من الدراسات السريرية عبر حدوث انخفاض ملحوظ في إمراضية ووفيات الأمراض القلبية الوعائية.[95] وتعزى هذه الفعالية عادة لقدرة هذه المركبات على تخفيض اصطناع الكولسترول داخلي المنشأ عبر تثبيط الأنزيم الرئيسي المشارك في التصنيع بشكل تنافسي.[96]

تعد الميفالونات –وهو الناتج عن تفاعل HMG CoA ريدكتاز– طليعة ليس فقط للكولسترول بل عديد من المركبات الأخرى غير الستروئيدية، لذلك يؤدي تثبيط هذا الأنزيم الأساسي إلى عديد من النتائج المختلفة، والتي قُسِمت إلى قسمين رئيسيين تتضمن الشحوم مباشرة أو سبل نقل الإشارة داخل الخلية.

يتضمن تأثيرها المباشر على الشحوم: تثبيط الاصطناع الحيوي للكولسترول، زيادة قبط وتدرك للبروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL، تثبيط إفراز البروتينات الشحمية، تثبيط أكسدة ال LDL وتثبيط تعبير مستقبلات الكاسحات expression scavenger receptors.[97]

أما التأثيرات على سبل نقل الإشارة داخل الخلية فينتج عنها: تعديل عديد من العمليات مما يؤدي لإنقاص تكدس الكولسترول المؤستر ضمن البالعات، زيادة اصطناع NO من الخلايا البطانية، إنقاص الفعالية الالتهابية، زيادة استقرار لويحات التصلب العصيدي واستعادة فعالية الصفيحات والحدثية التخثرية.[97] يضاف لذلك قدرة الستاتينات على تثبيط نمو الخلايا الورمية وزيادة تحريك الكالسيوم داخل الخلوي.[97]

كل ذلك يوضح الأهمية التي لعبها اكتشاف الستاتينات في تطور الوقاية الأولية والثانوية من الأمراض القلبية الوعائية، وعلى الرغم من كون التعديلات الوعائية بعد العلاج بالستاتينات معتدلة فإن الفوائد السريرية كانت مهمة. حيث ربطت العديد من الدراسات السريرية بين إنقاص مستوى الكولسترول في الدم المحدث بالستاتينات وبين انخفاض عدد الحوادث الإكليلية الكبرى وأيضاً انخفاض الوفيات بشكل عام لدى مرضى الداء الإكليلي.[95]

تصنيف الستاتينات:

يوجد عديد من التصانيف المتبعة وتتضمن: التصنيف حسب طريقة الحصول عليها، حسب الاستقلاب الكبدي لها، حسب الخصائص الفيزيائية الكيميائية وحسب الشكل الفعال. وسنتحدث عنها قليلاً.

حسب طريقة الحصول عليها:

بعض الستاتينات يحصل عليها من التخمر الفطري مثل: لوفاستاتين lovastatin، برافاستاتين pravastatin وسيمفاستاتين simvastatin. بينما بعضها الآخر يُصطنع مثل: فلوفاستاتين fluvastatin، أتورفاستاتين atorvastatin وسيريفاستاتين cerivastatin (تم سحبه من الأسواق عام 2001، مما أبقى 5 مركبات من الستاتينات ضمن الاستعمال).[94]

حسب الاستقلاب الكبدي:

الكبد هو العضو الهدفي لكل الستاتينات وتختلف نسبة الاحتجاز ضمنه من الجرعة حسب المركب كالتالي: >70% ل فلوفاستاتين ولوفاستاتين، >80% ل سيمفاستاتين و46% ل برافاستاتين،[98] ولا توجد أرقام دقيقة ل أتورفاستاتين وسيريفاستاتين.

أما بالنسبة للاستقلاب الكبدي فيجرى لكل من لوفاستاتين، سيمفاستاتين، أتورفاستاتين وسيريفاستاتين عبر طريق السيتوكروم P450، بينما فلوفاستاتين عبر السيتوكروم CYP 2C9، وبرافاستاتين يجرى استقلابه استقلاباً مختلف.[99]

كما تختلف الستاتينات بنسب التركيز ضمن الدوران التي تكون منخفضة عادة: 12% ل أتورفاستاتين، 17% ل برافاستاتين، 20–30% ل فلوفاستاتين، 5% ل سيمفاستاتين ولوفاستاتين، بينما يتمتع سيمفاستاتين بتركيز دوراني أكثر من 60%.[94]

حسب الخصائص الفيزيائية الكيميائية:

برافاستاتين مركب محب للماء بشدة extremely hydrophilic، لوفاستاتين، سيمفاستاتين، أتورفاستاتين وسيريفاستاتين مركبات كارهة للماء hydrofobic، بينما يتمتع فلوفاستاتين بخصائص متوسطة.[94]

حسب الشكل الفعال:

أتورفاستاتين، سيريفاستاتين، فلوفاستاتين وبرافاستاتين تعطى كمركب فعال (الشكل الحمضي). لوفاستاتين وسيمفاستاتين تعطى إعطاء غير فعال (لاكتون) ويحلمه أنزيمياً لتشكيل الشكل الفعال.[94]

آليات عمل الستاتينات:

يقوم الكبد بالتحكم بمستوى الشحوم في الدم ويعاكس فرط الكولسترول، حيث تقوم الخلية الكبدية بقبط ما يقارب 50% من الكولسترول الموجود ضمن ال LDL. تؤدي زيادة فعالية مستقبلات LDLعلى سطح الخلية الكبدية تأثيراً فعالاً في إنقاص مستوى كولسترول LDL ضمن البلازما.[94]

أظهرت الدراسات أن الروزوفاستاتين هو الستاتين الأكثر فعالية في إنقاص LDL يليه الأتورفاستاتين ثم السيمفاستاتين.[100]

تثبيط HMG CoA ريدكتاز:

تستهدف الستاتينات الخلايا الكبدية وتقوم بتثبيط HMG CoA ريدكتاز، وهو الأنزيم المسؤول عن تحويل HMD CoA إلى حمض الميفالونيك، الذي يعد طليعة الكولسترول.

لا تقوم الستاتينات بهذا قياماً تنافسياً مع المواد الطبيعية على المواقع الفعالة في الأنزيم فحسب، بل تقوم بتعديل بنية الأنزيم عند الارتباط به أيضاً، مما يمنع الأنزيم من اتخاذ شكل وظيفي.[94]

إن تثبيط هذا الأنزيم يؤدي إلى انخفاض الكولسترول ضمن الخلية، مما يحرض تفعيل البروتياز الذي يقوم بفصل البروتينات الرابطة للعناصر المنظمة للستيرول SREBPs من على الشبكة الهيولية. تنتقل هذه البروتينات إلى مستوى النواة حيث تزيد من تعبيرية جينات مستقبلات LDL، وبالتالي زيادة مستقبلات LDL على سطح الخلية الكبدية مما يؤدي إلى زيادة قبطها وانخفاض تركيزها ضمن الدوران.[94]

التأثيرات المباشرة لتثبيط HMG CoA ريدكتاز:

تقوم الستاتينات بتثبيط التصنيع الكبدي ل apolipoprotein B-100 مما ينقص من تصنيع وإفراز البروتينات الشحمية الغنية بالشحوم الثلاثية. كما تقوم بزيادة انتاج مستقبلات apolipoproteins B/E.[94]

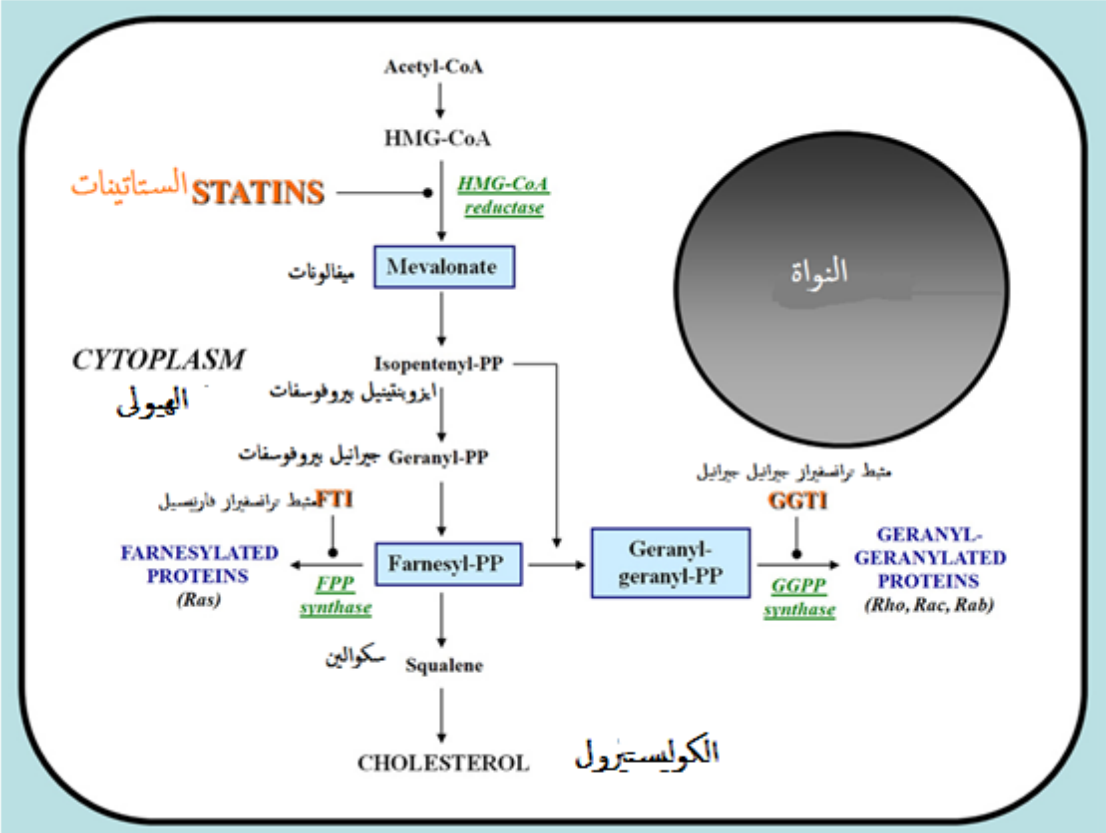
إنقاص حساسية LDL للأكسدة:

تم اقتراح ما لا يقل عن 4 آليات لتفسير خصائص الستاتينات المضادة للأكسدة.[94]

- التأثير الخافض لكولسترول الدم مما يؤدي إلى انخفاض كولسترول البروتينات الشحمية وبالتالي انفاض المواد المؤكسدة.
- إنقاص انتاج الخلايا من الأكسجين عبر تثبيط تشكل فوق الأكسيد superoxide من البالعات.
- ارتباط الستاتينات بالفوسفوليبيدات على سطح البروتينات الشحمية مانعة انتشار الجذور الحرة المتولدة خلال الشدة التأكسدية باتجاه لب هذه البروتينات.
- الفعالية المضادة للأكسدة التي تملكها مستقلبات الستاتينات تسهم أيضاً إسهاماً في حماية البروتينات الشحمية من الأكسدة.

تثبيط تعبيرية النمط A من مستقبلات الكاسحات scavenger:

وذلك ضمن خلايا THP-1 ووحيدات الخلية، وهذا ينقص التدرك المتواسط بالمستقبلات ل LDL المؤكسد.



الشكل 4 .سبيل الاصطناع الحيوي للكولسترول و آلية الستاتينات في تثبيطه.[101]

تأثيرات الستاتينات المتعددة الأخرى غير الخافضة للكولسترول

لقد تبين مع الاستخدام الواسع والمتزايد للستاتينات وجود تأثيرات متعددة أخرى لها غير متعلقة بفعاليتها الخافضة للكولسترول كالتأثيرات المضادة للالتهاب والتأثيرات المضادة للأكسدة ومنع التصاق الصفيحات والمحافظة على ثباتية اللويحات العصيدية إضافة لمعاكستها لسوء الوظيفة البطانية وغيرها من التأثيرات.

تأثير الستاتينات المضاد للالتهاب

يؤدي استخدام الستاتينات إلى إنقاص بروتينات الطور الارتكاسي الحاد مثل CRP إنقاصاً مستقلاً عن تأثيراتها الخافضة للكولسترول فقد بينت دراسة CARE أن العلاج بالبرافاستاتين أدى إلى إنقاص تراكيز CRP عند مرضى احتشاء القلب،[102] كم أظهرت دراسة أخرى قدرة السيمفاستاتين على خفضCRP خلال 14 يوم خفضاً مستقلاً عن خفضLDL.[103] كما أن للستاتينات أثر في خفض جزيئات الالتصاق والجذب الكيميائي وكذلك تثبيط فعالية الإنغترين Integrin،[104] [105] ومن المعلوم أن جزيئات الالتصاق

والجاذبات الكيميائية تسهم إسهاماً مهماً في العملية الالتهابية وتتواسط التصاق الكريات البيض وهجرتها عبر البطانة الوعائية.[106]

التأثير المضاد للأكسدة

إن الجذور الأكسجينية الحرة تؤدي بشكل مباشر في إنقاص NO وتزيد من سوء الوظيفة البطانية الوعائية.

