

جلد ۰

مرآة الخالد

۲۰۲۶

بیماری های آترواسکلو تیک (۱)

فصول ۳۲ الی ۳۶

سرپرست مترجمین و ویراستار: دکتر محمد حسن قاسمی

متخصص قلب و عروق . عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

مترجمین

دکتر سپیده طیبی متخصص قلب و عروق . عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر بهروز امام جمعه متخصص قلب و عروق . عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر سمانه محمدی متخصص قلب و عروق . عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر شایان شاهی متخصص قلب و عروق . عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر هوشنگ باوندپور متخصص قلب و عروق . فارغ التحصیل دانشگاه علوم پزشکی تهران

به نام خداوند جان و خرد

کتاب "بیماری‌های قلبی عروقی برانوالد" برای سالیان متمادی یکی از معتبرترین و جامع‌ترین منابع علمی در جهان بوده و نقشی بی‌بدیل در آموزش و به روزرسانی دانش پزشکان و دانشمندان حوزه ی قلب و عروق ایفا کرده است. ما تعدادی از اعضای هیات علمی و متخصصین جوان بر آن شدیم تا به ترجمه این اثر ارزشمند بپردازیم. در این مسیر تلاش کردیم ضمن حفظ امانت‌داری علمی و دقت نظر در برگردان مفاهیم پیچیده، روانی و شیوایی متن نیز مد نظر قرار گیرد. امید است این اثر، گامی هرچند کوچک در جهت ارتقای دانش قلب و عروق کشور باشد و بتواند پاسخگوی نیازهای علمی دستیاران عزیز و دیگر همکاران گرامی باشد.

در این ویرایش از کتاب برانوالد در انتهای بعضی فصول مطالبی از آخرین گایدلاین‌ها نیز آورده شده است. با توجه به اینکه هیات ممکنه دانشنامه تخصصی بیماری‌های قلب و عروق به تازگی گایدلاین‌ها را هم به عنوان منبع امتحانات آورد و ارتقا معرفی کرده است، این بخش از کتاب الکترونیک برانوالد نیز در انتهای فصول ضمیمه شده است.

از همراهی و نقدهای سازنده شما بی‌نصیب نخواهیم ماند و امیدواریم این تلاش کوچک، مورد قبول واقع شود.

در پایان لازم می‌دانم از زحمات دکتر مسیح تاج‌دینی و دکتر ابوالفضل محسنی‌زاده که ترجمه ویراست‌های قبلی کتاب با همت ایشان به ثمر رسید، تشکر کنم.

دکتر محمدحسن قاسمی

عضو هیات علمی گروه قلب و عروق

دانشگاه علوم پزشکی تهران / مرکز قلب تهران

فصل 32 : رویکرد به بیمار با درد قفسه سینه.....	7
فصل 33 : جریان خون کرونری و ایسکمی میوکارد	23
فصل 34 : انفارکتوس میوکارد با صعود قطعه ST : پاتوفیزیولوژی و سیر بالینی.....	55
فصل 35 : انفارکتوس میوکارد با صعود قطعه ST : درمان	81
فصل 36 : سندروم حاد کرونری بدون صعود قطعه ST	145

رویکرد به بیمار با درد قفسه سینه

Approach to the patient with chest pain

نکات کلیدی

- درد قفسه سینه یک شکایت شایع در اورژانس است و ارزیابی سریع و نظام‌مند برای پیشگیری از عوارض و مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی حاد ضروری است.
- اصطلاح "درد قفسه سینه" باید به صورت گسترده تفسیر شود تا معادل‌های آنژینی (مانند تنگی نفس، حالت تهوع) و علائم خارج از قفسه سینه (مانند درد گردن، بازوها، پشت) نیز در نظر گرفته شود.
- نوار قلب و تروپونین با حساسیت بالا، عناصر حیاتی در تریاژ و تشخیص مناسب هستند و باید به سرعت در بیماران اخذ شوند.
- تروپونین با حساسیت بالا، امکان شناسایی سریع بیماران کم‌خطر که ممکن است نیازی به آزمایش‌های اضافی نداشته باشند را فراهم کرده است.
- بیماران با خطر متوسط نیاز به یک ارزیابی نظام‌مند دارند که شامل تعیین میزان خطر و بررسی‌های تکمیلی است و بحث‌های مربوط به مدیریت و درمان باید در تصمیم‌گیری مشترک با بیمار انجام شود.
- سی تی آنژیوگرافی کرونر اکنون به عنوان یک روش تشخیصی غیرتهاجمی در کنار تست‌های مبتنی بر استرس توصیه می‌شود و تعیین دقیق بهترین تست برای هر بیمار باید با در نظر گرفتن شرایط بالینی، تاریخچه پزشکی و آزمایش‌های قبلی انجام شود.

