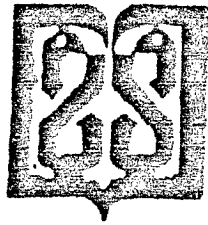


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی



پایان نامه:

برای دریافت درجه دکترا

موضوع:

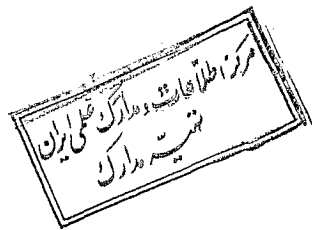
آنتی کواگولان تراپی در بیماران مبتلا
به انفارکتوس سطح قدامی و انوریسم
بطن چپ

ب راهنمایی:

جناب آقای دکتر منوچهر قارونی

نگارش:

حمیدرضا محمدی



۳۳۳

شماره پایان نامه: ۳۰۳۴

سال تحصیلی: ۱۳۷۱-۷۲

۱۶۹۸۱

با تقدیم و سپاس از:

پدر و مادر عزیز و فداکارم که با از خودگذشتگی و
و محبت خویش به من درس زندگی آموختند و همواره
مدیون زحمات آنها هستم .

با تقدیم و سپاس از:

برادران و خواهران مهربانم .

با تقدیم و سپاس از:

استاد ارجمند جناب آقای دکتر منوچهر قارونی که

در تهیه و تنظیم این رساله صمیمانه مرا یاری

کرده و از هیچ کوششی فروگذار نکردند.

تشکر و سپاسگزاری:

لازمست از کلیه اساتید و همکاران و دوستانی که مراد را این پایان نامه را همراهی کرده و یاری نمودند سپاسگزاری کنم :

جناب آقای دکتر منوچهر قارونی، از راهنماهایی ایشان در کلیه مراحل این پایان نامه.

جناب آقای دکتر فرج... فرهی

جناب آقای دکتر مرتضی خیرآبادی

جناب آقای دکتر نیاکان

سرکار خانم دکتر مدنی

از آقای صیادگی و نعمتی و کلیه کسانی که در بیمارستانهای

شریعی، امیر علم و شهید مدرس اینجانب را یاری نموده‌اند.

فهرست مطالب

| صفحه | عنوان |
|------|---|
| | فصل ۱ : |
| ۱ | مقدمه |
| ۳ | ساختمان بافت شناسی کرومتر |
| ۴ | انفا رکتوس حاد میوکا رد |
| ۵ | علائم بالینی انفا رکتوس حاد میوکا رد |
| ۷ | همودینا میک سیستمیک در انفا رکتوس حاد |
| ۹ | یافته های فیزیکی انفا رکتوس میوکا رد |
| ۱۳ | تغییرات ایجاد شده در انفا رکتوس حاد |
| ۱۴ | تشخیص های افتراقی افزایش S.G.O.T. و L.D.H |
| ۱۵ | تشخیص های افتراقی افزایش C.P.K |
| ۱۷ | ارزش آنزیمها در تشخیص پیش آگهی انفا رکتوس |
| ۱۸ | رادیولوژی و فلوروسکوپی در انفا رکتوس میوکا رد |
| ۱۹ | تغییرات فرمول خونی و E.S.R. و تب در جریان M.I حاد |
| | تغییرات الکتروکاردیوگرام در بیماریهای ایسکمیک |
| ۲۰ | میوکا رد |
| ۲۰ | عوارض مشترک انفا رکتوسها |
| ۲۱ | فیزیوپاتولوژی ایجاد پلاک آتروسکلروز در جدار عروق |
| ۲۲ | اتیولوژی و اپیدمیولوژی آتروسکلروز کرومتر |
| ۲۴ | فیزیوپاتولوژی و تئوری های تشکیل آتروسکلروز |
| ۲۴ | عوارض اختصاصی انفا رکتوس سطح قد می |
| ۲۵ | تعریف آنوریسم |