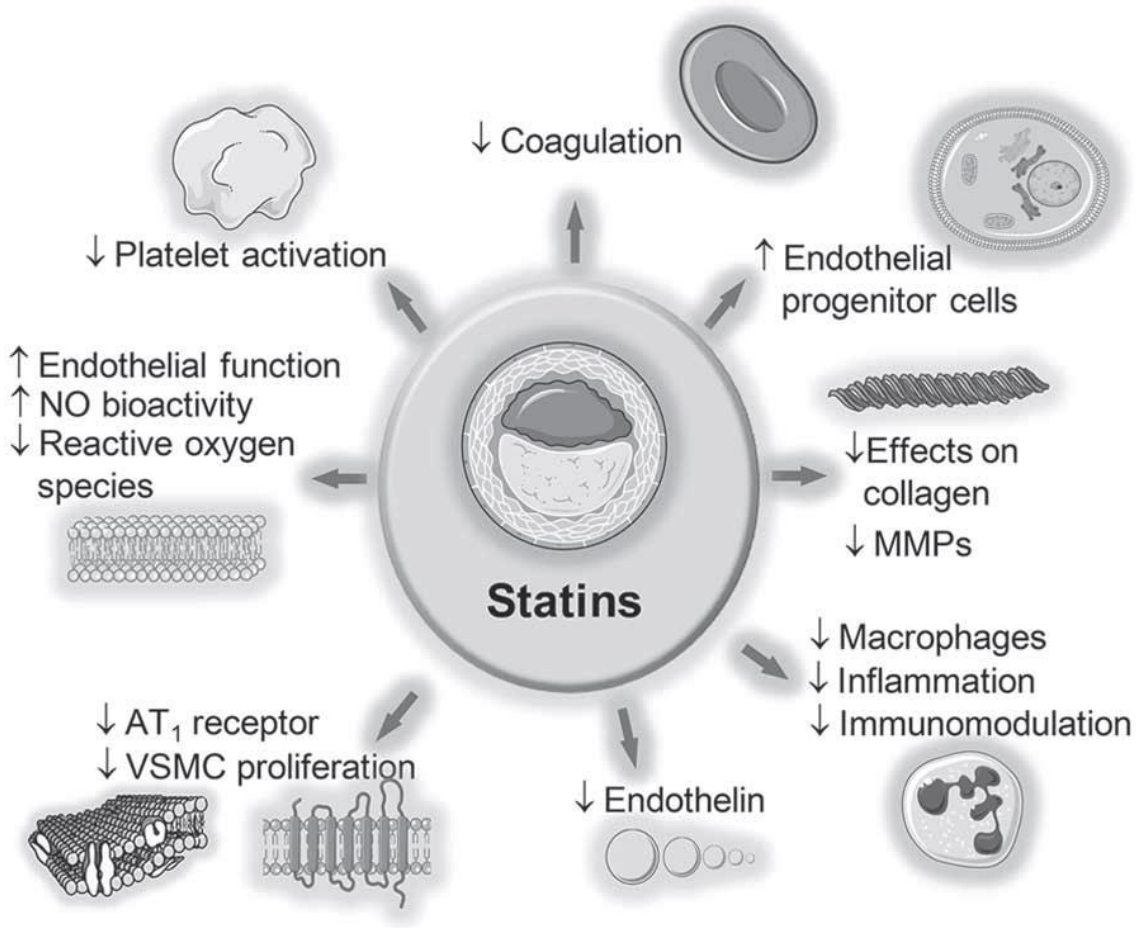
تمتلك الستاتينات تأثيراً مضاداً للأكسدة عن طريق زيادة التوافر الحيوي للنتريك أكسيد NO وإنقاص الجذور الأكسجينية الحرة الناتجة عن أكسدة الشحوم في البلازما.[107]

تأثير الستاتينات على وظيفة الصفيحات:

تثبيط الستاتينات تجمع الصفيحات عن طريق زيادة توافر النتريك أكسيد NO (له أثر في تثبيط تجمع الصفيحات)،[108] كما أن الستاتينات تؤدي إلى إنقاص الترومبوكسان thromboxan A2، وتُنقص كذلك من محتوى الكولسترول في غشاء الصفيحات والكريات الحمر الذي يؤدي بدوره إلى إنقاص قدرة هذه الخلايا في تشكيل الخثرات.[95]

تحسين وظيفة الخلايا البطانية والمحافظة على ثباتية العصيدة

يمثل الخلل البطاني حدثًا مبكرًا في تصلب الشرايين الناجم عن فرط كوليسترول الدم. يمكن وصف الخلل البطاني بأنه خلل بين الآليات المتعاكسة المسؤولة عن تضيق الأوعية وتوسعها. يتوسط النتريك أكسيد NO التوسيع الوعائي، بينما يعتبر الإندوثيلين 1- endothelin-1 (ET-1) من العوامل المقبضة الأوعية. يسهم NO إسهاماً وقائياً في الداء القلبي الإكليلي بتأثيره الموسع للأوعية والمعدل للعملية الالتهابية وتقليل تكاثر خلايا العضلات الملساء ومنع تفعيل الصفحات والكريات البيض. إضافة إلى ذلك ينقص NO إفراز البطانة الجزيئات الالتصاق وينقص من إفراز العوامل الالتهابية مثل (IL6-IL8). كما تمت ملاحظة زيادة إفراز NO من البطانة الوعائية بعد إدخال الستاتينات.



الشكل 5. التأثيرات المختلفة للستاتينات في الداء القلبي الإكليلي.[115]

الاستعمالات العلاجية

تستخدم الستاتينات في تخفيض نسبة الكولسترول في الدم. تستخدم أيضاً في علاج المتلازمة الإكليلية الحادة؛ فلها أثر في تثبيت اللويحة العصيدية وتحسين الوظيفة البطانية التاجية، وتثبيط الخثار الصفيحي، لها فعالية مضادة للالتهاب؛ كما أنها تعزز إنتاج أكسيد النتريك ذي التأثير الموسع للأوعية الدموية في البطانة الوعائية، تعرف هذه التأثيرات بالتأثيرات متعددة النمط الظاهري للستاتينات pleiotropic effect.

كما تشير الدراسات الحديثة إلى فائدة الستاتينات في الوقاية من تخلخل العظام وسرطان البروستات.[109][110]

الآثار الجانبية

الآثار الجانبية العضلية

تقسم الآثار الجانبية العضلية المرافقة لاستخدام الستاتين بحسب الرابطة الوطنية للشحوم لأربع وحدات مميزة: الألم العضلي Myalgia، الاعتلال العضلي Myopathy، الالتهاب العضلي Myositis، والنخر العضلي Myonecrosis متضمناً الانحلال العضلي. وهناك عوامل تزيد من حدوث الآثار الجانبية العضلية مثل: المسنين، الداء الكلوي، استخدام أدوية تتداخل مع استقلاب الستاتينات مثل الفيبرات ومضادات الفطور والصادات الحيوية من فئة الماكروليدات.

الألم العضلي Myalgia: هو ألم بالعضلات أو أعراض شبيهة بالزكام (ثقل بالرأس، مضض، يبوسة، تشنجات أو آلام منتشرة) مع مستويات كرياتين كيناز طبيعية.[111] هو أكثر التظاهرات السريرية العضلية المرافقة لاستعمال الستاتين انتشاراً (إضافة للضعف العضلي). وتبلغ نسبة انتشاره حوالي 10% من المرضى الموضوعين على الستاتين.[112]

الاعتلال العضلي: يتوافق مع ضعف عضلي (غير مسّبب بالألم)، مع مستويات كرياتين كيناز طبيعية أو مرتفعة.

الالتهاب العضلي: هو التهاب بالعضل، مؤلم عادة أو مترافق مع أعراض عضلية أخرى (كالمضض) إضافة لرشاحة التهابية بالكريات البيض على الخزعة العضلية، مع ارتفاع متوسط للكرياتين كيناز.

النخر العضلي: يترافق دوماً مع أذية عضلية ودرجات مختلفة من ارتفاع الكرياتين كيناز (خفيف: أكثر من ثلاث أضعاف الطبيعي، متوسط: عشر أضعاف الطبيعي، شديد 50 ضعف الحد الأعلى للطبيعي مع الأخذ بالحسبان جنس، عرق، وعمر المريض.[112]

الانحلال العضلي: هو الشكل الأكثر شّدةً –والأكثر ندرةً لحسن الحظ– للنخر العضلي، يحدث فيه انحلال النسيج العضلي الهيكلي ما يؤدي لارتفاع الكرياتين كيناز بشدة في المصل مع الميوغلوبين مع خطورة حدوث بيلة ميوغلوبين وقصور كلوي حاد. أظهرت دراسة كبيرة شملت 20000 مريضاً أن نسبة

حدوث الاعتلال العضلي المشخَّص مخبرياً خلال 5 سنوات بلغت 0.11% في مجموعة الستاتين مقابل 0.06% في مجموعة الشاهد وبلغت نسبة حدوث الانحلال العضلي فقط 0.05% في مجموعة الستاتين مقابل 0.03% في مجموعة الشاهد.[111]

لا يوصى بالمراقبة الدورية لخميرة CK في المصل عند المرضى المعالَجين بالستاتينات لكن يُفضَّل إجراء تحليل CK قاعدي قبل البدء بالمعالجة ليكون مرجعياً بحال تطور الأعراض العضلية مستقبلاً مع تنبيه المريض بضرورة الإخبار عن تطور آلام عضلية أو ضعف عضلي.

الأذية الكبدية:

ترتفع خميرة ALT في المصل عند حوالي 0.4 – 1.3% من المرضى الموضوعيين على المعالجة بالستاتينات، ويُشَاهد ارتفاعها لأكثر من ثلاثة أضعاف الطبيعي عند 0.7%. هذا الارتفاع متعلق بالجرعة وعكوس بإيقاف الدواء، تعد الأذية الكبدية المهمة والخطيرة نادرة الحدوث جداً. يُوصى بإجراء وظائف الكبد قبل المعالجة ثم بعد البدء بالمعالجة بثلاثة أشهر ثم يجرى نصف سنوي.

الباب الثّالث: القسم العملي Experiment Part

يتألف الباب الثّالث من خمسة فصول:

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه.

الفصل الثّاني: نتائج البحث.

الفصل الثّالث: المناقشة والمقارنة بالدراسات العالمية.

الفصل الرّابع: الخلاصة.

الفصل الخامس: التّوصيات.

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

أهميـة البحث وخلفيته:

من المعروف أن الستاتينات فعالة جداً في الوقاية الأولية والثانوية من أمراض القلب الإكليلية، ففي المتلازمة الإكليلية الحادة ينشط عديداً من الآليات الإمراضية مثل اضطراب وظيفة البطانة الوعائية، تفعيل الآلية الالتهابية، تفعيل آلية الخثار وهذه الآليات تتثبط بالعلاج بالستاتينات.

وقد أظهرت عديد من التجارب السريرية سلامة الستاتينات وفعاليتها لدى استخدامها باكراً في علاج المتلازمة الإكليلية الحادة عند البدء بها كخط أول في علاج مرضى خناق الصدر غير المستقر.

هدف البحث

تهدف هذه الدراسة الى تحديد فعالية الستاتينات عند اعطائها بجرعات عالية عند مرضى احتشاء العضلة القلبية وأهميتها في إنقاص معدل الوفيات وتطور حوادث اكليلية مثل نقص التروية وعودة الاحتشاء لدى هؤلاء المرضى.

الطرائق Methods

تصميم البحث:

دراسة مستقبلية Prospective study.

مكان الدّراسة وزمانها:

الشعبة القلبية وشعبة العناية القلبية في مستشفيي الأسد والمواساة الجّامعيين في دمشق في المدة الممتدة بين تموز 2018 وتموز 2019.

معايير القبول والاستبعاد في الدّراسة:

3. **معايير القبول في الدّراسة:**

المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين (80.25) سنة ومن كلا الجنسين ولديهم اثنتان من معايير تشخيص احتشاء العضلة القلبية.

- قصة ألم صدري مديد أو غياب ارتياح أو معادل خناقي 30 د.
- ارتفاع ST في تخطيط القلب أكثر من 1 ملم في اتجاهين متوافقين من اتجاهات الاطراف وأكثر من 2 ملم في الاتجاهات الصدرية.
- ارتفاع في الواسمات القلبية (إيجابية التروبونين، ارتفاع CK أكثر من ضعفي الحد الأعلى للطبيعي).

4. **معايير الاستبعاد من الدّراسة:**

✓ المرضى المعالجين سابقاً بالستاتينات.

✓ المرضى الذين لديهم اضطراب في وظيفة الكبد.

✓ المرضى الذين لديهم اضطراب شحوم عائلي.

✓ المرضى الذين يرفضون المشاركة في الدراسة.

طريقة الدّراسة:

بعد قبول مريض احتشاء العضلة القلبية لأوّل مرة أجرينا الآتي:

❖ أخذ قصة سريرية مفصلة تتضمن تسجيل السوابق المرضية والدوائية والقصة العائلية والعمر والجنس.

❖ إجراء فحص سريري يتضمن قياس التّوتر الشّرياني وتخطيط قلب كهربائي ذات 12 مسرى.

❖ إجراء تحاليل مخبرية تتضمن معايرة سكر الدّم والتروبونين والكوليسترول والشحوم الثّلاثية والكرياتينين وتعداد الدّم العام وتعداد الصّفيحات ووظائف الكبد.

❖ تسجيل الإجراءات العلاجية المعتمدة من قبل اختصاصي القلبية المشرف على المريض.

❖ إجراء تخطيط صدوي للقلب لتشخيص الاحتشاء ومكان الاحتشاء.

كما قُسم المرضى عشوائياً الى مجموعتين:

المجموعة الأولى: أعطيت 80 ملغ أتورفاستاتين إضافة الى العلاج الخناقي كاملاً.