مقدمه

درد قفسه سینه حاد همچنان یکی از شایع‌ترین دلایل مراجعه به بخش اورژانس (ED) است. در سال 2021، حدود 6,5 میلیون مراجعه به دلیل درد قفسه سینه ثبت شد که تقریباً 5٪ از مراجعات غیرتروماتیک اورژانس را شامل می‌شد و دومین شکایت شایع در این بخش بود. شیوع درد قفسه سینه در طول عمر در ایالات متحده 20 تا 40٪ است. در میان بیماران مبتلا به درد قفسه سینه، کمتر از نیمی از موارد علت قلبی دارند و تنها 5 تا 10٪ از آنها ناشی از سندرم حاد کرونری (ACS) هستند. با این حال، طبقه‌بندی خطر و شناسایی به موقع ACS برای امکان‌پذیر کردن درمان زودهنگام، امری حیاتی است؛ زیرا بیماری عروق کرونر قلب (CAD) سالانه باعث بیش از 365,000 مرگ در ایالات متحده می‌شود و به عنوان علت اصلی مرگ‌ومیر در این کشور شناخته می‌شود.

جدا کردن بیماران مبتلا به سندرم حاد کرونری (ACS) یا سایر شرایط تهدیدکننده‌ی حیات از بیمارانی که درد قفسه سینه غیرقلبی عروقی و غیرتهدیدکننده‌ی حیات دارند، همچنان یک چالش بالینی است. پس از ارزیابی‌های تشخیصی، تنها 5 تا 10 درصد از بیماران مبتلا به درد حاد

قفسه سینه واقعاً مبتلا به ACS هستند. در مقابل، تشخیص ACS در حدود 2 درصد از بیماران نادیده گرفته می‌شود که می‌تواند پیامدهای قابل توجهی داشته باشد - به عنوان مثال، مرگ‌ومیر کوتاه‌مدت در بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد (MI) که به اشتباه از اورژانس مرخص می‌شوند، دو برابر بیشتر از میزان مورد انتظار برای بیمارانی است که در بیمارستان بستری می‌شوند. با این حال، برای بیماران دارای ریسک پایین‌تر عوارض، این نگرانی‌ها باید در تعادل با هزینه و مشکلات ناشی از بستری شدن و همچنین خطر عوارض آزمایش‌ها و اقدامات تشخیصی-درمانی قرار گیرد که احتمال کمی برای بهبود پیامدهای بالینی دارند. این فصل بر تظاهرات حاد بیماران با ناراحتی قفسه سینه متمرکز است. برای مدیریت و بررسی بیماران با ناراحتی مزمن قفسه سینه، به فصل 37 مراجعه کنید.

تعریف درد قفسه سینه

یک نکته کلیدی در گایدلاین‌های اخیر، این است که تظاهرات مرتبط با بیماری ایسکمیک قلبی بسیار گسترده‌تر و متنوع‌تر از خود «درد قفسه سینه» است و دامنه ارزیابی باید تمام تظاهرات بالقوه بیماری ایسکمیک قلبی را شامل شود. این تظاهرات شامل احساس فشار، سفتی و ناراحتی در قفسه سینه، بازوها، گردن، بین دو کتف، شکم و فک، و همچنین تنگی نفس و حالت تهوع (که ممکن است معادل آنژین در نظر گرفته شوند) می‌گردد.

نکته مهم این است که علائم ممکن است در گروه‌های خاصی مانند بانوان و سالمندان با تظاهر کلاسیک متفاوت باشد. بنابراین، پزشکان ارزیابی‌کننده باید طیف وسیعی از علائم را در نظر گرفته و سطح بالایی از ظن بالینی داشته باشند. علائم مرتبط با بیماری ایسکمیک قلب در شکل 32-1 نشان داده شده است.

اصطلاح "غیرتیپیک" برای توصیف سندرمی که احتمال ایسکمیک بودن آن کمتر است، دیگر در گایدلاین‌ها توصیه نمی‌شود و به جای آن استفاده از اصطلاحات "قلبی"، "احتمالاً قلبی" و "غیرقلبی" پیشنهاد شده است.

پیشرفت‌های متعددی در ارزیابی دقیق و موثر بیماران مبتلا به درد قفسه سینه حاصل شده است. از جمله:

- پیشرفت در رویکردهای تشخیصی برای علل غیرقلبی درد قفسه سینه (مانند آمبولی ریوی و دایسکشن آئورت) (نگاه کنید به فصل 37).
- استفاده از مسیرهای تصمیم‌گیری بالینی (CDPs) برای بیماران با شک به ACS که تروپونین قلبی (یک نشانگر اختصاصی خون برای آسیب میوکارد)، یافته‌های الکتروکاردیوگرام و ویژگی‌های بیمار را برای کمک به طبقه‌بندی خطر ادغام می‌کنند.

