الجمهورية العربية السورية
كلية الصيدلة
الجامعة السورية الخاصة

البروتين المتفاعل C (CRP) كعلامة حيوية للالتهاب في الأمراض القلبية الوعائية: من الفيزيولوجيا المرضية إلى الطب الدقيق والتدخلات العلاجية

C-Reactive Protein (CRP) as a Biomarker of Inflammation in Cardiovascular Disease: From Pathophysiology to Precision Medicine and Therapeutic Interventions

مشروع أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية

إعداد الطلاب

ابراهيم رضوان الموسى **خليل عباس خليل**

إشراف الدكتور

حسام الدين شحرور

2025-2026 م

فهرس المواضيع

العنوان	رقم الصفحة
1. المقدمة:	5
2. تصلب الشرايين والالتهاب:	6
3. الالتهاب بوصفه عاملاً إمراضياً جديداً في احتشاء عضلة القلب:	9
4. إمكانية البروتين المتفاعل C أن يكون علامة أساسية للالتهاب:	11
5. الفروق العرقية والجنسية في مستويات البروتين المتفاعل C:	15
6. دور البروتين المتفاعل C في التنبؤ بالخطر القلبي الوعائي:	17
7. تأثير مستويات البروتين المتفاعل C على خوارزميات تقييم الخطر القلبي الوعائي:	20
8. تأثير العلاج على مستويات البروتين المتفاعل C:	22
1.8. أدوية خفض الدهون:	23
2.8. ناهضات مستقبل الببتيد الشبيه بالغلوكاغون-1:	25
3.8. العوامل المضادة للسيتوكينات:	26
9. المعالجة المضادة للالتهاب في داء الشريان التاجي:	27
1.9. تجارب سريرية هامة استخدمت الكولشيسين في علاج داء الشريان التاجي:	27
2.9. تجارب سريرية هامة استخدمت أدوية أخرى مضادة للالتهاب في داء الشريان التاجي:	29
10. دور الخواص المضادة للالتهاب والمضادة للأكسدة للمنتجات الطبيعية في علاج الأمراض القلبية الوعائية:	30
1.10. الفيتوستيرولات:	33
2.10. البوليفينولات:	33
3.10. الحموض الدهنية:	34
4.10. الكاروتينات:	34
11. دور النظام الغذائي ضد الأمراض القلبية الوعائية:	35
استبيان حول الوعي بأمراض القلب والالتهابات ودور البروتين المتفاعل C	37
الحالة السريرية	44
المراجع	48

جدول الاختصارات والمصطلحات:

باللغة العربية	الاختصار	باللغة الانكليزية
المتلازمات التاجية الحادة	ACS	Acute Coronary Syndromes
ناقلة أمين الألانين	ALT	Alanine Aminotransferase
كيناز البروتين المنشط بالأدينوسين أحادي الفوسفات	AMPK	AMP-Activated Protein Kinase
ناقلة أمين الأسبارتات	AST	Aspartate Aminotransferase
داء الشريان التاجي	CAD	Coronary Artery Disease
كاتالاز	CAT	Catalase
كيناز الكرياتين	CK	Creatine Kinase
سيكلوأكسيجيناز-2	COX-2	Cyclooxygenase-2
بروتين سي التفاعلي	CRP	C-Reactive Protein
المرض القلبي الوعائي التصلُّبي	CVD	Atherosclerotic Cardiovascular Disease
الأنماط الجزيئية المرتبطة بالخطر	DAMPs	Damage-Associated Molecular Patterns
دعامة دوائية التحرر	DES	Drug-Eluting Stent
ثنائي ببتيديل ببتيداز 4	DPP-4	Dipeptidyl Peptidase-4
مقايسة الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم	ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
سينتاز أكسيد النيتريك البطاني	eNOS	Endothelial Nitric Oxide Synthase
حمض الإيكوسابنتاينويك	EPA	Eicosapentaenoic Acid
سرعة التثفل	ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate
الببتيد الشبيه بالغلوكاغون-1	GLP-1	Glucagon-Like Peptide-1
بيروكسيداز الغلوتاثيون	GPx	Glutathione Peroxidase
كوليسترول البروتين الشحمي مرتفع الكثافة	HDL-C	High-Density Lipoprotein Cholesterol
البروتين المتفاعل C عالي الحساسية	hs-CRP	High-Sensitivity C-Reactive Protein
أكسيد النيتريك المحرض	iNOS	Inducible Nitric Oxide Synthase
الشريان الأيسر الأمامي النازل	LAD	Left Anterior Descending Artery
نازعة هيدروجين اللاكتات	LDH	Lactate Dehydrogenase
كوليسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة	LDL-C	Low-Density Lipoprotein Cholesterol
الحوادث القلبية الوعائية الضارة الكبرى	MACE	Major Adverse Cardiovascular Events

جدول الاختصارات والمصطلحات:

باللغة العربية	الاختصار	باللغة الانكليزية
كيناز البروتين المنشط بالميتوجين	MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
الشريان التاجي الأيمن	RCA	Right Coronary Artery
ديسموتاز الفائق الأكسيد	SOD	Superoxide Dismutase
القطعة ST (في مخطط كهربية القلب)	ST	ST Segment
الكوليسترول الكلي	TC	Total Cholesterol
مستقبل شبيه التول 4	TLR4	Toll-Like Receptor 4
عامل نخر الورم	TNF	Tumor Necrosis Factor
خلايا تائية تنظيمية	Treg	Regulatory T Cells

فهرس الأشكال والجداول:

الشكل:	رقم الصفحة
الشكل (1): المرض القلبي الوعائي التصلُّبي.	6
الشكل (2): دور الالتهاب في حدوث تصلب الشرايين.	8
الشكل (3): النماذج المقترحة للمتلازمة التاجية الحادة.	10
الشكل (4): آليات البروتين المتفاعل C في الداء القلبي الوعائي التصلبي.	12
الشكل (5): المركبات الطبيعية التي يمكن أن تكون علاجات محتملة للأمراض القلبية الوعائية.	30
الجدول (1): التدخلات الدوائية وتأثيراتها على خطر الأمراض القلبية الوعائية ومستويات CRP	22
الجدول (2): مضادات الأكسدة والمركبات الطبيعية المضادة للالتهاب.	31
الجدول (3): المركبات الطبيعية من مصادر متنوعة ذات خصائص مضادة للأكسدة والالتهاب.	32

1. المقدمة:

لا يزال المرض القلبي الوعائي التصلُّبي (CVD) السببَ الرئيسي للوفيات على مستوى العالم. وعلى الرغم من التقدُّم الكبير المُحرَز في فهم عوامل الخطر التقليدية ومعالجتها، مثل فرط ضغط الدم والسكري وخلل شحميَّات الدم والتدخين، فإن الأمراض القلبية الوعائية ما زالت تُشكِّل تحدّياً صحّياً عالمياً كبيراً [1]. وقد طُوِّرت أنظمة تسجيل درجات الخطر التي تدمج عوامل الخطر التقليدية للتنبؤ بالمتلازمات التاجيَّة الحادَّة (ACS) وتوجيه التدخُّلات العلاجية.

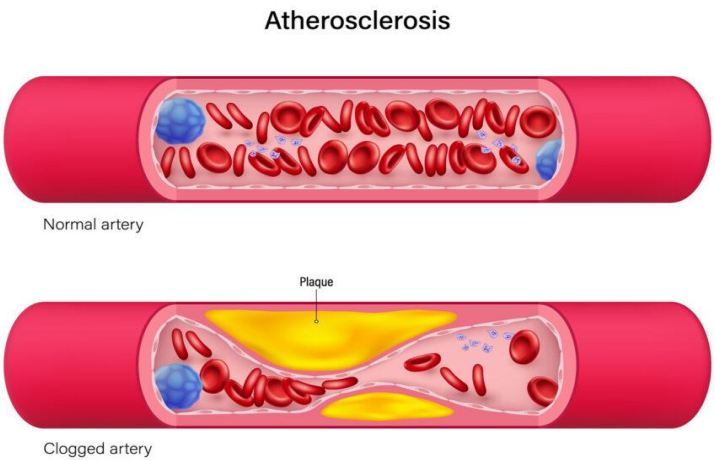
بالإضافة لذلك، أظهرت التدخُّلات الغذائية والدوائية التي تستهدف عوامل الخطر القلبية الوعائية فوائد جمَّة في الوقاية من داء الشريان التاجي (CAD) وفي تطوُّره. كما أسهمت السياسات العامَّة المعنيَّة بمكافحة استهلاك التبغ في خفض معدَّل حدوث المتلازمات التاجية الحادة وتطوُّر المرض القلبي الوعائي التصلُّبي [2]. بَيْد أن ثمَّة إدراكاً متزايداً بأن عوامل الخطر التقليدية قد لا تستوعب تعقيدات المرضى كلٌّ على حدة. وفي السنوات الأخيرة، برز الالتهاب كمُكوِّنٍ أساسي في إمراضيَّة الأمراض القلبية الوعائية، إذ أوضحت دراساتٌ عديدة العلاقةَ المعقَّدة بين الالتهاب وداء الشريان التاجي [3].

تمَّ الاعتراف بالالتهاب المزمن منخفض الشدَّة، على وجه الخصوص، كعاملٍ مساهمٍ في نشوء مختلف الحالات القلبية الوعائية وتطوُّرها ومضاعفاتها، بما في ذلك التصلُّب العصيدي، والمتلازمات التاجية الحادة، وفشل القلب. ومن المثير للاهتمام، أنَّه قد كُشِف النقاب عن علاقة سببية تبادلية تُظهر فيها عوامل الخطر القلبية الوعائية قدرةً على إثارة استجابات التهابية.

نُسب إلى فرط ضغط الدم، وخلل شحميات الدم، والتدخين، والسكري، والسمنة القدرةُ على إثارة الاستجابات الالتهابية وإدامتها. وقد يُحفِّز إفراز الجزيئات المحفِّزة للالتهاب سلسلةً من الأحداث تبلغ ذروتها بزعزعة استقرار الآفات العصيدية. ويُوضِّح هذا التفاعل التبادلي بين الالتهاب وإمراضيَّة داء الشريان التاجي مبرِّراً دامغاً للتدبير الشامل لعوامل الخطر القلبية الوعائية باستخدام تدخُّلاتٍ تحسِّن الحالة القلبية الاستقلابية وتُخفِّض فرط التخثر، مع ممارسة تأثيرات مضادَّة للالتهاب في الوقت ذاته [4].

لمكافحة الأمراض القلبية الوعائية بفعَّالية، لا بدَّ من فهم العمليات الجزيئية والخلوية التي تحرِّك الاستجابة الالتهابية. وهذا الفهم يمهِّد الطريق لتطوير تدخُّلات مضادَّة للالتهاب موجَّهة، ويُسدُّ الفجوة بين البحوث الأساسية وطب القلب السريري.

ويتيح التحوُّل نحو طب القلب الانتقالي وبالتالي نقل المعرفة من مختبر الأبحاث إلى سرير المريض، بهدف نهائي هو تحقيق طب القلب الدقيق. ويبشِّر تحقيق طب القلب المُشخَّص، حيث تُصمَّم التدخُّلات لكل مريض على حدة بناءً على سماته السريرية والخثارية والالتهابية الفريدة، بآمال كبيرة. ومن خلال دمج الرؤى المستقاة من البيئة الالتهابية الكامنة لدى كل مريض، يمكننا تعزيز التنبُّؤ بالمخاطر وتنقيح الاستراتيجيات العلاجية وتحسين جودة حياة المرضى [5]. يهدف هذه البحث إلى تقديم مراجعة شاملة لدور بروتين سي التفاعلي (CRP) بوصفه جزيئاً فريداً يعمل كواسم شديد الأهمية في الالتهاب الجهازي في عصر الطب الدقيق.



الشكل (1): المرض القلبي الوعائي التصلُّبي.

2. تصلب الشرايين والالتهاب:

تنشأ آفات تصلب الشرايين عن داء التهابي مناعي شحمي جهازي مزمن يصيب الطبقة الباطنة للشرايين، ويرتبط بعوامل خطر قلبية وعائية معروفة، مثل ارتفاع ضغط الدم وداء السكري والتدخين وفرط كوليسترول الدم [6]. لطالما نُسبت آلية حدوث تصلب الشرايين، تقليدياً وبشكل رئيسي، إلى تراكم الدهون داخل جدران الشرايين. وبالفعل، يُعد وجود الشريط الدهني الناجم عن تراكم الخلايا الرغوية مرحلة أولية من هذه العملية. وعلى الرغم من أن هذا التبدل يُلاحظ بشكل متكرر لدى اليافعين، فإن مساره اللاحق لا يمكن التنبؤ به؛ إذ يمكن أن يبقى آفة خامدة أو يتطور إلى لويحة عصيدية [7].

تؤدي الخلايا النخاعية دوراً مهماً في تطور تصلب الشرايين. فبعد استقدامها عبر البطانة المتضررة، تتمايز الوحيدات إلى خلايا متغصنة وبلاعم التهابية ضمن الطبقة تحت البطانية. وتعمل الخلايا المتغصنة كحلقة وصل وسيطة بين الاستجابة المناعية الفطرية الأولية والاستجابة المناعية التكيفية اللاحقة، التي تتحفز بتقديم المستضدات الموجودة ضمن اللويحات العصيدية [8].

تسهم البلاعم في تفاقم المرض عبر إنتاج إنزيمات حالة للبروتين، وتراكم الدهون داخل الخلوية، وإفراز السيتوكينات. وينجم تشكل "النواة النخرية" المشاهدة في العصيدة عن تراكم البلاعم غير المبتلعة وحطامها، مما يجعل الآفة أشد عرضة للتمزق. ومن الخلايا الأخرى التي تعزز تطور اللويحة وزعزعة استقرارها والخثار؛ العدلات. وهي تحقق ذلك من خلال إفراز أنواع الأكسجين التفاعلية، وقدرتها على جذب الوحيدات الالتهابية إلى جدار الشريان [9].

إضافةً إلى ذلك، ثمة عامل آخر جرى تناوله بالدراسة في السنوات الأخيرة، وهو تشكّل الجسيم الالتهابي NLRP3 في البلاعم عقب تنشيطها بالدهون المعدّلة، مما يفضي إلى إنتاج الإنترلوكين-1 بيتا الناضج، الذي يُعد خطوةً أساسية في عملية زيادة الالتهاب [10].