المجموعة الثانية: أعطيت جرعة أتورفاستاتين 40 ملغ إضافة إلى العلاج الخناقي كاملاً.

توبع المرضى خلال مرحلة الاستشفاء وخلال أول شهر بعد الاحتشاء وتقييم ما يلي لدى المرضى المشمولين بالدراسة:

- عودة الألم الصدري الخناقي أو عودة الاحتشاء.
- الحوادث الوعائية الدماغية.
- القيام بإجراء إعادة التروية إسعافي غير مخطط له.
- الوفاة.
- حدوث قصور قلب أو صدمة قلبية المنشأ.
- حدوث اضطرابات لا نظمية (رجفان أذيني، تسرع بطيني)
- قصور حديث في الصمام التاجي.

قورنت بين المجموعتين وفق هذه المتغيرات. ثم تسجل المعلومات على استمارات خاصة بالبحث، وبعد الانتهاء من جمع البيانات تم إدخالها إلى الحاسوب ودراستها إحصائياً باستخدام برنامج SPSS الإحصائي واستخلاص النّتائج، ثمّ مقارنة النّتائج بالدراسات العالمية المشابهة والوصول إلى الاستنتاجات النّهائية ووضع التّوصيات.

❑ **الإحصاء الوصفي (Description Statistical):**

- للمتغيرات الفئوية: قمنا بالاعتماد على التّكرار، النّسب المئوية والأشكال البيانية (Pie chart) و (Bar chart).

- للمتغيرات المتواصلة: استُخدمت مقاييس النّزعة المركزية (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، المجال).

❑ **الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical):**

بالنسبة إلى اختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية الآتية:

- اختبار T-Test والتعبير عنه بـ "t" لمقارنة المتغيرات المتواصلة ضمن كل مجموعة.
- اختبار chi-square والتعبير عنه بـ " X^2 " لمقارنة المتغيرات الفئوية ذات التّوزع الطّبيعي.
- نسبة الأرجحية Odds ratio (OR) هي مقياس لحجم التأثير، يصف قوة الارتباط أو نفي الاستقلال بين قيمتين ثنائيتين. وتستخدم كقيمة إحصائية وصفية. وتفيد نسبة الأرجحية في تقييم حدوث نتيجة معينة (مثلاً، مرض ما أو اختلاط ما) عند وجود عامل معين (مثلاً: معالجة بدواء محدد أو بجرعة محددة لدواء ما أو التعرض لعامل خطر ما). هي نسبة أرجحية وقوع حدث ما في المجموعة التجريبية (في دراستنا: هم المرضى الذين أعطوا أتورفاستاتين بجرعة 80 ملغ) إلى أرجحية وقوع نفس الحدث في مجموعة الشاهد (هم المرضى الذين أعطوا أتورفاستاتين بجرعة 40ملغ). وبذلك فإن:
  - نسبة أرجحية تساوي 1 تعني لا يوجد فارق بين مجموعتي المقارنة.
  - نسبة الأرجحية أقل من 1 فتدل على تأثير واقٍ للعامل المدروس (في دراستنا جرعة أتورفاستاتين 80 ملغ) في حدوث الإصابة بالمرض المدروس (في دراستنا هو الاختلاط التالي للاحتشاء).
  - نسبة الأرجحية أكبر من 1 تدل على تأثير ضار للعامل المدروس في حدوث الإصابة بالمرض المدروس.

- حساب هامش الثقة أو فاصل الثقة CI%95 أو Confidence interval (وهي قيمة تدل على دقة نسبة الأرجحية، فإنه كلما زاد المدي بين الحد الأدنى والحد الأقصى كانت الدقة أقل، بينما كلما كان المدي بين الحد الأدنى والحد الأقصى أقل فإن الدقة تكون أعلى). ويكون لنسبة الأرجحية دلالة إحصائية إذا كان مجال الثقة بكامله أكبر من القيمة (1) أو بكاملة أقل من القيمة (1).

		حالة	شاهد
العامل المدروس	+	a	b
	–	c	d
OR=ad/bc			

المحددات الأخلاقية:

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواء كانوا من الزّملاء الباحثين أو المشاركين في البحث أو المستهدفين في البحث وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامة قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر وهاتان القيمتان يجب أن تكونا ركيزتي الاعتبارات المحددات في أثناء عملية البحث، وفي بحثنا هذا سيُلتزم بالاعتبارات الأخلاقية من المصداقية والثقة والالتزام بسرية المعلومات بالعودة إلى سجلات المرضى والحصول على النّتائج المخبرية دون إلحاق الأذى بهم. ونعرض في نهاية البحث ملحقاً يحتوي نموذجاً للموافقة المستنيرة وللاستمارة التّي استُخدمت في البحث.

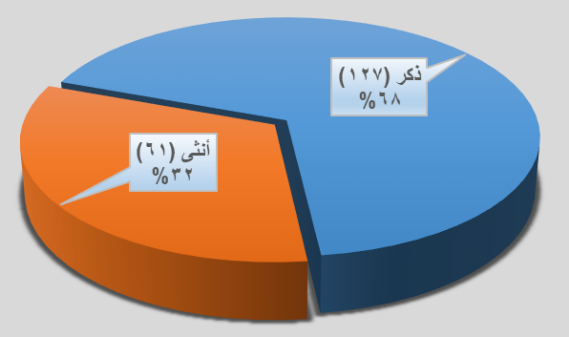
الفصل الثّاني: نتائج البحث Results

بلغ عدد المرضى المصابين باحتشاء العضلة القلبية الحاد في أثناء مدة الدّراسة 188 مريضاً بعد تطبيق معايير الاشتمال والاستبعاد من الدراسة، قمنا بإدخال البيانات إلى الحاسوب ودراستها إحصائياً وفق برنامج SPSS (IBM SPSS Statistics الإصدار 25 سنة 2017)، وفيما يلي النّتائج:

أولاً: الإحصاء الوصفي لعينة البحث Description Statistical:

توزع المرضى وفق الجّنس:

هناك رجحان للذكور إذ كانت نسبة الذّكور إلى الإناث 2.4: 1، وشكل الذّكور 67.6% من عينة البحث (127 مريضاً). [الشكل 6]



الشكل 6. توزع المرضى وفق الجّنس

توزع المرضى وفق العمر:

- كان متوسّط عمر المرضى 61.39 سنة (المدى: 35 – 80 سنة، الانحراف المعياري 10.2).
- وبتقسيم المرضى إلى فئات عمرية نلاحظ شيوع المرض في العمر من 50–69 سنة. [الجدول 5]

جدول 5. توزع المرضى بحسب الفئات العمرية.

		العدد	النّسبة (%)
الفئة العمرية (سنة)	< 50 سنة	29	%15.4
	50 – 59 سنة	52	%27.7
	60 – 69 سنة	64	%34
	≤ 70 سنة	43	%22.9
	Total	188	%100
متوسط العمر		61.39 سنة	

توزع المرضى وفق عوامل الخطر:

كان التّدخين هو أشيع عوامل الخطورة للداء الإكليلي لدى مـــــرضــى البحث، يليه ارتفاع التّوتر الشّرياني، ثمّ اضطراب شحوم الدّم، ثمّ داء السكري. [الجدول 6]

جدول 6. توزع المرضى وفق عوامل الخطر.

عامل الخطر	العدد	النسبة المئوية
التدخين	101	%53.7
ارتفاع التّوتر الشّرياني	99	%52.7
اضطراب شحوم الدّم	94	%50
داء السكري	85	%45.2
القصة العائلية	73	%38.8
البدانة	20	%10.6

توزع المرضى حسب قيم BMI:

- كان متوسّط **BMI** 25.7 كغ/م^2 (المدى: 18.5 – 36.5، الانحراف المعياري 3.5).
- وبتقسيم المرضى إلى فئات نلاحظ أن حوالي نصف المرضى لديهم وزن زائد، و10% من المرضى لديهم بدانة. [الجدول 7]

جدول 7. توزع المرضى حسب قيم BMI.

	المتوسط	SD
متوسط BMI	25.7	3.5
تصنيف BMI	العدد	النسبة
أقل من 25 كغ/م^2	73	%38.8
25-30 مع/م^2	95	%50.5
أكثر من 30 كغ/م^2	20	%10.6

توزع المرضى حسب نوع الاحتشاء:

كان أشيع موقع للاحتشاء هو الأمامي بنسبة 28.7% ويليه السفلي بنسبة 26.6% فيما كان الخلفي بنسبة 5.3% والجانبي 8%، بنما كان 31.4% من المرضى لديهم احتشاء بدون ارتفاع ST. [الجدول8]

جدول 8. توزع المرضى حسب نوع الاحتشاء.

نوع الاحتشاء	العدد	النسبة المئوية
أمامي	54	%28.7
سفلي	50	%26.6
خلفي	10	%5.3
جانبي	15	%8
بدون ارتفاع ST	59	%31.4

توزع المرضى وفق قيمة الجزء المقذوف EF:

- بلغ متوسّط حجم الجّزء المقذوف EF وقت القبول عند جميع مـرضى الدراسة 53% ± 7.5% بمجالٍ تراوح ما بين 35%– 64%.
- بلغ عدد المرضى الذّين لديهم EF متدني (EF ≤ 40%) 26 مريضاً بنسبة 13.8%. [الجدول 9]

جدول 9. توزع المرضى وفق قيمة الجزء المقذوف EF.

		العدد	النّسبة (%)
	EF ≤ 40%	26	%13.8
	EF > 40%	162	%86.2
	Total	188	%100

توزع المرضى وفق جرعة الستاتين:

بلغ عدد المرضى الذين إعطاؤهم جرعة أتورفاستاتين 40 ملغ 82 مريضاً، بينما 106 مرضى تم إعطاؤهم 80 ملغ أتورفاستاتين إضافة إلى العلاج الخناقي كاملاً. [الجدول 10]

جدول 10. توزع المرضى وفق جرعة الستاتين.

جرعة الستاتين	**العدد**	**النسبة المئوية**
40 ملغ	82	%43.6
80 ملغ	106	%56.4
Total	188	%100

توزّع المرضى وفق خطة العلاج

في 18.6% من المرضى تم الاكتفاء بالعلاج الدوائي فقط بينما احتاج 22.9% من المرضى لمجازات إكليلية و58.5% من المرضى احتاجوا لتركيب شبكة. [الجدول 11]

جدول 11. توزّع المرضى وفق خطة العلاج.

خطة العلاج	العدد	النسبة المئوية
دوائي فقط	35	%18.6
Need Stent	110	%58.5
Need CABG	43	%22.9
Total	188	%100

توزّع المرضى وفق الاختلاطات والوفيات:

أشيع الاختلاطات في الدراسة هو قصور القلب الأيسر الحاد، يليه التسرع البطيني ثم الرجفان الأذيني. حدث عودة الاحتشاء عند 9.6%، وحدثت الوفاة عند 10.6% من المرضى. [الجدول 12]

جدول 12. توزّع المرضى وفق الاختلاطات والوفيات.

	العدد	النسبة المئوية
عودة الاحتشاء	18	%9.6
قصور قلب أيسر حاد	52	%27.7
الصدمة القلبية	14	%7.4
قصور حديث في الصمام التاجي	23	%12.2
رجفان أذيني	27	%14.4
إجراء إعادة التروية إسعافي غير مخطط له	8	%4.3
تسرع بطيني	30	%16
الحوادث الوعائية الدماغية	9	%4.8
الوفاة	20	%10.6

الإحصاء الاستدلالي Inferential Statistical:

قسمنا المرضى إلى مجموعتين بناءً على جرعة الستاتين المستخدمة في العلاج:

- المجموعة الأولى A: شملت المرضى الذّين تلقوا جرعة أتورفاستاتين 80 ملغ إضافة الى العلاج الخناقي كاملاً، وضمّت 106 مرضى.
- المجموعة الثانية B: شملت المرضى الذّين تلقوا جرعة أتورفاستاتين 40 ملغ إضافة إلى العلاج الخناقي كاملاً، وضمّت 82 مريضاً.

مقارنة العمر والجنس بين المجموعتين:

ضمّت المجموعة الثانية B (جرعة أتورفاستاتين 40 ملغ) 57 ذكراً من أصل 82 مريضاً، بنسبة 69.5% من أفراد المجموعة، فيما كانت نسبة الذّكور في المجموعة الأولى A (جرعة أتورفاستاتين 80 ملغ) 70 من أصل 106 مريضاً، وبنسبة 66% من أفراد المجموعة. لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في توزّع الذّكور والإناث بين مرضى المجموعتين (P>0.05). يوضّح [الجدول 13] توزّع الذّكور والإناث بين مجموعتي البحث.

جدول 13. مقارنة الجّنس بين المجموعتين.

جنس المريض	المجموعة A (106 مريض)	المجموعة B (82 مريض)	X2- test	P-value
ذكور	(%66) 70	(%69.5) 57	0.255	0.614
إناث	(%34) 36	(%30.5) 25		

بلغ متوسّط عمر مرضى المجموعة الثانية B (جرعة أتورفاستاتين 40ملغ) في البحث 61.4 سنة (الانحراف المعياري 10.8). بلغ متوسّط عمر مرضى المجموعة الأولى A 61.2 سنة (الانحراف المعياري 9.5). لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في متوسّط أعمار المجموعتين. [الجدول 14]

جدول 14 .مقارنة متوسط العمر بين المجموعتين.