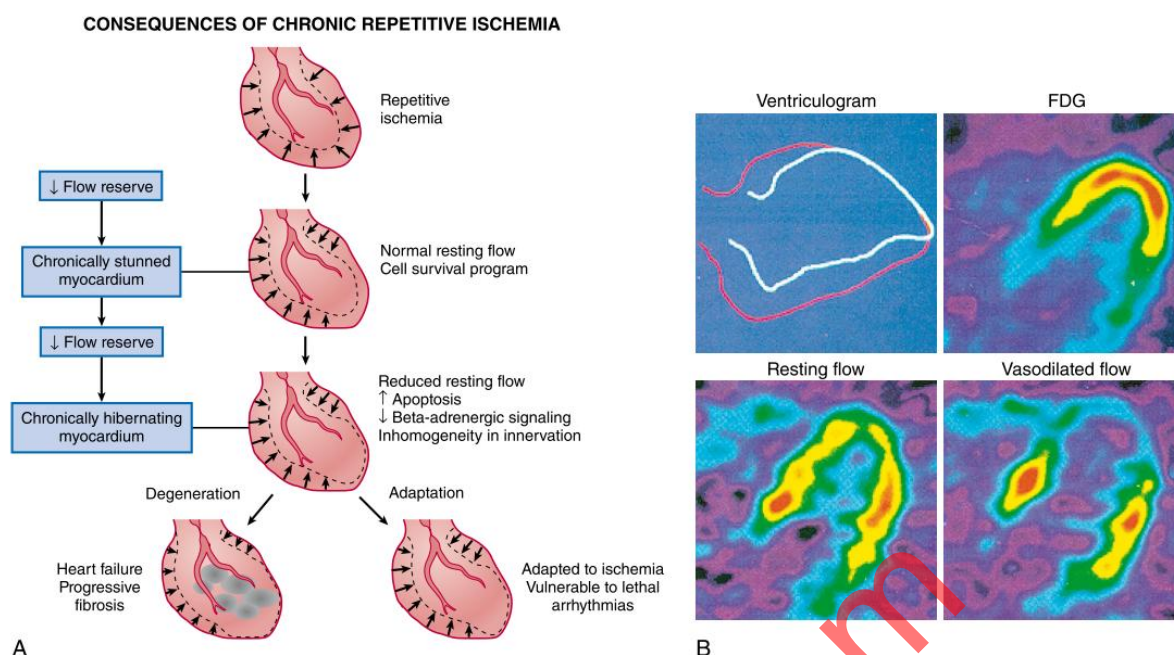


FIG. 33.27 (A) Consequences of chronic repetitive ischemia on function distal to a stenosis. As stenosis severity increases, coronary flow reserve decreases and the frequency of reversible ischemia increases. Reversible repetitive ischemia initially leads to chronic preconditioning against infarction and stunning (not shown). Subsequently, there is a gradual progression from contractile dysfunction with normal resting flow (chronically stunned myocardium) to contractile dysfunction with depressed resting flow (hibernating myocardium). This transition is related to the physiologic significance of a coronary stenosis and can occur in a time period as short as 1 week or develop chronically in the absence of severe angina. The cellular response during the progression to chronic hibernating myocardium is variable, with some patients exhibiting successful adaptation with little cell death and fibrosis and others developing degenerative changes difficult to distinguish from subendocardial infarction. (B) Hibernating myocardium in humans with a chronic left anterior descending artery (LAD) occlusion and collateral-dependent myocardium. The right anterior oblique (RAO) tracing of the left ventriculogram shows anterior akinesis (upper left). Transaxial PET scans illustrate ^{18}F -FDG flow measurements at rest (lower left) and after pharmacologic vasodilation with dipyridamole (lower right). Quantitative perfusion measurements showed LAD flow to be critically impaired. Viability (after an oral glucose load) is identified by increased ^{18}F -fluoro-2-deoxyglucose (FDG) uptake in the anterior wall (upper right). (B, Modified from Vanoverschelde JL, Wijns W, Depre C, et al. Mechanisms of chronic regional postischemic dysfunction in humans: new insights from the study of noninfarcted collateral-dependent myocardium. *Circulation*. 1993;87:1513-1523.)

hibernating در محدوده‌ی پایینی supply-demand نرمال میوکارد، مشابه قلب نارسا و غیر ایسکمیک، عمل می‌کند. در این ناحیه اگرچه ذخایر گلیکوژن افزایش یافته ولی حداکثر برداشت گلوکز در پاسخ به انسولین تغییر نمی‌کند. در مطالعات حیوانی در میوکارد hibernating تغییر در سیستم تنفسی میتوکندریایی و کاهش مصرف انرژی و اکسیژن نیز اثبات شده است. این مسئله باعث کاهش سرعت مصرف ATP و حفاظت سلول در صورت بروز ایسکمی حاد می‌شود. آنالیز پروتئومیک نشان دهنده‌ی کاهش پروتئین‌های متعدد در متابولیسم اکسیداتیو و انتقال الکترون است. همه تغییرات بافت‌شناسی و مولکولی که در hibernation رخ می‌دهد به دنبال ری واسکولاریزاسیون برطرف نمی‌شود که می‌تواند منجر به اختلال عملکرد انقباضی در فقدان MI شود.