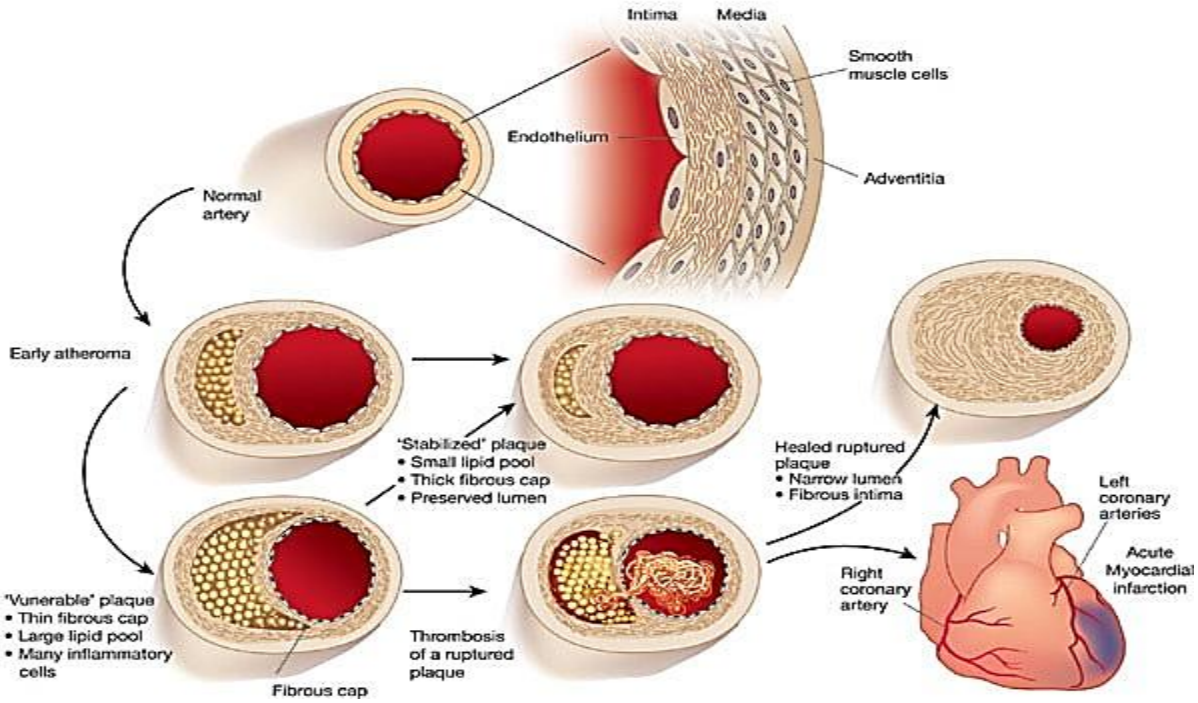
أما الخلايا اللمفاوية التائية فتنظم مرحلةً مهمة من الاستجابة المناعية في العصيدة عبر استجابة Th1. وتتميز هذه الاستجابة بإنتاج سيتوكينات مثل الإنترفيرون-γ وعامل نخر الورم-α، التي تحرّض تنشيط البلاعم وإطلاق عوامل فعّالة وعائياً (مثل أكسيد النيتريك) ووسائط التهابية. وهناك أنماط فرعية أخرى من الخلايا التائية (Th2 وTh17 وTreg) تشارك في تصلب الشرايين، إلا أن أدوارها أقل وضوحاً [11].

للسيتوكينات أيضاً دور بارز في إمراضية تصلب الشرايين. فالعديد من الخلايا المناعية المذكورة أعلاه تُفرز، عند تنشيطها، سيتوكينات التهابية مثل الإنترفيرون-γ والإنترلوكين-β1 وعامل نخر الورم-α. وهذه السيتوكينات بدورها تحفّز إنتاج كميات كبيرة من الإنترلوكين-6 (IL-6).

يخلق الإنترلوكين-6 بيئةً مواتية لإنتاج الكبد مؤشرات الطور الحاد، مثل البروتين المتفاعل C (CRP) وأميلويد المصل A والفيبرينوجين [12]. بالإضافة لذلك، غالباً ما يُظهر الأفراد المصابون بالمتلازمة الاستقلابية والسمنة إنتاجاً متزايداً من "الأديبوكينات"، التي يمكنها أيضاً أن تُعزّز الاستجابة الالتهابية في الجسم. وقد تترتب على هذه البيئة الالتهابية العدائية آثار ضارة على آفات تصلب الشرايين، مؤديةً إلى زعزعة استقرارها وتمزق اللويحة وحدوث الخثار، ومن ثمّ حوادث إقفارية لاحقة.

لعقود من الزمن، كان هناك اهتمام كبير بدراسة استخدام المؤشرات الحيوية لتقييم العمليات الالتهابية. وقد ثبت أن المستويات المرتفعة من البروتين المتفاعل C عالي الحساسية (hs–CRP) والإنترلوكين–6 (IL–6) ترتبط ارتباطاً وثيقاً بالحوادث الوعائية. برز البروتين المتفاعل C عالي الحساسية بوصفه مؤشراً حيوياً رائداً، ودُرس على نطاق واسع كعامل مساعد في التنبؤ بالخطر الإجمالي للأمراض القلبية الوعائية [13].

أظهرت دراسة حديثة أنه في مجموعة من المرضى المعرّضين لخطر مرتفع للإصابة بتصلب الشرايين أو المصابين به، كان البروتين المتفاعل C عالي الحساسية مؤشراً تنبؤياً أقوى للحوادث القلبية الوعائية والوفاة القلبية الوعائية والوفاة بجميع الأسباب، مقارنةً بخطر الكوليسترول المتبقي (المُقاس بواسطة كوليسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة) [14]. هذا يبرز الفائدة المحتملة للبروتين المتفاعل C بوصفه أداة إنذارية في تقييم الخطر القلبي الوعائي لدى المصابين بداء الشريان التاجي.



الشكل (2): دور الالتهاب في حدوث تصلب الشرايين.

3. الالتهاب بوصفه عاملاً إمراضياً جديداً في احتشاء عضلة القلب:

يعتمد تقييم احتشاء عضلة القلب الحاد على التقييم التخطيطي الكهربائي للقلب لتغيرات القطعة ST، وهي تقنية قديمة استُخدمت لأكثر من قرن. وبالطريقة نفسها، يتم تأكيد التنخر العضلي القلبي من خلال قياس الجزيئات الناتجة عن انحلال الخلايا العضلية القلبية، مثل كيناز الكرياتين (CK) والتروبونينات القلبية.

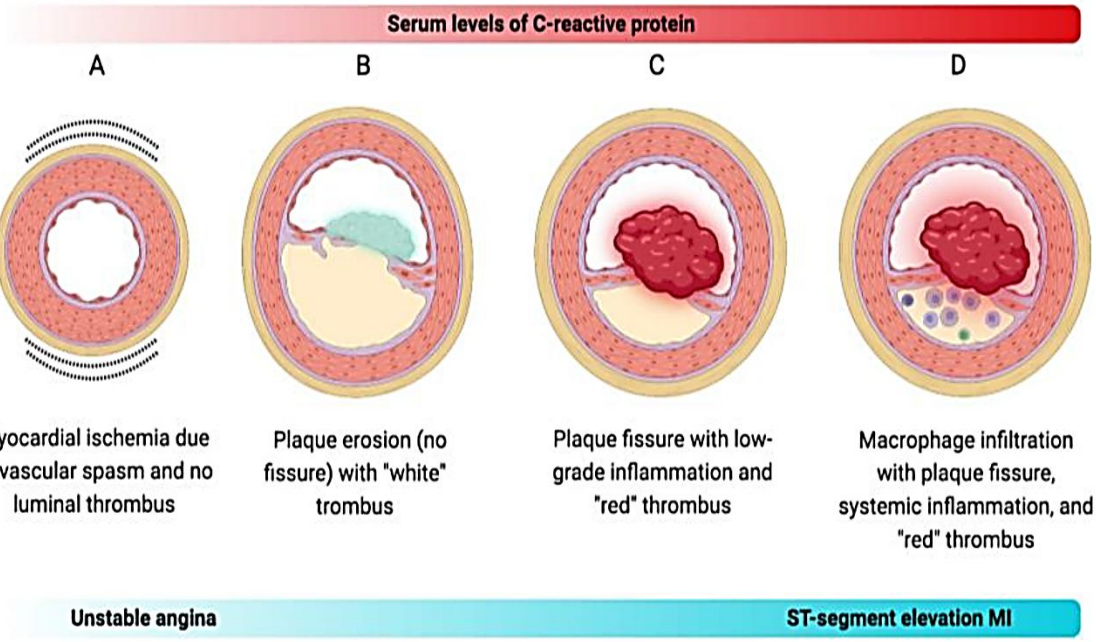
على الرغم من أن هذه الاستراتيجية أثبتت فائدتها عند تطوير الطب القائم على الأدلة، فإن ظهور الطب الدقيق قد جلب معه ضرورة دمج المعطيات على المستوى الفردي، لتشمل الجينوميات والمؤشرات الحيوية الجديدة وعوامل نمط الحياة والمؤثرات البيئية [15].

أشارت دراسات تشريحية تم إجراؤها مبكراً بعد الوفاة إلى أن تمزق اللويحة هو السبب الرئيسي لاحتشاء عضلة القلب المميت. وأفضى ذلك إلى ظهور مفهوم اللويحات المعرضة للتمزق، التي تتسم بنواة شحمية مركزية كبيرة ووفرة من الخلايا الالتهابية وغطاء ليفي رقيق. وكان المُعتقد آنذاك أن ضعف البنية الكولاجينية في العصيدة الليفية ذات الغطاء الرقيق، والناجم عن آليات التهابية، يؤدي إلى زعزعة استقرار العصائد التاجية.

بناءً على ذلك، بُذلت جهود لتطوير طرق لكشف اللويحات المعرضة للتمزق. غير أن تحديد اللويحات عالية الخطورة تبيّن أنه صعب بسبب قيمتها التنبؤية المنخفضة [16]. وكشفت دراسات لاحقة أن تمزق اللويحة يحدث عادةً لدى أفراد لا يعانون من متلازمة تاجية حادة عرضية، وأن نسبة ضئيلة فقط من اللويحات ذات سمات العصيدة الليفية ذات الغطاء الرقيق تتسبب فعلياً بالمتلازمة التاجية الحادة خلال فترة متابعة ممتدة. ويشير ذلك إلى أن معظم لويحات العصيدة الليفية ذات الغطاء الرقيق تكون مستقرة سريرياً، مما يتحدى فكرة اللويحة المعرضة للتمزق.

على الرغم من أن الالتهاب يُعد مساهماً رئيسياً في تطور تصلب الشرايين، فقد لا يكون السبب الوحيد للانتقال من تصلب الشرايين المستقر إلى الخثار الحاد. تشير الأدلة إلى أن حوالي نصف حالات المتلازمة التاجية الحادة قد تحدث حتى عندما تكون مستويات البروتين المتفاعل C طبيعية. بالإضافة لذلك، يحدث ما يصل إلى ثلث حالات المتلازمة التاجية الحادة بسبب تآكل اللويحة، ونحو خُمس حوادث المتلازمة التاجية الحادة تقع من دون خثار تاجي مكشوف، مما يشير إلى أن تغيرات وظيفية تتجاوز تشكل الخثار يمكن أن تسهم في إمراضية داء الشريان التاجي [17].

استناداً إلى فكرة أن الالتهاب وحده قد لا يفسر كل حالات الانتقال إلى احتشاء عضلة القلب، وضع كريا وليبي (Crea and Libby) نموذجاً إمراضياً جديداً حول الآليات المختلفة التي قد تسبب المتلازمة التاجية الحادة [18]. وبإيجاز، هناك أربع آليات متمايزة يمكن أن تؤدي إلى المتلازمة التاجية الحادة (الشكل 3).



الشكل (3): النماذج المقترحة للمتلازمة التاجية الحادة.

(A) المتلازمة التاجية الحادة الناجمة عن التشنج الوعائي: يمكن للتشنج الوعائي أن يؤثر أيضاً على الدورة الدموية الدقيقة التاجية، مما يُحفز المتلازمة التاجية الحادة، مثل الذبحة الصدرية غير المستقرة، بصورة مستقلة عن الالتهاب.

(B) المتلازمة التاجية الحادة الناجمة عن تآكل اللويحة: يُعترف بتآكل اللويحة بشكل متزايد كعامل مساهم في المتلازمة التاجية الحادة، خصوصاً احتشاء عضلة القلب غير المصحوب بارتفاع القطعة ST. وتُظهر الخثرات المتشكلة فوق الرقع البطانية المتآكلة خصائص بنى غنية بالصفيحات، تُعرف بالخثرة "البيضاء".

(C) المتلازمة التاجية الحادة الناجمة عن تمزق اللويحة غير الالتهابي: قد تتعرض بعض العصائد لتمزق اللويحة دون أن تُظهر تجمعات واسعة من البلاعم في الطبقة الباطنة أو مستويات مرتفعة من البروتين المتفاعل C. ويؤدي هذا النوع من تمزق اللويحة إلى تشكل خثرات "حمراء" غنية بالفيبرين.

(D) المتلازمة التاجية الحادة الناجمة عن تمزق اللويحة الالتهابي: لطالما اعتُبر تمزق اللويحة تقليدياً السبب الرئيسي للمتلازمة التاجية الحادة، وخصوصاً احتشاء عضلة القلب المصحوب بارتفاع القطعة ST. ويحدث غالباً في لويحات تتسم بالتهاب موضعي يتجلى بارتشاح البلاعم، والتهاب جهازي يُستدل عليه بارتفاع مستويات البروتين المتفاعل C في الدم.

4. إمكانية البروتين المتفاعل C أن يكون علامة أساسية للالتهاب:

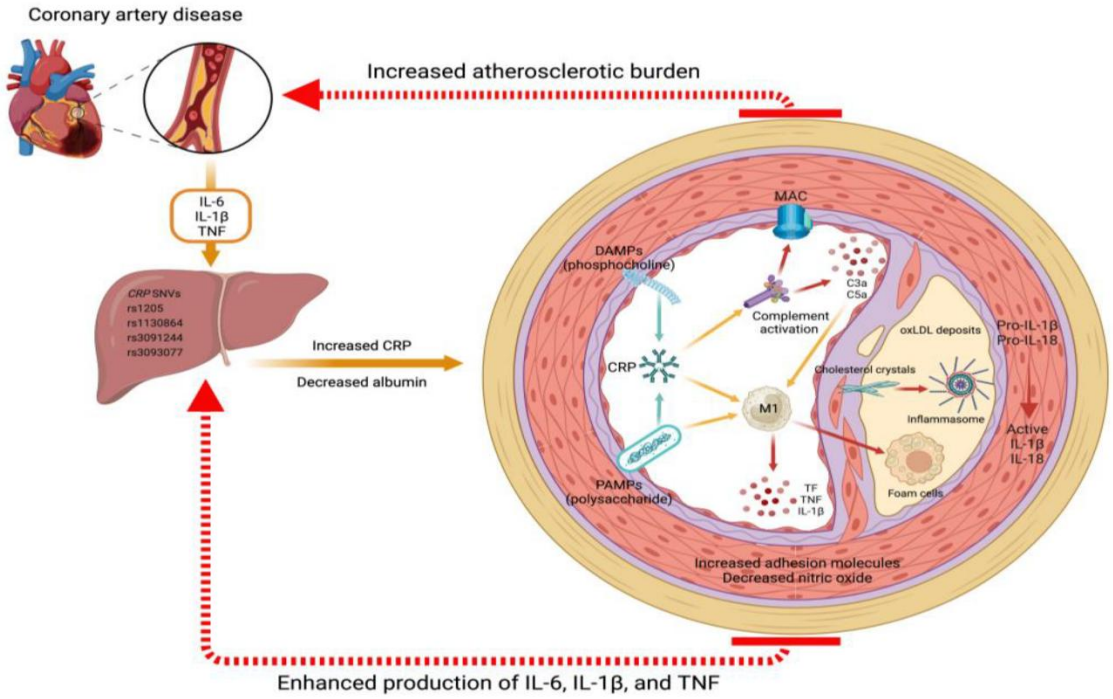
البروتين المتفاعل C هو بروتين خماسي القسيمات ينتمي إلى الفصيلة العليا للبنتراكسينات، يُنتج بشكل رئيسي في الخلايا الكبدية والخلايا البطانية تحت تأثير الإنترلوكين-6 (IL-6) والإنترلوكين-1 بيتا (IL-1β) وعامل نخر الورم (TNF). وتشتق تسميته من قدرته على الارتباط بعديد السكاريد C الجسدي للمكورات الرئوية.

