

تأثير السبيرونولاكتون على إعادة هيكلة البطين الأيسر عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد مع نتاج قلبي محتفظ به

المغيرة قصيراوي*

أحمد رشيد السعدي**

الملخص

خلفية البحث وهدفه: أفادت دراسات قليلة عن تأثير مضادات مستقبلات الألدوستيرون على إعادة هيكلة العضلة القلبية بعد احتشاء القلب الحاد. هدفت الدراسة تأثير سبيرونولاكتون على إعادة هيكلة البطين الأيسر (LV) في المرضى مع وظيفة بطين أيسر محافظة بعد احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع القطعة ST (STEMI).

مواد البحث وطرائقه: كانت هذه دراسة حشدية مستقبلية أجريت في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق خلال الفترة من أيلول 2019 إلى أيلول 2020. تم اشتمال 130 من مرضى STEMI المعاد توعيتهم بنجاح في الدراسة. تم تقسيم المرضى بشكل عشوائي إلى ثلاث مجموعات، تم إعطاء كل منها جرعة مختلفة من سبيرونولاكتون (12.5 مغ، 25 مغ، أو لا شيء). تم إجراء إيكو قلب في غضون الأيام الثلاثة الأولى من STEMI وبعد 6 أشهر.

النتائج: زاد متوسط الكسر القذفي للبطين الأيسر (LVEF) بشكل هام ضمن كل مجموعة، ولكن لم يلاحظ فرق هام إحصائياً بين المجموعات ($P = 0.179$). في نهاية الشهر السادس، تحسن مشعر أداء العضلة القلبية (MPI) في كل مجموعة من المجموعات الثلاث، ولكن لم يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعات ($P = 0.23$).

تحسن حجم البطين الأيسر بنهاية الانبساط (LVEDV) بشكل هام إحصائياً في مجموعتي العلاج مقارنة بمجموعة العلاج التقليدي بعد 6 أشهر ($P < 0.05$). لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً بين مجموعتي العلاج فيما يتعلق بالتحسن في LVEDV.

الاستنتاج: بالاعتماد على العلاج التقليدي، فإن الإعطاء المبكر لجرعة منخفضة من سبيرونولاكتون (12.5 - 25 مغ/يوم) يمكن أن يثبط إعادة النمذجة القلبية ويمنع قصور القلب.

كلمات مفتاحية: الألدوستيرون، احتشاء العضلة القلبية، الكسر القذفي المحتفظ به، إعادة الهيكلة، سبيرونولاكتون.

* طالب دراسات عليا - قسم الأمراض الداخلية (أمراض القلب والأوعية الدموية) - كلية الطب البشري - جامعة دمشق - دمشق - الجمهورية العربية السورية.

** مدرس - قسم الأمراض الداخلية (أمراض القلب والأوعية الدموية) - كلية الطب البشري - جامعة دمشق - دمشق - الجمهورية العربية السورية

Effect of Spironolacton on Remodeling of Left Ventricular in Patients of Acute Myocardial Infarction with Preserved Ejection Fraction

Almogera Kserawi*

Ahmad Rasheed Alsaadi**

Abstract

Background & Aim: Few studies have reported the effect of aldosterone receptor antagonist on myocardial remodeling after acute myocardial infarction.

Study aim to investigate the effects of spironolactone on left ventricular (LV) remodeling in patients with preserved LV function following acute ST elevation myocardial infarction (STEMI).

Materials and Methods: This was a prospective cohort study conducted at Al-Assad and Al-Mouassat University Hospitals at Damascus during the period between September 2019–September 2020. Successfully revascularized STEMI patients (n=130) were included in the study. Patients were randomly divided into three groups, each of which was administered a different dose of spironolactone (12.5 mg, 25 mg, or none). Echocardiography was performed within the first 3 days and at 6 months after MI.

Results: The mean left ventricular ejection fraction (LVEF) increased significantly in all groups, but no significant difference was observed between groups ($P = 0.179$). At the end of the sixth month, the myocardial performance index (MPI) had improved in each of the three groups, but no significant difference was found between groups ($P= 0.23$). The left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) significantly improved in the treatment group compared with the control group at 6 months ($P<0.05$). No significant difference was found between the two treatment groups regarding the improvement in LVEDV.

Conclusion: On the basis of conventional treatment, the early administration of low-dose spironolactone (12.5 -25 mg/d) could inhibit cardiac remodeling and prevent heart failure.

Keywords: Aldosterone, Myocardial infarction, Preserved ejection fraction, Remodeling, Spironolactone

* (Master student)- Department of Internal Medicine (Cardiology) - Faculty of Medicine – Damascus University – Damascus – Syrian Arab Republic

** (teacher) - Department of Internal Medicine (Cardiology) - Faculty of Medicine – Damascus University – Damascus – Syrian Arab Republic

المقدمة:

يحفّر تدهور الأداء القلبي بعد احتشاء العضلة القلبية الحاد تفعيل الأنظمة الهرمونية العصبية وبشكل رئيسي الجهاز العصبي الودي وجملة رينين - أنجيوتنسين - ألدوسترون. نتيجة لتفعيل هذه الأنظمة، تحدث إعادة هيكلة بطينية مرضية وتخرب بطيني مترق، كنتيجة لذلك يتطور قصور القلب، ما يقود إلى ارتفاع المراضة والوفيات.

اليوم، باتت أهمية الألدوسترون بعد احتشاء العضلة القلبية معروفة، وأصبحت الحاجة إلى تثبيط الآليات الهرمونية العصبية إلى جانب تثبيط الإنزيم القالب للأنجيوتنسين ذات أهمية طبية. حالياً يوصى بمناهضات الألدوسترون بالاشتراك مع مثبطات الإنزيم القالب للأنجيوتنسين وحاصرات بيتا للمرضى مع نتائج قلبي منخفض (LVEF) $\geq 40\%$ بعد احتشاء العضلة القلبية.

إن فعالية استخدام السيبرونولاكتون لمعالجة المرضى المحافظين على وظيفة قلبية جيدة (LVEF < 40%) بعد الاحتشاء الحاد لم تدرس بشكل جيد، وليس هنالك معلومات كافية، لذلك كان لابد من إجراء دراسة لتقييم فعالية السيبرونولاكتون والجرعة الموصى بها لمرضى الاحتشاء الحاد المحافظين على وظيفة قلبية جيدة لدى عينة مأخوذة بطريقة الاعتيان العشوائي البسيط من المرضى المقبولين والمعالجين في مستشفيات وزارة التعليم العالي بدمشق.