ناهمگونی در عصب‌دهی سمپاتیک، پاسخ بتا‌آدرنرژیک و مرگ ناگهانی: بخشی از کاهش عملکرد انقباضی در میوکارد hibernating به علت کاهش اتصال آدنیل سیکلاز با رسپتورهای بتا‌آدرنرژیک، مشابه نارسایی قلبی پیشرفته، است. این مسأله به علت افزایش موضعی نوراپی‌نفرین و کاهش بازجذب آن توسط پایانه‌های پره‌سیناپتیک بوده و این ناهمگونی در تحریک سمپاتیک میوکارد یکی از دلایل استعداد میوکارد hibernating در ایجاد آریتمی‌های کشنده بطنی و فیبریلاسیون بطنی می‌باشد. لذا ایجاد پایداری الکتریکی و بهبود عملکرد انقباضی از اثرات مثبت ری واسکولاریزاسیون بر سورواپوال است. با این وجود وسعت بافت viable اما دچار denervation یک پردیکتور قوی از مرگ آریتمیک در بیماران با کاردیومیوپاتی ایسکمیک می‌باشد.

TABLE 33.2 Viable Dysfunctional Myocardium Patterns of Contractile Reserve, Resting Perfusion, and Temporal Recovery of Function After Revascularization

PARAMETER	CONTRACTILE RESERVE	RESTING FLOW	EXTENT OF FUNCTIONAL RECOVERY	TIME COURSE OF RECOVERY
Transient Reversible Ischemia				
Postischemic stunning	Present	Normal	Normalizes	<24 hr
Short-term hibernation	Present	Normal	Normalizes	<7 days
Chronic Repetitive Ischemia				
Chronic stunning	Present	Normal	Improves	Days to weeks
Chronic hibernating myocardium	Variable	Reduced	Improves	Up to 12 mo
Structural Remodeling				
Subendocardial infarction	Variable	Reduced	Variable	Weeks
Remodeled, tethered myocardium	Present	Normal	Improves	Months

متابولیسم و مصرف انرژی در میوکارد hibernating: بعد از ایجاد تطابق، پاسخ انقباضی و متابولیک میوکارد hibernating از عوامل خارجی مؤثر بر کار قلب مجزا می‌شود و افزایش ساب‌ماگزیمال در مصرف اکسیژن می‌تواند بدون ایجاد ایسکمی ساب‌اندوکارد رخ دهد. نواحی دچار

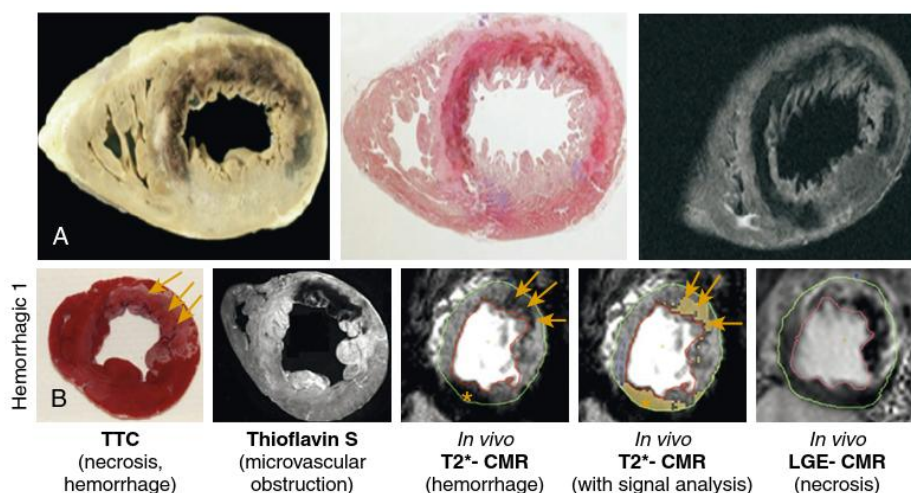


FIG. 34.21 Cardiac magnetic resonance (CMR) images in myocardial infarction. (A) Left to right, Gross anatomic image obtained at autopsy, histology image after staining with Heidenhain trichrome stain, and ex vivo T2-weighted CMR image from the short-axis slice. (B) Left to right, Images from an experimentally induced MI in a dog. CMR was performed day 3 after reperfusion in which T2-weighted gradient-echo imaging was performed. Ex vivo, thioflavin S imaging, and triphenyltetrazolium chloride (TTC) staining were performed to assess for microvascular obstruction (MVO), hemorrhage, and myocardial necrosis. LGE, Late gadolinium enhancement. (From Hamirani YS, et al. Effect of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage by CMR on LV remodeling and outcomes after myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7[9]:940-952.)