يُظهر البروتين المتفاعل C أدواراً مزدوجة في الالتهاب، إذ يعمل كجزيئات محرضة للالتهاب ومضادة له في آنٍ معاً. ويُعزز البروتين المتفاعل C التعرف على العوامل الممرضة والقضاء عليها، فضلاً عن إزالة الحطام النخري والاستماتي. وبالإضافة إلى ألفته العالية للفوسفوكولين الموجود في غشاء الحطام الاستماتي، يُفعّل البروتين المتفاعل C جملة المتممة عبر سبيل موازٍ لسبيل الليكتينات، وبالتالي يعمل على نضج الخلايا البلعمية (الشكل 4) [19].

عند تنشيطه، يخضع البروتين المتفاعل C لتغيرات تشكيلية، ليتخذ شكلاً أحادي القسيمات يكشف مواقع ربط لمستقبلات Fc وجملة المتممة، ويُيسر إزالة العوامل الممرضة والخلايا المتضررة. ويشمل ذلك زيادة إنتاج السيتوكينات المحرضة على الالتهاب، فضلاً عن مكونات محورية في الجسيم الالتهابي.

من المثير للاهتمام أن البروتين المتفاعل C قد يحفز تجميع الجسيم الالتهابي NLRP3 من خلال توليد أنواع الأكسجين التفاعلية بوساطة مستقبل Fcγ [20]. وفي الوقت نفسه، أصبح من الواضح أن البروتين المتفاعل C يُحدث تنشيطاً للبطانة وخللاً وظيفياً فيها عن طريق تغيير التفاعلية الوعائية للبطانة، عبر انخفاض في نشاط سينتاز أكسيد النيتريك البطاني (eNOS).

هذه التأثيرات، التي يتوسطها فك اقتران eNOS، تُعزز إطلاق الخلايا البطانية والجسيمات الدقيقة البطانية، والتي تزيد في نهاية المطاف من خطر الخثار العصيدي وارتفاع ضغط الدم والأمراض القلبية الوعائية [21]. وعليه، يؤدي البروتين المتفاعل C دوراً رئيسياً في دفاع المضيف الموضعي ضد العوامل الممرضة، والإزالة الفعّالة للخلايا الاستماتية أو المتضررة، وإن كان التنشيط غير المنضبط ينطوي على إمكانية حدوث تأثيرات ضارة.



الشكل (4): آليات البروتين المتفاعل C في الداء القلبي الوعائي التصلبي.

يؤدي البروتين المتفاعل C، الذي يُصنَّع في الكبد بشكل رئيسي تحت تأثير السيتوكينات المحرضة على الالتهاب مثل IL-6 وIL-1β وTNF، دوراً محورياً في تفاقم الداء القلبي الوعائي التصلبي. ويمكن لمتغيرات النوكليوتيدات المفردة المتنوعة (SNVs) أن تُعدّل إنتاج البروتين المتفاعل C.

حال إطلاقه إلى الدوران، يوجد البروتين المتفاعل C في شكل خماسي القسيمات ويُظهر قدرة على التعرف على الأنماط الجزيئية المرتبطة بالخطر (DAMPs) والارتباط بها، مثل الفوسفوكولين الموجود في الحطام الاستماتي، فضلاً عن الأنماط الجزيئية المرتبطة بالعوامل الممرضة (PAMPs)، مثل عديد السكاريد الشحمي الموجود في غشاء الجراثيم سالبة الغرام.

عند تنشيطه، يخضع البروتين المتفاعل C لتغير تشكيلي إلى وحدات أحادية القسيمات نشطة وظيفياً، مما يؤدي إلى بدء شلال المتممة وتنشيط البلاعم الالتهابية (النمط الظاهري M1). وفي سياق الالتهاب المزمن، تصبح هذه المنبهات ضارة وتُسهّل ترسب البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة المؤكسدة (oxLDL) والخلايا الرغوية الحاوية على الدهون ضمن الطبقة تحت البطانية الوعائية.

يؤدي تشكل بلورات الكوليسترول في اللويحات العصيدية إلى زيادة تعزيز تنشيط الجسيمات الالتهابية، التي تُعد مستقبلات للتعرف على PAMPs وDAMPs. وبالتالي، تؤدي هذه العملية إلى زيادة إنتاج IL–1β وIL–18. وتُحفز هذه البيئة الدقيقة الالتهابية إنتاجاً متزايداً من الجاذبات الكيميائية وجزيئات الالتصاق، بينما تُقلّص في الوقت ذاته إنتاج أكسيد النيتريك وغيره من العوامل الموسعة للأوعية. ويؤدي هذا الاضطراب في استتباب البطانة الوعائية إلى زيادة العبء التصلبي وتطور داء الشريان التاجي.

ترتبط المستويات المرتفعة من البروتين المتفاعل C ارتباطاً وثيقاً بالحالات الالتهابية الحادة والمزمنة على حدٍ سواء، وتشمل طيفاً واسعاً من الاضطرابات بما في ذلك الخمج والرضح والسكتة الدماغية والنخر النسيجي والأورام [22]. وتفتقر تقنيات القياس التقليدية للبروتين المتفاعل C، والمُستخدمة عادةً لتقييم الاستجابات الالتهابية الحادة أو الشديدة، غالباً إلى الحساسية اللازمة لكشف الفروق الالتهابية الدقيقة التي تميز الحالات المزمنة، ومنها الداء القلبي الوعائي.

وعلى النقيض من ذلك، يتيح تطبيق منهجيات القياس عالية الحساسية كشف البروتين المتفاعل C عالي الحساسية، وهو نسخة مُحسَّنة من مقايسة البروتين المتفاعل C. وجوهر الأمر أن الفارق الرئيسي بين البروتين المتفاعل C والبروتين المتفاعل C عالي الحساسية يكمن في حساسيتهما الكبيرة ونوع الحالات السريرية التي يستخدم فيها. وفي الممارسة السريرية، تُستخدم عدة تقنيات لقياس مستويات البروتين المتفاعل C.

ويتوقف اختيار تقنية بعينها على عوامل مثل مستوى الحساسية المطلوب، والموارد المتاحة، والأهداف المحددة للقياس. يقوم قياس الكدر المناعي (Immunonephelometry) على تشكل معقدات مستضد–جسم مضاد، ويقيس شدة الضوء المتشتت عند مرور الليزر عبر العينة.

أما مقايسة الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم (ELISA) فهي تقنية متعددة الاستخدامات تنطوي على استخدام أضداد مرتبطة بالبروتين المتفاعل C، يليها تفاعل لوني يُحدد كمية البروتين المتفاعل C الموجودة.

يستخدم قياس التدفق الخلوي اللوني (Color–flow cytometry) أضداداً موسومة بالفلورة لكشف وتحديد مستويات البروتين المتفاعل C داخل الخلايا المُحلَّلة أو عينات المصل/البلازما. ويشتمل التراص باللاتكس على خلط أضداد نوعية للبروتين المتفاعل C مع معلق اللاتكس؛ فبوجود البروتين المتفاعل C في العينة، تتراص جسيمات اللاتكس مما يسمح بالكشف البصري أو التقييم عبر قياسات العكارة.

تُمثل اختبارات نقطة الرعاية أدوات تشخيصية سريعة صُممت للقياس الفوري للبروتين المتفاعل C في موقع المريض. وكثيراً ما تُستخدم هذه الاختبارات في أقسام الطوارئ، وتعتمد عادةً على تقنية التدفق الجانبي لتقديم نتائج سريعة. ومن الجدير بالملاحظة أن المعلومات الواردة في هذا البحث تتعلق في المقام الأول بقياسات البروتين المتفاعل C عالي الحساسية.

يمكن التعبير عن تراكيز البروتين المتفاعل C إما بالمليغرام لكل ديسيليتر (ملغ/دل) أو بالمليغرام لكل لتر (ملغ/لتر) [23]. وقد حُددت القيم الطبيعية للبروتين المتفاعل C استناداً إلى مجموعات سكانية مرجعية، حيث يُظهر 70% إلى 90% من الأفراد تراكيز للبروتين المتفاعل C أدنى من 3 ملغ/لتر. غير أن بعض الأفراد الذين لا يعانون من أي مرض واضح قد يبدون مستويات تصل إلى 10 ملغ/لتر [24]. ويمكن تفسير مستويات البروتين المتفاعل C على النحو التالي:

- ❖ أقل من 10 ملغ/لتر: طبيعي أو ارتفاع طفيف. تُشاهد الارتفاعات الطفيفة بشكل متكرر في حالات مثل السمنة وداء السكري والإنفلونزا الشائعة والتهاب دواعم السن والتدخين. إضافةً إلى ذلك، غالباً ما ترتبط ارتفاعات البروتين المتفاعل C الطفيفة بزيادة الخطر القلبي الوعائي وتطور حالات سريرية تشمل احتشاء عضلة القلب والسكتة الدماغية وداء الشريان المحيطي والموت القلبي المفاجئ.

استناداً إلى مستويات البروتين المتفاعل C، يمكن تصنيف الأفراد إلى ثلاث فئات لخطر الأمراض القلبية الوعائية: تُعتبر مستويات البروتين المتفاعل C الأقل من 1 ملغ/لتر ذات خطر منخفض، والمستويات بين 1 و3 ملغ/لتر ذات خطر متوسط، والمستويات التي تتجاوز 3 ملغ/لتر ذات خطر مرتفع [25].

- ❖ بين 10 و100 ملغ/لتر: تُشاهد الارتفاعات المعتدلة في العمليات الخمجية، والتهاب البنكرياس الحاد، ومعظم الأمراض المناعية الذاتية والأمراض الرثوية العضلية الهيكلية (باستثناء الذئبة الحمامية الجهازية والتصلب الجهازي) [26].

كما تُلاحظ الارتفاعات المعتدلة أيضاً في المتلازمة التاجية الحادة. وفي مجموعة من المرضى المصابين باحتشاء عضلة القلب، أفاد غونزاليس-باتشيكو وزملاؤه (González-Pacheco and colleagues) بوجود تركيز وسطي للبروتين المتفاعل C قدره 12.6 ملغ/لتر [27].

- ❖ أكثر من 100 ملغ/لتر: تُشاهد تراكيز مرتفعة من البروتين المتفاعل C في الأخماج الشديدة، ذات المنشأ الجرثومي غالباً، وكذلك في حالات الرضح الشديد والحروق الواسعة والالتهابات الوعائية الجهازية [28]. وتجدر الإشارة على نحو خاص إلى عدوى SARS-CoV-2. فبالنسبة للمرضى المصابين بكوفيد-19 الشديد، أُبلغ عن تراكيز وسيطة للبروتين المتفاعل C قدرها 149 ملغ/لتر [29].

5. الفروق العرقية والجنسية في مستويات البروتين المتفاعل C:

تستند أدوات تقييم الخطر القلبي الوعائي بشكل رئيسي إلى دراسات تألفت في معظمها من رجال قوقازيين، مما قد يُنشئ عدم دقة عند حساب الخطر القلبي الوعائي للمجموعات السكانية ذات الخلفيات الوراثية أو العرقية-الإثنية المختلفة، أو للنساء.

استقصى خيرا وزملاؤه (Khera and colleagues) الفروق في مستويات البروتين المتفاعل C استناداً إلى الخلفية العرقية-الإثنية والجنس. شملت هذه الدراسة 2749 مشاركاً، صُنفوا ضمن أربع مجموعات: نساء أمريكيات من أصل أفريقي، ورجال أمريكيون من أصل أفريقي، ونساء قوقازيات، ورجال قوقازيون. وكشفت النتائج أن الأشخاص الأمريكيين من أصل أفريقي كانت لديهم مستويات أعلى من البروتين المتفاعل C مقارنةً بالقوقازيين (3.0 ملغ/لتر مقابل 2.3 ملغ/لتر؛ $P < 0.001$)، في حين كان لدى النساء مستويات أعلى من الرجال (3.3 ملغ/لتر مقابل 1.8 ملغ/لتر؛ $P < 0.001$).

وُجدت مستويات بروتين متفاعل C أعلى من 3 ملغ/لتر لدى 31% من الرجال القوقازيين، و40% من الرجال الأمريكيين من أصل أفريقي، و51% من النساء القوقازيات، و58% من النساء الأمريكيات من أصل أفريقي.

وبعد التعديل وفقاً لعوامل الخطر القلبية الوعائية التقليدية، واستخدام الإستروجين، والستاتينات، ومؤشر كتلة الجسم، بقي معدل انتشار مستويات البروتين المتفاعل C الأعلى من 3 ملغ/لتر مرتفعاً بشكل ملحوظ لدى النساء القوقازيات والنساء الأمريكيات من أصل أفريقي، لكن ليس لدى الرجال الأمريكيين من أصل أفريقي مقارنةً بالرجال القوقازيين.

هذا يُبرز ميل المجموعات السكانية المختلفة عن الرجال القوقازيين (المجموعة المرجعية) إلى إظهار مستويات مرتفعة من البروتين المتفاعل C [30].

تم فحص تأثير مراحل الدورة الشهرية على تقييم الخطر القلبي الوعائي. أجرى غاسكينز وزملاؤه (Gaskins and colleagues) دراسة شملت 318 امرأة تتراوح أعمارهن بين 18 و44 عاماً. في هذه الدراسة، لاحظوا أن مستويات البروتين المتفاعل C كانت في أعلى مستوياتها خلال طور الحيض (0.74 ملغ/لتر)، ثم انخفضت خلال الطور الجريبي لتصل إلى أدنى نقطة لها في اليوم المتوقع للإباضة (0.45 ملغ/لتر)، وعاودت الارتفاع مجدداً خلال الطور الأصفري.

عُزيت هذه التغيرات إلى العلاقة بين البروتين المتفاعل C والتغيرات الهرمونية، حيث ارتبطت زيادة تركيز الإستراديول بمقدار 10 أضعاف بانخفاض مستويات البروتين المتفاعل C بنسبة 24%. بينما ارتبطت زيادة مستويات البروجسترون بمقدار 10 أضعاف خلال الطور الأصفري بزيادة مستويات البروتين المتفاعل C بنسبة 19% [31].

