

Postoperative The Efficacy of a Regular Loading Dose of Ticagrelor with a 100 units/kg Dose of Unfractionated Heparin on Reperfusion (According to TIMI Flow Sensor) in Patients with ST Elevation Myocardial Infraction

Dr. Eyas Al-Khayer^{*}
Dr. Feras Hussein^{**}
Rajab Malek Al-Abdullah^{***}

(Received 21 / 9 / 2024. Accepted 28 / 10 / 2024)

□ ABSTRACT □

Background: Acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) is one of the most important causes of mortality around the globe. The disease occurs following acute thrombotic occlusion of an epicardial coronary artery. Timely reperfusion through primary percutaneous coronary intervention (PPCI) is the most important treatment to improve the prognosis of patients with STEMI. Platelet activation, followed by aggregation, plays a key role in the process of STEMI. Administration of platelet P2Y12 inhibitors on top of aspirin before PPCI is considered an important therapeutic strategy that helps restore the perfusion to the ischemic area and prevents stent thrombosis.

Objective: To study the effectiveness of ticagrelor at the usual loading dose with unfractionated heparin in improving reperfusion of the affected artery in patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation, compared with clopidogrel with heparin at the usual loading dose, according to the flow grade index (TIMI) calculated during coronary imaging, in addition to studying the effectiveness of ticagrelor in improving the ejection fraction after six weeks of percutaneous coronary intervention.

Data Collection: Data regarding the baseline demographics comprising age, sex, history of hypertension (HTN), diabetes mellitus (DM), dyslipidemia (DLP), and current cigarette smoking were collected. Baseline angiographic variables included pain-to-wire time, culprit vessel, initial TIMI flow. Ejection fraction was calculated in all patients on admission and after six weeks.

Methods: patients with acute STEMI in whom PPCI was indicated and consented to participate in the study were included. The diagnosis of acute STEMI was made according to the electrocardiograms prepared at admission to the emergency department. After STEMI was confirmed, patients were given a loading dose of clopidogrel (600 mg) or ticagrelor (180 mg) based on the discretion of the interventional cardiologist in charge of PPCI and prepared for emergency angiography and angioplasty. A loading dose of 325 milligrams of aspirin was prescribed for all patients.

Keywords: Coronary artery disease, myocardial infarction, risk factors, Primary percutaneous coronary intervention, Antiplatelet drugs, Fibrinolytic therapy.



Copyright :Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

* Associate Professor - Faculty of Medicine - Tishreen University - Latakia - Syria

** Associate Professor - Faculty of Medicine - Tishreen University - Latakia - Syria

*** Postgraduate Student - Faculty of Medicine - Tishreen University - Latakia - Syria

فعالية التيكاجريلور بجرعة التحميل الاعتيادية مع الهيبارين غير المجزأ بجرعة 100 وحدة/كغ لدى مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد مع ارتفاع الوصلة ST على عودة الإرواء حسب مشعر TIMI Flow

د. اياس الخير*

د. فراس حسين**

رجب مالك العبد الله***

(تاريخ الإيداع 21 / 9 / 2024. قبل للنشر في 28 / 10 / 2024)

□ ملخص □

خلفية البحث: يعتبر احتشاء العضلة القلبية الحاد مع ارتفاع الوصلة ST من أهم اسباب الوفيات في جميع أنحاء العالم ، و هو ينجم عن انسداد ختاري في أحد الشرايين الإكليلية. تعد إعادة التروية في الوقت المناسب من خلال التداخل الإكليلي الأولي عبر الجلد PPCI العلاج الأكثر أهمية لتحسين الإنذار . يلعب تنشيط الصفائح الدموية متبوعاً بتكدسها دوراً أساسياً في عملية الإحتشاء الحاد لذلك يعتبر إعطاء مثبطات مستقبلات الصفائح P2Y12 بالإضافة للأسبرين قبل التداخل الإكليلي استراتيجية علاجية مهمة تساعد في استعادة التدفق الدموي إلى المنطقة المصابة بالإقفار و تمنع تجلط الدعامة.

طرائق الدراسة: تضمنت الدراسة مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد مع ارتفاع الوصلة ST المرشحين لإعادة تروية عبر الجلد و الذين وافقوا على المشاركة في الدراسة. تم تشخيص احتشاء العضلة القلبية الحاد وفقاً لتخطيط كهربية القلب الذي أجري عند القبول في قسم الطوارئ . بعد تأكيد احتشاء العضلة القلبية الحاد، تم إعطاء المرضى جرعة تحميل من كلويدوجريل (600 ملغ) أو تيكاجريلور (180 ملغ) بناءً على تقدير طبيب القلب التداخلي المسؤول والتحضير لتصوير الأوعية الإكليلية الإسعافي PPCI و الرأب الإكليلي ، تم وصف جرعة تحميل 325 مليجرام من الأسبرين لجميع المرضى. **جمع البيانات:** تم جمع البيانات المتعلقة بالتركيبة السكانية الأساسية التي تشمل العمر والجنس وتاريخ ارتفاع ضغط الدم (HTN) ومرض السكري (DM) وخلل شحميات الدم (DLP) و التدخين الحالي. تضمنت المتغيرات الأولية وقت الألم حتى السلك (أي الزمن من بدء الألم حتى إجراء إعادة التروية و الشريان الهدف و معدل التدفق الإكليلي البدئي (TIMI) ، تم حساب معدل الكسر القذفي لدى جميع المرضى عند القبول و بعد ستة أسابيع. **الكلمات المفتاحية:** الداء الإكليلي، احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع الوصلة ST، عوامل الخطر، التصوير الوعائي، التداخل الإكليلي عبر الجلد، مضادات التصاق الصفائح ، العلاج الحال للخرثرة.