المواد والطرائق :**تصميم الدراسة:**

دراسة حشدية مستقبلية (prospective cohort study). مكان الدراسة العيادة القلبية، وشعبة العناية القلبية في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق.

زمان الدراسة: أيلول 2019 - أيلول 2020.

عينة الدراسة:

شملت الدراسة المرضى المشخص لهم احتشاء عضلة قلبية حاد مع ارتفاع القطعة ST (STEMI) المقبولين في العناية

إن داء الشريان الإكليلي (CAD) هو السبب الرئيسي للوفاة لى مستوى العالم^{1,2}. يحدث ما يقرب من 1.5 مليون حالة احتشاء عضلة قلبية (MI) سنوياً في الولايات المتحدة، ويبلغ المعدل السنوي للحدوث 600 حالة لكل 100 ألف شخص. يُستخدَم مصطلح إعادة الهيكلة القلبية (cardiac remodeling) لتحديد التغيرات التي ينتج عنها إعادة ترتيب هندسي للبنى الطبيعية للقلب (الأبعاد، الكتلة، الشكل)، جنباً إلى جنب مع التغيرات البيولوجية والجزئية المعقدة استجابةً للحمل الهيموديناميكي و/أو الأذية القلبية بالترافق مع التفعيل الهرموني العصبي. تؤثر إعادة الهيكلة على القلب بشكل أساسي على مستوى خلايا العضلة القلبية، الأوعية الدموية، أرومات الليف، الكولاجين، والمطرق خارج الخلوي. يُعدُّ تكاثر المطرق خارج الخلوي الذي يؤدي إلى التليف، أحد السمات الباثولوجية المميزة لإعادة الهيكلة القلبية. تمثل إعادة الهيكلة القلبية سبباً رئيسياً لقصور القلب وكذلك للمراضة والوفيات القلبية³.

إن السبب الأكثر شيوعاً لإعادة هيكلة البطين هو احتشاء العضلة القلبية الحاد (AMI) الأمامي. على الرغم من استخدام التداخل الأولي الإكليلي عن طريق الجلد (PCI) والعلاج الدوائي القياسي الأمثل، تحدث إعادة هيكلة القلب في النهاية في 30% من حالات AMI الأمامي. تتطوي الاحتشاءات القلبية غير الأمامية على كتلة عضلية قلبية أصغر، وبالتالي تحدث إعادة هيكلة القلب فقط في 17% من الحالات⁴. الآلية الأكثر فهماً الكامنة وراء إعادة هيكلة القلب هي تمدد الاحتشاء، والذي يتأثر بإجهاد الجدار.

هنالك حاجة لتعريف دقيق لإعادة الهيكلة القلبية. لا يزال التعريف التاريخي لإعادة الهيكلة القلبية بأنها زيادة بنسبة 20% في حجم البطين الأيسر بنهاية الانبساط (LVEDV)، والذي تم وضعه لأول مرة في عام 1986، قيد الاستخدام حتى اليوم⁵.

التقييم السريري:

شمل أخذ قصة سريرية مفصلة وتوثيق المعلومات التالية: الجنس، العمر، الشكاية الرئيسية، السوابق المرضية (عوامل الخطر لاحتشاء العضلة القلبية الحاد)، السوابق الدوائية، السوابق الجراحية، والعادات الشخصية.

إجراء فحص سريري دقيق وتوثيق المعلومات التالية: الضغط الشرياني عند القبول، معدل النبض القلبي عند القبول، فحص سريري للقلب والصدر. بعد الاستجواب والفحص السريري تمّ تصنيف المرضى وفقاً لتصنيف Killip⁷، حيث تمّ استبعاد المرضى مع تصنيف Killip (III - IV)

التقييم المختبري:

تخطيط قلب كهربي (ECG) بـ 12 مسرى: تمّ تشخيص STEMI وفقاً للمعايير التخطيطية التي وضعتها لجنة (ESC/ACCF/AHA/WHF)⁶:

■ ارتفاع حديث في القطعة ST عند النقطة J في اتجاهين مترابطين بمقدار < 0.1 ميلي فولت في جميع الاتجاهات ما عدا الاتجاهين V2-V3.

■ بالنسبة للاتجاهين V2-V3، تُطبق الارتفاعات التالية: ≤ 0.2 ميلي فولت (عند الرجال بعمر ≤ 40 سنة)، ≤ 0.25 ميلي فولت (عند الرجال بعمر > 40 سنة)، أو ≤ 0.15 ميلي فولت (عند النساء).

تحاليل مخبرية عند القبول: تركيز الكرياتينين، تركيز البوتاسيوم، الخضاب، وسكر الدم
يكون قلب عبر جدار الصدر باستخدام جهاز إيكو Philips sonos 7500 بعد 3 أيام من القبول وتمّ إعادته بعد 6 أشهر:

تمّ الحصول على قياسات الإيكو دوبلر التقليدي باستخدام المنظر القمي القياسي ذو الأوجاف الأربعة وصور المحور الطويل والتصوير جانب القص في وضعية الاستلقاء الجانبي الأيسر. تمّ تسجيل القياسات خلال حبس النفس

القلبية في مستشفيات وزارة التعليم العالي بدمشق (مستشفى الأسد الجامعي ومستشفى المواساة الجامعي) الذين خضعوا لإجراءات إعادة التروية مع نتائج قلبي محتفظ به ($LVEF \leq 40\%$) خلال الفترة ما بين أيلول 2019 وأيلول 2020.

معايير الإدخال Inclusion Criteria:

تشخيص STEMI مثبت بالوسائل السريرية، المخبرية، وتخطيط القلب الكهربائي وفقاً للتعريف العالمي الثالث لاحتشاء العضلة القلبية⁶، عمر المريض أكثر من 18 سنة، وموافقة المريض.