healing میوکارد انفارکته، اهداف بالقوه‌ای را برای "tuning" پاسخ healing به منظور بهینه‌سازی فرایند ترمیم در میوکارد آسیب‌دیده و ایسکمیک و به حداقل رساندن ریمودلینگ نامطلوب بطن چپ شناسایی کرده‌اند. ما هنوز بیمارانی را که با ACS مراجعه می‌کنند بر اساس ECG تریاژ می‌کنیم، اما باید به سمت طبقه‌بندی مبتنی بر مکانیسم‌هایی که منعکس‌کننده اساس بیولوژیکی آسیب ایسکمیک حاد باشند، پیش برویم. برای پر کردن این شکاف، باید بیومارکرها مسیرهای پاتولوژیک مختلفی را که باعث ایسکمی حاد میوکارد می‌شوند، جستجو، اصلاح و اعتبارسنجی کنیم و سپس درمان‌هایی مبتنی بر مکانیسم را در محل ارائه مراقبت (point of care) به کار گیریم. بنابراین، چنین درمان شخصی‌سازی‌شده‌ای که توسط بیومارکرها هدایت می‌شود، در مراقبت از بیماران ACS دقت بیشتری به دست می‌آورد. برای مثال، مارکرهايي که پارگی fibrous cap را از آروزیون سطحی به عنوان محرک تشکیل ترومبوز متمایز می‌کنند، ممکن است استراتژی‌های مدیریتی متفاوتی را ارائه دهند. این فرضیه نیاز به اعتبارسنجی دقیق دارد، اما می‌تواند به یک استراتژی مدیریتی شخصی‌تر منجر شود.

امروزه مسیرهای مختلف تشکیل ترومبوزهای کرونری را با وضوح بیشتری درک می‌کنیم، اما همه رویدادهای ایسکمیک حاد ناشی از تشکیل لخته نیستند. پژوهش‌های گذشته بر اسپاسم شریان‌های کرونری اپی‌کاردیال به عنوان یکی از عوامل بروز رویدادهای ایسکمیک حاد متمرکز بودند، اما اکنون می‌دانیم که اختلال عملکرد شریان‌های کوچک داخل میوکاردی نیز می‌تواند بدون ایجاد ترومبوز آشکار، موجب ایسکمی شود. طیف فرایندهای ایسکمیک از MINOCA و در انتهای طیف، استرس کاردیومیوپاتی (تاکوتسوبو)، بر ضرورت بررسی عمیق‌تر میکروواسکولار برای درک بهتر مکانیسم‌های زمینه‌ای این بیماری‌ها و شناسایی راهبردهای درمانی نوین تأکید دارد. بنابراین، اگرچه در دهه‌های اخیر پیشرفت‌های قابل توجهی در درک و درمان ACS حاصل شده است، خطر باقیمانده همچنان غیرقابل قبول است. برای مقابله با این بار باقیمانده و تحقق وعده precision medicine، باید درک مکانیزمی خود از پاتوفیزیولوژی ACS را گسترش دهیم.

مارکرهاي قلبی

تخمین سایز انفارکت با آنالیز مارکرهاي قلبی سرمی یا پلاسمايي نکروز نیاز به در نظر گرفتن مقدار مارکر از دست رفته از میوکارد، حجم توزیع آن و نسبت آزادسازی آن دارد. اندازه‌گیری‌های سریالی پروتئین‌های آزاد شده توسط میوکارد نکروزه می‌تواند به تعیین سایز MI کمک کند. پیک -CK MB و تروپونین تخمین تقریبی از سایز انفارکت می‌دهد. رپرفیوژن کرونری به طور چشمگیری washout kinetic مارکرهاي نکروز را از میوکارد تغییر می‌دهد و در نتیجه منجر به رسیدن زودهنگام و اغراق آمیز این مارکرها به میزان اوج خود می‌شود (شکل 20-34). اندازه‌گیری تروپونین روزها پس از STEMI، حتی در مواردی که رپرفیوژن موفق انجام شده است، ممکن است تخمین قابل قبولی از سایز انفارکت ندهد، چرا که آزاد شدن تأخیری تروپونین نشان‌دهنده آزاد شدن آن از میوفیلامان‌ها در میوسیت هاس آسیب دیده است.

تکنیک‌های تصویربرداری غیرتهاجمی

مدالیه‌های تصویربرداری که پیش از این درباره‌ی آن‌ها صحبت شد، در ارزیابی تجربی و بالینی سایز انفارکت کمک کننده هستند. اکوکاردیوگرافی شایع‌ترین مدالیه مورد استفاده برای ارزیابی سایز انفارکت و عملکرد LV است، در حالیکه CMR با کنتراست می‌تواند مقادیر کوچک تر از ایسکمی را تشخیص دهد و مناطق نکروزه را از بافت stunned (که قابلیت ریکاوری دارد) افتراق دهد (شکل 21-34). CMR و اسکن هسته‌ای در تعیین سایز انفارکت از اکو دقیق‌تر هستند. حتی از میان بیمارانی که primary PCI می‌شوند، اندازه انفارکت خصوصاً در طول 6 ماه اول قویاً با پروگنوز بد همراه است (شکل 7-34). CMR همچنین می‌تواند الگوی هتروژن انفارکت را در بیماران با انسداد پایدار رگ یا انسداد شدید عروق میکروواسکولار را نشان دهد، درحالی‌که در بیماران با رپرفیوژن موفق (ماکرو و میکرو و سکولار) این یافته مشاهده نمی‌شود.