مجلة جامعة تشرين- سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص CC BY-NC-SA 04



حقوق النشر

* أستاذ مساعد- كلية الطب البشري -جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

**أستاذ مساعد- كلية الطب البشري -جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

***طالب ماجستير- كلية الطب البشري -جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

مقدمة :

يعد الداء القلبي الإقفاري أشيع سبب للوفيات حول العالم ، فهو مسؤول عن 20% من مجمل الوفيات في أوروبا حسب الجمعية الأوروبية ESC .

- لوحظ تناقص في معدل حدوث الوفاة الناجمة عن احتشاء العضلة القلبية الحاد (STEMI) في العقود الثلاثة الماضية بالتزامن مع شيوع انتشار استخدام العلاج بإعادة التروية (y PCI/Primar) و استخدام مضاد التخثر ومضادات التصاق الصفائح الحديثة .

توصي الجمعية الأوروبية لأمراض القلب حالياً بإعادة التروية عبر الجلد كاستراتيجية مفضلة لدى المرضى المصابين احتشاء عضلة القلب الناجم عن ارتفاع مقطع ST في غضون 12 ساعة من ظهور الأعراض ، على أن يتم إجراؤها على وجه السرعة (أي 120 دقيقة من تشخيص احتشاء عضلة القلب الناجم عن ارتفاع مقطع ST Class I) يلعب تنشيط الصفائح و شلال التخثر الدور الأساسي في بدء و تطور الحديثة الخثارية لدى مرضى المتلازمة الاكليلية الحادة و بالتالي تثبيط تجمع الصفائح و شلال التخثر يعد حجر الاساس في تدبير المرضى خاصة الخاضعين لاعادة التروية .

أهمية البحث وأهدافه

أهمية البحث:

بما أن مجمل الوفيات و الاختلاطات الناجمة عن احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع الوصلة-ST تتأثر بعدة عوامل أهمها التأخير الزمني في إعادة التروية للمنطقة المصابة ، تأتي أهمية هذا البحث كونه يسلط الضوء على قدرة مضاد الأدينوزين (التيكاغريلور) في فتح الشريان تمهيدا لاعادة التروية الكامل عبر الجلد و بالتالي المساهمة في تحقيق إعادة تروية بأسرع ما يمكن والحصول على الغاية المثلى من فتح الشريان بما يحمله ذلك من تقليل المخاطر والاختلاطات الناجمة عن انقطاع التروية لفترات طويلة .

أهداف البحث:

- الهدف الرئيسي: دراسة فعالية التيكاغريلور بجرعة التحميل الاعتيادية مع الهبارين غير المجزأ في تحسين إعادة الاواء للشريان المصاب (PCI-Pre) عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد مع ارتفاع الوصلة-ST مقارنة بالكلويدوغريل مع الهبارين بجرعة التحميل النظامية بحسب مشعر TIMI-FLOW-GRADE المحسوب أثناء التصوير الإكليلي.
- الأهداف الثانوية: دراسة فعالية التيكاغريلور في تحسين الوظيفة الإنقباضية -المحسوبة بإيكو عبر جدار الصدر - لمرضى الاحتشاء الحاد بعد ستة أسابيع من إعادة التروية.

عينة المرضى وطرق الدراسة:

- تصميم الدراسة: Analytic Comparative Study (Prospective)
- مدة الدراسة: عام واحد 2023 - 2024، من تاريخ 2023/4/1 ولغاية 2024/4/1
- مكان الاجراء: مستشفى تشرين الجامعي.
- عينة الدراسة: 180 مريضاً ممن حققوا معايير الدراسة.

- **معايير الاشتمال:** جميع المرضى المقبولين بقصة احتشاء عضلة قلبية حاد مع ارتفاع الوصلة-ST .
- **معايير الاستبعاد:**
- ✓ مرضى قصور القلب الانتهائي.
- ✓ المرضى الذين وصلوا توقف قلب وتنفس وتم انعاشهم (النمط الثالث من الاحتشاء حسب ESC).
- ✓ القصور الكلوي المزمن درجة 3-4.
- ✓ الانتان الشديد.
- ✓ المرضى الأصغر من 18 عام.
- ✓ سوابق نزف داخل القحف.
- ✓ فرط الحساسية على مضاد التصاق الصفيحات (الأسبرين - الكلوبيدوغريل - التيكاجريلور).
- ✓ قصور الكبد المتوسط و الشديد.
- ✓ مرضى النزف الفعال
- ✓ تطبيق حال الخثرة قبل التداخل.
- ✓ المرضى الغير قادرين على التصريح بالموافقة على البحث.

تنظيم ومتابعة المرضى:

- تم أخذ قصة سريرية تم اخذ عينة دموية عند القبول لجميع المرضى واجراء التحاليل الاسعافية و تأكيد التشخيص بتخطيط قلب
- تم اخذ قصة مرضية مفصلة ومعرفة عوامل الخطر المرافقة والبدء بالتدبير الدوائي
- الأولي حسب الأصول (هبارين ١٠٠ وحدة/كغ + أسبرين + تيكاغريلور أو كلوبيدوغريل بجرعات التحميل النظامية) للمرضى غير المرشحين لحال خثرة ثم نقل المريض لإعادة التروية عبر الجلد ضمن الفترة الزمنية اللازمة مع مع الأخذ بعين الاعتبار أن إعطاء أحد هذين العقارين يتبع توفره و غياب مضاد استطباب إستخدامه .
- تم تحديد نمط الاحتشاء والشريان الهدف بالإضافة لحساب مشعر TIMI flow grade أثناء التصوير الإكليلي لجميع المرضى
- تم متابعة المرضى حتى ستة أسابيع الأولى من التخرج مع حساب الوظيفة الإنقباضية نهاية هذه الفترة ومقارنتها مع الوظيفة القلبية عند القبول مع تدوين الاختلاطات خلال فترة المتابعة لسته أسابيع من التخرج (خثار حاد على الشبكة أو عودة الاحتشاء / نزف هام / حدوث الوفاة)
- تم اجراء فرز المرضى عشوائيا لمجموعتين و بغياب مضادات استطباب اي من الدوائين لدى أي مريض بغض النظر عن مجموعته
- تم تضمين مجموعات فرعية ضمن المجموعة نفسها بحسب الفاصل الزمني من جرعة التحميل حتى إجراء التداخل عبر الجلد كمتغير ثنائي {أقل من 12 ساعة و أكثر من 12 ساعة}.