معايير الاستبعاد Exclusion Criteria:

سوابق احتشاء قلبي، أمراض قلبية صمامية، توقعات الحياة أقل من سنة، لدى المريض مجازات إكليلية عاجلة، قصور قلب مع Killip (III - IV)، كرياتين المصل ≤ 2 مغ/دل، بوتاسيوم المصل ≤ 5.5 ميلي مكافئ/دل، توقعات الحياة أقل من سنة، عدم اكتمال البيانات (سواء عند القبول أو بعد 6 أشهر من STEMI)، أو رفض المريض.

فكانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 130 مريض بتشخيص STEMI ممن خضعوا لإجراءات إعادة التروية مع نتائج قلبي محتفظ به ($LVEF \leq 40\%$).

طريقة الدراسة:

كان جميع المرضى في هذه الدراسة على دراية تامة بالإجراء وقد تمّ أخذ موافقتهم الخطية المستنيرة على المشاركة في البحث بعد تلقي المعلومات الكافية. تمّ تقسيم المرضى بشكل عشوائي إلى ثلاث مجموعات: مجموعة العلاج التقليدي (واعتبرت المجموعة المقياسية)، مجموعة العلاج التقليدي مع سبيرونولاكتون بجرعة 12.5 مغ/يوم، ومجموعة العلاج التقليدي مع سبيرونولاكتون بجرعة 25 مغ/يوم. خضع المرضى أثناء القبول في وحدة العناية المشددة لتقييم سريري ومختبري.

الزفيري كمتوسط قيمة يتم الحصول عليها من ثلاثة قياسات نبض متتالية. تم حساب حجم البطين الأيسر بنهاية الانقباض (LVESV)، حجم البطين الأيسر بنهاية الانبساط (LVEDV)، والكسر القذفي للبطين الأيسر (LVEF) باستخدام طريقة الأفراس ثنائية المستوى (قاعدة سيمبسون المعدلة) في المنظر القمي القياسي ذو الأجواف الأربعة عند نهاية الانقباض ونهاية الانبساط.

قياس مؤشرات دوبلر التالية:

تم حساب زمن قذف البطين الأيسر (ET)، زمن الانقباض متساوي الحجم (ICT)، وزمن الاسترخاء متساوي الحجم (IRT).

تم حساب مؤشر أداء العضلة القلبية (MPI) باستخدام المعادلة:

$$MPI = (ICT + IRT) / ET$$

قمنا بتوثيق طريقة العلاج لكل مريض وتم تصنيف المرضى إلى مجموعتين وفق العلاج: حالات الخثرة، وفتحة قلبية (PCI).

تشخيص إعادة الهيكلة القلبية: تم اعتبار المرضى مع زيادة في حجم البطين الأيسر بنهاية الانبساط (LVEDV) بمقدار 20% مصابين بإعادة هيكلة البطين الأيسر بعد الاحتشاء الحاد.

عملية تحليل البيانات Data processing and analysis:

أجري التحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) (النسخة 20) (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) وكذلك برنامج Excel 2010. تم اعتبار القيمة التنبؤية الأقل من 0.05 ($P \text{ value} < 0.05$) هامة إحصائياً. للمتغيرات الفئوية: قمنا بالاعتماد على التكرار، النسب المئوية والأشكال البيانية (Pie chart) و (Bar chart).

للمتغيرات المتواصلة: تم استخدام مقاييس النزعة المركزية (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، المجال).

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:

- اختبار ت ستودنت (t - student test) والتعبير عنه بـ "t" لمقارنة المتغيرات المتواصلة ضمن كل مجموعة.

- اختبار كاي مربع (chi-square) و التعبير عنه بـ "X²" لمقارنة المتغيرات الفئوية ذات التوزيع الطبيعي.

- اختبار ANOVA one- way لمقارنة متوسط القياسات القلبية الصدمية بين المجموعات الثلاث (القياسات القاعدية والقياسات بعد 6 أشهر).

النتائج:

بلغ عدد المرضى في مجموعة العلاج التقليدي 40 مريض، في مجموعة العلاج التقليدي مع سيبرونولاكتون 12.5 مغ 45 مريض، وفي مجموعة العلاج التقليدي مع سيبرونولاكتون 25 مغ 45 مريض.

يوضح الجدول (1) الخصائص السريرية والمخبرية لمجموعات البحث عند القبول.

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في متوسط العمر بين المجموعات الثلاث ($P > 0.05$).

بلغ عدد الذكور في عينة البحث 91 مريض بنسبة 70%، وعدد الإناث 39 مريضة بنسبة 30%، دون فارق هام إحصائياً في توزيع الذكور والإناث بين مجموعات البحث الثلاث ($P > 0.05$).

كان التدخين هو أشيع عوامل الخطر لـ STEMI لدى مرضى البحث، يليه ارتفاع التوتر الشرياني، الداء السكري، والقصة العائلية. لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في توزيع أي من عوامل الخطر بين مجموعات البحث الثلاث.

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً بين مجموعات البحث الثلاث فيما يتلق بكم من موقع الاحتشاء، متوسط العلامات الحيوية عند القبول، متوسط التحاليل المخبرية

تأثير السببيرونولاكتون على إعادة هيكلة البطين الأيسر عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد مع نتائج قلبي محتفظ به

(الكرياتينين، البوتاسيوم، الخضاب، أو سكر الدم)، طريقة STEMI. لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في متوسط القيلست الصدوية إعادة التروية، أو تصنيف Killip. يوضّح الجدول (2) القلبية في فترة الاستشفاء الأولي بين مجموعات البحث الثلاث. الخصائص الصدوية القلبية لدى مجموعات البحث خلال 3 أيام من