۲۶ آنوریسم بطن چپ

۲۷ آمبولی مغزی و ایجا دحملات عروقی مغزی

۲۷ تصمیمات درمانی در آنفارکتوس

فصل ۲ :

۳۱ مکانیسم اثر

۳۲ فارماکوکینتیک

۳۳ تداخل دارویی

فصل ۳ :

۳۵ کار عملی

فصل ۴ :

۴۶ بررسی مقالات علمی

۴۹ نتایج

۵۰ خلاصه و نتیجه

۵۴ رفرانس

فصل ۱ :

=====

مقدمه :

با توجه به شیوع و بروز بسیار بالای بیماریهای ایسکمیک قلبی-منجمله ، انفارکتوس حاد میوکارد در تمام دنیا و نیز عوارض خطیر حاصل از آن نظیر نارسایی قلبی ، شوک آریتمیهای خطرناک ، پارگی عناصر ختمانی مختلف قلب ، همانند دیواره سپتوم ، دریچه ها و نیز تشکیل لخته دیواره ای در منطقه آسیب دیده میوکارد و آمبولیزاسیون سیستمیک حاصل از آن به ارگانهای مختلف بدن منجمله مغز ، کرونر ، کلیه ، طحال و اندامهاست . این گروه بیماریهای مهم بخش بزرگی از بودجه و امکانات پژوهشی و بهداشتی و درمانی هر کشوری را به خود معطوف می دارند . در اهمیت این گروه بیماریها ذکر همین نکته کافی است که حداقل علت ۲۵٪ مرگ در کشورهای صنعتی ، انفارکتوس حاد میوکارد است . که تقریباً "به ۱۲ میلیون تن در سال می رسد . از همه مهمتر اینکه تعداد زیادی از قربانیان آن در حد سنی زیر ۶۵ سال هستند ، سابقاً " تصور میشد این بیماریها خاص کشورهای صنعتی است ، امروزه هرچه کشورهای در حال توسعه مدرن تر میشوند ، در کنترل بیماریها تواناگرگشته و از دید طول عمرشان نشان میدهد ، که این بیماریها خاص کشورهای صنعتی نیست .

ایده پیشگیری از این بیماری و نیز عوارض ناشی از آن منجمله تشکیل لخته در اثر انفارکتوس تا کنون منشاء مطالعات زیادی بوسیله پژوهشگران و محققین دنیا قرار گرفته است . نتایج بعضی از این تحقیقات با همپارین در پیشگیری از تشکیل لخته دیواره ای امیدبخش بوده است . در حالیکه

مطالعات دیگر چندان این موضوع را تأیید نمیکنند. در این بررسی تاثير هپارین با دوزهای بالاتر از مقدار استاندارد که تاکنون بکار رفته را بر تشکیل لخته دیواره‌ای در جریان انفارکتوس حاد سطح قدامی میوکارد و نیز نقش دیگر عوامل تاثيرگذار بر این پدیده مورد ارزیابی قرار میدهیم. داروهای آنتی‌کواگولان به دودسته خوراکی و تزریقی تقسیم میشوند که چون کار عملی پایان نامه اینجانب در بخش CCU بود تنها شکل تزریقی، یعنی هپارین را در نظر گرفتیم.

ساختمان بافت شناسی کرونر:

ساختمان جدارشریان :

جدارشریان از داخل به خارج از سه لایه تشکیل شده است:

۱- طبقه داخلی (Intima) : که خودش از سه لایه درست شده است : لایه داخلی تر که از سلولهای پوششی تشکیل شده ، در زیر آن غشاء فیبروز بنام Endarter یا لامینا پروپریا موجود است و خارج تر از همه تیغه های مارپیچی ارتجاعی به نام دیواره ارتجاعی داخلی قرار دارد. گرچه لایه ارتجاعی را جزء طبقه انتیما محسوب می کنند. ولی در حقیقت باید گفت که این ورقه از رشته های ارتجاعی تغییر شکل یافته ورقه میانی بوجود آمده است .