الدراسة الإحصائية:

- الإحصاء وصفي Description Statistical
- التكرارات ونسب المئوية للمتغيرات النوعية، مقاييس النزعة المركزية ومقاييس التشتت للمتغيرات الكمية .

- إحصاء استدلالي Inferential Statistical
- اختبار Independent T Student لدراسة فروقات المتوسطات بين مجموعتين مستقلتين.
- اختبار square-Chi لدراسة العلاقة بين المتغيرات النوعية .
- اختبار Paired T Student لدراسة فروقات المتوسطات بين مجموعتين مستقلتين.
- تعتبر النتائج هامة احصائياً مع $value-p < 5\%$
- اعتماد البرنامج (IBM SPSS statistics)(version25) لحساب المعاملات الاحصائية وتحليل النتائج .

النتائج والمناقشة

النتائج:

تناولت الدراسة فعالية عقار التيكاجريلور بجرعة التحميل الاعتيادية مع الهيبارين غيرالمجزأ بجرعة 100 وحدة/كغ لدى مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد في تحسين التدفق الإكليلي المقاس بالتصوير الإكليلي عبر الجلد بحسب مشعرTIMI FLOWمقارنة بجرعة التحميل الاعتيادية من عقار الكلوبيدوغريل مع الهيبارين غير المجزأ ، أجريت هذه الدراسة في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية في الفترة الممتدة من نيسان 2023 حتى نيسان 2024، وشملت 180 مريضاً تم تشخيصهم باحتشاء عضلة القلب مع ارتفاع الوصلة ST . أظهرت النتائج اختلافات هامة معدل التدفق الإكليلي الأولي المقاس خلال التصوير

الإكليلي Initial TIMI fow.بين مجموعتين الدراسة مع حدوث التحسن في التدفق الإكليلي و الوظيفة القلبية الانقباضية لصالح مجموعة التيكاجريلور كانت أعمار المرضى تتراوح بين 36 و 74 سنة بمتوسط عمري 54 سنة كان انتشار عوامل الخطر في مجمل العينة كما يلي:

135 مريض ذكر، سوابق داء إكليلي 3 مرضى ، 91 مريض مدخن، ، عدد مرضى الذين لديهم ارتفاع شحوم الدم 51 ، عدد مرضى الداء السكري 39 مريض وعدد مرضى فرط التوتر الشرياني 81 مريض.

كان الشريان الهدف المسؤول عن الإحتشاء الحاد هو الشريان الأمامي النازل لدى 94 مريضاً في كلا مجموعتي الدراسة تلاه بالشروع الشريان الأيمن لدى 60 مريضاً و الأقل تواتراً كان الشريان المنعكس (المنعطف) لدى 26 مريضاً .

كان معدل التدفق الإكليلي الأولي Initial TIMI fow=0 لدى 43 مريضاً من مجموعة التيكاجريلور (47.7%) و 66 مريضاً في مجموعة الكلوبيدوغريل (73%) بينما كان Initial TIMI fow=1 لدى 26 مريضاً في مجموعة التيكاجريلور (28.8%) و 17مريضاً في مجموعة الكلوبيدوغريل (18.8%) و بلغ Initial TIMI fow=2 في مجموعة التيكاجريلور 14 مريضاً (15.5%) بينما 7 مرضى (7.7%) في مجموعة الكلوبيدوغريل و كان معدل التدفق Initial TIMI fow=3 لدى سبعة مرضى من مجموعة التيكاجريلور (7.7%) بينما لم يشاهد هذا النمط من التدفق لدى أي من مرضى مجموعة الكلوبيدوغريل .

كان متوسط قيمة الكسر القذفي EF الأولي عند القبول 45% لدى كلا مجموعتي الدراسة ، بينما بلغ متوسط الكسر القذفي بعد متابعة لسته أسابيع 49.8% لمجموعة الكلوبيدوغريل و 55% لدى مجموعة التيكاجريلور

بالنسبة لنقطة النهاية الرئيسية (الاختلاطات خلال متابعة ستة أسابيع) فقد حدث نزف هضمي غير مهدد للحياة لدى ثلاثة مرضى من مجموعة التيكاجريلور بالمقابل حدث خثار الدعامه المزروعة لدى ثلاثة مرضى من مجموعة الكلوبيدوغريل.

الجدول (1): توزع عينة البحث المدروسة حسب الجنس تراوحت أعمار مرضى عينة البحث بين 35 إلى 76 سنة 8.4 ± 54.80 سنة

الجنس	العدد	. النسبة
الذكور	135	75%
الاناث	45	25%
المجموع	180	100%

نلاحظ من الجدول السابق أن 75% من عينة البحث المدروسة كانت من الذكور و25% إناث

الجدول (2): توزع عينة البحث المدروسة حسب التدخين .

التدخين	العدد	النسبة
موجود	91	50.6%
غير موجود	89	49.4%
المجموع	180	100%

نلاحظ من الجدول السابق أن 50.6% من عينة البحث المدروسة كانت من المدخنين .

الجدول (3): توزع عينة البحث المدروسة حسب السوابق المرضية:

السوابق المرضية	العدد	النسبة
ارتفاع التوتر الشرياني	81	45%
اضطراب شحوم الدم	51	28.3%
الداء السكري	38	21.1%
سوابق داء الكليبي	6	3.3%

نلاحظ من الجدول السابق 45% من عينة البحث المدروسة كان لديهم ارتفاع توتر شرياني، 28.3% اضطراب شحوم الدم، 21.1% داء سكري و 3.3% سوابق داء الكليبي

الجدول (4): توزيع عينة المرضى حسب مشعر TIMI FLOW أثناء التصوير.