أجرى إيفانز وزملاؤه (Evans and colleagues) مؤخراً دراسة لاستكشاف العلاقة بين مستويات البروتين المتفاعل C والسكتة الدماغية لدى 30,239 فرداً من الأمريكيين من أصل أفريقي والقوقازيين. خلال فترة متابعة بلغت 6.9 سنوات، وقعت 292 سكتة دماغية إقفارية بين الأمريكيين من أصل أفريقي و439 بين القوقازيين.

لدى القوقازيين، لوحظ خطر مرتفع في نطاق 3–10 ملغ/لتر، وزاد الخطر أكثر حين تجاوز البروتين المتفاعل C 10 ملغ/لتر. أما لدى الأمريكيين من أصل أفريقي، فلم تكن العلاقة ذات دلالة إلا عندما تجاوز البروتين المتفاعل C 10 ملغ/لتر. بلغت نسبة الخطر المعدّلة لكل انحراف معياري أعلى من متوسط البروتين المتفاعل C 1.18 في المجموعة الكلية، و1.14 لدى الأمريكيين من أصل أفريقي، و1.22 لدى القوقازيين. وتدعم هذه الدراسة أيضاً القيمة التنبؤية التفاضلية للبروتين المتفاعل C في تقييم خطر السكتة الدماغية بين الأفراد ذوي الخلفيات العرقية المختلفة، على نحو مماثل لما وُجد في داء الشريان التاجي [32].

6. دور البروتين المتفاعل C في التنبؤ بالخطر القلبي الوعائي:

عند فحص عوامل الخطر القلبي الوعائي، تصبح العلاقة بين تصلب الشرايين والالتهاب جلية. يرتبط الارتفاع المستمر للواسمات الالتهابية ارتباطاً وثيقاً بتطور الحوادث القلبية الوعائية الضارة الناجمة عن تمزق اللويحات العصيدية [33].

أجرى ريدكر وزملاؤه (Ridker and colleagues) دراسة لتقييم القيمة التنبؤية لقياس البروتين المتفاعل C بالمشاركة مع الكوليسترول الكلي (TC) وكوليسترول البروتين الشحمي مرتفع الكثافة (HDL–C). لدى رجال أصحاء ظاهرياً شاركوا في دراسة صحة الأطباء، قيست المستويات القاعدية لكل من البروتين المتفاعل C والكوليسترول الكلي وHDL–C لدى 245 شخصاً أصيبوا لاحقاً بأول احتشاء عضلة قلب، و372 شخصاً ظلوا خالين من الأمراض القلبية الوعائية خلال فترة متابعة دامت 9 سنوات.

ارتبطت المستويات المرتفعة من البروتين المتفاعل C والكوليسترول الكلي ونسبة TC/HDL–C ارتباطاً ذا دلالة بارتفاع خطر احتشاء عضلة القلب مستقبلاً. وأظهر التحليل متعدد المتغيرات أن النماذج التي تضم البروتين المتفاعل C ومعاملات الدهون كانت متفوقة في التنبؤ بالخطر مقارنةً بالنماذج التي تستخدم الدهون فقط. بالإضافة لذلك، تنبأت المستويات الأساسية للبروتين المتفاعل C بخطر احتشاء عضلة القلب حتى لدى الأفراد ذوي المستويات المنخفضة من الكوليسترول الكلي أو ذوي نسب TC/HDL–C المرتفعة [34].

كما درس ريدكر وزملاؤه قيم البروتين المتفاعل C وكوليسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة (LDL–C) للتنبؤ بالحوادث القلبية الوعائية المستقبلية لدى 27,939 امرأةً من الأصحاء ظاهرياً خلال فترة متابعة دامت 8 سنوات. وعلى الرغم من أن البروتين المتفاعل C وLDL–C أظهرا ارتباطاً ضعيفاً، فإن المستويات الأساسية لكل من الواسمين أبدت علاقة خطية قوية مع معدل وقوع الحوادث القلبية الوعائية.

بعد التعديل وفقاً للعمر والتدخين وداء السكري وضغط الدم والمعالجة الهرمونية التعويضية، أظهرت قيم بروتين المتفاعل C مخاطر نسبية (RR) 2.3 لوقوع حادثة قلبية وعائية أولى. وحددت قياسات البروتين المتفاعل C وLDL–C مجموعات مختلفة معرضة لخطر مرتفع، مما يوضح أن كشف الواسمين معاً يقدم معلومات إنذارية تفوق ما يقدمه أي واسم على حدة [35].

بعد تحديد قيمة البروتين المتفاعل C في التنبؤ بالحادثة القلبية الوعائية الأولى لدى الرجال والنساء، بقي دوره في فئة المسنين بحاجة إلى دراسة. قام كوشمان وزملاؤه (Cushman and colleagues) بقياس المستويات الأساسية للبروتين المتفاعل C لدى 3971 رجلاً وامرأة تزيد أعمارهم عن 65 عاماً دون وجود داء قلبي وعائي سابق. وكان حوالي 26% من المشاركين لديهم تراكيز بروتين متفاعل C أعلى من 3 ملغ/لتر. وبعد متابعة دامت 10 سنوات، أُصيب 547 مشاركاً بداء الشريان التاجي.

بلغت نسبة وقوع داء الشريان التاجي 33% لدى الرجال و17% لدى النساء ذوي المستويات المرتفعة من البروتين المتفاعل C. وبعد التعديل وفقاً للعمر والعرق والجنس، بلغ الخطر النسبي للإصابة بداء الشريان التاجي مع وجود بروتين متفاعل C أعلى من 3 ملغ/لتر 1.82.

بعد تعديل إضافي لعوامل الخطر التقليدية، انخفض الخطر النسبي إلى 1.45. وبين الرجال ذوي خطر متوقع للإصابة بداء الشريان التاجي يتراوح بين 10% و20% وفقاً لدرجة الخطر حسب فرامنغهام، بلغ معدل الوقوع الملاحظ 32% للأفراد ذوي المستوى المرتفع من البروتين المتفاعل C. وبين النساء ذوات الخطر المتوقع لداء الشريان التاجي أكثر من 20%، كان معدل الوقوع الملاحظ 31% و10% للمستويات المرتفعة والطبيعية من البروتين المتفاعل C، على التوالي [36].

تم بحث الدور التنبؤي للبروتين المتفاعل C في تقييم الاعتلال القلبي الإقفاري المستقر. أجرى بوغاتي وزملاؤه (Bogaty and colleagues) دراسة لقياس مستويات البروتين المتفاعل C لدى 159 مريضاً مصابين باعتلال قلبي إقفاري مؤكد، باستخدام 2 إلى 8 قياسات أُخذت على فترات تراوحت بين 15 يوماً و6 سنوات. أظهرت قيم البروتين المتفاعل C الملاحظة تقلبات ملحوظة عبر نطاقات مختلفة، تحديداً: أقل من 1 ملغ/لتر، و1–3 ملغ/لتر، وأكثر من 3 ملغ/لتر. وكشفت الدراسة أن 64 مريضاً (40.3%) شهدوا تغيراً في فئة الخطر بين القياس الأول والقياسات اللاحقة. وظل التباين في مستويات البروتين المتفاعل C ثابتاً عبر النقاط الزمنية والمجموعات السريرية المختلفة.

بالإضافة ذلك، وُجد أن هذا التباين مستقل عن عوامل الخطر التقليدية مثل مؤشر كتلة الجسم والتدخين والمعالجة الدوائية. قادت هذه النتائج الباحثين إلى استنتاج مفاده أن التقلبات في مستويات البروتين المتفاعل C لدى مرضى الاعتلال القلبي الإقفاري المستقر قد تُمثل عاملاً مقيداً لدقة تصنيف الخطر القلبي الوعائي [37].

في دراسة طولية شملت 4257 مريضاً، تم بحث جدوى قياسات البروتين المتفاعل C المتسلسلة في تصنيف الخطر عقب متلازمة تاجية حادة. وقد فحصت هذه الدراسة الارتفاعات الأولية واللاحقة في مستويات البروتين المتفاعل C على مدى 16 أسبوعاً بعد المتلازمة التاجية الحادة.

أظهرت النتائج أن هذه التغيرات ارتبطت بارتفاع خطر الحوادث القلبية الوعائية الضارة الكبرى (MACE) والوفاة القلبية الوعائية والوفيات الإجمالية، بغض النظر عن المعالجة. لذلك، يمكن أن تساعد قياسات البروتين المتفاعل C المتسلسلة بعد احتشاء عضلة القلب في تحديد المرضى المعرضين لمخاطر متزايدة من المراضة والوفيات [38].

أجرى زاكو وزملاؤه (Zacho and colleagues) تحقيقاً شاملاً حول العلاقة السببية المحتملة بين مستويات البروتين المتفاعل C والاعتلال القلبي الإقفاري والسكتة الدماغية. شملت الدراسة أربع مجموعات مستقلة من الأفراد ذوي العرق الأبيض من أصول دنماركية، حيث قاس الباحثون مستويات البروتين المتفاعل C وأجرَوا التنميط الجيني لأربعة من أشكال تعدد الأشكال للبروتين المتفاعل C.

أظهرت نتائج الدراسة أن الأفراد ذوي مستويات البروتين المتفاعل C التي تتجاوز 3 ملغ/لتر كان لديهم زيادة بمقدار 1.6 ضعف في خطر الإصابة بالاعتلال القلبي الإقفاري مقارنةً بالأشخاص ذوي المستويات الأقل من 1 ملغ/لتر. وبالمثل، كان خطر السكتة الدماغية أعلى بمقدار 1.3 مرة لدى الأفراد ذوي مستويات البروتين المتفاعل C الأعلى من 3 ملغ/لتر.

ارتبطت تركيبة معينة من الأنماط الجينية للبروتين المتفاعل C بزيادة قدرها 64% في مستويات البروتين المتفاعل C، إلا أن هذا الارتفاع لم يترجم إلى خطر أعلى للإصابة بالداء الوعائي الإقفاري [39]. وأظهرت دراسة أخرى قائمة على السكان شملت أكثر من 100,000 فرد أوروبي وجود ارتباط قوي بين تعدد أشكال جين البروتين المتفاعل C ومستوياته، لكن متغيرات الموضع الجيني للبروتين المتفاعل C لم ترتبط بحدوث داء الشريان التاجي [40]. وتشير هذه النتائج إلى أنه على الرغم من أن الأنماط الجينية للبروتين المتفاعل C يمكن أن تؤثر في مستوياته، إلا أنها قد لا تسهم بشكل مباشر في تطور الأمراض القلبية الوعائية.

7. تأثير مستويات البروتين المتفاعل C على خوارزميات تقييم الخطر القلبي الوعائي:

حظي إدراج البروتين المتفاعل C في خوارزميات تقييم الخطر القلبي الوعائي باهتمام كبير نظراً لدوره في التنبؤ بالحوادث القلبية الوعائية الكبرى. وعلى وجه الخصوص، طُوِّرت درجة الخطر حسب رينولدز (Reynolds) أولاً لتقدير خطر الحوادث القلبية الوعائية الضارة خلال فترة 10 سنوات لدى النساء اللواتي تتراوح أعمارهن بين 45 عاماً فما فوق. ويأخذ نظام التسجيل في الاعتبار عوامل مثل العمر وضغط الدم الانقباضي وداء السكري والتدخين، فضلاً عن مستويات الكوليسترول الكلي (TC) وكوليسترول البروتين الشحمي مرتفع الكثافة (HDL–C) والبروتين المتفاعل C.

تساعد درجة الخطر حسب رينولدز في تحديد الأفراد الذين قد يستفيدون من المعالجة بالستاتينات لتقليل خطرهم القلبي الوعائي. وبشكل عام، لا تحتاج النساء اللواتي تبلغ درجة خطر رينولدز لديهن 10% أو أقل إلى معالجة بالستاتينات. والأهم من ذلك، أن درجة الخطر حسب رينولدز تعيد تصنيف نسبة كبيرة (40–50%) من النساء اللواتي صُنفن سابقاً ضمن فئة الخطر القلبي الوعائي المتوسط إلى فئات خطر أدنى أو أعلى، وهو ما يختلف عن نماذج تسجيل الخطر السابقة مثل درجة الخطر حسب فرامنغهام (Framingham)، التي طُوِّرت أساساً بالاعتماد على مرضى ذكور قوقازيين ولا تشمل قياسات البروتين المتفاعل C [41].

إدراكاً للارتباط المستقل للبروتين المتفاعل C بالحوادث القلبية الوعائية المستقبلية، ولتحسن القدرة التنبؤية لحساب الخطر لدى النساء بعد إدراجه، أجرى ريدكر وزملاؤه (Ridker and colleagues) دراسة شملت 10,724 رجلاً غير مصابين بالسكري، وتمت متابعتهم لمدة وسطية بلغت 10.8 سنوات. وقع خلال هذه الفترة ما مجموعه 1294 حادثة قلبية وعائية.

هدفت الدراسة إلى مقارنة نموذج تقليدي للتنبؤ بالخطر مع نموذج آخر يضم مستويات البروتين المتفاعل C والقصة العائلية (والمعروف بدرجة الخطر حسب رينولدز للرجال). وبالمقارنة مع النموذج التقليدي، أظهرت درجة الخطر حسب رينولدز توافقاً أفضل، ونجحت في إعادة تصنيف 17.8% من مجتمع الدراسة إلى فئات خطر أعلى أو أدنى، مما وفر دقة معززة للأفراد المُعاد تصنيفهم.

وقد أثبتت هذه الدراسة، على غرار النتائج السابقة لدى النساء، أن إدراج البروتين المتفاعل C في نموذج تنبؤي يُحسن بشكل ملحوظ التنبؤ الإجمالي بالخطر القلبي الوعائي لدى الرجال [42].

برز قياس كالسيوم الشرايين التاجية كنهج جديد لتقييم الخطر القلبي الوعائي. في عام 2018، أُجريت دراسة شملت 7382 فرداً للتحقق من صحة نظام تسجيل خطر جديد يضم عوامل خطر قلبية وعائية جديدة، مثل قياس البروتين المتفاعل C وقياس كالسيوم الشرايين التاجية. وقد أظهر هذا النموذج، المعروف باسم تعديل صحة القلب والأوعية الدموية والمخاطر لرواد الفضاء (Astro–CHARM)، تحسناً في إعادة تصنيف الأفراد المعرضين لخطر الإصابة بحوادث قلبية وعائية كبيرة. والجدير بالذكر أن نظام التسجيل Astro–CHARM قد تفوق على معادلات عوامل الخطر التقليدية، مما يجعله أداة ذات قيمة محتملة لاتخاذ القرارات المبنية على الخطر في الوقاية من الأمراض القلبية الوعائية [43].

في عام 2019، طوّر غونزاليس–باتشيكو وزملاؤه (González–Pacheco and colleagues) نظام تسجيل قائم على مؤشرات الالتهاب وتحققوا من صحته داخلياً للتنبؤ بالوفيات لدى 7396 مريضاً مكسيكياً مصاباً بالمتلازمة التاجية الحادة. وقد تضمن نظام التسجيل تعداد الكريات البيض ومستويات البروتين المتفاعل C وألبومين المصل. وقد ارتبط كل من هذه المؤشرات الحيوية، على حدة، بزيادة خطر الوفاة داخل المستشفى. ولكن عند دمجها، كان هناك فرق كبير في معدلات الوفيات داخل المستشفى عبر فئات الالتهاب الأربع: معدل الوفاة في فئة غياب الالتهاب (1.8%)، والالتهاب المنخفض (2.8%)، والمتوسط (4.1%)، والشديد (13.8%). وبعد التعديل لمتغيرات متعددة، وُجد أن فئة الالتهاب الجهازي الشديد مرتبطة بارتفاع خطر الوفاة داخل المستشفى بمقدار ثلاثة أضعاف.