ضخامت طبقه داخلی بر حسب قطر شریان و سن شخص تغییر میکند ، یعنی در شریانهای بزرگ ضخیم تر و در شریانهای کوچک ظریف تر میباید شد و با ازدیاد سن این طبقه کلفت تر میشود .

۲- ورقه میانی (Media) : که معمولاً از دو بافت تشکیل

میشود : نخست رشته های عضلانی صاف و سپس پزده های قابل ارتجاع ، و فضای خالی بین این دو قسمت را بافت همبند ظریفی پر میکند . قسمت قابل ارتجاع در کرونرهای بزرگ بیشتر از کرونرهای کوچک است و در کرونرهای کوچک قسمت عضلانی بیشتر میباید شد .

۳- جدار خارجی Adventitia : که قسمت اعظم این

طبقه را بافت همبندی ساخته شده و بندرت رشته های ارتجاعی هم دارد ، در این طبقه رشته های همبندی که بطور مورب همدیگر را قطع میکنند ،

بخش اساسی را تشکیل داده اند در شبکه های حاصل از تقاطع رشته ها ،
 عروق و اعصاب مخصوص شریان به نام عصب رگ (Nervi Vasorum) و
 رگ رگ Vaso Vasorum یافت میشود. در این ناحیه شریانهای
 بزرگ امکان وجود کورپوسکولهای عصبی نیز هست. نکته بسیار مهم این است
 که شاخه های Vaso Vasorum فقط تا طبقه میانی رسیده و در آنجا
 ختم میشود و هرگز به طبقه انتیما وارد نمیشود یعنی درد سوم خارجی مدیا
 تمام میشود و طبقه داخلی و یک سوم داخلی مدیا مواد غذایی و اکسیژن
 لازم را بطریق انتشار در یافت میکنند. پس بین ناحیه تغذیه شونده توسط
 Vaso Vasorum از خارج و منقله تغذیه شونده توسط انتشار ،
 یک ناحیه حد واسط باقی می ماند به نام watershed که دقیقاً "
 در محدوده عضلات صاف جدا ر عروق است. این ناحیه جدا ز طریق Vaso Vasorum
 وجه از طریق انتشار به اندازه سایر نقاط جداری اکسیژنه نمیشود، در نتیجه
 یک ناحیه ضعیف در جداری شریانها وجود دارد که مقدمه تشکیل پلاک آتروسکلروز
 است و دانستن این مطلب در بیماریهای ایسکمیک میوکارد ضروری است .
 اعصاب عروق هم در طبقه میانی ختم میشوند و شامل رشته های حسی
 و حرکتی میباشد. باید متذکر شد که عروق مغزی فاقد اعصاب مخصوص هستند.

انفارکتوس حاد میوکارد Acute M.I :

یکی از عوارض ایسکمی میوکارد نکروز آن میباشد. ایسکمی هم ممکن
 است در اثر انسداد حاد کرونر که معمولاً " به علت ترومبوز است، تسریع شود
 و اصولاً " انسداد حاد کرونر لازمه بروز M.I میباشد. بنابراین در اکثر
 موارد انفارکتوس میوکارد، ضایعه انسدادی شریان کرونر به طور حاد

وجود دارد که در اثر آتروسکلروز و ترومبوز رگها نیزه است. در بعضی موارد علت ایسکمی حاد و انفارکتوس، یکی از حملات هیپرتانسیون یا افزایش کار قلب بیشتر از حد تحمل آن بوده و در بیشتر موارد علت مشخص موجد ایسکمی حاد را نمیتوان پیدا نمود. در مواردی که انفارکتوس در تمام ضخامت عضلانی که از یک سگمان کرونر خون میگیرند، ایجاد شود، آن را انفارکتوس ترانس مورال گویند. که حتما "انسداد حاد شریانی باید باشد در حالیکه اگر انفارکتوس منحصر "محدوده لایه بخصوصی از میوکارد باشد (مثل نیمه اندوکارد یا ل بطن چپ)، آنرا انفارکتوس میوکارد زیر اندوکارد Subendocardial میگویند.