المجموعة	متوسّط العمر (سنة)	الانحراف المعياري	t- test	P-value
المجموعة A	61.4	10.8	0.128	0.911
المجموعة B	61.2	9.5		

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في توزّع مجموعتي البحث وفقاً للفئات العمرية كما يوضح [الجدول 15]

جدول 15. مقارنة الفئات العمرية بين المجموعتين.

الفئة العمرية	المجموعة A (106 مريض)	المجموعة B (82 مريض)	X^2- test	P-value
< 50 سنة	(%16) 17	(%14.6) 12	0.991	0.803
50 – 59 سنة	(%28.3) 30	(%26.8) 22		
60 – 69 سنة	(%31.1) 33	(%37.8) 31		
≤ 70 سنة	(%24.5) 26	(%20.7) 17		

مقارنة عوامل الخطر بين المجموعتين:

بمقارنةً توزّع عوامل الخطر بين مجموعتي البحث لم يكن هناك فارق مهم إحصائياً في توزّع عوامل الخطر بين مرضى المجموعتين. [الجدول 16]

جدول 16 .مقارنة عوامل الخطر بين المجموعتين.

عوامل الخطر	المجموعة A (106 مريض)	المجموعة B (82 مريض)	X^2- test	P-value
التدخين	(%50.9) 54	(%57.3) 47	0.755	0.385
ارتفاع التّوتر الشّرياني	(%52.8) 56	(%52.4) 43	0.003	0.958
اضطراب شحوم الدّم	(%48.1) 51	(%52.4) 43	0.346	0.556
داء السكري	(%43.4) 46	(%47.6) 39	0.324	0.569
القصة العائلية	(%38.7) 41	(%39) 32	0.002	0.962
البدانة	(%11.3) 12	(%9.8) 8	0.119	0.730

مقارنة قيم BMI بين المجموعتين:

بلغ متوسّط BMI عند مرضى المجموعة الثانية B (جرعة أتورفاستاتين 40ملغ) 25.5 كغ/م^2 (الانحراف المعياري 3.6). بلغ متوسّط BMI عند مرضى المجموعة الأولى A (جرعة أتورفاستاتين 80 ملغ) 25.8 كغ/م^2 (الانحراف المعياري 3.5). لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في متوسّط BMI في المجموعتين. [الجدول 17]

جدول 17. مقارنة قيم BMI بين المجموعتين

المجموعة	متوسّط BMI (كغ/م^2)	الانحراف المعياري	t- test	P-value
المجموعة A	25.8	3.5	0.049	0.825
المجموعة B	25.5	3.6		

مقارنة نوع الاحتشاء بين المجموعتين:

نسبة المرضى الذين لديهم احتشاء أمامي واحتشاء بدون ارتفاع ST أعلى في مرضى المجموعة الثانية B (جرعة أتورفاستاتين 40ملغ) بينما نسبة المرضى الذين لديهم احتشاء سفلي أو خلفي أو جانبي أعلى في مرضى المجموعة الأولى A (جرعة أتورفاستاتين 80 ملغ) لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية. يوضّح [الجدول 18] مقارنة نوع الاحتشاء بين مجموعتي البحث.

جدول 18 .مقارنة نوع الاحتشاء بين المجموعتين.

نوع الاحتشاء	المجموعة A (106 مريض)	المجموعة B (82 مريض)	X^2- test	P-value
أمامي	28 (%26.4)	26 (%31.7)	0.632	0.426
سفلي	30 (%28.3)	20 (%24.4)	0.362	0.547
خلفي	7 (%6.6)	3 (%3.7)	0.796	0.372
جانبي	11 (%10.4)	4 (%4.9)	1.998	0.168
بدون ارتفاع ST	30 (%28.3)	29 (%35.4)	1.071	0.301

مقارنة موجودات الإيكو القلبي بين المجموعتين:

- كان متوسط حجم الجّزء المقذوف EF عند مرضى المجموعة الثانية B (جرعة أتورفاستاتين 40ملغ) 51.6% وهي أقل وبفارق ذي دلالة إحصائية من متوسط EF عند مرضى المجموعة الأولى A (جرعة أتورفاستاتين 80 ملغ) التّي بلغت 54%.
- 18% من مرضى المجموعة الثانية B (جرعة أتورفاستاتين 40ملغ) لديهم EF متدن (EF≤40%) وهي أكبر من نسبة مرضى المجموعة الأولى A (جرعة أتورفاستاتين 80 ملغ) الذّين لديهم EF متدن بلغت 10% لكن دون دلالة إحصائية لهذا الفارق. [الجدول 19]

جدول 19 .مقارنة موجودات الإيكو القلبي بين المجموعتين.

موجودات الإيكو القلبي	المجموعة A (106 مريض)	المجموعة B (82 مريض)	X^2– test or t– test	P–value
متوسط EF	7 ± 54.06	8 ± 51.6	2.162	0.032
%40≥EF	(%10.4) 11	(%18.3) 15	2.431	0.118

المقارنة بين المجموعتين وفق خطة العلاج:

- نسبة المرضى الذين احتاجوا لعلاج دوائي فقط أعلى في مرضى المجموعة الثانية B (جرعة أتورفاستاتين 40ملغ) لكن لم يكن للفرق بين المجموعتين أهمية إحصائية.
- نسبة المرضى الذين احتاجوا لمجازات إكليلية أو احتاجوا لتركيب شبكة أعلى في مرضى المجموعة الأولى A (جرعة أتورفاستاتين 80 ملغ) وأيضاً لم يكن للفرق أهمية إحصائية. يوضّح [الجدول 20] مقارنةً توزّع مرضى مجموعتي البحث وفقاً لخطة العلاج.

جدول 20 .المقارنة بين المجموعتين وفق خطة العلاج.

خطة العلاج	المجموعة A (106 مريض)	المجموعة B (82 مريض)	X^2– test	P– value
دوائي فقط	(%22.6) 24	(%13.4) 11	2.598	0.107
Need PCI	(%57.5) 61	(%59.8) 49	0.093	0.760
Need CABG	(%19.8) 21	(%26.8) 22	1.291	0.256

دراسة نسب حدوث الاختلاطات بين مجموعتي الدراسة وحساب نسبة الأرجحية لحدوث الاختلاطات والوفاة حسب جرعة الستاتين:

عودة الاحتشاء

كانت نسبة حالات عودة الاحتشاء في المجموعة الثانية B (جرعة أتورفاستاتين 40ملغ) أكبر منها في مرضى المجموعة الأولى A (جرعة أتورفاستاتين 80 ملغ)؛ وحصلت 8 حالات عودة احتشاء (14.6%) في المجموعة الثانية B، مقابل تسجيل 6 حالات (5.7%) في المجموعة الأولى A. كانت قيمة Odds

Ratio أقل من 1 وبالتالي فإن جرعة 80 ملغ تترافق مع انخفاض نسبة أرجحية حدوث عودة الاحتشاء مقارنة بالجرعات 40 ملغ. وقد كان لهذه الفارق بين النتائج في المجموعتين دلالة إحصائية مهمة بحسب نتيجة اختبار Chi square (**P-value** أقل من 0.05). [الجدول 21]

جدول 21. مقارنة نسب حالات عودة الاحتشاء حسب جرعة الستاتين.

		المجموعة A (106 مريض)	المجموعة B (82 مريض)	P-value	Odds Ratio (CI 95%)
نكس الاحتشاء	نعم	(%5.7)6	(%14.6)12	0.038	0.35 [0.977 ،0.125]
	لا	(%94.3)100	(%85.4)70		

قصور قلب أيسر حاد

كانت نسبة حالات قصور القلب في المجموعة الثانية B (جرعة أتورفاستاتين 40ملغ) أكبر منها في مرضى المجموعة الأولى A (جرعة أتورفاستاتين 80 ملغ)؛ وحصلت 28 حالة قصور قلب (34.1%) في المجموعة الثانية B، مقابل تسجيل 24 حالة (22.6%) في المجموعة الأولى A. كانت قيمة Odds Ratio أقل من 1 وبالتالي فإن جرعة 80 ملغ تترافق مع انخفاض نسبة أرجحية حدوث نكس الاحتشاء مقارنة بالجرعات 40ملغ. ولم يكن للفارق بين النتائج في المجموعتين أي دلالة إحصائية بحسب نتيجة اختبار Chi square (P-value أكبر من 0.05). [الجدول 22]

جدول 22. مقارنة نسب حالات قصور القلب حسب جرعة الستاتين.

		المجموعة A (106 مريض)	المجموعة B (82 مريض)	P-value	Odds Ratio (CI 95%)
قصور قلب أيسر حاد	نعم	(%22.6)24	(%34.1)28	0.080	0.564 [1.075 ،0.296]
	لا	(%77.4)82	(%65.9)54		

الصدمة القلبية

كانت نسبة حالات الصدمة القلبية في المجموعة الثانية B (جرعة أتورفاستاتين 40ملغ) أكبر منها في مرضى المجموعة الأولى A (جرعة أتورفاستاتين 80 ملغ)؛ وحصلت 8 حالات صدمة قلبية من أصل 82

مريضاً في المجموعة الثانية B أي بنسبة 8.9%، مقابل تسجيل 7 حالات صدمة قلبية من أصل 106 مريضاً في المجموعة الأولى A أي ما يعادل نسبة 5.7%. كانت قيمة Odds Ratio أقل من 1 وبالتالي فإن جرعة 80 ملغ تترافق مع انخفاض نسبة أرجحية الإصابة بالصدمة القلبية مقارنة بالجرعات 40 ملغ. ولم يكن للفارق بين النتائج في المجموعتين أي دلالة إحصائية بحسب نتيجة اختبار Chi square (P-value أكبر من 0.05). [الجدول 23]

جدول 23. مقارنة نسب حالات الصدمة القلبية حسب جرعة الستاتين.

		المجموعة A (106 مريض)	المجموعة B (82 مريض)	P-value	Odds Ratio (CI 95%)
الصدمة القلبية	نعم	(%5.7)6	(%9.8)8	0.289	0.555 [1.668 ،0.185]
	لا	(%94.3)100	(%90.2)74		

قصور حديث في الصمام التاجي

كانت نسبة حالات قصور الصمام التاجي متقاربة في المجموعتين؛ وحصلت 9 حالات في كل مجموعة. كانت قيمة Odds Ratio أقل من 1 وبالتالي فإن جرعة 80 ملغ تترافق مع انخفاض نسبة أرجحية حدوث قصور الصمام التاجي مقارنة بالجرعات 40 ملغ. ولم يكن للفارق بين النتائج في المجموعتين أي دلالة إحصائية بحسب نتيجة اختبار Chi square (P-value أكبر من 0.05). [الجدول 24]

جدول 24. مقارنة نسب حالات حدوث قصور بالصمام التاجي حسب جرعة الستاتين.

		المجموعة A (106 مريض)	المجموعة B (82 مريض)	P-value	Odds Ratio (CI 95%)
قصور حديث في الصمام التاجي	نعم	(%8.5)9	(%11)9	0.566	0.753 [1.990 ،0.285]
	لا	(%91.5)97	(%89)73		

رجفان أذيني

كانت نسبة حالات الرجفان الأذيني أكبر في المجموعة الثانية B (جرعة أتورفاستاتين 40ملغ) مقارنةً بالمجموعة الأولى A (جرعة أتورفاستاتين 80 ملغ)؛ وحصلت 15 حالة رجفان أذيني من أصل 82 مريضاً في المجموعة الثانية B أي بنسبة 18.3%، مقابل تسجيل 12 حالة من أصل 106 مريضاً في المجموعة الأولى A أي ما يعادل نسبة 11.3%. كانت قيمة Odds Ratio أقل من 1 وبالتالي فإن جرعة 80 ملغ تترافق مع انخفاض نسبة أرجحية حدوث الرجفان الأذيني مقارنة بالجرعات الأقل من ذلك. ولم يكن للفارق بين النتائج في المجموعتين أي دلالة إحصائية بحسب نتيجة اختبار Chi square (P-value أكبر من 0.05). [الجدول 25]

جدول 25. مقارنة نسب حالات الرجفان الأذيني حسب جرعة الستاتين.

		المجموعة A (106 مريض)	المجموعة B (82 مريض)	P-value	Odds Ratio (CI 95%)
رجفان أذيني	نعم	(%11.3)12	(%18.3)15	0.176	0.570 [1.296 ،0.251]
	لا	(%94)88.7	(%81.7)67		

القيام بإجراء إعادة التروية إسعافي غير مخطط له

كانت نسبة حالات إعادة التروية إسعافي أكبر في المجموعة الثانية B (جرعة أتورفاستاتين 40ملغ) مقارنةً بالمجموعة الأولى A (جرعة أتورفاستاتين 80 ملغ)؛ وحصلت 5 حالات (6.1%) في المجموعة الثانية B، مقابل تسجيل 3 حالات (2.8%) في المجموعة الأولى A. كانت قيمة Odds Ratio أقل من 1 وبالتالي فإن جرعة 80 ملغ تترافق مع انخفاض نسبة أرجحية إجراء إعادة التروية إسعافي غير مخطط له مقارنة بالجرعات الأقل من ذلك. ولم يكن للفارق بين النتائج في المجموعتين أي دلالة إحصائية بحسب نتيجة اختبار Chi square (P-value أكبر من 0.05). [الجدول 26]

جدول 26. مقارنة نسب حالات إجراء إعادة التروية إسعافي غير مخطط له حسب جرعة الستاتين.