چشم‌انداز آینده

پیشرفت‌های قابل توجه در درک مکانیسم‌های سلولی و مولکولی آسیب ایسکمیک میوکارد، همراه با دانش اخیر در مورد مکانیسم‌های ترمیم و

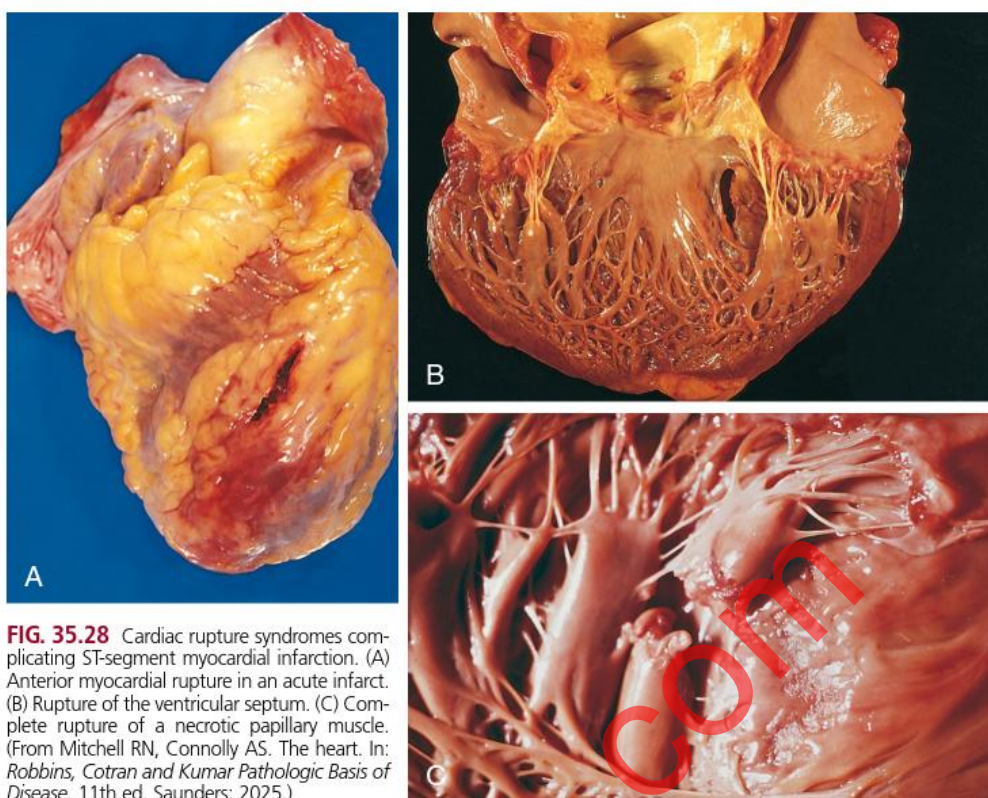


FIG. 35.28 Cardiac rupture syndromes complicating ST-segment myocardial infarction. (A) Anterior myocardial rupture in an acute infarct. (B) Rupture of the ventricular septum. (C) Complete rupture of a necrotic papillary muscle. (From Mitchell RN, Connolly AS. The heart. In: *Robbins, Cotran and Kumar Pathologic Basis of Disease*. 11th ed. Saunders; 2025.)

TABLE 35.10 Characteristics of Ventricular Septal Rupture, Rupture of the Ventricular Free Wall, and Papillary Muscle Rupture

CHARACTERISTIC	VENTRICULAR SEPTAL RUPTURE	RUPTURE OF THE VENTRICULAR FREE WALL	PAPILLARY MUSCLE RUPTURE
Incidence	0.2%–3% without reperfusion therapy, 0.2%–0.3% with fibrinolytic therapy, 3.9% in patients with cardiogenic shock	Approximately 0.3%–1%; fibrinolytic therapy does not reduce risk; primary PCI seems to reduce risk	Approximately 0.1%–1% (posteromedial more frequent than anterolateral papillary muscle rupture)
Time course	Bimodal peak; within 24 hr and 3–5 days; range, 1–14 days	Bimodal peak; within 24 hr and 3–5 days; range, 1–14 days	Bimodal peak; within 24 hr and 3–5 days; range, 1–14 days
Clinical manifestations	Chest pain, shortness of breath, hypotension	Anginal, pleuritic, or pericardial chest pain; syncope; hypotension; restlessness; sudden death	Abrupt onset of shortness of breath and pulmonary edema; hypotension
Physical findings	Harsh holosystolic murmur, thrill, S ₃ , accentuated S ₂ , pulmonary edema, RV and LV failure, cardiogenic shock	Jugular venous distention (29% of patients), pulsus paradoxus (47%), electromechanical dissociation, cardiogenic shock	A soft murmur in some cases, no thrill, variable signs of RV overload, severe pulmonary edema, cardiogenic shock
Echocardiographic findings	Ventricular septal rupture, left-to-right shunt on color flow Doppler echocardiography through the ventricular septum, pattern of RV overload	>5 mm pericardial effusion not visualized in all cases; layered, high-acoustic echoes within the pericardium (blood clot); direct visualization of tear; signs of tamponade	Hypercontractile LV, torn papillary muscle or chordae tendineae, flail leaflet, severe mitral regurgitation on color flow Doppler echocardiography
Right-heart catheterization	Increase in oxygen saturation from the RA to RV, large v waves	Ventriculography insensitive, classic signs of tamponade not always present (equalization of diastolic pressures in the cardiac chambers)	No increase in oxygen saturation from the RA to RV, large v waves, ^a very high PCWP

^aLarge v waves are from the PCWP.