الجدول (1): الخصائص السريرية والمخبرية لمجموعات البحث عند القبول

P-value	Test	علاج تقليدي مع سببيرونولاكتون 25 مع (45 مريض)	علاج تقليدي مع سببيرونولاكتون 12.5 مع (45 مريض)	علاج تقليدي (40 مريض)	المتغير
0.359	*1.034	10.2 ± 53.8	9.6 ± 52.2	10 ± 55.3	العمر (سنة)
0.706	**0.694	33 (73.3%)	31 (68.9%)	26 (65%)	ذكور
		12 (26.7%)	14 (31.1%)	14 (35%)	إناث
عوامل الخطر					
0.756	**0.557	27 (60%)	30 (66.7%)	24 (60%)	التسخين الحالي
0.423	**1.717	13 (28.9%)	16 (35.5%)	17 (42.5%)	ارتفاع الضغط
0.935	**0.133	14 (31.1%)	13 (28.9%)	13 (32.5%)	الداء السكري
0.705	**0.699	9 (20%)	10 (22.2%)	11 (27.5%)	القصة العائلية
موقع الاحتشاء					
0.905	**0.199	24 (53.3%)	22 (48.9%)	21 (52.5%)	جدار أمامي (± جانبي)
		21 (46.7%)	23 (51.1%)	19 (47.5%)	جدار سفلي (± خلفي)
الحيويات عند القبول					
0.707	*0.348	13 ± 72.3	12.3 ± 71.4	11 ± 73.6	النبض
0.876	*0.133	10.2 ± 117.9	10 ± 117.2	9.8 ± 118.3	SBP
0.498	*0.702	5.6 ± 71.8	5.7 ± 73.2	5.5 ± 72.5	DBP
التحاليل عند القبول					
0.085	*2.519	0.15 ± 1.05	0.3 ± 0.99	0.2 ± 0.11	كرياتينين (مغ/دل)
0.116	*2.187	0.49 ± 4.09	0.44 ± 4.3	0.5 ± 4.2	بوتاسيوم (ممك/لتر)
0.661	*0.415	1.5 ± 14.3	1.6 ± 14.2	1.5 ± 14	الخضاب (غ/دل)
0.783	*0.245	26 ± 131	19 ± 133	33 ± 135	سكر دم (مغ/دل)
طريقة إعادة التروية					
0.978	**0.448	16 (35.6%)	17 (37.8%)	16 (40%)	PCI
		29 (64.4%)	28 (62.2%)	24 (60%)	حال خثرة
Killip					
0.858	**0.306	35 (77.8%)	36 (80%)	30 (75%)	Class I
		10 (22.2%)	9 (20%)	10 (25%)	Class II

* ANOVA one-way test

** X² - test

الجدول (2): الخصائص الصدوية القلبية خلال 3 أيام من STEMI للمرضى بين مجموعات البحث

المتغير	علاج تقليدي (40 مريض)	علاج تقليدي مع سيبرونولاكتون (45 مريض)	علاج تقليدي مع سيبرونولاكتون (25 مريض)	ANOVA	P-value
LVEDD (مم)	4.8 ± 49.3	4.2 ± 47.8	4.5 ± 48.2	1.247	0.291
LVESD (مم)	4.9 ± 35	4.8 ± 34	5.2 ± 35.9	1.644	0.197
LVEDV (مل)	23.4 ± 99.8	28 ± 104.1	29 ± 97.4	0.708	0.495
LVESV (مل)	17 ± 50.8	18.2 ± 48	23 ± 52.3	0.553	0.577
LVEF (%)	8.1 ± 49.2	7.4 ± 50.1	8 ± 51.7	1.123	0.329
MPI	0.15 ± 0.59	0.14 ± 0.6	0.1 ± 0.55	1.82	0.166

الخصائص الصدوية القلبية بعد 6 أشهر من STEMI في كل مجموعة:

قمنا بمقارنة متوسط نتائج القياسات الصدوية القلبية ما بين الاستشفاء الأولي (خلال 3 أيام من STEMI) وبعد 6 أشهر، لكل مجموعة في البحث.

1- مجموعة العلاج التقليدي

كان الفرق الهام من الناحية الإحصائية في مجموعة العلاج التقليدي بعد 6 أشهر من العلاج هو تحسن الكسر القذفي للبطين الأيسر (LVEF) (من $50.1 \pm 7.4\%$ إلى $53.2 \pm 6.9\%$)، تحسن مشعر الأداء القلبي (MPI) (من 0.6 ± 0.14 إلى 0.54 ± 0.1)، وتحسن حجم البطين الأيسر بنهاية الانبساط (LVEDV) (من 28 ± 104.1 مل إلى 19 ± 94 مل).

لم يكن هنالك فرق هام في قياسات LVEDD، LVESD، أو LVESV. كما هو موضح في الجدول (3).

2- مجموعة العلاج التقليدي مع سيبرونولاكتون (12.5 مغ)

كان الفرق الهام من الناحية الإحصائية في مجموعة العلاج التقليدي بعد 6 أشهر من العلاج هو تحسن LVEF (من

3- مجموعة العلاج التقليدي مع سيبرونولاكتون (25 مغ)

كان الفرق الهام من الناحية الإحصائية في مجموعة العلاج التقليدي بعد 6 أشهر من العلاج هو تحسن LVEF (من $51.7 \pm 8\%$ إلى $54.9 \pm 6\%$)، تحسن مشعر الأداء القلبي (MPI) (من 0.55 ± 0.1 إلى 0.5 ± 0.1)، وتحسن حجم

البطين الأيسر بنهاية الانبساط (LVEDV) (من 29 ± 97.4 مل إلى 21.2 ± 87.2 مل).

لم يكن هنالك فرق هام في قياسات LVEDD، LVESD، أو LVESV. كما هو موضح في الجدول (5).

تأثير السببيرونولاكتون على إعادة هيكلة البطين الأيسر عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد مع نتائج قلبي محتفظ به

الجدول (3): مقارنة الخصائص الصدمية القلبية بعد المتابعة لمرضى العلاج التقليدي

P-value	t- test	مرضى العلاج التقليدي (40 مريض)		الخصائص الصدمية القلبية
		بعد 6 أشهر	عند القبول الأولي	
0.716	0.365	5 ± 48.9	4.8 ± 49.3	LVEDD (مم)
0.0584	1.921	4.4 ± 33	4.9 ± 35	LVESD (مم)
0.688	0.402	33.5 ± 102.4	23.4 ± 99.8	LVEDV (مل)
0.546	0.606	8 ± 49	17 ± 50.8	LVESV (مل)
0.042	2.068	7 ± 52.7	8.1 ± 49.2	LVEF (%)
0.0286	2.23	0.13 ± 0.52	0.15 ± 0.59	MPI

الجدول (4): مقارنة الخصائص الصدمية القلبية بعد المتابعة لمرضى العلاج التقليدي مع سببيرونولاكتون (12.5 مغ)