		المجموعة A (106 مريض)	المجموعة B (82 مريض)	P-value	Odds Ratio (CI 95%)
إجراء إعادة التروية إسعافي غير مخطط له	نعم	(%2.8)3	(%6.1)5	0.271	0.449 [1.934 ،0.104]
	لا	(%97.2)103	(%93.9)77		

تسرع بطيني

كانت نسبة حالات التسرع البطيني متقاربة في المجموعتين؛ وبلغت النسبة في المجموعة الأولى A 12.3%، وفي المجموعة الثانية B 13.4%. كانت قيمة Odds Ratio أقل من 1 وبالتالي فإن جرعة 80 ملغ تترافق مع انخفاض نسبة أرجحية حدوث التسرع البطيني مقارنة بالجرعات الأقل من ذلك. ولم يكن للفارق بين النتائج في المجموعتين أي دلالة إحصائية بحسب نتيجة اختبار Chi square (P-value أكبر من 0.05). [الجدول 27]

جدول 27. مقارنة نسب حالات التسرع البطيني حسب جرعة الستاتين.

		المجموعة A (106 مريض)	المجموعة B (82 مريض)	P-value	Odds Ratio (CI 95%)
تسرع بطيني	نعم	(%12.3)13	(%13.4)11	0.815	0.902 [2.133 ،0.382]
	لا	(%87.7)93	(%86.6)71		

الحوادث الوعائية الدماغية

كانت نسبة حالات الحوادث الوعائية الدماغية أكبر في المجموعة الثانية B (جرعة أتورفاستاتين 40ملغ) مقارنةً بالمجموعة الأولى A (جرعة أتورفاستاتين 80 ملغ)؛ وحصلت 6 حالات (7.3%) في المجموعة الثانية B، مقابل تسجيل 3 حالات (2.8%) في المجموعة الأولى A. كانت قيمة Odds Ratio أقل من 1 وبالتالي فإن جرعة 80 ملغ تترافق مع انخفاض نسبة أرجحية حدوث الحوادث الوعائية الدماغية مقارنة

بالجرعات الأقل من ذلك. ولم يكن للفارق بين النتائج في المجموعتين أي دلالة إحصـــائية بحســـب نتيجة اختبار Chi square (P-value أكبر من 0.05). [الجدول 28]

جدول 28. مقارنة نسب حالات الحوادث الوعائية الدماغية حسب جرعة الستاتين.

		المجموعة A (106 مريض)	المجموعة B (82 مريض)	P-value	Odds Ratio (CI 95%)
الحوادث الوعائية الدماغية	نعم	(%2.8)3	(%7.3)6	0.153	0.369 [1.522 ،0.089]
	لا	(%97.2)103	(%92.7)76		

الوفاة

كانت نسبة الوفيات أعلى بوضوح في المجموعة الثانية B (جرعة أتورفاستاتين 40ملغ)؛ وحصلت 13 حالة وفاة (15.9%) في المجـموعة الثانية B، مقابل تسجيل 7 حالات نكس الاحتشاء (6.6%) في المجـــمـــوعة الأولى A. كانت قيمة Odds Ratio أقل من 1 وبالتالي فإن جرعة 80 ملغ تترافق مع انخفاض نسبة أرجحية حدوث نكس الاحتشاء مقارنة بالجرعات 40 ملغ. وقد كان لهذا الفارق بين النتائج في المجموعتين **دلالة إحصائية مهمة** بحسب نتيجة اختبار Chi square (P-value أقل من 0.05).

[الجدول 29]

جدول 29. مقارنة نسب الوفيات حسب جرعة الستاتين.

		المجموعة A (106 مريض)	المجموعة B (82 مريض)	P-value	Odds Ratio (CI 95%)
الوفاة	نعم	(%6.6)7	(%15.9)13	0.041	0.375 [0.989 ،0.142]
	لا	(%93.4)99	(%84.1)69		

الفصل الثّالث: المناقشة والمقارنة مع الدّراسات العالمية

ترتبط الستاتينات بانخفاض ملحوظ في المخاطر لدى مرضى الداء القلبي الإكليلي CAD.[113] بالإضافة لتأثيرها الخافض للدهون فإن لها تأثيرات متعددة؛ فقد ثبت أن هذه الفئة من الأدوية لها تأثير مضاد للأكسدة وتحد من تكاثر الخلايا العضلية الملساء ولها تأثيرات مضادة للتخثر ومضاد للالتهاب وتزيد من إنتاج أكسيد النيتريك في الخلايا البطانية وتساعد على ثبات اللويحات العصيدية.[114]

أجريت هذه الدراسة المستقبلية Prospective study للمقارنة بين تأثير الجرعات العالية والجرعات المنخفضة للأتورفاستاتين عندما يستعمل كجزء من الخطة العلاجية لمرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد. شملت الدراسة 188 مريضاً تراوحت أعمارهم بين 35 –80 سنة (متوسط العمر 61.3 سنة، الذكور 68%). وزع المرضى إلى مجموعتين حسب جرعة الأتورفاستاتين: شملت المجموعة الأولى المرضى الذين أعطيوا 80 ملغ أتورفاستاتين وكان عددهم 106 مرضى، بينما شملت المجموعة الثانية المرضى الذين أعطيوا جرعة أتورفاستاتين 40ملغ وكان عددهم 82 مريضاً. وقد كانت الخصائص الديموغرافية والسريرية والعلاجية متشابهة بين مجموعتي الدراسة دون فروق إحصائية مهمة (عدا متوسط حجم الجّزء المقذوف EF فكان أقل وبفارق ذي دلالـة إحصـائية عند مرضى المجموعة الثانية B (جرعة أتورفاستاتين 40ملغ)). دُرس المرضى خلال مرحلة الاستشفاء وأول شهر بعد الاحتشاء في حدوث الاختلاطات والوفيات التالية للاحتشاء. كانت نسبة الوفيات وحالات عودة الاحتشاء أقل عند المرضى الذين عولجوا بجرعات عالية من الأتورفاستاتين (80 ملغ) مقارنة مع المرضى الذين عولجوا بجرعات 40ملغ من الأتورفاستاتين مع وجود دلالة إحصائية مهمة. بالنسبة لعودة الاحتشاء حدث بنسبة 5.7% عند مرضى الجرعات العالية من الأتورفاستاتين مقابل 14.6% في المجموعة الثانية (**P–value** = 0.038). أما الوفيات فقد كانت أعلى بوضوح عن المرضى الذين عولجوا بجرعات منخفضة من الأتورفاستاتين (15.9% vs 6.6%) مع وجود دلالة إحصائية مهمة (P–value = 0.038).

بالنسبة لبقية الاختلاطات التي حدثت خلال مرحلة الاستشفاء وأول شهر بعد الاحتشاء فقد لاحظنا أنها كانت أقل عند المرضى الذين عولجوا بجرعات عالية من الأتورفاستاتين (80 ملغ) لكن دون وجود دلالة إحصائية مهمة للفرق بين المجموعتين.

قمنا بمراجعة عدة دراسات عالمية تناولت موضوع المقارنة بين فعالية الجرعات المختلفة للستاتينات في الوقاية من الاختلاطات القلبية الوعائية التالية للاحتشاء عند مرضى الداء القلبي الإكليلي. كانت النتائج متباينة بين الدراسات؛ فقد أظهرت بعض الدراسات فعالية الجرعات العالية من الستاتينات في التقليل من الوفيات والاختلاطات الكبرى التالية للاحتشاء. بينما ذكرت دراسات أخرى لا يوجد فرق في الفعالية بين الجرعات العالية والجرعات المنخفضة للستاتينات في التقليل من الوفيات والاختلاطات التالية للاحتشاء. وفيما يلي لمحة عن أهم الدراسات العالمية المشابهة لدراستنا:

الدراسة القطرية (Rahhal et al):

عنوان الدراسة:

Clinical outcomes of high-intensity doses of atorvastatin in patients with acute coronary syndrome: A retrospective cohort study using real-world data [3]

- أجرى هذه الدّراسة Alaa Rahhal وزملاؤه في مستشفى أمراض القلب في قطر للمرضى المقبولين بين عامي 2017-2018، ونشرت عام 2021 م. هي دراسة تراجعية تهدف هذه الدراسة إلى مقارنة فعالية جرعتين من أتورفاستاتين (40 ملغ مقابل 80 ملغ) وسلامتها عند مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة. شملت 626 مريضاً غالبيتهم ذكور 96.8% بمتوسط عمر 50 سنة، 60.2% شُخص لهم STEMI.
- قُسِم المرضى إلى مجموعتين حسب جرعة الأتورفاستاتين: مجموعة أتورفاستاتين 40 ملغ (عددهم 475) ومجموعة أتورفاستاتين 80 ملغ (عددهم 151). قيم المرضى بعد شهر من القبول الأول وبعد 12 شهراً.

- بلغت نسبة الاختلاطات الكبرى (الوفاة، السكتة الدماغية، تكرر حادث قلبي غير قاتل) خلال شهر 4(0.8%) لمرضى الأتورفاستاتين 40 ملغ و2 (1.3%) لمرضى الأتورفاستاتين 80 ملغ دون وجود دلالة إحصائية مهمة، وبعد 12 شهراً كانت الاختلاطات 15(3.2%) لمرضى الأتورفاستاتين 40 ملغ و6(4%) لمرضى الأتورفاستاتين 80 ملغ دون وجود دلالة إحصائية مهمة. كانت نسبة الوفيات منخفضة عامة وحدثت حالتا وفاة خلال الشهر الأول وكانت الحالتان عند مرضى الأتورفاستاتين 80 ملغ دون وجود دلالة إحصائية للفرق، كما حدثت حالتا وفاة بعد 12 شهراً واحدة في كل مجموعة دون وجود دلالة إحصائية للفرق بين المجموعتين **وهذا لا يتوافق مع دراستنا** فكانت الوفيات في دراستنا أقل عند مرضى الأتورفاستاتين 80 ملغ مع وجود دلالة إحصائية مهمة.

يوضح [الجدول 30] نتائج الدراسة القطرية بعد شهر وبعد 12 شهر.

جدول 30. نتائج الدراسة القطرية بعد شهر وبعد 12 شهر.

Outcome	Atorvastatin 40-mg users (*n* = 475)	Atorvastatin 80-mg users (*n* = 151)	Hazard ratio 95% CI	*P*-value
Primary endpoint at 1 month	4 (0.8)	2 (1.3)	0.60 (0.10–3.30)	.551
CVD-associated death, nonfatal ACS, and nonfatal stroke				
Primary endpoint at 12 months	15 (3.2)	6 (4.0)	0.58 (0.22–1.50)	.243
CVD-associated death, nonfatal ACS, and nonfatal stroke				

Outcome	Atorvastatin 40-mg users (*n* = 475)	Atorvastatin 80-mg users (*n* = 151)	Adjusted hazard ratio 95% CI	*P*-value
Secondary effectiveness endpoints at 1 month				
All-cause mortality	0	2 (1.3)	1 (0.03–35.2)	>.999
Cardiovascular mortality	0	2 (1.3)	1 (0.03–35.2)	>.999
Fatal or nonfatal stroke	0	0		
Fatal or nonfatal ACS	5 (1.1)	0	1 (0.10–9.60)	>.999
Coronary revascularization	2 (0.4)	0	1 (0.03–37.45)	>.999
Stent thrombosis	0	0		
Stent restenosis	0	0		
Secondary effectiveness endpoints at 12 months				
All-cause mortality	1 (0.2)	1 (0.7)	1 (0.02–41.29)	>.999
Cardiovascular mortality	1 (0.2)	1 (0.7)	1 (0.02–41.29)	>.999
Fatal or nonfatal stroke	4 (0.8)	0	--	.577*
Fatal or nonfatal ACS	11 (2.3)	4 (2.6)	0.79 (0.18–3.41)	.749
Coronary revascularization	5 (1.1)	3 (2.0)	0.62 (0.09–4.31)	.632
Stent thrombosis	0	0		
Stent restenosis	2 (0.4)	1 (0.7)	1 (0.02–66.3)	>.999

الدراسة الهندية (Priti et al):

عنوان الدراسة:

High versus low dose statin therapy in Indian patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing thrombolysis [116]

- أجرى هذه الدّراسة K. Priti وزملاؤه في Jln Hospital في الهند للمرضى المقبولين في وحدة العناية القلبية بين عامي 2014-2015، ونشرت عام 2017 م. هي دراسة مستقبلية تهدف هذه الدراسة إلى مقارنة فعالية العلاج بالجرعة العالية مقابل العلاج بالجرعات المنخفضة من الستاتين في المرضى المصابين باحتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع القطعة ST (STEMI) والذين خضعوا للعلاج بحالات الخثرة. شملت 1027 مريضاً نسبة الذكور 74.2% بمتوسط عمر 57 سنة.
- قُسِم المرضى إلى مجموعتين حسب جرعة الأتورفاستاتين: مجموعة أتورفاستاتين 80 ملغ (عددهم 512) ومجموعة أتورفاستاتين 10 ملغ (عددهم 515). تم تقييم المرضى بعد 30 يوماً من القبول الأول.
- بلغت نسبة حدوث الاختلاطات الكبرى خلال 30 يوماً 45(8.7%) في مجموعة أتورفاستاتين 80 ملغ مقابل 48(9.3%) في مجموعة أتورفاستاتين 10 ملغ. كانت نسبة الوفيات وعودة الاحتشاء متقاربة جداً بين المجموعتين وبدون دلالة إحصائية **وهذه النتائج معاكسة لنتائج دراستنا** وكانت نسبة الوفيات وعودة الاحتشاء أقل مع جرعات الأتورفاستاتين 80 ملغ. يوضح [الجدول 31] نتائج الدراسة الهندية بعد 30 يوماً من الاحتشاء.