این مطلب که انفارکتوس حاد ممکن است با انسداد حاد کرونر ترانس مورال باشد، مسئله ای را مطرح می نماید که در موارد وجود ترومبوز کرونر ممکن است ابتدا انفارکتوس میوکارد ایجاد شده و به دنبال آن ترومبوز کرونر نیز اضافه شده باشد که شواهدی نیز در تائید این امر در دست است.

علائم بالینی انفارکتوس حاد میوکارد:

اولین علامت معمولا "بروز دردهای جلوی سینه است که به گردن و دستهای چپ و راست، پشت و حتی فک تحتانی انتشار می یابد. این درد میتواند در ضمن فعالیت بطور ناگهانی ایجاد شود و یا بدون فعالیت نیز دیده میشود. شدت آن بسیار زیاد بوده بطوریکه بیماران معمولا "این درد را بدترین درد دوران عمر خود می نامند که حتی از درد شکستگی استخوان نیز شدیدتر است.

در سابقه بیماران حملات درد میتواند بصورت آنژین Stable وجود

داشته باشد و یا درد بطور ناگهانی و بی سابقه ایجاد شود، این مرحله اهمیت بسیار دارد زیرا بسیاری از بیماران با عدم تشخیص صحیح در این مرحله بدون اینکه به C.C.U آورده شوند، در اثر آریتمی بطنی فوت میکنند. درد معمولاً با استراحت تسکین نمی‌یابد. مدت آن بسیار طولانی تر از درد آنژین Stable بوده و در صورت ادامه درد آنژین Stable بیشتر از ۱۵ دقیقه، باید به فکر انفارکتوس بود.

گاهی درد فقط از ناحیه اپیگاستر شروع میشود (تفسیر و کیفیت این درد را در بخش مربوط به آنژین Stable بطور کامل توضیح داده ایم) ولی شدت و مدت آن بسیار بیشتر است. به همراه درد، معمولاً عرق سرد بر پیشانی و اندامها و کف دستها ایجاد میشود که علت آن کاتکولامین ریلیز است که باعث تنگی عروق پوست و ترشح غدد عرق میشود.

بیمار احساس مرگ میکند و به علت آزاد شدن کاتکولامینها رنگ پریده شده و سیستم پاراسمپاتی هم در مقابل کاتکولامین ریلیز فعال گشته و موجب استفراغ میشود (لازم به تذکر است که بسیاری از بیماران به علت استفراغ تحت عنوان مسمومیت غذایی و یا گاستریت درمان اشتباهی میشوند که خطراتی بدنبال دارد و با بدهی پزشکی توجه داشته باشید که هر فرد بالای ۳۵ ساله ای که با دردا پیگاسترو استفراغ و عرق سرد مواجه نمود انفارکتوس میوکارد از تشخیصهای اساسی است) سابقاً در کتب مرجع استفراغ را در انفارکتوسها، به علت انفارکتوس سطح تحتانی و تحریک عصب فرنیسک و دیافراگم می دانستند ولی این مطلب ارزش چندانی ندارد زیرا در انفارکتوسهای سطح قدامی نیز استفراغ به فراوانی دیده میشود.

بیمار معمولاً بیقرار است و پوزیسیون خود را مرتباً تغییر میدهد گاهی راه میرود، گاهی می نشیند، معمولاً ناله میکند و دست راستش را مشت

کرده و به سینه چپ می فشارد و اظها رمیکنند که چیزی در درون سینه ام در حال ترکیدن است . این وضع قرار گرفتن دست بیمار بر روی سینه ، مخصوص انفارکتوس میباشد .