عند تصنيف المرضى وفقاً لدرجة خطر السجل العالمي للحوادث التاجية الحادة (GRACE)، ارتبطت فئة الالتهاب الشديد على نحو مطرد بزيادة ملحوظة في الوفيات داخل المستشفى عبر جميع المجموعات الفرعية، وخاصة بين المرضى ذوي درجات خطر GRACE الأعلى. وقد أعاد نظام التسجيل القائم على الالتهاب تصنيف 25.3% من المجموعة السكانية، مما أسفر عن مؤشر إعادة تصنيف صافٍ بلغ 8.2% [44].

تسلط هذه النتائج الضوء على القيمة المحتملة لإدراج قياس البروتين المتفاعل C في نماذج تقييم الخطر القلبي الوعائي، مما يتيح تحسين تصنيف الخطر وإعادة تصنيفه. وقد تسهم هذه التطورات في فهمنا لتقييم الخطر القلبي الوعائي وقد تكون لها تأثيرات على تعزيز اتخاذ القرارات السريرية والاستراتيجيات الوقائية.

8. تأثير العلاج على مستويات البروتين المتفاعل C:

ارتبطت استراتيجيات علاجية متنوعة، تشمل التعديلات الغذائية والتدخلات الدوائية، بانخفاض مستويات البروتين المتفاعل C في المصل. ومن المحتمل أن يسهم تقليل الالتهاب الجهازي في الحد من الأمراض القلبية الوعائية (الجدول 1).

الجدول (1): التدخلات الدوائية وتأثيراتها على خطر الأمراض القلبية الوعائية ومستويات CRP

الدواء	الهدف الرئيسي	تقليل خطر الأمراض القلبية الوعائية	تقليل البروتين المتفاعلC	تأثيرات أخرى
الستاتينات	3 hydroxy–3–methyl–glutaryl–CoA reductase	نعم	نعم	خافض للدهون
إيزيتمايب	Nieman–Pick C1–like 1 (NPC1L1) protein	نعم	نعم	خافض للدهون، تقليل مقاومة الإنسولين
مثبطات DPP–4	Dipeptidyl peptidase 4	لا	نعم	مضاد للسكري
ناهضات GLP–1	Glucagon–like peptide–1 receptor	نعم	نعم	مضاد للسكري، فقدان الوزن
كاناكينوماب	Interleukin–1β	نعم	نعم	مضاد للالتهاب

1.8. أدوية خفض الدهون:

أثبتت دراسات عديدة حدوث انخفاض ملحوظ في مستويات البروتين المتفاعل C في المصل والبلازما باستخدام الستاتينات، بشكل مستقل عن تغيرات مستويات الدهون. وجدت دراسة PRINCE، التي شملت 1702 فرداً ضمن مجموعة وقاية أولية، أن البرافاستاتين خفّض بشكل ملحوظ المستويات الوسيطة للبروتين المتفاعل C بنسبة 16.9% بعد 24 أسبوعاً مقارنةً بالدواء الوهمي [45].

قيمت دراسة أخرى تأثيرات ثلاث ستاتينات هي: سيمفاستاتين 20 ملغ/يوم، وبرافاستاتين 40 ملغ/يوم، وأتورفاستاتين 10 ملغ/يوم على مستويات البروتين المتفاعل C. بعد 6 أسابيع من العلاج، انخفضت مستويات البروتين المتفاعل C بشكل ملحوظ مع كل ستاتين. وكانت هذه الانخفاضات متشابهة بين الستاتينات، ولم تُلاحظ أي علاقة بين انخفاض البروتين المتفاعل C ومستويات LDL–C [46].

وبالمثل، قاست دراسة CARE مستويات البروتين المتفاعل C بدايةً وبعد 5 سنوات لدى 472 مشاركاً اختيروا عشوائياً ممن ظلوا خالين من حوادث تاجية متكررة خلال فترة المتابعة. ووجدت هذه الدراسة ارتباطاً قوياً بين مستويات البروتين المتفاعل C عند خط الأساس وتلك المسجلة بعد 5 سنوات. واللافت للنظر أن المرضى الذين خُصصوا لتلقي الدواء الوهمي أظهروا ارتفاعاً في مستويات البروتين المتفاعل C بمرور الوقت، بينما شهد أولئك الذين تلقوا البرافاستاتين انخفاضاً في تلك المستويات، وهو تأثير استمر في التحليل متعدد المتغيرات. ولم يكن حجم تغيرات البروتين المتفاعل C مرتبطاً بتغيرات الدهون لدى الأشخاص المُعالَجين بالبرافاستاتين [47].

قام سوداما–موتو وزملاؤه (Soedamah–Muthu and colleagues) بتقييم تأثير الأتورفاستاتين على مستويات البروتين المتفاعل C وانعكاسات ذلك على الأمراض القلبية الوعائية لدى المرضى المصابين بداء السكري من النوع الثاني. شملت هذه الدراسة 2322 مريضاً وفحصت استجابة البروتين المتفاعل C بعد عام واحد من المعالجة بالأتورفاستاتين مقارنةً بالدواء الوهمي.

أظهرت النتائج انخفاضاً صافياً ملحوظاً بنسبة 32% في مستويات البروتين المتفاعل C في المجموعة التي تلقت الأتورفاستاتين، على الرغم من وجود تباين كبير في استجابات البروتين المتفاعل C الفردية، حيث لم يشهد 45% من المرضى أي انخفاض في مستوياته.

ومن المثير للاهتمام أن مستويات البروتين المتفاعل C الأولية لم تتنبأ بحدوث الأمراض القلبية الوعائية خلال فترة المتابعة البالغة 3.8 سنوات، في حين تنبأت بها مستويات LDL–C الأولية. وبالتالي، لا تدعم هذه الدراسة استخدام البروتين المتفاعل C كواصم موضوعي للمعالجة بالستاتينات لدى مرضى السكري [48].

ومع ذلك، وبالنظر إلى الارتباط بين ارتفاع مستويات البروتين المتفاعل C وزيادة داء الشريان التاجي، المستقل عن فرط شحميات الدم، وإلى قدرة المعالجة بالستاتينات على خفض مستويات البروتين المتفاعل C بغض النظر عن تأثيرها على مستويات الدهون، فمن المعقول أن تمنع الستاتينات حدوث المتلازمة التاجية الحادة لدى الأفراد ذوي مستويات البروتين المتفاعل C المرتفعة.

في دراسة منفصلة شملت 5472 مشاركاً غير مصابين بداء الشريان التاجي على مدى 5 سنوات، وُجد أن اللوفاستاتين خفّض مستويات البروتين المتفاعل C بنسبة 14.8%، مما أثبت فعاليته في الوقاية من الحوادث التاجية لدى المشاركين ذوي نسب TC/HDL–C المنخفضة ولكن مع مستويات مرتفعة من البروتين المتفاعل C [49].

أُجريت تجربة منضبطة معشاة شملت 4497 مريضاً شُخصت إصابتهم بالمتلازمة التاجية الحادة، لمقارنة فعالية معالجة مبكرة مكثفة بالستاتينات (سيمفاستاتين 40 ملغ/يومياً لمدة شهر واحد يليه 80 ملغ/يومياً) مقابل معالجة محافظة مؤجلة (دواء وهمي لأربعة أشهر ثم سيمفاستاتين 20 ملغ/يومياً).

بعد شهر واحد، شهد المرضى في مجموعة المعالجة المبكرة المكثفة انخفاضاً ملحوظاً في مستويات كوليسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة (LDL–C). إلا أنه لم يحدث انخفاض في النتائج الأولية، والتي شملت الوفاة القلبية الوعائية أو متلازمة تاجية حادة جديدة أو السكتة الدماغية. واللافت للاهتمام أنه لوحظت فائدة سريرية حين انخفضت مستويات البروتين المتفاعل C في المصل، وتزامن ذلك مع زيادة جرعة السيمفاستاتين من 40 ملغ/يومياً إلى 80 ملغ/يومياً [50].

في تجربة سريرية أخرى شملت 4162 مريضاً مصاباً بالمتلازمة التاجية الحادة، قورنت فعالية 80 ملغ/يوم من أتورفاستاتين مع 40 ملغ/يوم من برافاستاتين. وكشفت الدراسة عن انخفاض مطرد في مستويات البروتين المتفاعل C عقب المعالجة بالستاتين، إلى جانب انخفاض خطر احتشاء عضلة القلب المتكرر أو الوفاة الناجمة عن عوامل تاجية. والجدير بالذكر أن الارتباط بين البروتين المتفاعل C ومستويات LDL–C وُجد أنه محدود [51].

أما بالنسبة للأدوية الأخرى الخافضة للدهون، فقد أدت إضافة إيزيتمايب إلى علاج سيمفاستاتين إلى انخفاض إضافي قدره 16% (0.3 ملغ/لتر) في مستويات البروتين المتفاعل C [52]. وقد ارتبط هذا الانخفاض في مستويات البروتين المتفاعل C بانخفاض الحوادث القلبية الوعائية الكبرى (الخطر النسبي، 0.73؛ مجال ثقة 95%، 0.66–0.81). وتُثبت هذه الدراسات إجمالاً أن المرضى الذين يحققون مستويات أدنى من البروتين المتفاعل C بعد المعالجة يحصلون على نتائج قلبية وعائية أفضل، بغض النظر عن مستويات الكوليسترول الكلي أو LDL–C لديهم.

2.8. ناهضات مستقبل الببتيد الشبيه بالغلوكاغون–1:

أظهرت الدراسات التي ركزت على استخدام ناهضات مستقبل الببتيد الشبيه بالغلوكاغون–1 (GLP–1)، مثل ليراغلوتايد وإكسيناتيد، تحسينات ملحوظة في عوامل الخطر القلبية الوعائية لدى مرضى السكري. وتمتلك ناهضات مستقبل GLP–1 تأثيراً واسعاً مضاداً للالتهاب، وهو ما ينعكس في قدرتها على خفض مستويات البروتين المتفاعل C [53].

أظهرت تجربة مضبوطة درست تأثير الليراغلوتايد، بالمشاركة مع الميتفورمين، على مرضى مصابين بداء الشريان التاجي وشُخصت إصابتهم حديثاً بداء السكري من النوع الثاني، انخفاضاً في مستويات البروتين المتفاعل C. وتجدر الإشارة إلى أن هذا التأثير لم يُلاحظ مع المعالجة الأحادية بالميتفورمين [54].

دُعمت هذه النتائج بدراسة أخرى كشفت أن إضافة الليراغلوتايد كانت أفضل من تدخلات نمط الحياة في خفض مستويات البروتين المتفاعل C لدى مرضى ما قبل السكري أو السكري المبكر ممن عولجوا بالميتفورمين [55]. وبالمثل، أدت إضافة الليراغلوتايد إلى المعالجة بالإنسولين لدى مرضى السمنة والسكري إلى انخفاضات ملحوظة في تركيز البروتين المتفاعل C بعد ثلاثة أشهر من العلاج. ويبدو أن تأثيرات الإكسيناتيد والسيماغلوتايد مماثلة لتأثير الليراغلوتايد من حيث خفض مستويات البروتين المتفاعل C [56].

تُعد مثبطات ثنائي ببتيديل ببتيداز 4 (DPP–4) نمطاً جديداً من الأدوية الفموية المضادة للسكري ذات تأثيرات متعددة، من بينها زيادة مستويات GLP–1 في الدم. وعلى الرغم من أن هذه الأدوية قد ثبت أنها تخفض مستويات البروتين المتفاعل C، فإن تجارب سريرية متنوعة مضبوطة جيداً لم تتمكن من إثبات حدوث انخفاض في خطر الحوادث القلبية الوعائية الضارة [57].

3.8. العوامل المضادة للسيتوكينات:

حظي تأثير حصر الجزيئات الالتهابية باستخدام الأضداد وحيدة النسيلة على الأمراض القلبية الوعائية بالاستكشاف مؤخراً. فقد أُعطي كاناكينوماب، وهو ضد يحصر IL-1β، لـ 10,061 مريضاً مصاباً بالمتلازمة التاجية الحادة في دراسة CANTOS. وكشفت النتائج أنه بالمقارنة مع المرضى الذين تلقوا دواءً وهمياً، شهد أولئك الذين عولجوا بالكاناكينوماب انخفاضاً ملحوظاً في الحوادث القلبية الوعائية الضارة الكبرى (MACE) مثل احتشاء عضلة القلب أو السكتة الدماغية أو الوفاة القلبية الوعائية.

لم يؤثر الكاناكينوماب على مستويات الدهون، لكنه أدى إلى انخفاض في مستويات البروتين المتفاعل C، واعتمد مقدار هذا الانخفاض على الجرعة المُعطاة. بالإضافة إلى ذلك، أظهر المرضى الذين حققوا مستوى بروتين متفاعل C أدنى من 2 ملغ/لتر انخفاضات ملحوظة في الوفيات الإجمالية والوفيات القلبية الوعائية والحوادث القلبية الوعائية الضارة الكبرى مقارنةً بالمرضى الذين تلقوا العلاج الوهمي. وعلى العكس من ذلك، لم يُلاحظ هذا الانخفاض لدى المرضى الذين بقيت مستويات البروتين المتفاعل C لديهم أعلى من 2 ملغ/لتر خلال فترة العلاج [58، 59]. كانت دراسة CANTOS الأولى التي أظهرت أن دواءً مضاداً للالتهاب، دون تأثير على مستويات الدهون، يمكنه تحسين تطور ونتائج المرضى المصابين بداء الشريان التاجي وذوي مستويات البروتين المتفاعل C المرتفعة.

قد يؤدي تثبيط IL-6 إلى انخفاضات كبيرة في مستويات البروتين المتفاعل C وتحسينات في الوظيفة القلبية والبطانية، على الرغم من أن التجارب السريرية المضبوطة التي تحدد فعاليته في الوقاية الأولية والثانوية لا تزال غير متوفرة [60].

فيما يتعلق بعامل نخر الورم (TNF)، تشير أبحاث موسعة إلى زيادة تراكيز هذا السيتوكين ليس فقط في مجرى الدم ولكن أيضاً داخل عضلة القلب لدى الأفراد المصابين بأمراض قلبية وعائية، وخصوصاً قصور القلب [61].

إلا أن محاولات تخفيف نشاط TNF باستخدام إيتانرسبت أو إنفليكسيماب لم تسفر عن نتائج إيجابية للمرضى. وفي الواقع، أظهرت عدة تجارب سريرية بوضوح زيادة في وقوع الحوادث القلبية الوعائية الضارة، وخاصة عند إعطاء حاصرات TNF بجرعات عالية [62،63]. وبالتالي، وبسبب السمية القلبية الواضحة المرتبطة بتثبيط TNF، لا تُستخدم هذه الاستراتيجية العلاجية في تدبير داء الشريان التاجي.