جدول 31. نتائج الدراسة الهندية بعد 30 يوم من الاحتشاء.

Incidence of MACE at 30-days Follow-Up.

	Atorvastatin			
	80 mg (n = 512)	10 mg (n = 515)	Odds Ratio (95% CI)	P value
Readmission	9 (1.76)	7 (1.36)	1.29 (0.48–3.51)	0.603
Death	23 (4.49)	24 (4.66)	0.96 (0.54–1.73)	0.888
Reinfarction	5 (0.98)	9 (1.75)	0.55 (0.18–1.67)	0.286
Stroke	11 (2.15)	8(1.55)	1.39 (0.56–3.49)	0.479
Revascularization	6 (1.17)	7 (1.36)	0.86 (0.29–2.58)	0.791
MACE	45 (8.79)	48 (9.32)	0.94 (0.61–1.44)	0.764

Data are presented as n (%). Revascularization- ischemia driven revascularization, MACE- major adverse cardiovascular events.

الدراسة الصينية (Liu et al):

عنوان الدراسة:

Efficacy of high intensity atorvastatin versus moderate intensity atorvastatin for acute coronary syndrome patients with diabetes mellitus [117]

- أجرى هذه الدّراسة Zhi Liu وزملاؤه في جامعة كابيتال الطبية Capital Medical University في الصين للمرضى المقبولين في Xuanwu Hospital التابع للجامعة بين عامي 2012-2014، ونشرت عام 2016 م. هي دراسة مستقبلية تهدف هذه الدراسة إلى مقارنة فعالية العلاج بالجرعة العالية مقابل العلاج بالجرعات المتوسطة من الستاتين في عند مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة المصابين بداء السكري. شملت 591 مريضاً الذكور 49.2% بمتوسط عمر 62 سنة.
- قُسِم المرضى إلى مجموعتين حسب جرعة الأتورفاستاتين: مجموعة أتورفاستاتين 40 ملغ (عددهم 297) ومجموعة أتورفاستاتين 20 ملغ (عددهم 294). قيم المرضى بعد عام كامل من الاحتشاء. بلغت نسبة مجموع الاختلاطات الكبرى (الوفاة، السكتة الدماغية، تكرر حادث قلبي غير قاتل) خلال عام 8.4% لمرضى الأتورفاستاتين 40 ملغ و14.6%لمرضى الأتورفاستاتين 20 ملغ مع وجود دلالة إحصائية مهمة؛ أي إن هذه الاختلاطات كانت أشيع في مرضى الجرعات المنخفضة من الأتورفاستاتين. كانت نسبة عودة الاحتشاء أعلى عند مرضى الجرعات المنخفضة مع وجود أهمية إحصائية للفرق (6.1% مقابل 2.7%) **وهذا يتوافق مع دراستنا**، بينما كانت الوفيات أعلى عند مرضى الجرعات المنخفضة لكن دون وجود دلالة إحصائية. [الجدول 32]

جدول 32. نتائج الدراسة الصينية.

One-year outcome of the two groups.

Variable	High intensity	Moderate intensity	p value
MACE, n (%)	25 (8.4)	43 (14.6)	0.02
Death, n (%)	6 (2.0)	11 (3.7)	0.21
Spontaneous MI, n (%)	8 (2.7)	18 (6.1)	0.04
Unplanned revascularization, n (%)	15 (5.1)	25 (8.5)	0.09
Stroke, n (%)	10 (3.4)	20 (6.8)	0.05
Myalgia/Myasthenia, n (%)	3(1.0)	2(0.7)	0.66

MACE, major adverse coronary events; MI, myocardial infarction;MI, myocardial infarction.

يلخص الجدول التالي أهم نقاط المقارنة بين دراستنا ودراسات المقارنة

جدول33 .ملخص المقارنة بين دراستنا ودراسات المقارنة.

	دراستنا	الدراسة القطرية	الدراسة الهندية	الدراسة الصينية
السنة	2022	2021	2017	2016
العدد	188	626	1027	591
الذكور	%68	%96.8	%74.2	%49.2
العمر (سنة)	61 سنة	50 سنة	57 سنة	62 سنة
المرضى	AMI	ACS	(STEMI) الذين خضعوا للعلاج بحالات الخثرة	مرضى ACS المصابين بداء السكري
الستاتين	أتورفاستاتين (40 ملغ مقابل 80 ملغ)	أتورفاستاتين (40 ملغ مقابل 80 ملغ)	أتورفاستاتين (20 ملغ مقابل 80 ملغ)	أتورفاستاتين (20 ملغ مقابل 40 ملغ)
مدة المتابعة	بعد شهر من القبول الأول	بعد شهر من القبول الأول وبعد عام كامل	بعد شهر من القبول الأول	بعد عام كامل
خلاصة الدراسة	إن الجرعات المكثفة من الستاتين تؤدي إلى انخفاض الاختلاطات التالية للاحتشاء عند مرضى احتشاء العضلة القلبية وبشكل خاصة تساعد على انخفاض الوفيات وعودة الألم الصدري والاحتشاء مقارنة بالجرعات القياسية.	• بلغت نسبة الاختلاطات الكبرى (الوفاة، السكتة الدماغية، تكرر حادث قلبي غير قاتل) خلال شهر 0.8% لمرضى الأتورفاستاتين 40 ملغ و1.3% لمرضى الأتورفاستاتين 80 ملغ دون وجود دلالة إحصائية مهمة • أدى استخدام أتورفاستاتين 40 ملغ بالمقارنة مع أتورفاستاتين 80 ملغ في مرضى ACS إلى نتائج مماثلة.	كانت نسبة الوفيات وعودة الاحتشاء متقاربة جداً بين المجموعتين وبدون دلالة إحصائية	• بلغت نسبة مجموع الاختلاطات الكبرى (الوفاة، السكتة الدماغية، تكرر حادث قلبي غير قاتل) خلال عام 8.4% لمرضى الأتورفاستاتين 40 ملغ و14.6%لمرضى الأتورفاستاتين 20 ملغ مع وجود دلالة إحصائية مهمة • كانت نسبة عودة الاحتشاء أعلى عند مرضى الجرعات المنخفضة مع وجود أهمية إحصائية للفرق (6.1% مقابل 2.7%) • بينما كانت الوفيات أعلى عند مرضى الجرعات المنخفضة لكن دون وجود دلالة إحصائية

الفصل الرّابع: الخلاصة

إن الجرعات المكثفة من الستاتين تؤدي إلى انخفاض الاختلاطات التالية للاحتشاء عند مرضى احتشاء العضلة القلبية خاصة تساعد على انخفاض الوفيات وعودة الألم الصدري والاحتشاء مقارنة بالجرعات القياسية.

الفصل الخامس: التّوصيات Recommendations

☒ يُوصى بإعطاء الستاتينات بالجرعات المكثفة وفي وقت مبكر عند مرضى احتشاء العضلة القلبية لما لها من تأثير في خفض نسبة الوفيات وعودة الألم الصدري والاحتشاء.

☒ يُوصى بمتابعة المرضى لأوقات أطول لمعرفة البقيا على المدى الطول وتأثير الستاتينات على تحسن البقيا.

❖ نهاية القسم العملي

الباب الثّالث: المراجع Reference

1. Schwartz, G. G., Olsson, A. G., Ezekowitz, M. D., Ganz, P., Oliver, M. F., Waters, D., et al. (2001). **Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial**. *Jama*, *285*(13), 1711-1718.

2. Piao, Z. H., Jin, L., Kim, J. H., Ahn, Y., Kim, Y. J., Cho, M. C., et al. (2017). **Benefits of statin therapy in patients with acute myocardial infarction with serum low-density lipoprotein cholesterol≤ 50 mg/dl**. *The American journal of cardiology*, *120*(2), 174-180.

3. Rahhal, A., Khir, F., Aljundi, A. H., AlAhmad, Y., Alzaeem, H., Habra, M., et al. (2021). **Clinical outcomes of high-intensity doses of atorvastatin in patients with acute coronary syndrome: A retrospective cohort study using real-world data**. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *87*(4), 2043-2052.

4. Hwang, D., Kim, H. K., Lee, J. M., Choi, K. H., Kim, J., Rhee, T. M., et al. (2018). **Effects of statin intensity on clinical outcome in acute myocardial infarction patients**. *Circulation Journal*, CJ-17.

5. Wesley, K,. **Acute Coronary Syndrome — Pathophysiology**. (2016). In: Wesley, K., [editor]. **Huszar's Basic Dysrhythmias and Acute Coronary Syndromes_ Interpretation and Management**. 4th ed. Elsevier Mosby Jems. pp 257–283.

6. Cheitlin, M. D, Ursell, P. C. **Cardiac Anatomy**. (2013). In: Chatterjee, K., Anderson, M., Heistad, D., [editors]. **Cardiology An Illustrated Textbook**. 4th ed. Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi. pp 3–22.

7. Murphy, J. G., Wright, R. S. **Applied Anatomy of the Heart and Great Vessels**. (2012) In: Murphy, J. G, Lloyd, M. A [editors]. ***Mayo Clinic Cardiology: Concise Textbook.*** 4th ed. Oxford University Press. pp 20–43.

8. Hamdan, M. H. D. (2012). **VAD for pediatric practice, current status and future prospective**.

9. Taylor, A. M., & Bordoni, B. (2021). Histology, blood vascular system. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.

10. Faxon, D. P., Fuster, V., Libby, P., Beckman, J. A., Hiatt, W. R., Thompson, R. W., et al. (2004). **Atherosclerotic vascular disease conference: writing group III: pathophysiology**. *Circulation*, *109*(21), 2617-2625.

11. Libby, P., Ridker, P. M., & Hansson, G. K. (2011). **Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis**. *Nature*, *473*(7347), 317-325.

12. Tatli, E., Ozcelik, F., & Aktoz, M. (2009). **Plasma fibrinogen level may predict critical coronary artery stenosis in young adults with myocardial infarction**. *Cardiology journal*, *16*(4), 317-320.

13. Allan, P. L., Mowbray, P. I., Lee, A. J., & Fowkes, F. G. R. (1997). **Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease: the Edinburgh Artery Study**. *Stroke*, *28*(2), 348-353.

14. Frostegård, J. (2013). **Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease**. *BMC medicine*, *11*(1), 1-13.

15. John, S., Schlaich, M., Langenfeld, M., Weihprecht, H., Schmitz, G., Weidinger, G., & Schmieder, R. E. (1998). **Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind study**. *Circulation*, *98*(3), 211-216.

16. Anderson, J. L., Adams, C. D., Antman, E. M., Bridges, C. R., Califf, R. M., Casey, D. E., et al. (2007). **ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non–ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions**. *Journal of the American College of Cardiology*, *50*(7), e1-e157.

17. Kolodgie, F. D., Gold, H. K., Burke, A. P., Fowler, D. R., Kruth, H. S., Weber, D. K., et al. (2003). **Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma**. *New England Journal of Medicine*, *349*(24), 2316-2325.

18. Tabas, I. (2002). **Consequences of cellular cholesterol accumulation: basic concepts and physiological implications**. *The Journal of clinical investigation*, *110*(7), 905-911.

19. Steinberg, D., & Witztum, J. L. (2010). **Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis**. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *30*(12), 2311-2316.

20. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Jeroen J. Bax (CPG Chairperson) (The Netherlands), Helmut Baumgartner (Germany), Claudio Ceconi (Italy), Veronica Dean (France), Christi Deaton (UK), et al. (2012). **Third universal definition of myocardial infarction**. *Journal of the American College of Cardiology*, *60*(16), 1581-1598.

21. Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Chaitman, B. R., Bax, J. J., Morrow, D. A., et al. (2018). **Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)**. *Journal of the American College of Cardiology*, *72*(18), 2231-2264.

22. Anthony, A. Hilliard, Stephen, L. Kopecky, "**Acute Coronary Syndromes**", In: Joseph, G., Murphy, Margaret, A,. Lloyd, "**Mayo Clinic Cardiology**" Concise Textbook 3rd edition 2007: 781-794.

23. Widimsky, P., Wijns, W., Fajadet, J., De Belder, M., Knot, J., Aaberge, L., et al. (2010). **Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries**. *European heart journal*, *31*(8), 943-957.

24. Townsend, N., Wilson, L., Bhatnagar, P., Wickramasinghe, K., Rayner, M., & Nichols, M. (2016). **Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016**. *European heart journal*, *37*(42), 3232-3245.

25. Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., Arnett, D. K., Blaha, M. J., Cushman, M., et al. (2015). **Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association**. *Circulation*, *131*(4), e29-e322.

26. Khera, S., Kolte, D., Gupta, T., Subramanian, K. S., Khanna, N., Aronow, W. S., et al. (2015). **Temporal trends and sex differences in revascularization and outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction in younger adults in the United States**. *Journal of the American College of Cardiology*, *66*(18), 1961-1972.

27. Gale, C. P., Allan, V., Cattle, B. A., Hall, A. S., West, R. M., Timmis, A., et al. (2014). **Trends in hospital treatments, including revascularisation, following acute myocardial infarction, 2003–2010: a multilevel and relative survival analysis for the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research (NICOR)**. *Heart*, *100*(7), 582-589.