TIMI FLOW	العدد	النسبة
0	109	60.6%
1	43	23.9%
2	21	11.7%
3	7	3.9%
المجموع	180	100%

نلاحظ من الجدول السابق 60.6% من عينة البحث المدروسة كان مشعر TIMI FLOW لها 0، 23.9% كان في الدرجة الأولى، 11.7% في الدرجة الثانية و 3.9% في الدرجة الثالثة

الجدول (5): توزيع عينة البحث المدروسة حسب الشريان الهدف :

الشريان الهدف	العدد	النسبة .
LAD	94	52.2%
RCA	60	33.3%
LCX	26	14.4%
المجموع	180	100%

نلاحظ من الجدول السابق 52.2% من عينة البحث المدروسة كان الشريان الهدف 33.3% LAD، كان RCA و 14.4% LCX.

الجدول (6): توزيع عينة البحث المدروسة أ حسب زمن التداخل :

زمن التداخل	العدد	النسبة
قبل 12 ساعة	156	86.7%
بعد 12 ساعة	24	13.3%
المجموع	180	100%

نلاحظ من الجدول السابق أن 86.7% من عينة البحث المدروسة كان زمن التداخل معها قبل 12 ساعة .
الجدول (7): توزع مجموعتي البحث حسب الجنس.

الجنس	مجموعة البحث		P-value
	التيكاغريلور	الكلوبيدوغريل	
الذكور	65(72.2%)	70(77.8%)	0.4
الإناث	25(27.8%)	20(22.2%)	

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بالجنس

الجدول (8): القيم المتوسطة للعمر بين مجموعتي المرضى .

العمر(سنة)	البحث مجموعة		P-value
	التيكاغريلور	الكلوبيدوغريل	
	54.15±8.5	55.45±8.3	0.3

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بالقيم المتوسطة للعمر .

الجدول (9): توزع مجموعتي المرضى حسب التدخين .

التدخين	مجموعة البحث		P-value.
	التيكاغريلور	الكلوبيدوغريل	
موجود	37(41.1%)	54(60%)	0.01
غير موجود	53(55.9%)	36(40%)	

نلاحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بالتدخين حيث أن نسبة المدخنين كانت أعلى في مجموعة الكلوبيدوغريل .

الجدول (10): توزع مجموعتي المرضى حسب السوابق المرضية .

السوابق المرضية	مجموعة البحث		P-value.
	التيكاجريلور	الكلوبيدوغريل	
ارتفاع التوتر الشرياني	36(40%)	45(50%)	0.1
اضطراب شحوم الدم	35(38.9%)	16(17.8%)	0.002
الداء السكري	21(23.3%)	17(18.9%)	0.4
سوابق داء اكليلي	3(3.3%)	3(3.3%)	1

نلاحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق باضطراب شحوم الدم والذي كان أعلى في مجموعة التيكاجريلور

الجدول (11): توزع مجموعتي المرضى حسب مشعر TIMI FLOW أثناء التصوير

	مجموعة البحث		P-value
	التيكاجريلور	الكلوبيدوغريل	
0	43(47.8%)	66(73.3%)	0.001
1	26(28.9%)	17(18.9%)	
2	14(15.6%)	7(7.8%)	
3	7(7.8%)	0(0%)	

نلاحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بمشعر TIMI FLOW أثناء التصوير حيث أن 73.3% من حالات الكلوبيدوغريل كانت قيمة TIMI FLOW لديها 0 مقابل 47.8% في مجموعة التيكاجريلور وعندما كانت قيمة المشعر 1 و 2 كانت النسب أعلى في مجموعة التيكاجريلور والحالات مع قيمة مشعر 3 كانت فقط في تلك المجموعة .

الجدول (12): توزع مجموعتي المرضى حسب الشريان الهدف.

	مجموعة البحث		P-value
	التيكاجريلور	الكلوبيدوغريل	
LAD	54(60%)	40(44.4%)	0.03
RCA	22(24.4%)	38(42.2%)	
LCX	14(15.6%)	12(13.3%)	

نلاحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بالشريان الهدف حيث نجد أن 60% من حالات التيكاغريلور كان الشريان الهدف LAD مقابل 44.4% في مجموعة الكلوبيدوغريل ، 24.4% من حالات التيكاغريلور كان الشريان الهدف RCA مقابل 42.2% في مجموعة الكلوبيدوغريل .

الجدول (13): توزع مجموعتي المرضى حسب زمن التداخل.

زمن التداخل	مجموعة البحث		P-value
	التيكاغريلور	الكلوبيدوغريل	
قبل 12 ساعة	88(97.8%)	68(75.6%)	0.0001
بعد 12 ساعة	2(2.2%)	22(24.4%)	

نلاحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بزمن التداخل حيث أن 97.8% من حالات التيكاغريلور كان زمن التداخل معها قبل 12 ساعة مقابل 75.6% في مجموعة الكلوبيدوغريل .

الجدول (14): القيم المتوسطة EF بين مجموعتي المرضى في عينة 180 مريضاً خلال فترات المتابعة الزمنية

EF	مجموعة البحث		P-value
	التيكاغريلور	الكلوبيدوغريل	
عند البدء	45±4.1	45±4.1	1
بعد 6 أسابيع	54.94±4.1	49.83±4.1	0.0001
P-value	0.0001	0.0002	

نلاحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بالقيم المتوسطة EF بعد 6 أسابيع والتي كانت أعلى في مجموعة التيكاغريلور وضمن المجموعة الواحدة لدى مقارنة القيم البدئية مع القيم بعد 4 أسابيع كان هناك فروقات ذات دلالة إحصائية حيث طرأ ارتفاع في القيم في كلا مجموعتي البحث .

الجدول (15): القيم المتوسطة TAPSE بين مجموعتي المرضى في عينة 180 مريضاً خلال فترات المتابعة الزمنية.