P-value	t- test	مرضى العلاج التقليدي + سببيرونولاكتون (12.5 مغ) (45 مريض)		الخصائص الصدمية القلبية
		بعد 6 أشهر	عند القبول الأولي	
0.420	0.81	4 ± 47.1	4.2 ± 47.8	LVEDD (مم)
0.0834	1.751	4.4 ± 32.3	4.8 ± 34	LVESD (مم)
0.0483	2	19 ± 94	28 ± 104.1	LVEDV (مل)
0.648	4.58	17 ± 46.3	18.2 ± 48	LVESV (مل)
0.0428	2.055	6.9 ± 53.2	7.4 ± 50.1	LVEF (%)
0.0216	2.339	0.10 ± 0.54	0.14 ± 0.6	MPI

الجدول (5): مقارنة الخصائص الصدمية القلبية بعد المتابعة لمرضى العلاج التقليدي مع سببيرونولاكتون (25 مغ)

P-value	t- test	مرضى العلاج التقليدي + سببيرونولاكتون (25 مغ) (45 مريض)		الخصائص الصدمية القلبية
		بعد 6 أشهر	عند القبول الأولي	
0.164	1.4	4.3 ± 46.9	4.5 ± 48.2	LVEDD (مم)
0.099	2.782	5.6 ± 34	5.2 ± 35.9	LVESD (مم)
0.0481	2	18 ± 87.2	29 ± 97.4	LVEDV (مل)
0.429	0.793	21.2 ± 48.6	23 ± 52.3	LVESV (مل)
0.0346	2.147	6 ± 54.9	8 ± 51.7	LVEF (%)
0.0199	2.372	0.1 ± 0.5	0.1 ± 0.55	MPI

قمنا بمقارنة متوسط نتائج القياسات الصدمية القلبية بعد 6 اشهر من المتابعة بين مجموعات البحث الثلاث. كان الفرق الوحيد الهام من الناحية الإحصائية بين المجموعات الثلاث متعلقاً بحجم البطين الأيسر بنهاية الانبساط (LVEDV)، حيث كان متوسط LVEDV في كل من مجموعتي العلاج بسببيرونولاكتون أصغر بفارق هام إحصائياً مقارنةً بمجموعة

العلاج التقليدي. لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في متوسط القياسات الصدوية القلبية بين مجموعتين البحث الثلاث بعد 6 أشهر من المتابعة. كما هو موضح في الجدول (6).

الجدول (6): مقارنة الخصائص الصدوية بعد 6 أشهر من المتابعة بين مجموعتين البحث

المتغير	علاج تقليدي (40 مريض)	علاج تقليدي مع سيبرونولاكتون (45 مريض)	علاج تقليدي مع سيبرونولاكتون (45 مريض)	ANOVA	P-value
LVEDD (مم)	5 ± 48.9	4 ± 47.1	4.3 ± 46.9	2.57	0.08
LVEDSD (مم)	4.4 ± 33	4.4 ± 32.3	5.6 ± 34	1.396	0.251
LVEDV (مل)	33.5 ± 102.4	19 ± 94	18 ± 87.2	4.207	0.017
LVESV (مل)	8 ± 49	17 ± 46.3	21.2 ± 48.6	0.337	0.715
LVEF (%)	7 ± 52.7	6.9 ± 53.2	6 ± 54.9	1.743	0.179
MPI	0.13 ± 0.52	0.10 ± 0.54	0.1 ± 0.5	1.485	0.230

تغيرات LVEDV بعد 6 أشهر من المتابعة

والمرضى الذين تم علاجهم بجرعة يومية من سيبرونولاكتون 25 مغ مضافة إلى العلاج التقليدي (الجدول 9). معدل حدوث إعادة الهيكلة القلبية بعد 6 أشهر من المتابعة

1- مقارنة مجموعة العلاج التقليدي مع مجموعة سيبرونولاكتون (12.5 مغ)

تم الاعتماد على التعريف التقليدي باعتبار المرضى مع زيادة في حجم البطين الأيسر بنهاية الانبساط (LVEDV) بمقدار 20% مصابين بإعادة هيكلة البطين الأيسر بعد الاحتشاء الحاد.

امتلك مرضى STEMI الذين تم علاجهم بجرعة يومية من سيبرونولاكتون 12.5 مغ مضافة إلى العلاج التقليدي متوسط LVEDV بعد 6 أشهر أصغر بفارق هام إحصائياً مقارنة بالمرضى الذين عولجوا بالعلاج التقليدي (الجدول 7).

وبالتالي في دراستنا، حدثت إعادة هيكلة البطين الأيسر لدى 29 مريض (22.3% من عينة البحث).

2- مقارنة مجموعة العلاج التقليدي مع مجموعة سيبرونولاكتون (25 مغ)

يوضح الجدول (10) توزع المرضى في مجموعتين البحث حسب حدوث إعادة هيكلة البطين الأيسر بعد 6 أشهر من المتابعة. كانت نسبة حدوث إعادة هيكلة البطين الأيسر لدى مرضى العلاج التقليدي أكبر بفارق هام إحصائياً مقارنة بمجموعتي العلاج المضاف إليه سيبرونولاكتون.

امتلك مرضى STEMI الذين تم علاجهم بجرعة يومية من سيبرونولاكتون 25 مغ مضافة إلى العلاج التقليدي متوسط LVEDV بعد 6 أشهر أصغر بفارق هام إحصائياً مقارنة بالمرضى الذين عولجوا بالعلاج التقليدي (الجدول 8).

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في نسبة حدوث إعادة هيكلة البطين الأيسر بين مرضى STEMI الذين تم علاجهم بجرعة يومية من سيبرونولاكتون 12.5 مغ مضافة إلى العلاج التقليدي، والمرضى الذين تم علاجهم بجرعة يومية من سيبرونولاكتون 25 مغ مضافة إلى العلاج التقليدي.