28. EUGenMed, Cardiovascular Clinical Study Group, Regitz-Zagrosek, V., Oertelt-Prigione, S., Prescott, E., Franconi, F., et al. (2016). **Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes**. *European heart journal*, *37*(1), 24-34.

29. Brieger, D., Eagle, K. A., Goodman, S. G., Steg, P. G., Budaj, A., White, K., et al. (2004). **Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events**. *Chest*, *126*(2), 461-469.

30. Anderson, J. L., Adams, C. D., Antman, E. M., Bridges, C. R., Califf, R. M., Casey, D. E., et al. (2007). **ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non–ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions**. *Journal of the American College of Cardiology*, *50*(7), e1-e157.

31. Swap, C. J., & Nagurney, J. T. (2005). **Value and limitations of chest pain history in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndromes**. Jama, 294(20), 2623-2629.

32. Canto, J. G., Shlipak, M. G., Rogers, W. J., Malmgren, J. A., Frederick, P. D., Lambrew, C. T., et al. (2000). **Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain**. *Jama*, *283*(24), 3223-3229.

33. Wagner, G. S., Macfarlane, P., Wellens, H., Josephson, M., Gorgels, A., Mirvis, D. M., et al. (2009). **AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part VI: acute ischemia/infarction a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology**. *Journal of the American College of Cardiology*, *53*(11), 1003-1011.

34. Writing Committee Members, Antman, E. M., Anbe, D. T., Armstrong, P. W., Bates, E. R., Green, L. A., et al. (2004). **ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction)**. Journal of the American College of Cardiology, 44(3), 671-719.

35. Steg, P. G., & James, S. (2012). 2012 **ESC Guidelines on acute myocardial infarction (STEMI)**. *European heart journal*, *33*, 2501-2502.

36. Goldberger, A. L., Goldberger, Z. D., Shvilkin, A. **Myocardial Ischemia and Infarction,** Part I. (2017). In: Goldberger's **Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach**. 9th ed. Elsevier.: pp73–91.

37. O'Connor, R. E., Al Ali, A. S., Brady, W. J., Ghaemmaghami, C. A., Menon, V., Welsford, M., & Shuster, M. (2015). **Part 9: acute coronary syndromes: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care**. *Circulation*, *132*(18_suppl_2), S483-S500.

38. Tiwari, R. P., Jain, A., Khan, Z., Kohli, V., Bharmal, R. N., Kartikeyan, S., & Bisen, P. S. (2012). **Cardiac troponins I and T: molecular markers for early diagnosis, prognosis, and accurate triaging of patients with acute myocardial infarction**. *Molecular diagnosis & therapy*, *16*(6), 371-381.

39. Tanindi, A., & Cemri, M. (2011). **Troponin elevation in conditions other than acute coronary syndromes**. *Vascular health and risk management*, *7*, 597.

40. Amsterdam, E. A., Wenger, N. K., Brindis, R. G., Casey, D. E., Ganiats, T. G., Holmes, D. R., et al. (2014). **2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non–ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines**. *Journal of the American College of Cardiology*, *64*(24), e139-e228.

41. Farquhar, H., Weatherall, M., Wijesinghe, M., Perrin, K., Ranchord, A., Simmonds, M., & Beasley, R. (2009). **Systematic review of studies of the effect of hyperoxia on coronary blood flow**. *American heart journal*, *158*(3), 371-377.

42. Meine, T. J., Roe, M. T., Chen, A. Y., Patel, M. R., Washam, J. B., Ohman, E. M., et al. (2005). **Association of intravenous morphine use and outcomes in acute**

coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *American heart journal*, *149*(6), 1043-1049.

43. Ibanez, B., James, S., Agewall, S., Antunes, M. J., Bucciarelli-Ducci, C., Bueno, H., et al. (2018). **2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)**. *European heart journal*, *39*(2), 119-177.

44. Kloner, R. A., Hutter, A. M., Emmick, J. T., Mitchell, M. I., Denne, J., & Jackson, G. (2003). **Time course of the interaction between tadalafil and nitrates**. *Journal of the American College of Cardiology*, *42*(10), 1855-1860.

45. Levine, G. N., Steinke, E. E., Bakaeen, F. G., Bozkurt, B., Cheitlin, M. D., Conti, J. B., et al. (2012). **Sexual activity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association**. *Circulation*, *125*(8), 1058-1072.

46. Pfeffer, M. A., McMurray, J. J., Velazquez, E. J., Rouleau, J. L., Køber, L., Maggioni, A. P., et al. (2003). **Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both**. *New England Journal of Medicine*, *349*(20), 1893-1906.

47. JCS Joint Working Group. (2010). **Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2008)–digest version–**. *Circulation Journal*, *74*(8), 1745-1762.

48. Cannon, C. P., Blazing, M. A., Giugliano, R. P., McCagg, A., White, J. A., Theroux, P., et al. (2015). **Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes**. *New England Journal of Medicine*, *372*(25), 2387-2397.

49. Boekholdt, S. M., Hovingh, G. K., Mora, S., Arsenault, B. J., Amarenco, P., Pedersen, T. R., et al. (2014). **Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials**. *Journal of the American College of Cardiology*, *64*(5), 485-494.

50. Fulcher, J., O'connell, R., Voysey, M., Emberson, J., Blackwell, L., Mihaylova, B., et al. (2015). **Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials**. *Lancet*, *385*(9976), 1397-1405.

51. Sabatine, M. S., Giugliano, R. P., Keech, A. C., Honarpour, N., Wiviott, S. D., Murphy, S. A., et al. (2017). **Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease**. *New England Journal of Medicine*, *376*(18), 1713-1722.

52. Baigent, C., Blackwell, L., Collins, R., Emberson, J., Godwin, J., Peto, R., et al. (2009). **Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials**. *Lancet*, *373*(9678), 1849-1860.

53. Sangkuhl, K., Klein, T. E., & Altman, R. B. (2010). **Clopidogrel pathway**. *Pharmacogenetics and genomics*, *20*(7), 463.

54. Wallentin, L., Becker, R. C., Budaj, A., Cannon, C. P., Emanuelsson, H., Held, C., et al. (2009). **Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes**. *New England Journal of Medicine*, *361*(11), 1045-1057.

55. Levine, G. N., Bates, E. R., Bittl, J. A., Brindis, R. G., Fihn, S. D., Fleisher, L. A., et al. (2016). **2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart**. *Circulation*, *134*(10), e123-e155.

56. Dobesh, P. P., & Oestreich, J. H. (2014). **Ticagrelor: pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety**. ***Pharmacotherapy****: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, *34*(10), 1077-1090.

57. Meadows, T. A., & Bhatt, D. L. (2007). **Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation**. *Circulation research*, *100*(9), 1261-1275.

58. Pesarini, G., Ariotti, S., & Ribichini, F. (2014). **Current antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary interventions**. *Interventional Cardiology Review*, *9*(2), 94.

59. Holmes Jr, D. R., Gersh, B. J., & Ellis, S. G. (2006). **Rescue percutaneous coronary intervention after failed fibrinolytic therapy: Have expectations been met?**. *American heart journal*, *151*(4), 779-785.

60. Gibson, C. M., Murphy, S. A., Kirtane, A. J., Giugliano, R. P., Cannon, C. P., Antman, E. M., et al. (2004). **Association of duration of symptoms at presentation with angiographic and clinical outcomes after fibrinolytic therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction**. *Journal of the American College of Cardiology*, *44*(5), 980-987.

61. Boersma, E., Maas, A. C., Deckers, J. W., & Simoons, M. L. (1996). **Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour**. *The Lancet*, *348*(9030), 771-775.

62. Writing Group Members, Rosamond, W., Flegal, K., Furie, K., Go, A., Greenlund, K., et al. (2008). **Heart disease and stroke statistics—2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee**. *Circulation*, *117*(4), e25-e146.

63. Jernberg, T., Hasvold, P., Henriksson, M., Hjelm, H., Thuresson, M., & Janzon, M. (2015). **Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective**. *European heart journal*, *36*(19), 1163-1170.

64. Nair, R., Johnson, M., Kravitz, K., Huded, C., Rajeswaran, J., Anabila, M., et al. (2021). **Characteristics and outcomes of early recurrent myocardial infarction after acute myocardial infarction**. *Journal of the American Heart Association*, *10*(16), e019270.

65. Jhund, P. S., & McMurray, J. J. (2008). **Heart failure after acute myocardial infarction: a lost battle in the war on heart failure?**. *Circulation*, *118*(20), 2019-2021.

66. Bajaj, A., Sethi, A., Rathor, P., Suppogu, N., & Sethi, A. (2015). **Acute complications of myocardial infarction in the current era: diagnosis and management**. *Journal of investigative medicine*, *63*(7), 844-855.

67. Ng, R., & Yeghiazarians, Y. (2013). **Post myocardial infarction cardiogenic shock: a review of current therapies**. *Journal of intensive care medicine*, *28*(3), 151-165.

68. Holmes Jr, D. R., Berger, P. B., Hochman, J. S., Granger, C. B., Thompson, T. D., Califf, R. M., et al. (1999). **Cardiogenic shock in patients with acute ischemic syndromes with and without ST-segment elevation**. *Circulation*, *100*(20), 2067-2073.

69. Katritsis, D. G., Katritsis, D., Gersh, B. J., & Camm, A. J. (2016). **Acute myocardial infarction", In: Clinical Cardiology Current Practice Guidelines Updated Edition**, *Oxford University Press* 231-274.

70. Gang, U. J. O., Hvelplund, A., Pedersen, S., Iversen, A., Jøns, C., Abildstrøm, S. Z., et al. (2012). **High-degree atrioventricular block complicating ST-segment elevation myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention**. *Europace*, *14*(11), 1639-1645.

71. Strauss, D. G., Loring, Z., Selvester, R. H., Gerstenblith, G., Tomaselli, G., Weiss, R. G., et al. (2013). **Right, but not left, bundle branch block is associated with large anteroseptal scar**. *Journal of the American College of Cardiology*, *62*(11), 959-967.

72. Jabre, P., Roger, V. L., Murad, M. H., Chamberlain, A. M., Prokop, L., Adnet, F., & Jouven, X. (2011). **Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis**. *Circulation*, *123*(15), 1587-1593.

73. Jabre, P., Jouven, X., Adnet, F., Thabut, G., Bielinski, S. J., Weston, S. A., & Roger, V. L. (2011). **Atrial fibrillation and death after myocardial infarction: a community study**. *Circulation*, *123*(19), 2094-2100.

74. Heidbüchel, H., Tack, J., Vanneste, L., Ballet, A., Ector, H., & Van de Werf, F. (1994). **Significance of arrhythmias during the first 24 hours of acute myocardial infarction treated with alteplase and effect of early administration of a beta-blocker or a bradycardiac agent on their incidence**. Circulation, 89(3), 1051-1059.

75. Cheema, A. N., Sheu, K., Parker, M., Kadish, A. H., & Goldberger, J. J. (1998). **Nonsustained ventricular tachycardia in the setting of acute myocardial infarction: tachycardia characteristics and their prognostic implications**. *Circulation*, *98*(19), 2030-2036.

76. Bougouin, W., Marijon, E., Puymirat, E., Defaye, P., Celermajer, D. S., Le Heuzey, J. Y., et al. (2014). **Incidence of sudden cardiac death after ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction: a 5-year cause-of-death analysis of the FAST-MI 2005 registry**. *European heart journal*, *35*(2), 116-122.

77. Bloch Thomsen, P. E., Jons, C., Raatikainen, M. P., Moerch Joergensen, R., Hartikainen, J., Virtanen, V., et al. (2010). **Long-term recording of cardiac arrhythmias with an implantable cardiac monitor in patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction: the Cardiac Arrhythmias and Risk**

Stratification After Acute Myocardial Infarction (CARISMA) study. *Circulation*, *122*(13), 1258-1264.

78. Hohnloser, S. H., Kuck, K. H., Dorian, P., Roberts, R. S., Hampton, J. R., Hatala, R., et al. (2004). **Prophylactic use of an implantable cardioverter–defibrillator after acute myocardial infarction**. *New England Journal of Medicine*, *351*(24), 2481-2488.

79. Steinbeck, G., Andresen, D., Seidl, K., Brachmann, J., Hoffmann, E., Wojciechowski, D., et al. (2009). **Defibrillator implantation early after myocardial infarction**. *New England Journal of Medicine*, *361*(15), 1427-1436.

80. Lopez-Sendon, J., Gurfinkel, E. P., Lopez de Sa, E., Agnelli, G., Gore, J. M., Steg, P. G., et al. (2010). **Factors related to heart rupture in acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events**. *European heart journal*, *31*(12), 1449-1456.

81. Figueras, J., Barrabés, J. A., Serra, V., Cortadellas, J., Lidón, R. M., Carrizo, A., & Garcia-Dorado, D. (2010). **Hospital outcome of moderate to severe pericardial effusion complicating ST-elevation acute myocardial infarction**. *Circulation*, *122*(19), 1902-1909.

82. Reichlin, T., Cullen, L., Parsonage, W. A., Greenslade, J., Twerenbold, R., Moehring, B., et al. (2015). **Two-hour algorithm for triage toward rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T**. *The American journal of medicine*, *128*(4), 369-379.

83. Twerenbold, R., Wildi, K., Jaeger, C., Gimenez, M. R., Reiter, M., Reichlin, T., et al. (2015). **Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction**. *Circulation*, *131*(23), 2041-2050.