TAPSE	مجموعة البحث		P-value
	التيكاغريلور	الكلوبيدوغريل	
عند البدء	17.77±1.4	18.14±1.5	0.1
بعد 6 أسابيع	18.72±1.1	19.01±1.3	0.1
P-value	0.9	0.4	

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بالقيم المتوسطة TAPSE وضمن المجموعة الواحدة لدى مقارنة القيم البدئية مع القيم بعد 4 أسابيع أيضاً لم يكن هناك فروقات ذات دلالة إحصائية إلا أنه طرأ ارتفاع في القيم في كلا مجموعتي البحث والارتفاع الأكثر كان في مجموعة التيكاغريلور .

الجدول (16): (توزع مجموعتي المرضى حسب حدوث خثار حاد على الشبكة .

خثار حاد على الشبكة	مجموعة البحث		P-value
	التيكاغريلور	الكلوبيدوغريل	
موجود	0(0%)	4(4.4%)	0.04
غير موجود	90(100%)	86(95.6%)	

نلاحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بحدوث خثار حاد على الشبكة حيث نجد أن حالات الخثار قد حدثت فقط في مجموعة الكلوبيدوغريل .

جدول (17) توزع مجموعتي المرضى حسب حدوث النزف الهضمي .

النزف الهضمي	مجموعة البحث		P-value
	التيكاغريلور	الكلوبيدوغريل	
موجود	2(2.2%)	0(0%)	0.1
غير موجود	88(97.8%)	90(100%)	

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بحدوث النزف الهضمي والذي حصل فقط في مجموعة التيكاغريلور .

المناقشة:

أجريت هذه الدراسة على 180 مريضاً من المقبولين في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية بقصة احتشاء عضلة قلبية حاد مع ارتفاع الـ ST والمحققين معايير الاشتغال في الدراسة. أظهرت الدراسة الحالية ما يلي:

كان المرضى من أعمارٍ متنوعة بمتوسط عمر 8.4 ± 54.8 سنة، ولقد مثل الذكور النسبة المئوية الأكبر من عينة البحث (75%)، وقد يعود التواتر الأعلى للحدوث لدى الذكور إلى الدور المحتمل لهرمون الأستروجين للحماية من الحالات الإقفارية لدى الإناث والتواتر الأعلى لعدد من الأمراض المرافقة.

تم تحديد عدداً من الأمراض المرافقة ولقد كان ارتفاع التوتر الشرياني أكثرها تواتراً مع وجود قصة التدخين لدى 50% من عينة البحث المدروسة. يزيد كلٍ من فرط التوتر الشرياني والانقباضي والانقباضي خطر احتشاء العضلة القلبية حيث يساهم في تطور تصلب العصيدي في الأوعية الكليلية ويمارس تأثيرات وظيفية سيئة على الدوران الكليلي مع اضطراب الوظيفة البطانية وضبط المقوية الودية. يؤدي التدخين من خلال مركب النيكوتين إلى تفعيل الجهاز العصبي الودي، زيادة كل من معدل القلب وفرط التوتر الشرياني مع الانقباض الوعائي الشرياني الكليلي وتناقص التدفق

الدموي للعضلة القلبية في الزمن ذاته لزيادة حاجة القلب من الأوكسجين. كان المرضى من درجات متنوعة تبعاً لتصنيف TIMI ومثلت الدرجة 0 أكثرها تواتراً لدى 61% من عينة الدراسة، ولقد كان الشريان النازل الأمامي الأيسر هو الهدف لدى 52% من المرضى.

تم إجراء التداخل الاكليلي قبل 12 ساعة لدى غالبية المرضى، مع تقسيم المرضى بشكل عشوائي إلى مجموعتين تبعاً للعلاج الدوائي المطبق إما التيكاغريلور لدى 90 حالة أو الكلوبيدوغريل لدى 90 حالة مع مقارنة الحويلة النهائية بينهما. لم يلاحظ وجود اختلافات هامة إحصائياً بين مجموعتي الدراسة فيما يتعلق بالجنس (P:0.4) والعمر (P:0.3). كان تواتر التدخين أعلى بشكل هام إحصائياً في مجموعة الكلوبيدوغريل (60% مقابل 41.1% مع P:0.01). كان اضطراب شحوم الدم أكثر تواتراً في مجموعة التيكاغريلور (38.9% مقابل 17.8% مع P:0.002) لوحظ وجود اختلافات هامة إحصائياً بين مجموعتي الدراسة فيما يتعلق بدرجة TIMI حيث كانت غالبية المرضى من الدرجة 0 في مجموعة الكلوبيدوغريل مقابل 47.8% في المجموعة الأخرى مع P:0.001. كان هناك اختلافات هامة إحصائياً بين مجموعتي الدراسة فيما يتعلق بالشريان الهدف والذي كان الشريان النازل الأمامي الأيسر لدى 60% من مجموعة التيكاغريلور مقابل 44.4% من الكلوبيدوغريل مع P:0.03. لوحظ اختلافات هامة إحصائياً بين مجموعتي الدراسة فيما يتعلق بزمن التداخل الاكليلي والذي كان قبل 12 ساعة لدى 97.8% من مجموعة التيكاغريلور مقابل 75.6% في المجموعة الأخرى مع P:0.0001. لم يلاحظ وجود اختلافات هامة إحصائياً بين مجموعتي الدراسة فيما يتعلق بقيم الـ EF الأولية، ولكن بعد 6 أسابيع من التدبير العلاجي تطور تحسن هام في كلا المجموعتين ولكن كانت القيم أعلى بشكل هام إحصائياً في مجموعة التيكاغريلور (P:0.0001).

لم يلاحظ وجود اختلافات هامة إحصائياً بين مجموعتي الدراسة فيما يتعلق بالقيم الأولية لـ TAPSE وبعد 6 أسابيع من العلاج.