3- مقارنة مجموعة سيبرونولاكتون (12.5 مغ) مع مجموعة سيبرونولاكتون (25 مغ)

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في متوسط LVEDV بين مرضى STEMI الذين تم علاجهم بجرعة يومية من سيبرونولاكتون 12.5 مغ مضافة إلى العلاج التقليدي،

تأثير السيبرونولاكتون على إعادة هيكلة البطين الأيسر عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد مع نتائج قلبي محتفظ به

الجدول (7): مقارنة تغيرات LVEDV بين مجموعة العلاج التقليدي ومجموعة سيبرونولاكتون (12.5 مغ)

P-value	t- test	LVEDV (مل)		المجموعة
		انحراف معياري	متوسط	
0.043	2.34	33.5	102.4	علاج تقليدي
		19	94	علاج تقليدي + سيبرونولاكتون 12.5 مغ

الجدول (8): مقارنة تغيرات LVEDV بين مجموعة العلاج التقليدي ومجموعة سيبرونولاكتون (25 مغ)

P-value	t- test	LVEDV (مل)		المجموعة
		انحراف معياري	متوسط	
0.009	2.645	33.5	102.4	علاج تقليدي
		18	87.2	علاج تقليدي + سيبرونولاكتون 25 مغ

الجدول (9): مقارنة تغيرات LVEDV بين مجموعة سيبرونولاكتون (12.5 مغ) وسيبرونولاكتون (25 مغ)

P-value	t- test	LVEDV (مل)		المجموعة
		انحراف معياري	متوسط	
0.084	1.743	19	94	علاج تقليدي + سيبرونولاكتون 12.5 مغ
		18	87.2	علاج تقليدي + سيبرونولاكتون 25 مغ

الجدول (10): توزع المرضى في مجموعات البحث حسب حدوث إعادة هيكلة البطين الأيسر بعد 6 أشهر من المتابعة

P-value	X ² - test	علاج تقليدي مع سيبرونولاكتون 25 مع (45 مريض)	علاج تقليدي مع سيبرونولاكتون 12.5 مع (45 مريض)	علاج تقليدي (40 مريض)	إعادة هيكلة البطين الأيسر
0.0187	7.951	6 (13.3%)	8 (17.8%)	15 (37.5%)	نعم
0.517	11.917	6 (13.3%)	8 (17.8%)	-	نعم

المناقشة :

النهائية، قد ينتج عن إعادة الهيكلة البطينية تراجع في الوظيفة التقلصية (الانقباضية) وانخفاض حجم الضربة⁸. إن الخلية العضلية القلبية هي الخلية الرئيسية المتورطة في إعادة الهيكلة. تلعب الأرومات الليفية، الكولاجين الخلالي، والأوعية الإكليلية دوراً أيضاً⁹. يمكن للألدوستيرون المستخرج من العضلة القلبية المحتمشة أن يحفز الموت الخلوي المبرمج للخلية العضلية القلبية ويعزز التليف الخلالي القلبي والتليف ما حول الأوعية الدموية. تشيّر إعادة هيكلة البطين الأيسر (left ventricular remodeling) بعد احتشاء العضلة القلبية الحاد إلى التغييرات في حجم، شكل، بنية، وفزيولوجيا القلب بعد أذية العضلة القلبية. بعد حدوث الأذية، تحدث سلسلة من التغييرات البنيوية والتشريحية المرضية النسيجية في عضلة البطين الأيسر، ما يؤدي إلى انخفاض تدريجي في أداء البطين الأيسر. في

لحدوث STEMI (التدخين، ارتفاع التوتر الشرياني، الداء السكري، أو القصة العائلية)، خصائص الاحتشاء القلبي (موقع الاحتشاء، طريقة إعادة التروية)، العلامات الحيوية عند القبول، التحاليل المخبرية عند القبول، أو تصنيف Killip.

تم إجراء تصوير صدوي قلبي لجميع مرضى البحث خلال 3 أيام من STEMI (بعد إعادة التروية) ولم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في موجودات التصوير الصدوي (LVEDD، LEESD، LVEDV، LVESV، LVEF، أو MPI).

تمت متابعة المرضى بعد 6 أشهر وإعادة التصوير الصدوي القلبي، حيث يمكن كشف إعادة هيكلة البطين الأيسر خلال هذه الفترة عبر التصوير الصدوي القلبي. من المعروف أن الألدوستيرون يمكنه بشكل مباشر الحث على إنتاج الكولاجين وتعزيز تراكم المطرق خارج الخلوي والتليف من خلال موازنة اصطناع وتدرّك الكولاجين المطرقى [13]. يكتمل تندّب العضلة القلبية الملتهبة بعد شهرين من الاحتشاء القلبي الحاد. مع ذلك، ونظراً لحدوث ظاهرة "هروب الألدوستيرون"، ترتفع المستويات المصلية للألدوستيرون خلال 3 شهور من استخدام ACEIs/ARBs مرة أخرى لتعزيز إعادة الهيكلة القلبية.

في دراستنا، عند مقارنة نتائج التصوير الصدوي بعد 6 أشهر في مجموعة العلاج التقليدي، وجدنا زيادة هامة إحصائياً في الكسر القذفي للبطين الأيسر (LVEF) (من 49.2 ± 8.1% إلى 52.7 ± 7%، P=0.042)، كذلك وجدنا تحسناً هاماً إحصائياً في مشعر أداء العضلة القلبية (MPI) (من 0.59 ± 0.15 إلى 0.52 ± 0.13، P=0.0286) دون تغيير هام في بقية القياسات الصدوية.

عند مقارنة نتائج التصوير الصدوي بعد 6 أشهر في مجموعة العلاج التقليدي مع سيبرونولاكتون 12.5 مغ، وجدنا زيادة هامة إحصائياً في LVEF (من 50.1 ±

يُعتقد أن الألدوستيرون يتولد في منطقة الغدة الكظرية من خلال جملة الرينين- أنجوتنسين- ألدوستيرون التقليدية، وكذلك يتم تصنيعه أيضاً بواسطة جملة الرينين- أنجوتنسين- ألدوستيرون في العضلة القلبية ذاتها، بما في ذلك العضلة القلبية المحتشية¹⁰. في غضون ذلك، يمكن للأنجوتنسين II أن يعزز اصطناع الألدوستيرون في عضلة القلب. أظهرت بعض الدراسات¹¹ أنّ العضلة القلبية يمكن أن تقبض الألدوستيرون لحث إعادة هيكلة البطين في المرحلة الحادة من احتشاء العضلة القلبية. نظرياً، يمكن الوقاية من إعادة هيكلة عضلة القلب عن طريق حصار جميع روابط مسار جملة الرينين- أنجوتنسين- ألدوستيرون. بعد الهبوط الحاد للألدوستيرون استجابةً لإعطاء حاصرات الإنزيم القالب للأنجوتنسين (ACEIs) أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBs)، يرتفع مستوى الألدوستيرون مرة أخرى، وهي ظاهرة تعرف باسم "هروب الألدوستيرون"¹². يمكن لمشاركة حاصرات مستقبلات الألدوستيرون مع ACEIs أو ARBs أن تمنع ضخامة العضلة القلبية الناجمة عن "هروب الألدوستيرون".