84. Swaminathan, R. V., Rao, S. V., McCoy, L. A., Kim, L. K., Minutello, R. M., Wong, S. C., et al. (2015). **Hospital length of stay and clinical outcomes in older STEMI patients after primary PCI: a report from the National Cardiovascular Data Registry**. *Journal of the American College of Cardiology*, *65*(12), 1161-1171.

85. Sjöblom, J., Muhrbeck, J., Witt, N., Alam, M., & Frykman-Kull, V. (2014). **Evolution of left ventricular ejection fraction after acute myocardial infarction: implications for implantable cardioverter-defibrillator eligibility**. *Circulation*, *130*(9), 743-748.

86. Mega, J. L., Braunwald, E., Wiviott, S. D., Bassand, J. P., Bhatt, D. L., Bode, C., et al. (2012). **Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome**. *New England Journal of Medicine*, *366*(1), 9-19.

87. Yeh, R. W., Kereiakes, D. J., Steg, P. G., Windecker, S., Rinaldi, M. J., Gershlick, A. H., et al. (2015). **Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction**. *Journal of the American College of Cardiology*, *65*(20), 2211-2221.

88. Udell, J. A., Bonaca, M. P., Collet, J. P., Lincoff, A. M., Kereiakes, D. J., Costa, F., et al. (2016). **Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials**. *European heart journal*, *37*(4), 390-399.

89. Warkentin, T. E., & Greinacher, A. (2022). **Heparin-induced thrombocytopenia**. *Practical Transfusion Medicine*, 187-205.

90. Koster, A., Nagler, M., Erdoes, G., & Levy, J. H. (2022). **Heparin-induced Thrombocytopenia: Perioperative Diagnosis and Management**. *Anesthesiology*, *136*(2), 336-344.

91. Greinacher, A. (2015). **Heparin-induced thrombocytopenia**. *New England Journal of Medicine*, *373*(3), 252-261.

92. Leib, A. D., Foris, L. A., Nguyen, T., & Khaddour, K. (2017). **Dressler syndrome**.

93. Shah, S., Ivan, E., Michaels A. D. **Cardiogenic shock in acute coronary syndromes**. **(2012) In: Chatterjee, K, ed. Cardiology: An Illustrated Textbook**. Jaypee Brothers Medical Publishers; pp949-959.

94. Stancu, C., & Sima, A. (2001). **Statins: mechanism of action and effects**. *Journal of cellular and molecular medicine*, *5*(4), 378-387.

95. Vaughan, C. J., Gotto, A. M., & Basson, C. T. (2000). **The evolving role of statins in the management of atherosclerosis**. *Journal of the American College of Cardiology*, *35*(1), 1-10.

96. Hunninghake D.B., **HMG-CoA reductase inhibitors**, Curr. Opin. Lipidol., 3: 22-8, 1992

97. Bellosta S., Ferri N., Bernini F., Paoletti R., Corsini A., **Non-lipid-related effects of statins**, *Ann. Med.*, 32: 164-176, 2000

98. Blum C.B., **Comparison of properties of four inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase,** Am. J. Cardiol., 73: 3D-11D, 1994

99. Lennernas H., Fager G., **Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors: similarities and differences, Clin**. *Pharmacokinet.*, 32: 403-425, 1997

100. Jones, P. H., Davidson, M. H., Stein, E. A., Bays, H. E., McKenney, J. M., Miller, E., et al. (2003). **Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial)**. *The American journal of cardiology*, *92*(2), 152-160.

101. Lazzerini, P. E., Capecchi, P. L., Selvi, E., Lorenzini, S., Bisogno, S., Baldari, C. T., et al. (2011, April). **Statins and the joint: multiple targets for a global protection?**. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 40, No. 5, pp. 430-446). WB Saunders.

102. Ridker, P. M., Rifai, N., Pfeffer, M. A., Sacks, F., & Braunwald, E. (1999). **Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein**. *Circulation*, *100*(3), 230-235.

103. Plenge, J. K., Hernandez, T. L., Weil, K. M., Poirier, P., Grunwald, G. K., Marcovina, S. M., & Eckel, R. H. (2002). **Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction**. *Circulation*, *106*(12), 1447-1452.

104. Romano, M., Mezzetti, A., Marulli, C., Ciabattoni, G., Febo, F., Di Ienno, S., et al. (2000). **Fluvastatin reduces soluble P-selectin and ICAM-1 levels in hypercholesterolemic patients: role of nitric oxide**. *Journal of Investigative Medicine: the official publication of the American Federation for Clinical Research*, 48(3), 183-189.

105. Katoh, M., Kurosawa, Y., Tanaka, K., Watanabe, A., Doi, H., & Narita, H. (2001). **Fluvastatin inhibits O 2- and ICAM-1 levels in a rat model with aortic remodeling induced by pressure overload**. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *281*(2), H655-H660.

106. Blake, G. J., & Ridker, P. M. (2001). **Novel clinical markers of vascular wall inflammation**. *Circulation research*, *89*(9), 763-771.

107. Endres, M., & Laufs, U. (2004). **Effects of statins on endothelium and signaling mechanisms**. *Stroke*, *35*(11_suppl_1), 2708-2711.

108. Laufs, U., Gertz, K., Huang, P., Nickenig, G., Bo¨hm, M., Dirnagl, U., & Endres, M. (2000). **Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice**. *Stroke*, *31*(10), 2442-2449.

109. Pignone, M., Phillips, C., & Mulrow, C. (2000). **Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials**. *Bmj*, *321*(7267), 983–986.

110. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., and Flower R.J. **RANG AND DALE'S Pharmacology**, 6th ed 2007; Ed. *Churchill Livingstone*; p718– 736,321–330

111. Shek, A., & Ferrill, M. J. (2001). **Statin—fibrate combination therapy**. *Annals of Pharmacotherapy*, *35*(7-8), 908-917.

112. Muntean, D. M., Thompson, P. D., Catapano, A. L., Stasiolek, M., Fabis, J., Muntner, P., et al. (2017). **Statin-associated myopathy and the quest for biomarkers: can we effectively predict statin-associated muscle symptoms?**. *Drug discovery today*, *22*(1), 85-96.

113. de Lemos, J. A., Blazing, M. A., Wiviott, S. D., Lewis, E. F., Fox, K. A., White, H. D., et al. (2004). **Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A-to-Z trial**. *Jama*, *292*(11), 1307-1316.

114. Davignon, J. (2004). **Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins**. *Circulation*, *109*(23_suppl_1), III-39.

115. Angeli, F., Reboldi, G., Mazzotta, G., Garofoli, M., Cerasa, M. F., & Verdecchia, P. (2012). **Statins in acute coronary syndrome: very early initiation and benefits**. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, *6*(4), 163-174.

116. Priti, K., Agrawal, A., & Ranwa, B. L. (2017). **High versus low dose statin therapy in Indian patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing thrombolysis**. *Indian Heart Journal*, *69*(4), 453-457.

117. Liu, Z., Xu, Y., Hao, H., Yin, C., Xu, J., Li, J., et al. (2016). **Efficacy of high intensity atorvastatin versus moderate intensity atorvastatin for acute coronary syndrome patients with diabetes mellitus**. *International journal of cardiology*, 222, 22-26.

الملاحق

ملحق 1. استمارة البحث

استمارة بحث: فعالية الستاتينات وفقاً لجرعاتها في الوقاية من الاختلاطات القلبية الوعائية عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد								
الاسم:			العمر:		الجنس:			
رقم الاستمارة			رقم الإضبارة:		BMI كغ/م^2			
عوامل الخطر القلبية								
HTN	نعم	لا	قصة عائلية	نعم	لا	اضطراب شحوم	نعم	لا
DM	نعم	لا	التدخين	نعم	لا	البدانة	نعم	لا
التحاليل المخبرية								
PLT	HGB	WBC	Cr	GLU	TG	T.Chol		
INR	Ca	K	Na	CKMB	CK	Troponin		
تخطيط القلب الكهربائي وإيكو القلب								
ECG								
ايكو القلب:	EF%=							
نوع الاحتشاء حسب ECG								
أمامي				سفلي				
خلفي				جانبي				
حاجزي								
جرعة الستاتين								
80 ملغ				40 ملغ				
الاختلاطات								
عودة الألم الصدري الخناقي أو عودة الاحتشاء				الحوادث الوعائية الدماغية				
القيام بإجراء إعادة التروية إسعافي غير مخطط له				حدوث قصور قلب				
صدمة قلبية المنشأ				تسرع بطيني				
رجفان أذيني				قصور حديث في الصمام التاجي				
الوفاة								
نعم				لا				

ملحق 2. الموافقة المستنيرة.

الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

فعالية الستاتينات وفقاً لجرعاتها في الوقاية من الاختلاطات القلبية الوعائية عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد

– دراسة مستقبلية–

اسمي رغده سعده طالبة الدراسات العليا (ماجستير) في اختصاص الأمراض الباطنة في كلية الطب البشري – جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث الذي يهدف إلى دراسة فعالية الستاتينات عند اعطائها بجرعات عالية عند مرضى احتشاء العضلة القلبية وأهميتها في إنقاص معدل الوفيات وتطور حوادث اكليلية مثل نقص التروية وعودة الاحتشاء لدى هؤلاء المرضى..
ويتضمن هذا البحث إجراء الاستقصاءات والإجراءات التالية:

- **أخذ قصة مفصلة للمريض بالإضافة الى القصة الدوائية والسوابق المرضية والجراحية والعائلية.**
- **تقييم المرضى خلال فترة الاستشفاء ودراسة وقوع الاختلاطات وعلاقتها بجرعة الستاتين المستخدمة في العلاج.**
- **متابعة المرضى لمدة شهر بعد الاحتشاء.**

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث، علماً بأن هذه المعلومات ضرورية لمتابعة حالتكم الصحية، وأود أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين (إعطاؤهم أرقام دون ذكر أسماء).
كذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض، وعدم إعطاء أي دواء تجريبي، أو أي تداخل دوائي، أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد. كما أود أن أشير إلى أن المشارك لن يحصل على أية تعويضات، أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة.
وعليه فإن المشاركة ليست إلزامية ولك الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها ولك حق الانسحاب متى شئت، فمن يرغب المشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل هذه الاستمارة.

المخاطر والفوائد:

- لا توجد أي مخاطر للفحوص المجراة لدى المرضى المشاركين في البحث.
- الفوائد تكمن في معرفة الجرعات الأكثر فعالية من الستاتينات في الوقاية من الاختلاطات التالية لاحتشاء العضلة القلبية.

الموافقة على المشاركة:

لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة، وأوافق طوعاً على أن أكون مشاركاً في هذا البحث، وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أيّ أمر مع ضرورة الإجابة كما وأملك الحق في الانسحاب في أيّ وقت أشاء، ودون أن يعرضني ذلك لأي ضرر وعليه أوقع .

الرقم المتسلسل للمشارك ( )
التوقيع: .....

التاريخ: / / .

ملاحظة:
بالنسبة للأشخاص الذين لا يُجيدون القراءة والكتابة، تم شرح هدف البحث لهم وأخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من عائلته.

دمشق في: / /

Abstract:

Background: Coronary heart disease is the leading cause of death in developed countries, and it competes with infectious disease as the leading cause of death in developing countries. It is known that statins are very effective in the primary and secondary prevention of coronary heart disease. In acute coronary syndrome, many pathogenic mechanisms are activated, such as disruption of vascular endothelial function, activation of the inflammatory mechanism, activation of the thrombosis mechanism, and these mechanisms are inhibited by statin therapy. Several clinical trials have demonstrated the safety and efficacy of statins when used early in the treatment of acute coronary syndrome**.**

Aim: This study aims to determine the effectiveness of statins when given in high doses to patients with myocardial infarction and their importance in reducing mortality and the development of coronary events such as ischemia and re-infarction in these patients.

Materials and Methods: A prospective cohort study of 188 patients with myocardial infarction who were admitted to Al-Assad and Al-Mouwasat University Hospitals in Damascus. The patients were randomly selected between July 2018 and July 2019. Patients divided into two groups: The first group included patients who received atorvastatin 80 mg doses (106 patients) and the second group included patients who received atorvastatin 40 mg doses (82 patients). The complications were evaluated during the hospitalization period and during the month after the infarction, and the difference between the two groups in the incidence of these complications was studied. The P-value was considered statistically significant if it was less than 0.05.

Results: The incidence of mortality and re-infarction within one month of the infarction was higher in patients with atorvastatin 40 mg with a significant statistical significance. Reinfarction occurred in 14.6% of patients with atorvastatin 40 mg versus 5.7% of patients with atorvastatin 80 mg (P-value = 0.038). Mortality occurred in 15.9% of patients with atorvastatin 40 mg versus 6.6% of patients with atorvastatin 80 mg (P-value = 0.041). The rest of the complications were higher in patients with atorvastatin 40 mg, but without significant statistical significance (P-value > 0.05).

Conclusion: It is recommended that statins be given in high intensity doses and early in patients with myocardial infarction because of their effect in reducing the mortality rate and the recurrence of chest pain and infarction during the hospitalization period.

Keywords: Atorvastatin; Statin; Myocardial Infraction; Cardiovascular Complications.

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education and Scientific Research
Damascus university
Faculty of Human Medicine
Internal Medicine Department

Effectiveness of Statins According to their Doses in the Prevention of Cardiovascular Complications in Patients with Myocardial Infraction

Scientific research prepared to obtain a specialized postgraduate certificate in Internal Medicine

Graduate student preparation

Raghda Saada

Supervisor

Prof. Dr. Muhammed Mubarak

2022