9. المعالجة المضادة للالتهاب في داء الشريان التاجي:

هناك العديد من الاستراتيجيات العلاجية الراسخة لتعزيز الوقاية الثانوية من تصلب الشرايين. وتشمل هذه الاستراتيجيات استخدام الستاتينات، والعوامل المضادة للصفيحات، ومبادرات الإقلاع عن التدخين، وتدخلات نمط الحياة. لكن من الجدير بالملاحظة أن داء القلب التاجي لا يزال السبب الرئيسي للوفيات على مستوى العالم. وبناءً على ذلك، برزت العلاجات المضادة للالتهاب كخيارات واعدة لتقليل الخطر القلبي الوعائي [64].

تمت دراسة العديد من العوامل المضادة للالتهاب الجهازية على نطاق واسع، مثل القشرانيات السكرية، ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية، والعوامل المضادة للسيتوكينات. ومع ذلك، فإن استخدامها طويل الأمد كخيارات علاجية في داء الشريان التاجي لتعديل مسار تصلب الشرايين تعرقله آثارها الجانبية غير المرغوبة. وهذه الآثار تجعلها خيارات أقل تفضيلاً للعلاج المطول.

لذلك، أُجريت في السنوات الأخيرة تجارب سريرية عديدة لاستكشاف فعالية أدوية متنوعة في تعديل الالتهاب المرافق لتصلب الشرايين، وقد أسفرت عن نتائج سريرية واعدة، شملت انخفاضاً في الحوادث القلبية و/أو نقصاً في الواسمات الالتهابية لدى مرضى داء الشريان التاجي.

1.9. تجارب سريرية هامة استخدمت الكولشيسين في علاج داء الشريان التاجي:

استُخدم الكولشيسين على مر السنين في مجموعة متنوعة من الحالات الالتهابية نظراً لتأثيره في الارتباط بالتوبولين وتثبيط بلمرته، مما يؤدي إلى اختلال الهيكل الخلوي والانقسام الخلوي وأنشطة النقل داخل الخلية [65]. في السنوات القليلة الماضية، أظهرت عدة تجارب أن الكولشيسين يقلل من الحوادث القلبية الوعائية الضارة الكبرى لدى مرضى الداء التاجي.

بالنظر إلى توفره الواسع، وتكلفته المنخفضة، ومأمونيته، وملف تأثيراته الجانبية المقبولة، فقد برز هذا الدواء كعلاج فموي محتمل في داء الشريان التاجي [66]. وقد حصل مؤخراً على موافقة هيئة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) لاستخدامه بنظام جرعات منخفضة، تماشياً مع التوصيات الإرشادية الحديثة التي تنصح بالنظر في استخدامه لدى هذه الفئة من المرضى.

في سياق تصلب الشرايين، ثبت أن الكولشيسين لا يعمل فقط عبر تقليل هجرة العدلات والتصاقها وتنشيطها على البطانة الملتهبة، بل أيضاً عبر تثبيط تجميع وتنشيط الجسيم الالتهابي NLRP3 والحد من السيتوكينات الالتهابية التي تؤدي دوراً مهماً في تطور اللويحة وزعزعة استقرارها [67]. وبيّن مارتينيز وزملاؤه (Martinez et al) أن استخدام الكولشيسين الفموي، بالمقارنة مع الدواء الوهمي، قبل القسطرة القلبية بمدة تراوحت بين 6 و24 ساعة، ارتبط بانخفاض ملحوظ في الإنترلوكينات (IL−1β و IL−6 و IL−18) المُقاسة مباشرة في سرير الشريان التاجي لدى مرضى المتلازمة التاجية الحادة [68]. وتُظهر هذه النتيجة أهمية استخدام دواء مضاد للالتهاب في الحالات التاجية الحادة، إذ أن السيتوكينات المحرضة على الالتهاب تزيد من الاستجابة الالتهابية وتعزز فرص زعزعة استقرار اللويحات في الآفات غير المتسببة.

اختبرت دراسة أخرى استخدام الكولشيسين بجرعات أعلى (1.2 ملغ يتبعها 0.6 ملغ بعد ساعة واحدة) في مرضى داء الشريان التاجي الذين خضعوا لرأب الوعاء التاجي الاختياري في غضون 30 يوماً من استخدامه، لوحظ أن استخدام الدواء ارتبط بتقليل قيم CRP و IL−6 في غضون 24 ساعة [69].

أظهر تارديف وزملاؤه (Tardif et al) أن استخدام الكولشيسين مرة واحدة يومياً في 4745 مريضاً بعد متلازمة تاجية حادة ارتبط بانخفاض الوفاة القلبية الوعائية، وتوقف القلب المُنعش، والسكتة الدماغية، واحتشاء عضلة القلب الحاد، وإعادة التوعية غير المخطط لها خلال 20 شهراً [70].

خضع الكولشيسين للتقييم أيضاً في الداء التاجي المزمن. أجرى نيدورف وزملاؤه (Nidorf et al) دراسة أحادية المركز، معشاة قيّمت إضافة الكولشيسين إلى الستاتينات وغيرها من علاجات الوقاية الثانوية المعيارية في الداء التاجي المستقر، ولاحظوا انخفاضاً ملموساً في المتلازمة التاجية الحادة، وتوقف القلب خارج المستشفى، والسكتة الدماغية الإقفارية على مدى بلغ 3 سنوات [71]. بعد سنوات، جاءت دراسة Lodoco2 كدراسة دولية متعددة المراكز شملت 5572 مريضاً مصابين بداء تاجي مزمن استخدموا 0.5 ملغ من الكولشيسين مرة واحدة يومياً لمدة 28 شهراً. وارتبط التدخل بانخفاض مطلق قدره 2.8% [72].

2.9. تجارب سريرية هامة استخدمت أدوية أخرى مضادة للالتهاب في داء الشريان التاجي:

تؤدي السيتوكينات دوراً هاماً في توسط الالتهاب والاستجابات المناعية. ويُعتبر إنترلوكين-1 بيتا (IL-1β) سيتوكيناً رئيسياً مشاركاً في الشلال الالتهابي، وقد ثبت أنه يزيد من إنتاج إنترلوكين-6 (IL-6)، المعروف ارتباطه بتفعيل السبل التي تربط الالتهاب بالحوادث الوعائية [73].

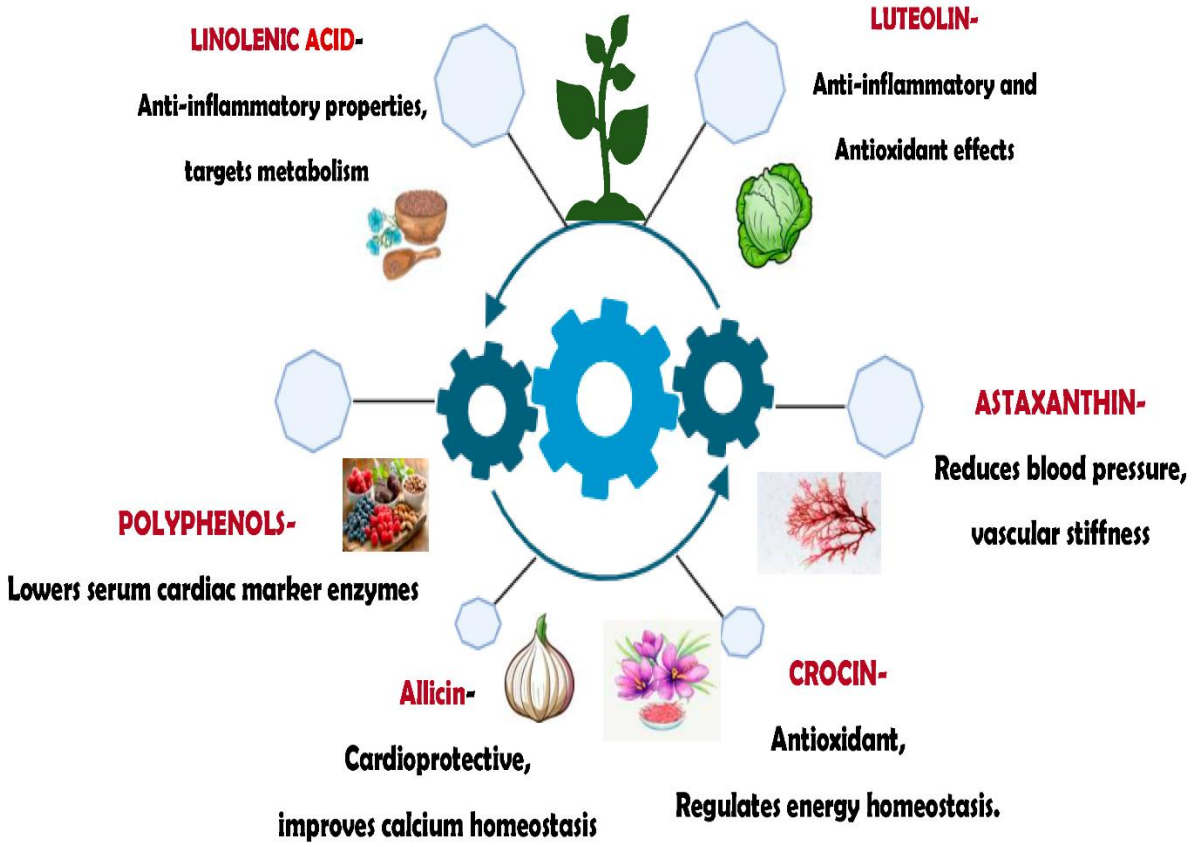
قيمت تجارب تثبيط IL-1α وIL-1β باستخدام آناكينرا، وهو مضاد لمستقبلات الإنترلوكين-1 [27،30]. شملت دراسة MRC-ILA مرضى عقب احتشاء عضلة القلب غير المصحوب بارتفاع القطعة ST (NSTEMI) تلقوا إما آناكينرا أو دواءً وهمياً، وأظهرت انخفاضاً للبروتين المتفاعل C عالي الحساسية بعد 14 يوماً من العلاج مقارنةً بمجموعة الدواء الوهمي. وأظهر أباتي وزملاؤه (Abbate et al) في مجموعة سكانية مصابة باحتشاء عضلة القلب المصحوب بارتفاع القطعة ST انخفاضاً للبروتين المتفاعل C، ترافق مع انخفاضات مهمة في الوفيات أو حدوث قصور القلب جديد أو متفاقم مع آناكينرا. واختبرت تجربة أخرى توسيليزوماب، وهو ضد لمستقبل IL-6، في مرضى NSTEMI ولاحظت استجابة التهابية مخففة، وانخفاضاً في إطلاق التروبونين المرتبط برأب الوعاء التاجي، وملف مأمونية مقبولاً [74].

اختبر ريدكر وزملاؤه الميتوتريكسات منخفض الجرعة، وهو مثبط لاستقلاب البيورين، لدى أفراد لديهم تاريخ من احتشاء عضلة القلب الحاد أو داء الشريان التاجي متعدد الأوعية، والذين يعانون أيضاً من السكري أو المتلازمة الاستقلابية، وفشلوا في إثبات وجود تأثير مفيد على الحوادث القلبية أو انخفاض في مستويات البروتين المتفاعل C وIL-6 وIL-1β على مدى عامين [75].

من المهم الإشارة إلى أن نتائج تجربة CANTOS تُمثل حجر زاوية في فهمنا لعلاج الالتهاب في داء الشريان التاجي. فقد قدمت إثباتاً لمبدأ إمكانية تثبيط الالتهاب للوقاية من الحوادث المرتبطة بتصلب الشرايين لدى البشر. وقد ثبت حتى الآن أن سبيل CRP-IL-6-IL-1β يُمثل هدفاً واعداً. لكن، من المهم النظر في تكلفة استخدام الأضداد البشرية لدى هذه الفئة من المرضى، وما تنطوي عليه من تأثيرات جانبية على صعيد المشاكل المناعية.

10. دور الخواص المضادة للالتهاب والمضادة للأكسدة للمنتجات الطبيعية في علاج الأمراض القلبية الوعائية:

تُمثل المركبات الطبيعية نهجاً واعداً لعلاج الإجهاد التأكسدي والالتهاب في الأمراض القلبية الوعائية. ويمكن عزل هذه المكونات النشطة من نباتات طبية متنوعة [77،76]. وتتميز المركبات الطبيعية المشتقة من النباتات الطبية بسمية أقل ومأمونية عالية. بفضل هذه المزايا، يمكن استخدام مضادات الأكسدة والمركبات الطبيعية المضادة للالتهاب لاستهداف الإجهاد التأكسدي والالتهابي في المعالجة السريرية للأمراض القلبية الوعائية في المستقبل القريب.



الشكل (5): المركبات الطبيعية المتنوعة التي يمكن أن تكون علاجات محتملة للأمراض القلبية الوعائية.

الجدول (2): مضادات الأكسدة والمركبات الطبيعية المضادة للالتهاب.

الفعالية	المركبات	الفئة
يُحسن الإجهاد التأكسدي بزيادة تعبير عن Nrf2 كما يُقلل الالتهاب عبر مسار إشارات TLR4/NF-kB ويثبط الموت الخلوي في احتشاء عضلة القلب.	ريسفيراترول	**البوليفينولات**
كسح وتثبيط أنواع الأكسجين التفاعلية وتحفيز تعبير Nrf2/HO-1 ويخفض التعبير جزيئات الالتصاق.	كيرسيتين	
يقلل استماتة عضلة القلب عبر تنشيط مسار JAK2/STAT3 ، مما يحد من ضرر الإجهاد التأكسدي.	الكركمين	
في القلب، يُنظم إشارات SIRT1/Nrf2 وإجهاد الشبكة الإندوبلازمية المرتبط.	الكروسين	**الكاروتينات**
يثبط مسار NF-kB وبالتالي تقليل الالتهاب.	بيتا-كاروتين	
يُنشط مسار Nrf2/HO-1، ويُنظم محور miR-138/HIF1α. كما يُعزز التعبير عن SOD1 وSOD2 [119].	الأستازانتين	
يقلل نشاط SOD وCAT وGTX.	اللوتين	
خفض تفعيل إشارات MAPK وبالتالي تقليل الالتهاب.	حمض الريتينويك	**الفيتامينات**
يقلل نشاط SOD ومسار إشارات PI3k-Akt .	فيتامينC	
يقلل الالتهاب عبر مسار RhoA/ROCK/NF-kB؛ ويُنشط مسار Nrf2/HO-1.	فيتامينD	
خفض تنظيم GPx وMPO .	فيتامينE	
تثبيط NMDAR .	حمض الفوليك	

الجدول (3): المركبات الطبيعية من مصادر متنوعة ذات خصائص مضادة للأكسدة والالتهاب.