LV, Left ventricle/left ventricular; PCI, percutaneous coronary intervention; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; RA, right atrium; RV, right ventricle/right ventricular. Data from Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004;110(9):e82; and Elbadawi A, et al. Temporal trends and outcomes of mechanical complications in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12:1825–1836.

پریکاردیال متفاوت است. این پارگی عموماً در MI‌های وسیع با expansion زمینه‌ای و گاهی همراه با dissecting hematoma در مرز بین بافت انفارکته و نرمال رخ می‌دهد.

پارگی دیواره آزاد

سیر بالینی آن از یک پارگی حاد منجر به تامپوناد و مرگ فوری تا یک وضعیت تحت حاد به صورت تهوع، افت فشار خون و درد با ماهیت

کنترل اندیکه می‌باشد. خونریزی به‌خصوص در موارد با سنین بالا (≤ 75 سال) و هم‌چنین وزن پایین (کمتر از 60 کیلوگرم) بالاتر می‌باشد. بنابراین در این افراد باید از مصرف پراسوگرل اجتناب شود مگر اینکه ریسک ترومبوز بالا باشد، که در این موارد باید از دوز 5mg روزانه (به‌جای 10mg) استفاده نمود. در افراد جوان‌تر از 75 سال که وزن بالای 60 کیلوگرم دارند و سابقه استروک یا TIA نداشته‌اند - گروه اصلی که FDA مصرف دارو را مجاز دانسته است - مصرف پراسوگرل با کاهش قابل توجه در اهداف اولیه (primary endpoint) مطالعه همراه بوده است.

در مطالعه‌ی TRILOGY ACS بیمارانی با NSTE-ACS که تحت درمان دارویی مطابق با استراتژی ischemia guided قرار گرفتند، تجویز پراسوگرل (10mg روزانه) با کلپیدوگرل (75mg روزانه)، در کنار تجویز همزمان ASA و سایر درمان‌های استاندارد، مقایسه گردید. شواهد آشکاری مبنی بر ارجحیت پراسوگرل به کلپیدوگرل وجود نداشت و میزان خونریزی یکسان بود. مطالعه ACCOAST، بر روی بیمارانی با NSTE-ACS High Risk انجام شد که درمان با پراسوگرل را در مقابل کلپیدوگرل، قبل از آنژیوگرافی در بیمارانی که استراتژی early invasive برای آن‌ها اتخاذ شده بود، بررسی نمود. تفاوت آشکاری در primary Endpoint دو دارو گزارش نشد، اما میزان خونریزی با پراسوگرل بیشتر از کلپیدوگرل بود. بنابراین، پراسوگرل در بیمارانی با NSTE-ACS قبل از آنکه آناتومی کرومر آن‌ها مشخص شود، توصیه نمی‌شود.

براساس نتایج مطالعات فوق، پراسوگرل (دوز لودینگ 60 mg، دوز روزانه 10 mg) در کنار آسپرین مناسب‌ترین ترکیب برای بیمارانی است که سن آن‌ها کمتر از 75 سال است، سابقه استروک یا TIA قدیمی ندارند، با تشخیص NSTE-ACS تحت آنژیوگرافی قرار گرفته‌اند و کاندید درمان با PCI می‌باشند. همچنین در بیمارانی که ریسک بالایی برای خونریزی ندارند، پراسوگرل بر کلپیدوگرل ارجح است. پراسوگرل باید حداقل 7 روز قبل از اعمال جراحی مازور در صورت امکان قطع شود.

تیکاگرلور

تیکاگرلور اولین بلاک‌کننده ADP غیرتینوپیریدینی می‌باشد که approved شده است. این دارو یک مهارکننده برگشت‌پذیر گیرنده پلاکتی P2Y₁₂ با نیمه عمر تقریباً 12 ساعت می‌باشد، برخلاف تینوپیریدین‌ها که همگی به‌صورت برگشت‌ناپذیر گیرنده فوق را مهار می‌کنند. هم داروی اصلی و هم متابولیت آن فعال می‌باشند و Potency یکسان دارند. بنابراین مشابه پراسوگرل، مهارکنندگی تجمع پلاکتی تقریباً به‌طور کامل و سریع‌تر از کلپیدوگرل صورت می‌گیرد. به‌دلیل اینکه این دارو جهت فعال‌شدن نیازی به سیستم CYP2C19 کبدی ندارد، تغییرات میزان فعالیت آنتی‌پلاکتی که در مورد کلپیدوگرل بیان گردید، در مورد تیکاگرلور وجود ندارد.