لم يلاحظ أي حالة من خثار الشبكة في مجموعة التيكاغريلور مقابل 4.4% في مجموعة الكلوبيدوغريل مع P:0.04. تم تسجيل النزف الهضمي لدى حالتين في مجموعة التيكاغريلور من دون وجود أي حالة في مجموعة الكلوبيدوغريل مع P:0.1.

يعتبر التيكاغريلور خلافاً للكلوبيدوغريل من المضادات العكسية ذات التأثير المباشر لمستقبلات P2Y12 مع بدء سريع (بدء التأثير خلال 30 دقيقة) وزمن نصفي قصير (8-12 ساعة)، ويملك تأثير مثبط كامن لوظيفة الصفائح، يزيد مستويات الأدينوزين من خلال تثبيط عودة قبط الأدينوزين وتحريض تحرر الأدينوزين ثلاثي الفوسفات من الكريات الحمر والتي تحرض التوسع الوعائي وبالتالي تؤدي هذه التأثيرات السابقة لتيكاغريلور إلى تروية وعائية أفضل مقارنة مع الكلوبيدوغريل.

المقارنة مع الدراسات العالمية:

• في دراسة **Hassan et al** التي أجريت في مصر عام 2021 بعنوان (التيكاغريلور مقابل الكلوبيدوغريل لدى مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد مع ارتفاع الوصلة ST المرشحين لإجراء تداخل إكليلي عبر الجلد) والتي شملت 100 مريض (تيكاغريلور) و 100 مريض (كلوبيدوغريل) و استمرت لمدة سنتين ، لوحظ أن متوسط العمر المجموعة 1 هو 10.5 ± 51.9 مع تواتر الذكور 93% مقابل 7.6 ± 50.37 سنة مع 96% في المجموعة الثانية. كانت قصة التدخين موجودة لدى 59% من المجموعة الأولى و 50% من المجموعة الثانية.

كان توزع الأمراض المرافقة في المجموعة الأولى مقابل الثانية على الشكل التالي: ارتفاع BP (40% مقابل 31%)، الداء السكري (32% مقابل 35%)، الأمراض القلبية (24% مقابل 27%)، واضطراب شحوم الدم (55% مقابل 48%).

كانت غالبية المرضى من الدرجة I تبعاً لتصنيف Killip في كلا المجموعتين. بلغت نسبة خثار الشبكة في المجموعة الأولى 0% مقابل 8% في المجموعة الثانية مع وجود اختلافات هامة إحصائياً بين مجموعتي الدراسة.

كان هناك اختلافات هامة إحصائياً بين مجموعتي الدراسة فيما يتعلق بالحوادث القلبية الهامة والتي كانت في المجموعة الأولى مقابل الثانية كمايلي: في المشفى (1% مقابل 9%)، 3 أشهر (1% مقابل 2%)، 6 أشهر (0% مقابل 2%).

تطور النزف المعدي المعوي لدى 1% في المجموعة الأولى مقابل 1% في المجموعة الثانية مع حدوث بيلة دموية في مجموعة الكلوبيدوغريل من دون وجود اختلافات هامة إحصائياً .

بالمقارنة مع دراستنا:

✓ كان عدد المرضى كان عدد المرضى متقارب في كلا الدراستين ولكن خلال مدة عام واحد في الدراسة الحالية.
✓ تشابهت كلا الدراستين بأن متوسط أعمار المرضى هو العقد الخامس، التواتر الأعلى للذكور مع وجود عدد من الأمراض المرافقة وكان أكثرها فرط شحوم الدم وفرط التوتر الشرياني هي أكثرها تواتراً مع وجود التدخين لدى نسبة من المرضى.

✓ توافقت كلا الدراستين بعدم وجود أي حالة من الخثار في مجموعة التيكاغريلور
✓ توافقت كلا الدراستين بتطور النزف المعدي المعوي في مجموعة التيكاغريلور ومن دون وجود أهمية إحصائية
• في دراسة Liu et al التي أجريت في الصين عام 2023 بعنوان (تأثير التيكاجريلور على الدوران الدموي المجهرى لعضلة القلب، و وظيفة القلب، والأحداث القلبية الوعائية الضارة في مرضى احتشاء العضلة القلبية بعد التدخل الإكليلي عن طريق الجلد) والتي شملت 40 مريضاً (تيكاغريلور) و 40 مريضاً (كلوبيدوغريل). وكان متوسط العمر المجموعة الأولى هو 3.22 ± 63.08 مع تواتر الذكور 60% مقابل 3.14 ± 62.79 سنة مع 62.5% في المجموعة الثانية من دون وجود اختلافات هامة إحصائياً.

لوحظ تحسن هام إحصائياً في قيم EF بعد أسبوع من العلاج في كلا المجموعتين ولكن بشكل أعلى في مجموعة التيكاغريلور (6.03 ± 55.03 مقابل 5.8 ± 45.34 قبل PCI) وفي مجموعة الكلوبيدوغريل (5.1 ± 52.33 مقابل 6.1 ± 45.37 قبل PCI ، بلغت نسبة الحوادث القلبية الوعائية الهامة في مجموعة التيكاغريلور 2.5% مقابل 7.5% في مجموعة الكلوبيدوغريل من دون وجود اختلافات هامة إحصائياً، P:0.1

بالمقارنة مع دراستنا:

✓ كان عدد المرضى أقل في دراسة Liu وخلال مدة زمنية أطول (3 سنوات)
✓ تشابهت كلا الدراستين بأن المرضى هم من الأعمار المتقدمة (أعلى قليلاً في دراسة Liu مع التواتر الأعلى للذكور .
✓ توافقت كلا الدراستين بالتحسن الهام في قيم EF في مجموعة التيكاغريلور .