لازم به توضیح است که انفارکتوس های بدون درد بخصوص در افراد دیابتی و نیز افراد بسیار مسن وجود دارد و نیز انفارکتوس های با دردهای خیلی مختصر و قابل تحمل هم به فراوانی مشاهده میشود .

همودینا میک سیستمیک در M.I :

تعدادی از بیماران در ابتدای M.I هیپرتانسیون گذرا و تاکی کاردی با برون ده طبیعی و حتی بیشتر از معمول دارند (لازم به توضیح است که برخی از همکاران این بالا رفتن موقتی فشار خون را که در مرحله حاد انفارکتوس در ساعات اولیه ایجاد میشود ، به اشتباه بعنوان هیپرتانسیون تلقی نموده و بیمار را درمان ضد فشار خون میکنند که کار بسیار اشتباهی است چون این افزایش فشار خون در ساعات اولیه انفارکتوس به علت کاتکولامینها بوده و امری طبیعی است و نیاز به درمان فشار خون ندارد) . در مواردی که انفارکتوس بدون عارضه باشد ، حجم ضربه ای و برون ده قلب طبیعی خواهد بود و فشار ریانی دیاستولی بطنی طبیعی یا مختصری بیش از حد معمول است و با آنژیوگرافی بطن چپ ثوای دیس فونکسیون همراه با نواحی ایسکمی از بطن که هیپرفونکسیون جبرانی دارند مشخص میشود . بر عکس در بیماران که به هنگام انفارکتوس دچار رهیپوتانسیون سیستمیک و شوک میشوند ، حجم ضربه ای و برون ده قلب و فشار سیستولیک پائین می افتد و زمان Ejection Fraction و گنجایش بطن چپ کاهش می یابد و فشار

پایان دیاستولی بطن چپ به شرط اینکه هیپوتانسیون ناشی از کمپی Preload نباشد، با الاست و مقاومت شریانی سیستمیک، در اثر دشارژ سمپاتیکیزیاد میشود. در اکثر مواردی که هیپوتانسیون خفیف یا متوسط در ضمن انفارکتوس حاد ایجاد شده باشد با کنترل فشار خون مویرگی پولمونریا فشار دهلیز چپ (فشار Wedge) میتوان بیما را از هیپوتانسیون نجات داد. اگر فشار روج پائین و حتی طبیعی باشد میتوان حجم خون را تا اصلاح هیپوتانسیون بالا برد ولی باید حتما "دقت کرد که اگر بخصوص نمک طعام در مرحله حاد داده شود. امکان نارسانی وادم ریه وجود دارد. فشار روج نمایانگر فشار دهلیز چپ است که با پیدان رات حدود ۱۸-۲۲ میلی متر جیوه برسانیم تا هیپوتانسیون اصلاح شود. تعداد زیادی از بیماران که پس از انفارکتوس هیپوتانسیون خفیف و متوسط دارند برون ده قلبشان در حدود طبیعی و یا مختصری کاهش دارد ولی بطور پرا دوکس مقاومت محیطی بالا رفته است.

در جریان هیپوتانسیون پس از انفارکتوس میوکارد که عروق کرونریه حاد اکثر و زود یالاتا سیون رسیده، فشار ر دیاستولیک، آثورت در حفظ فلوی کرونرا همیت فراوان دارد.

واظرفی موقع مصرف دارو جهت افزایش فشار خون مزبور با یدیه این نکته توجه کرد که Tension بطن چپ و مصرف اکسیژن قلب بالا می رود لذا در موقع مصرف این داروها باید عوارض آن را در نظر گرفت.

از طرفی با کاهش فشار آثورت مثلا " در اثر مصرف نیتروگلیسرین و یا در آریتمی ها ممکن است بطور پرا دوکس، درد آئزینی تشدید یا بندد. آریتمی خود موجب دپرسیون Ventricular Function curve میشود به خصوص اگر بیماری عروق کرونر وجود داشته باشد. در ضمن سیستول، که