مطالعه PLATO مصرف تیکاگرلور (180mg دوز loading و 90mg هر 12 ساعت) را با کلپیدوگرل (300mg یا 600mg دوز loading و 75mg دوز روزانه) همراه با ASA در بیمارانی با NSTE-ACS مقایسه نمود. در این مطالعه، 11067 (59 درصد) از 18624 بیمار، مبتلا به NSTE-ACS بودند. تیکاگرلور به‌طور مؤثری primary Endpoint (مرگ قلبی عروقی، MI یا استروک) را کاهش داد، و هم‌چنین باعث کاهش استنت ترومبوز، مرگ کاردیواسکولار و مرگ‌ومیر کلی گردید. بررسی زیرگروه‌های

کاهش پاسخ به کلپیدوگرل در بیماران با DM، چاقی، سنین بالا و پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی خاصی از سیستم CYP بیشتر دیده می‌شود. بیماران با پاسخ آنتی‌پلاکتی جزئی به کلپیدوگرل، سطوح پایین‌تر متابولیت‌های فعال دارو را در گردش خون دارند که ناشی از عدم تبدیل فعال پیش دارو به دارو می‌باشد.

پلی‌مورفیسم‌های متعددی که ژن‌های آنزیم CYP2C19 را کد می‌کنند با کاهش تولید متابولیت‌های فعال کلپیدوگرل همراه بوده‌اند. این پلی‌مورفیسم‌ها (به‌خصوص آلل C2 با فعالیت کاهش‌یافته) در نزدیک به یک‌سوم افراد سفیدپوست و نصف نژاد آسیایی وجود دارد و منجر به افزایش عواقب بالینی ناگوار در بیماران تحت درمان با کلپیدوگرل می‌گردد. در مطالعات دیگر، آلل‌های با فعالیت کم، مرتبط با افزایش ریسک ترومبوز استنت بودند. بررسی این پلی‌مورفیسم‌ها در بیمارانی که کاندید درمان با تینوپیریدین‌ها هستند، افراد بدون پاسخ یا با پاسخ کاهش‌یافته نسبت به دوز استاندارد کلپیدوگرل را مشخص ساخته و منجر به انتخاب رژیم‌های ضد پلاکتی جایگزین می‌گردد. PPIها (مهارکننده‌های پمپ پروتون)، اثرات ضد پلاکتی کلپیدوگرل را به میزان متوسطی کاهش می‌دهند، زیرا در رقابت با کلپیدوگرل جهت متابولیزه شدن توسط آنزیم CYP3A4 قرار می‌گیرند. هرچند در یک تریال دو سو کور انجام شده، این گروه دارویی حوادث کاردیواسکولار را در مقایسه با پلاسبو افزایش نداده است، اما توانسته خونریزی upper GI را کاهش دهد.

پراسوگرل

شبیه کلپیدوگرل، پراسوگرل پیش‌دارویی می‌باشد که برای تشکیل متابولیت‌های فعال که بتوانند رسپتور P2Y₁₂ را به‌طور برگشت‌ناپذیری مهار کنند نیاز به اکسیداسیون کبدی دارد. با این حال، برخلاف کلپیدوگرل، تشکیل متابولیت فعال پراسوگرل نیازمند تنها یک مرحله بوده و در عرض 30 دقیقه از مصرف آن ساخته می‌شود. درحالی‌که متابولیت‌های فعال پراسوگرل و کلپیدوگرل در محیط آزمایشگاه اثرات ضدپلاکتی یکسانی دارند، ساخت متابولیت‌های پراسوگرل 10 برابر بیشتر از کلپیدوگرل می‌باشد.

اثر پراسوگرل (60 mg دوز loading همراه با دوز روزانه 10 mg) - طی مطالعه TRITON-TIMI 38 با کلپیدوگرل (300 mg دوز loading همراه با دوز روزانه 75 mg) در بیمارانی با NSTE-ACS با آناتومی کرومر شناخته شده مورد بررسی قرار گرفت. ترکیب مرگ قلبی عروقی، MI و استروک به میزان 19 درصد در بیماران تحت درمان با پراسوگرل طی دوره پیگیری 15 ماهه کاهش یافت. این فایده از کاهش قابل توجه و 24 درصدی MI منشأ می‌گرفت و در بیماران دیابتی این کاهش بارزتر بود (کاهش 30 درصدی). علاوه بر آن، پراسوگرل به‌طرز چشمگیری (52 درصد) میزان ترومبوز استنت را به‌خصوص در بیماران با استنت‌های دارویی کاهش داد، بنابراین در بیمارانی که روی درمان با کلپیدوگرل دچار ترومبوز استنت شده‌اند، پراسوگرل به‌عنوان جایگزین باید در نظر گرفته شود.

عوارض مربوط به خونریزی شدید، مثل خونریزی‌های خودبه‌خودی، کشنده و مازور غیرمرتبط با CABG با پراسوگرل شایع‌تر از کلپیدوگرل است. پراسوگرل در افراد با سابقه استروک یا TIA، به علت شواهد ناشی از ضرر مطلق در این گروه از بیماران در مطالعه TRITON-TIMI 38