في دراستنا هذه التي شملت 130 مريض STEMI مع نتائج قلبي محتفظ به وإعادة تروية ناجحة، تمت دراسة تأثير إضافة سيبرونولاكتون بجرعتين (12.5 مغ و 25 مغ) إلى العلاج التقليدي في الوقاية من حدوث إعادة هيكلة البطين الأيسر بعد 6 أشهر من المتابعة.

تم تقسيم المرضى إلى 3 مجموعات: مجموعة العلاج التقليدي (40 مريض)، مجموعة العلاج التقليدي مع سيبرونولاكتون بجرعة 12.5 مغ (45 مريض)، ومجموعة العلاج التقليدي مع سيبرونولاكتون بجرعة 25 مغ (45 مريض).

عند بدء الدراسة، لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً بين المجموعات الثلاث من ناحية الخصائص الديموغرافية (متوسط العمر، أو توزّع الذكور والإناث)، عوامل الخطر

7.4% إلى $53.2 \pm 6.9\%$ ، $P=0.0428$)، وتحسناً هاماً إحصائياً في MPI (من 0.14 ± 0.6 إلى 0.10 ± 0.54 ، $P=0.0216$)، وكذلك وجدنا تحسناً في حجم البطين الأيسر بنهاية الانبساط (LVEDV) (من 104.1 ± 28 مل إلى 94 ± 19 مل، $P=0.0403$) دون تغيير هام في بقية القياسات الصودية.

عند مقارنة نتائج التصوير الصدوي بعد 6 أشهر في مجموعة العلاج التقليدي مع سبيرونولاكتون 25 مغ، وجدنا زيادة هامة إحصائياً في LVEF (من $51.7 \pm 8\%$ إلى $54.9 \pm 6\%$ ، $P=0.0346$)، وتحسناً هاماً إحصائياً في MPI (من 0.1 ± 0.55 إلى 0.1 ± 0.5 ، $P=0.0199$)، وكذلك وجدنا تحسناً في LVEDV (من 97.4 ± 29 مل إلى 87.2 ± 18 مل، $P=0.0436$) دون تغيير هام في بقية القياسات الصودية.

عند مقارنة نتائج التقييم الصدوي بين مجموعات البحث الثلاث بعد 6 أشهر من المتابعة، كان الفرق الوحيد الهام إحصائياً بين المجموعات الثلاث متعلق بـ LVEDV، حيث امتلك مرضى مجموعة سبيرونولاكتون (25 مغ) متوسط LVEDV أصغر بفارق هام إحصائياً مقارنة بمجموعة العلاج التقليدي (94 ± 19 مل مقابل 102.4 ± 33.5 مل، $P<0.05$). وكذلك امتلك مرضى مجموعة سبيرونولاكتون (25 مغ) متوسط LVEDV أصغر بفارق هام إحصائياً مقارنة بمجموعة العلاج التقليدي (87.2 ± 18 مل مقابل 102.4 ± 33.5 مل، $P<0.05$). لم يكن الفرق هاماً إحصائياً بين مجموعتي العلاج بسبيرونولاكتون.

عند اعتماد الزيادة بمقدار $< 20\%$ في LVEDV لتشخيص إعادة الهيكلة القلبية بعد 6 أشهر، تم تشخيص إعادة هيكلة البطين الأيسر لدى 29 مريض (22.3% من عينة البحث). وحدثت إعادة الهيكلة لدى 37.5% من مرضى مجموعة العلاج التقليدي، 17.8% من مرضى

مجموعة سبيرونولاكتون 25 مغ، ولدى 13.3% من مرضى مجموعة سبيرونولاكتون 25 مغ ($P<0.05$). أي كانت النتيجة الرئيسية في دراستنا أن استخدام سبيرونولاكتون يمكن أن يقي من إعادة هيكلة البطين الأيسر بعد 6 أشهر من الاستخدام عند إضافته إلى العلاج الدوائي التقليدي لـ STEMI.

كان أحد أهداف دراستنا هو دراسة التأثير المعتمد على الجرعة للسبيرونولاكتون، ولم يكن هنالك فرق هام إحصائياً بين جرعة 12.5 مغ/يوم وجرعة 25 مغ/يوم في الوقاية من حدوث إعادة هيكلة البطين الأيسر بعد 6 أشهر ($P>0.05$).

في دراسة (Vatankulu et al) [10] في تركيا عام 2013، وهي دراسة مستقبلية شملت 186 مريض STEMI مع نتاج قلبي محتفظ، به تم تقسيم المرضى إلى 3 مجموعات: مجموعة العلاج التقليدي، مجموعة العلاج التقليدي مع سبيرونولاكتون بجرعة 12.5 مغ، ومجموعة العلاج التقليدي مع سبيرونولاكتون بجرعة 25 مغ. لاحظ الباحثون أنه بعد 6 أشهر من المتابعة وفي مجموعات البحث الثلاث قد تحسّن LVEF و MPI ضمن كل مجموعة على حدى، دون أن يكون هناك فارق إحصائي هام بين المجموعات، وهذا يتوافق مع دراستنا، في حين لم يكن هنالك تغيير هام إحصائياً في LVEDV بين مجموعات البحث الثلاث بعد 6 أشهر من المتابعة بالمقارنة مع القيم القاعدية وذلك لا يتوافق مع دراستنا.