• في دراسة **Amin et al** التي أجريت في إيران عام 2024 بعنوان (مقارنة درجة تدفق TIMI الأولية في مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد مع ارتفاع القطعة ST الذين تلقوا عقار تيكاغريلور مقابل عقار كلويدوجريل قبل الخضوع للتدخل الإكليلي الأولي عبر الجلد) وشملت الدراسة 80 مريض (تيكاغريلور) و 80 مريض (كلويدوجريل) متوسط العمر المجموعة الأولى هو 13.1 ± 59.5 مع تواتر الذكور 72.5% مقابل 11.08 ± 61.34 سنة مع 81% في المجموعة الثانية من دون وجود اختلافات هامة إحصائياً. كانت قصة التدخين موجودة لدى 36.3% من المجموعة الأولى و 47.5% من المجموعة الثانية. كان توزع الأمراض المرافقة في المجموعة الأولى مقابل الثانية على الشكل التالي:

• ارتفاع BP (37.5% مقابل 42.5%)، الداء السكري (27.5% مقابل 20%)، واضطراب شحوم الدم (13.8% مقابل 15%).

كان الشريان النازل الأمامي الأيسر هو الهدف لدى 58.8% من المجموعة الأولى و 47.5% في المجموعة الثانية مع $P:0.02$

لوحظ وجود اختلافات هامة إحصائياً بين مجموعتي الدراسة فيما يتعلق بتصنيف TIMI الأولي حيث كانت الدرجة III هي الأكثر تواتراً في مجموعة التيكاجريلور (12.9% مقابل 2.5% في المجموعة الثانية مع $P:0.02$)

لم يلاحظ وجود اختلافات هامة إحصائياً بين مجموعتي الدراسة فيما يتعلق بتصنيف TIMI النهائي، $P:0.1$ ارتبط التيكاجريلور مع درجة TIMI أعلى بشكل هام إحصائياً مقارنة مع الكلويدوجريل ($OR:2.9$).

بلغت نسبة الوفيات في المجموعة الأولى 2.5% مقابل 3.7% في المجموعة الثانية من دون وجود اختلافات هامة إحصائياً، $P:0.6$

تطور النزف المعدي المعوي لدى 2.5% من مجموعة التيكاجريلور مقابل 0% في المجموعة الثانية مع $P:0.1$ بلغت نسبة الوفيات في المجموعة الأولى 2.5% مقابل 3.7% في المجموعة الثانية من دون وجود اختلافات هامة إحصائياً، $P:0.6$ ، تطور النزف المعدي المعوي لدى 2.5% من مجموعة التيكاجريلور مقابل 0% في المجموعة الثانية مع $P:0.1$

بالمقارنة مع دراستنا:

✓ بالمقارنة مع الدراسة الحالية، كان عدد المرضى متقارب في كلا الدراستين وخلال مدة عام واحد
✓ تشابهت كلا الدراستين بأن المرضى هم من الأعمار المتقدمة ، التواتر الأعلى للذكور مع وجود عدد من الأمراض المرافقة وكان أكثرها تواتراً فرط التوتر الشرياني توافقت كلا الدراستين بأن الشريان الهدف الأكثر تواتراً هو النازل الأمامي الأيسر.

✓ توافقت كلا الدراستين بوجود اختلافات هامة بين المجموعتين فيما يتعلق بالـ TIMI الأولي، ولم يتم في دراسة Amin تقييم EF وكذلك خثار الشبكة.

✓ توافقت كلا الدراستين بتطور النزف المعدي المعوي في مجموعة التيكاجريلور ومن دون وجود أي حالة في المجموعة الأخرى ومن دون أهمية إحصائية ..

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

أظهرت الدراسة الحالية التي أجريت لدى مرضى الـSTEMI وتمت فيها مقارنة فعالية التيكاجريلور مقابل الكلوبيدوغريل في تحسين عودة التروية ما يلي:

1. ترافق إعطاء التيكاجريلور مع درجة TIMI أفضل وبشكل هام إحصائياً مقارنة مع الكلوبيدوغريل.
2. حدوث تحسن هام إحصائياً في قيم الـEF بعد العلاج في كلا المجموعتين ولكن بشكل أعلى في مجموعة التيكاجريلور.
3. عدم حدوث أي حالة من خثار الشبكة في مجموعة التيكاجريلور مقابل 4.4% في المجموعة الأخرى وبوجود اختلافات هامة إحصائياً، $P:0.04$.
4. عدم وجود اختلافات هامة إحصائياً بين مجموعتي الدراسة فيما يتعلق بتطور النزف المعدي المعوي ($P:0.1$).

التوصيات:

1. زيادة الوعي لدى الأفراد بعوامل الخطر القلبية الوعائية، وأهمية ضبط عوامل الخطر القابلة للتعديل، وبشكل أساسي التدخين واضطراب الشحوم.
2. بما أن مجمل الوفيات و الاختلاطات الناجمة عن احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع الوصلة ST تتأثر بعدة عوامل أهمها التأخير الزمني في إعادة التروية للمنطقة المصابة ، فإننا نؤكد على أهمية الوقت كعامل حاسم في إعادة التروية و تحسين الإنذار و البقاء لدى مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد مع ارتفاع الوصلة ST
3. التأكيد على أن إدارة احتشاء العضلة القلبية الحاد STEMI هي عملية متكاملة تحتاج تضافر جميع الجهود و حشد الطاقم الطبي كاملا من الاتصال الطبي الأول مع المريض وصولا لمختبر القسطرة القلبية لتحقيق إعادة التروية في أسرع وقت ممكن.
4. توافقاً مع توصيات الجمعية الأوروبية لأمراض القلب و الأوعية نوصي باعتماد عقار التيكاجريلور كمثبط لمستقبلات الصفائح P2Y12 المفضل لدى مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد و الاحتفاظ بعقار الكلوبيدوغريل لحالات عدم توفر التيكاجريلور أو عدم تحمله مع مراعاة المحاذير و مضادات استقلاب استخدام كلا العقارين
5. يعتبر التيكاجريلور أكثر فعالية مقارنة مع الكلوبيدوغريل في منع حدوث خثار الشبكة إضافة للتحسن الأفضل في الوظيفة القلبية،، لذلك يعتبر من البدائل المرغوبة عن الكلوبيدوغريل لدى مرضى STEMI مع مرضة ووفيات أقل.
6. . يوصى بإجراء دراسات مستقبلية تشمل عدد أكبر من المرضى ومراكز أكثر مع مدة متابعة أطول للمرضى للحصول على تقييم أدق لفعالية الكلوبيدوغريل ارتفاع الوصلة-ST تتأثر بعدة عوامل أهمها التأخير الزمني في إعادة التروية للمنطقة المصابة ، فإننا نؤكد على أهمية الوقت كعامل حاسم في إعادة التروية و تحسين الإنذار و البقاء لدى مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد مع ارتفاع الوصلة ST .