في دراسة (Wu et al) [14] في الصين عام 2013، وهي دراسة مستقبلية شملت 616 مريض STEMI مع نتاج قلبي محتفظ، به تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين: مجموعة العلاج التقليدي ومجموعة العلاج التقليدي مع سبيرونولاكتون بجرعة 20 مغ. لاحظ الباحثون أنه بعد 12 شهر من المتابعة تحسّن LVEF ضمن كل مجموعة بشكل

هام إحصائياً (من $50.12 \pm 11.4\%$ إلى $52.35 \pm 12\%$) في مجموعة العلاج التقليدي، (ومن $52.05 \pm 12\%$ إلى $54.86 \pm 11.7\%$) في مجموعة العلاج التقليدي مع سبيرونولاكتون وهذا يتفق مع دراستنا. تحسّن LVEDD في مجموعة سبيرونولاكتون بشكل هام إحصائياً (من 6.6 ± 53.4 مم إلى 5.4 ± 51.1 مم، $P < 0.05$) بالدراسة الصينية، في حين أن دراستنا وجدت تحسناً في قيمة LVEDD في مجموعة سبيرونولاكتون دون أن يكون ذوو دلالة إحصائية هامة.

الاستنتاجات:

ضمن حدود هذه الدراسة و شروطها، يمكننا أن نستنتج ما يلي:

- إن حصر جملة (RAAS) يعتبر حجر الأساس في تحسن ال EF عند مريض ال STEMI بعد إعادة التروية الناجحة.

- إن استخدام السبيرونولاكتون يمكن أن يقي من إعادة هيكلة البطين الأيسر بعد 6 أشهر من الاستخدام عند إضافته إلى العلاج التقليدي ل STEMI .

- إن استخدام السبيرونولاكتون يمنع زيادة ال LVEDV الحاصلة بعد 6 أشهر من استخدامه عند إضافته إلى العلاج التقليدي ل STEMI.

- ليس هنالك فرق في التأثير بين جرعة 12.5 مغ/يوم أو جرعة 25 مغ مع من السبيرونولاكتون في إعادة هيكلة البطين الأيسر.

المقترحات:

تقترح نتائج هذه البحث ضرورة إجراء مزيد من الدراسات حول تأثير سبيرونولاكتون (أو مضادات مستقبلات الألدوسترون الأخرى) بجرعات أكبر في الوقاية من إعادة هيكلة البطين الأيسر بعد الاحتشاء الحاد.

من عيوب دراستنا، أننا لم نقيّم التأثيرات الجانبية لاستخدام سبيرونولاكتون، لذلك نوصي بإجراء دراسات في المستقبل تتناول هذا الجانب.

نوصي بإجراء دراسات في المستقبل عبر استخدام طرق وتقنيات التصوير الحديثة (كالرنين المغناطيسي القلبي أو التصوير الومضاني) لتقييم الوظيفة القلبية بشكل أفضل.

في دراسة Hayashi et al^[11]، وهي دراسة هندية أجريت في 2003، تمّ إعطاء سبيرونولاكتون 25 مغ/يوم، بصورة عشوائية مستقلة عن الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر، لكن بعد احتشاء قلب أمامي لأول مرة. كان متوسط LVEF القاعدي 46% في دراستهم. بعد شهر من المتابعة، حسّن سبيرونولاكتون من LVEF بشكل ملحوظ، وبفارق ذوو دلالة إحصائية هامة عن المجموعة التي لم تعطى سبيرونولاكتون، وذلك يخالف دراستنا.

أظهرت دراسة Hayashi et al^[11] أنه تمّ تثبيط الزيادة في LVEDV بعد MI في مجموعة المرضى الذين يتلقون سبيرونولاكتون، وهذا يوافق دراستنا.

إنّ الدراسة الأولى التي بينت فوائد مضادات الألدوستيرون في منع "هروب الألدوستيرون" كانت دراسة RALES على مرضى قصور القلب المزمن^[15]. بعد هذه الدراسة، تمّ تقييم تأثير إبليرينون (Eplerenone) (وهو مضاد ألدوستيرون انتقائي) في المرضى مع LVEF أقل من 40% بعد احتشاء العضلة القلبية الحاد في دراسة EPHEUS^[16].

تختلف الجرعات الفعالة من حاصرات مستقبلات الألدوستيرون تبعاً للدراسات. تمت زيادة جرعة Eplerenone حتى 50 مغ/يوم في دراسة EPHEUS^[16]. تم استخدام سبيرونولاكتون بجرعات من 25-50 مغ/يوم في دراسة RALES^[15]. وفي دراستنا والدراسة

References

1. Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, et al. Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the National Registry of Myocardial
2. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world. *Heart*. 2002 Aug. 88 (2):119-24. Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J*. 2008 Dec. 156 (6):1026-34.
3. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev* 1999;79:215–62.
4. Masci PG, Ganame J, Francone M, et al. Relationship between location and size of myocardial infarction and their reciprocal influences on post-infarction left ventricular remodelling. *Eur Heart J* 2011;32:1640–8.
5. McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC, et al. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. *Circulation* 1986;74:693–702.
6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 16. 60 (16):1581-98
7. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013 Jan 29. 127 (4):e362-425.
8. Li WX, Kong X, Zhang JX, Yang JR. Long-term intake of sesamin improves left ventricular remodeling in spontaneously hypertensive rats. *Food Funct* 2012 Dec 14.
9. Jugdutt BI. Matrix metalloproteinases as markers of adverse remodeling after myocardial infarction. *Card Fail* 2006; 12: 73–76.
10. Vatankulu MA, Bacaksiz A, Sonmez O, Alihanoglu Y, Koc F, Demir K, et al. Does Spironolactone Have a Dose-Dependent Effect on Left Ventricular Remodeling in Patients with Preserved Left Ventricular Function After an Acute Myocardial Infarction? *Cardiovasc. Ther.* 2013;31(4):224-229.
11. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2559–65.
12. Struthers AD. The clinical implications of aldosterone escape in congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 539–545.
13. Kawazu T, Nishino T, Obata Y, Furusu A, Miyazaki M, Abe K, et al. Production and degradation of extracellular matrix in reversible glomerular lesions in rat model of habu snake venom-induced glomerulonephritis. *Med Mol Morphol* 2012; 45: 190– 198.
14. Chun-tao Wu, Zhong-hua Wang, Zhu-qin Li, Lan-feng Wang. Effect of spironolactone on cardiac remodeling after acute myocardial infarction. *World J Emerg Med* 2013;4(1):48–53
15. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.
16. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309–1321.