References:

1. Jennifer S Lawton et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022.. : <https://doi.org/10.1161/CIR.000000000000103>
2. Dong Wang et al. Compared efficacy of clopidogrel and ticagrelor in treating acute coronary syndrome: a meta-analysis . *BMC Cardiovasc Disord*. 2018. : <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0948-4>
3. Małgorzata Pyda et al. Effect of heparin on blood vascular endothelial growth factor levels in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2006 : <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.04.028>
4. Stefan James et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y12 receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J*. 2009 Apr. : <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.01.003>
5. Victor Serebruany et al. Significant excess of early deaths after prehospital ticagrelor: The ATLANTIC trial challenge. *Thromb Haemost*. 2015 Jul. : <https://doi.org/10.1160/th14-11-0936>
6. Marc-André d'Entremont et al. The effect of ASA, ticagrelor, and heparin in ST-segment myocardial infarction patients with prolonged transport times to primary percutaneous intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021 Mar. : <https://doi.org/10.1002/ccd.29144>
7. Muhammad Sabbah et al. Infarct size following loading with Ticagrelor/Prasugrel versus Clopidogrel in ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2020. : <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.05.011>
8. Seng Chan You et al. Association of Ticagrelor vs Clopidogrel With Net Adverse Clinical Events in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*. 2020.: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16167>
9. Dimitrios Alexopoulos et al. Pre-hospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction: Ready for prime time?...*Int J Cardiol*. 2015 <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.05.064>
10. Yongwhi Park et al. Effect of Ticagrelor on Left Ventricular Remodeling in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (HEALING-AMI) .: *JACC Cardiovasc Interv*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.08.007>
11. Yongwhi Park et al. Rationale and Design of the High Platelet Inhibition with Ticagrelor to Improve Left Ventricular Remodeling in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (HEALING-AMI) Trial. *Korean Circ J*. 2019 Jul. <https://doi.org/10.4070/kcj.2018.0415>
12. Xuechao Wang et al. Beneficial effect of ticagrelor on microvascular perfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing a primary percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis*. 2019 Aug. <https://doi.org/10.1097/mca.0000000000000707>
13. R J Simes et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large

- randomized trial of myocardial reperfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-I Investigators. *Circulation*. 1995. <https://doi.org/10.1161/01.cir.91.7.1923>
14. J W Kennedy. Optimal management of acute myocardial infarction requires early and complete reperfusion. *Circulation*. 1995. <https://doi.org/10.1161/01.cir.91.7.1905>
15. Chirag Bavishi et al. Anticoagulation in ST-Elevation Myocardial Infarction <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2021.03.003>
16. Vincent Auffret et al. Efficacy and safety of prehospital administration of unfractionated heparin, enoxaparin or bivalirudin in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: Insights from the ORBI registry . *Arch Cardiovasc Dis*. 2016 Dec.: <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2015.10.007>
18. Jennifer Frampton et al. Modern Management of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Curr Probl Cardiol*. 2020 Mar.: <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2018.08.005>
19. Lars Wallentin et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 : <https://doi.org/10.1056/nejmoa0904327>
20. Eric R Bates. ACP Journal Club. Ticagrelor was more effective than clopidogrel, with no increase in major bleeding in acute coronary syndromes. *Ann Intern Med*. 2009: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-12-200912150-02004>
21. James M Brophy. ACP Journal Club. Ticagrelor was more effective than clopidogrel in acute coronary syndromes with planned invasive treatment. *Ann Intern Med*. 2010 : <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-10-201005180-02004>
22. James J Nawarskas et al. Ticagrelor: a novel reversible oral antiplatelet agent. *Cardiol Rev*. 2011 Mar-Apr : <https://doi.org/10.1097/crd.0b013e3182099d86>
23. Frank Amico et al. The evolution of dual antiplatelet therapy in the setting of acute coronary syndrome: ticagrelor versus clopidogrel. *Postgrad Med*. 2016 : <https://doi.org/10.1080/00325481.2016.1118351>
24. Patrícia O Guimarães et al. Ticagrelor, prasugrel, or clopidogrel in ST-segment elevation myocardial infarction: which one to choose?. *Expert Opin Pharmacother*. 2015: <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1074180>
25. Marco Roffi et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
26. Rohit R Arora et al. Antiplatelet intervention in acute coronary syndrome. *Am J Ther*. 2009 Sep-Oct: <https://doi.org/10.1097/mjt.0b013e31804c7238>
27. Tuire Prami et al. Concomitant use of drugs known to cause interactions with oral antiplatelets-polypharmacy in acute coronary syndrome outpatients in Finland. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020 Feb : <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02777-z>
28. Roxana Mehran et al. Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI. *N Engl J Med*. 2019: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1908419>
29. KoKo Aung et al. After PCI and 3 mo of DAPT, ticagrelor for 12 mo reduced bleeding vs continued DAPT and did not increase ischemic events. *Ann Intern Med*. 2020: <https://doi.org/10.7326/acpj202002180-019>
30. Amin Elahifar et al. The Comparison of the Initial TIMI Flow Grade in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction Patients Receiving Ticagrelor vs. Clopidogrel before Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Prospective Cohort