الفعالية	المركب	الفئة
مضاد للالتهاب، مضاد للسرطان، مضاد للسمنة، يحفز الالتهام الذاتي ويعزز اللدونة المشبكية، يقلل الالتهاب العصبي.	إيبيغالوكاتيشين غالات – مجموعة الكاتيشين من الفلافانويد	**المنتجات الطبيعية المشتقة من النباتات**
موسع للأوعية، مضاد للبكتيريا والسرطان، تقليل فعالية أنواع الأكسجين التفاعلية.	كابسيسين – شبه قلوي	
مضاد للأكسدة؛ ينظم أنشطة الإنزيمات المضادة للأكسدة والمُحدثة للدهون.	حمض الفيروليك – بوليفينول	
مضاد للالتهاب.	الذيفانات	**المنتجات الطبيعية المشتقة من الحيوانات**
مضاد للالتهاب.	كانثاريدين – تربينويد	
مضاد للالتهاب.	بوفالين – ستيرويد مقوي للقلب	
خفض دهون الدم والكوليسترول.	لوفاستاتين	**المنتجات الطبيعية المشتقة من الميكروبات**
مضاد للالتهاب ومضاد للتليف الكلوي؛ تعزيز تكاثر الخلايا الجذعية العصبية؛ تثبيط كيناز JAK3	غانوسبيرون ب – تربينويد رباعي الحلقات	
مضاد للتليف والالتهاب.	أبلاناتومين	

تُعزى التأثيرات الواقية للقلب للقلويدات إلى أنشطتها المضادة للالتهاب والمضادة للاستماتة والمضادة للأكسدة، والتي تعمل غالباً عبر مسارات مثل إشارات MAPK. فعلى سبيل المثال، أظهرت القلويدات المستخلصة من نبات كوريداليس (Corydalis herdersonii)، الغنية بالقلويدات الإيزوكينولينية، قدرة على تحسين وظيفة القلب وتقليل موت الخلايا بعد احتشاء عضلة القلب [78].

يُقلل العلاج بالتربينويدات من إصابة عضلة القلب، ويُحسن بنية القلب، ويُعزز مستويات الإنزيمات المضادة للأكسدة، ويُخفف من الحالات الالتهابية والشبيهة بالاستماتة. وقد أظهرت أحاديات التربين، مثل الثيمول والهينوكيتيول والكارفاكرول، بالإضافة إلى ثنائيات التربين مثل الفيروجينول، تأثيرات واقية للقلب. وقد ثبت أن الثيمول يُحسن مؤشرات إصابة القلب ووظيفته عبر تقليل الالتهاب والإجهاد التأكسدي [79].

أفادت تقارير عن تناول متواصل للبوليفينولات النباتية أو القائمة على الغذاء في تجارب سريرية بشرية، مما أسفر عن انخفاضات كبيرة في الحوادث القلبية الوعائية وتحسينات في المؤشرات القلبية. ففي تجربة سريرية كبيرة متعددة المراكز ومعشاة شملت قرابة 7447 مشاركاً وتمت متابعتهم لمدة 5 سنوات، وُجد انخفاض نسبي بنسبة 37% في معدلات الوفاة بين مرضى الأمراض القلبية الوعائية الذين تناولوا أغذية غنية بالبوليفينول [80].

1.10. الفيتوستيرولات:

الفيتوستيرولات هي مركبات نباتية الأصل تشبه الكوليسترول في تركيبها، وتُعرف بتأثيرها الخافض للكوليسترول لدى البشر. وثمة آلية أخرى مضادة للأكسدة على المستوى تحت الخلوي، عبر تعديل الإشارات الخلوية، يُظهرها β–سيتوستيرول، الذي أبدى وقاية لخلايا القلب ضد الاستماتة المُحدثة بنقص الأكسجة/إعادة الأكسجة [81].

أظهر السيتوستينول وقاية ضد تراكم اللويحات الغنية بالكوليسترول على طول جدران الشرايين، والذي يُفضي في النهاية إلى تصلب الشرايين. وبهذه الطريقة، يحافظ على صحة القلب [82]. يؤدي التنشيط المطول لـ HIF1α إلى زيادة في مستوى تخليق السيتوكينات الالتهابية، ويمكن تثبيط ذلك بواسطة الفوكوستيرول، مما يُخفف الالتهاب [83].

2.10. البوليفينولات:

خفضت المستخلصات الغنية بالبوليفينول إنزيمات الواسمات القلبية في المصل مثل نازعة هيدروجين اللاكتات (LDH) وناقلة أمين الأسبارتات (AST) وناقلة أمين الألانين (ALT)، مما أدى بدوره إلى الحد من تنخر الخلايا العضلية القلبية، الذي قد ينجم عن زيادة في أكسدة الدهون [84].

اللوتيولين هو بوليفينول، وتحديداً بوليفينول فلافونويدي، وهو مركب طبيعي الوجود يوجد في الجزر والبقدونس والفلفل. ويمتلك تأثيرات مضادة للأكسدة ومضادة للالتهاب على حد سواء. يثبط اللوتيولين، إلى جانب الأبيجينين، إنتاج النتريت المحفز بعديد السكاريد الشحمي بطريقة معتمدة على الجرعة، ويعود ذلك إلى تثبيط أكسيد النيتريك (iNOS). كما تُثبط التفاعلات المتواسطة بأنزيم (COX-2) و (LOX-15) بواسطة اللوتيولين [85].

3.10. الحموض الدهنية:

لقد ثبت أن الخاصية المضادة للالتهاب لحمض اللينولينيك المستخلص من الريحان المقدس (Ocimum sanctum) تثبط جزيئات التهابية محددة، مثل مساري سيكلوأوكسيجيناز وليبوكسيجيناز في استقلاب حمض الأراشيدونيك [86].

4.10. الكاروتينات:

باعتباره كاروتينويداً من مجموعة الزانثوفيل، يتمتع الأستازانتين بخصائص قوية مضادة للأكسدة ومضادة للالتهاب بفضل تركيبه الجزيئي الذي يحفز تعديل أنواع الأكسجين والنيتروجين التفاعلية. وقد وجدت دراسة أن المكملات بالأستازانتين خفّضت بشكل ملحوظ من الضغط الانقباضي وأحدثت تغيرات نسيجية مهمة في الأبهر، ارتبطت بانخفاض تصلب الأوعية الدموية وضغط الدم [87]. كما يُقلل الأستازانتين بتركيز 10 ميكرومول بشكل كبير من تعبير الواسمات المحرضة على الالتهاب، مثل IL-1β و IL-6 و TNF-α و iNOS و COX-2 [88].

الكروسين هو كاروتينويد قابل للذوبان في الماء، عُزل من الزعفران (Crocus sativus) والغارديا الياسمينية (Gardenia jasminoides) [89]. وقد أظهر الكروسين فعالية أعلى في كسح الجذور الحرة وقدرة مضادة للأكسدة مقارنةً بحمض الغاليك وحمض الأسكوربيك والكامبفيرول [90]. وفي سياق داء السكري، أبدى الكروسين آليات واقية للقلب عند اختباره في النماذج الحية وفي المختبر.

يزيد الكروسين من فسفرة كيناز البروتين المنشط بالأدينوسين أحادي الفوسفات (AMPK)، وهو منظم رئيسي لاستتباب الطاقة الخلوية في عضلات القلب [91]. وعندما تُعرض الخلايا العضلية القلبية المعزولة لتركيز مرتفع من الغلوكوز، يُظهر الكروسين دوراً واقياً ضد الاستماتة [92،93].

5.10. مركبات الكبريت العضوي:

الأليسين مركب يحتوي على الكبريت موجود في الثوم. وهو يمتلك خصائص واقية للقلب، تشمل خفض ضغط الدم، وتنظيم دهون الدم، والوقاية من تصلب الشرايين، والحماية من إصابة عضلة القلب [94]. وقد تم توضيح الآلية الجزيئية للأليسين، حيث ثبت أنه يُقلل بشكل كبير من مستويات IL-1β و IL-6 و TNF-α في المصل. إضافةً إلى ذلك، فهو يحسن استتباب الكالسيوم في الخلايا العضلية القلبية.

بالإضافة لذلك، يثبط الأليسين بروتين كيناز II المعتمد على الكالسيوم/الكالموديولين (CaMKII) المرتبط بنقل الكالسيوم، وقد لوحظ هذا التأثير في كل من خلايا العضلات الملساء والخلايا العضلية القلبية [95]. يمكنه أيضاً أن يعزز نشاط SOD و CAT و GSH-Px، مما يؤدي إلى تحسين الوظيفة الانقباضية والانبساطية في عضلة القلب التي تعاني من إصابة إعادة التروية في عضلة القلب (MIR injury) [96].

11. دور النظام الغذائي ضد الأمراض القلبية الوعائية:

يوفر النظام الغذائي المتوازن، الذي يشتمل على المغذيات الكبيرة الأساسية مثل الكربوهيدرات والبروتينات والدهون، بالإضافة إلى المغذيات الدقيقة مثل الفيتامينات والمعادن، الطاقة المناسبة اللازمة لأنشطتنا البدنية والفيزيولوجية، بما في ذلك الدورة الدموية والتنفس والنوم وأنشطة الحياة اليومية. ويمكن أن يؤدي نقص هذه العناصر الغذائية الأساسية إلى نقص التغذية ومضاعفات أخرى، تشمل الإعياء والضعف وضيق التنفس.

تحتوي ثمار العليق، مثل العنبية والتوت الأسود والتوت البري، على البوليفينولات والأنثوسيانينات، وهي مضادات أكسدة تساعد في مكافحة ارتفاع ضغط الدم وفرط شحميات الدم وفقر الدم [97]. أما الفواكه الحمضية مثل الليمون والبرتقال، التي تحتوي على الفلافونويدات والليمونويدات والقلويدات والكاروتينويدات، فقد أظهرت نشاطاً مضاداً لكولين الإستراز، وتأثيرات معدّلة لأكسيد الزانتين، وتعزيزاً لامتصاص الحديد.

تساعد هذه التأثيرات، في إنتاج المزيد من الأكسجين. وتحتوي الخضراوات الورقية الخضراء على مجموعة واسعة من البوليفينولات والتانينات وبيتا–كاروتين وفيتامين K، التي يمكن أن تؤثر تأثيراً مباشراً على الاستقلاب الميكروبي من خلال تثبيط الفسفرة التأكسدية. وبالتالي، فهي تمتلك إمكانات لمواجهة الضرر الناجم عن نقص الأكسجة.

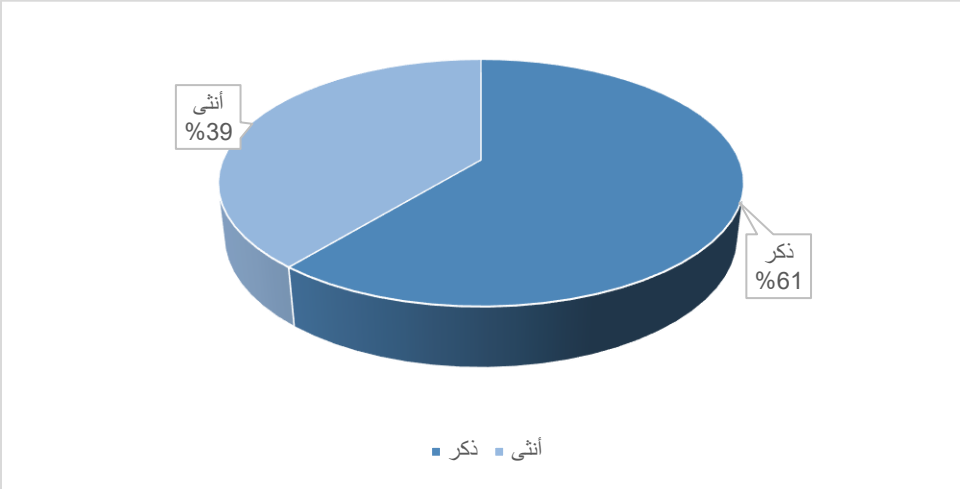
حمض الدوكوساهيكسانويك (DHA) ضروري لنمو الجنين المثالي ولصحة الجهاز القلبي الوعائي [98]. وفي نموذج الجرذان المصابة بارتفاع ضغط الدم الرئوي الناجم عن نقص الأكسجة، يخفض DHA الضغط الانقباضي للشريان الرئوي ويحسن من تضخم البطين الأيمن. كما حال دون تكاثر خلايا العضلات الملساء للشريان الرئوي وهجرتها وتحول نمطها الظاهري الناجم عن نقص الأكسجة [99،100].

حمض الإيكوسابنتاينويك (EPA) هو أيضاً حمض دهني طويل السلسلة من نمط n–3 غير المشبع (n–3 PUFA)، وقد ثبت أنه يمتلك خصائص مضادة للالتهاب ومضادة لارتفاع ضغط الدم ومضادة للخثار، بل ويخفض أيضاً الدهون الثلاثية. ووفقاً للتقارير، خفّض EPA الضغط الشرياني الرئوي الانقباضي، وأعطى تأثيرات مضادة للالتهاب من خلال تعزيز تعبير عند الإصابة بارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي [101].

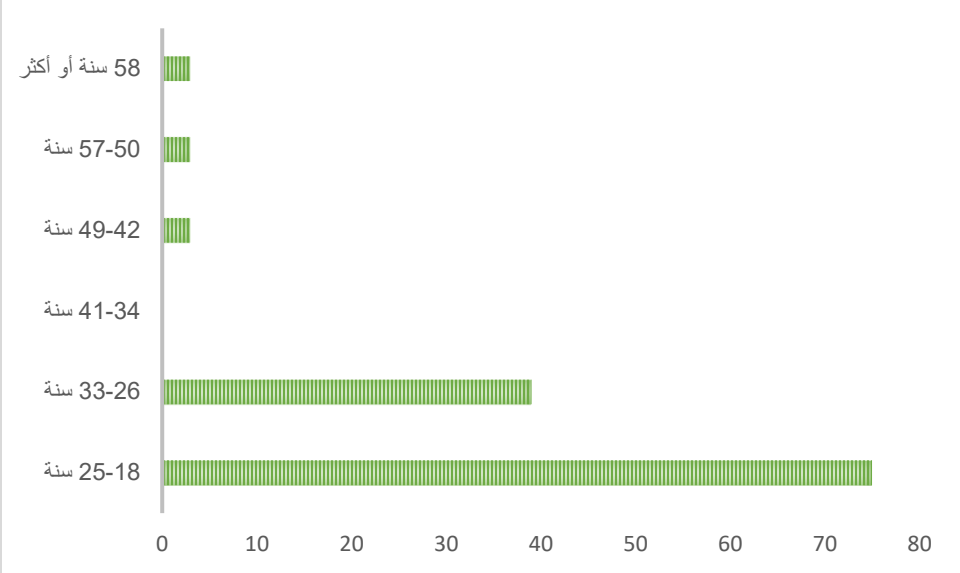
استبيان حول الوعي بأمراض القلب والالتهابات ودور البروتين المتفاعل C

هدف هذا الاستبيان إلى معرفة مدى انتشار الأمراض القلبية في المجتمع السوري ومعرفة مدى وعي المجتمع حول عوامل الخطر غير التقليدية لأمراض القلب، وخصوصاً دور "الالتهاب" و"البروتين المتفاعل C". بلغ عدد المشاركين بالاستبيان 121 شخصاً وكانت النتائج كالتالي:

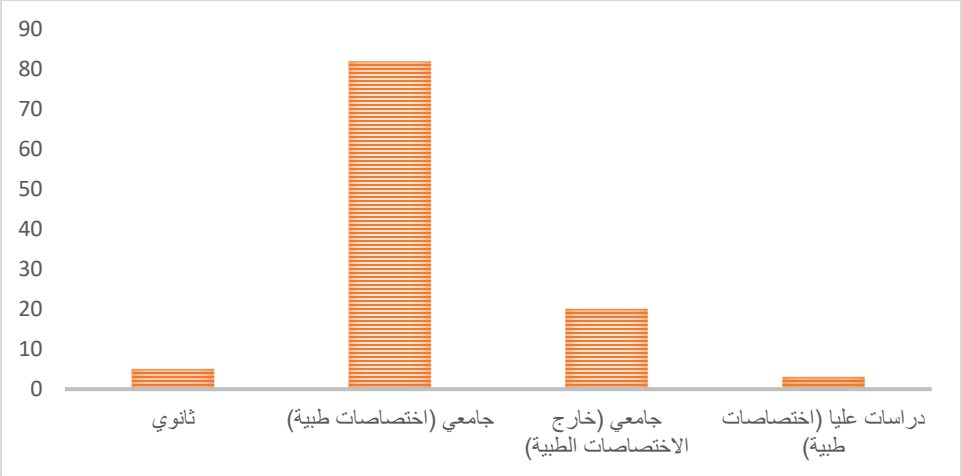
1. تقسيم عينة الاستبيان حسب الجنس:



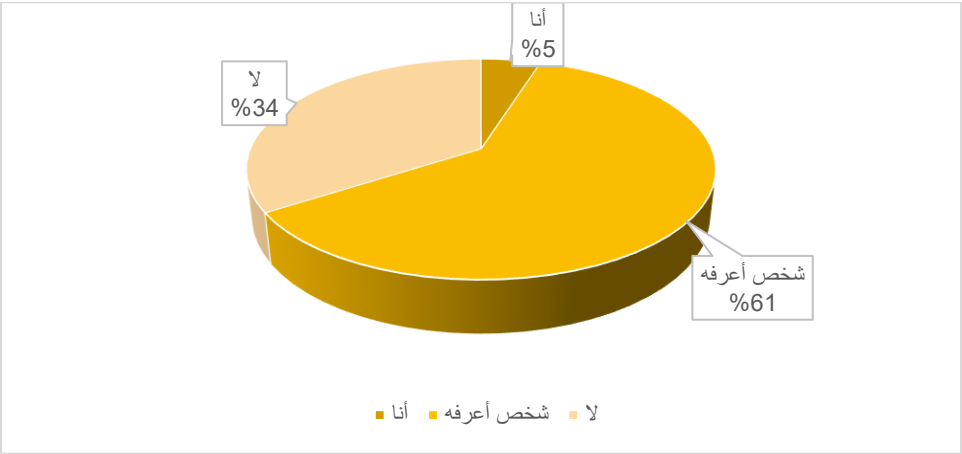
2. تقسيم عينة الاستبيان حسب العمر:



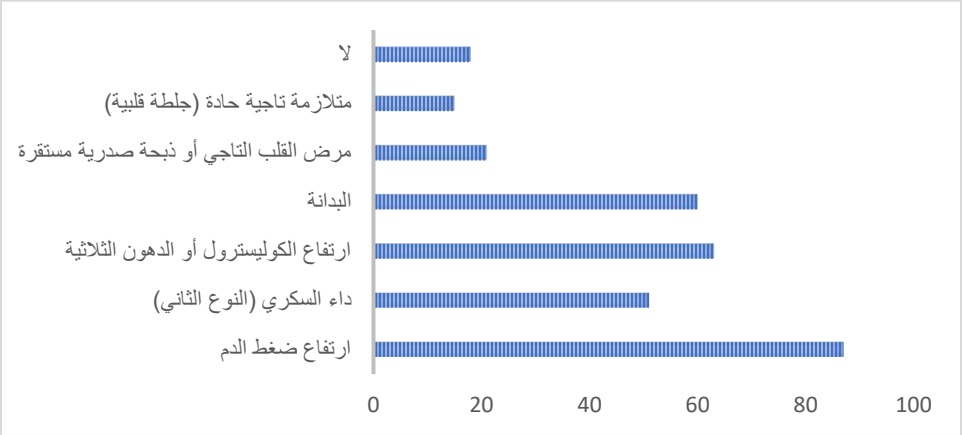
3. تقسيم عينة الاستبيان حسب الدرجة التعليمية:



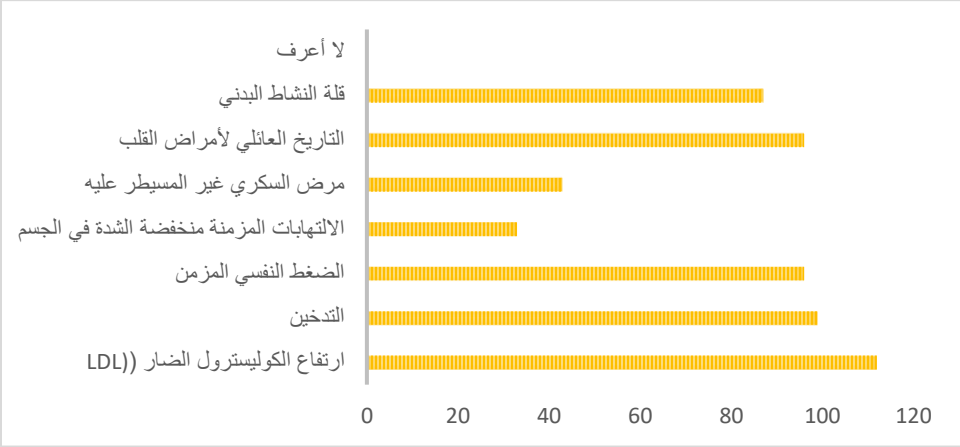
4. هل أنت أو الأحد الأشخاص المحيطين بك مصاب بمرض قلبي وعائي؟



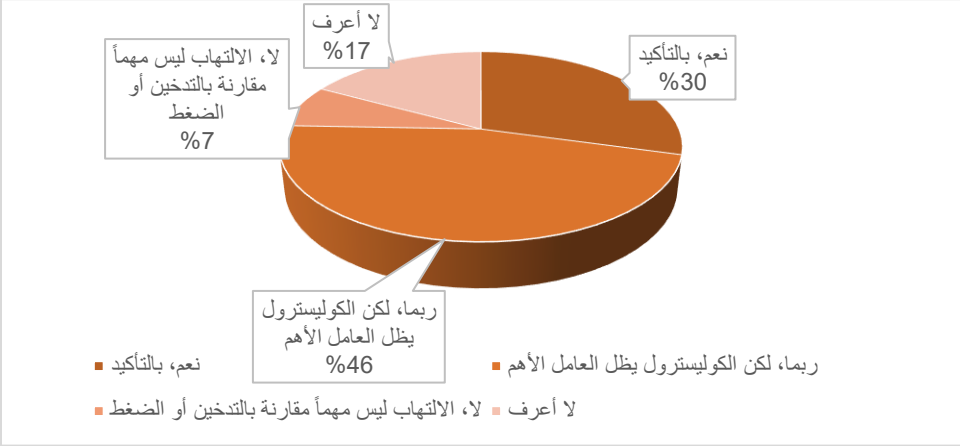
5. هل سبق أن شُخّصت/أو أحد أفراد عائلتك بأي من الحالات التالية؟ (يمكن اختيار أكثر من إجابة)



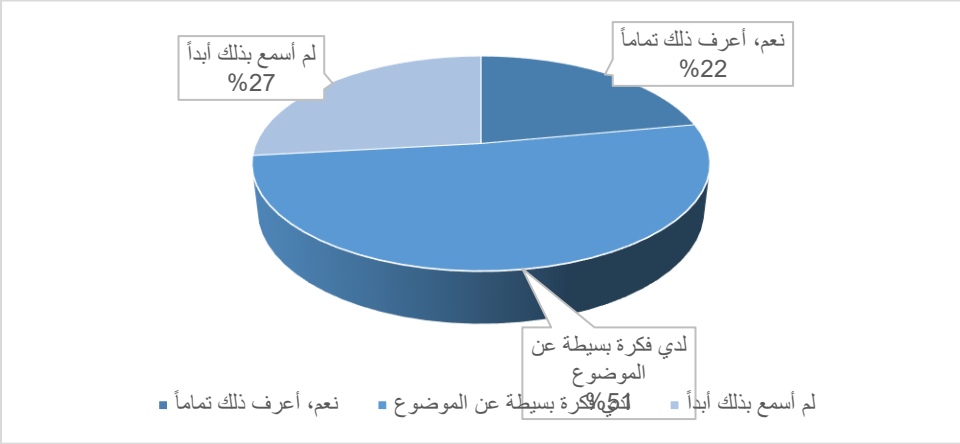
6. في رأيك، ما هي العوامل التي تساهم في الإصابة بأمراض القلب؟ (اختر كل ما ينطبق)



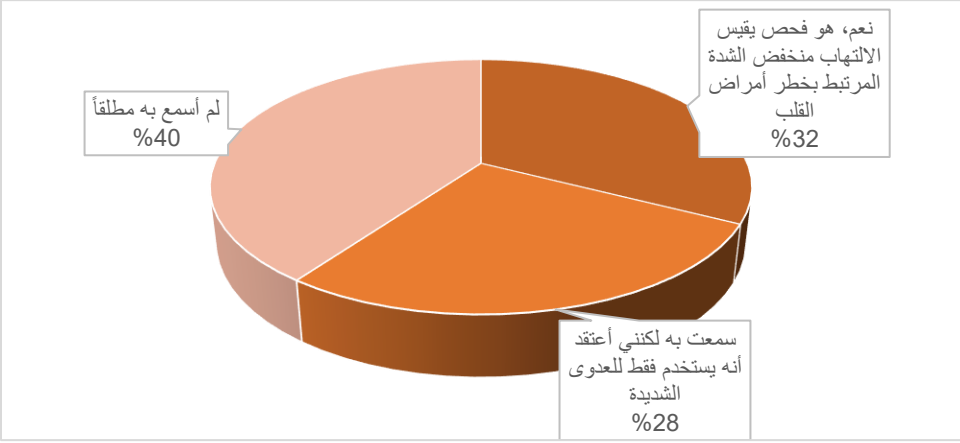
7. هل تعتقد أن "الالتهاب المزمن" هو عامل خطر مستقل لأمراض القلب، حتى لو كانت مستويات الكوليسترول طبيعية؟



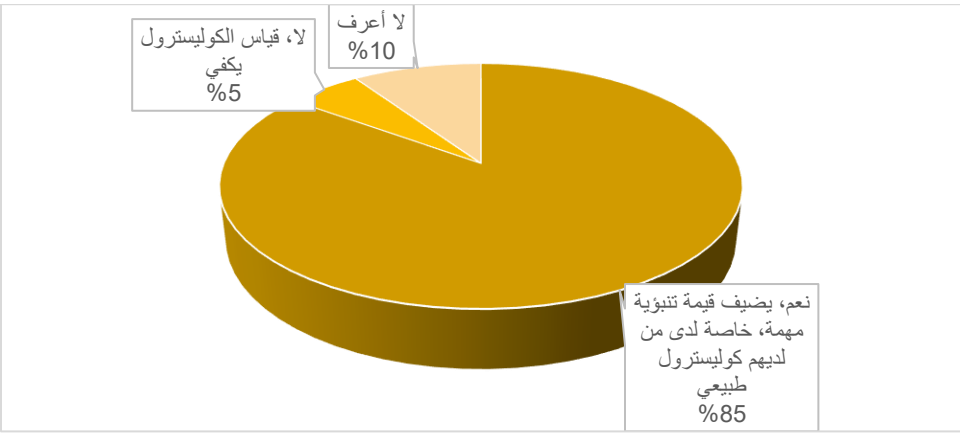
8. هل سمعت مسبقاً أن تصلب الشرايين ليس مجرد تراكم دهون، بل هو مرض التهابي في جدار الشريان؟



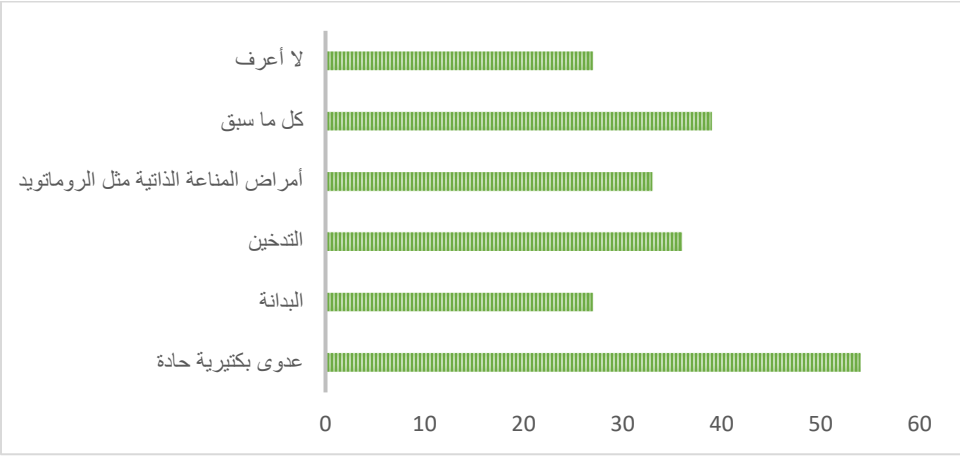
9. هل تعرف ما هو فحص "البروتين المتفاعل C عالي الحساسية (hs-CRP)"؟



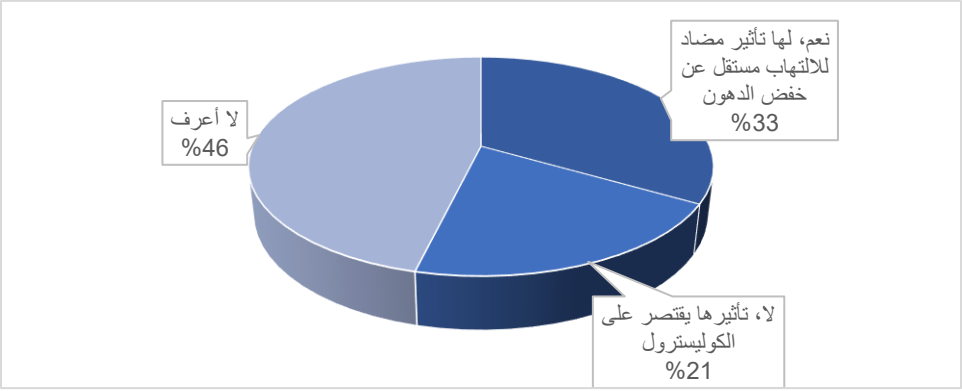
10. هل تعتقد أن قياس hs-CRP يوفر معلومات إضافية عن خطر الإصابة بالجلطة القلبية لا يوفرها قياس الكوليسترول وحده؟



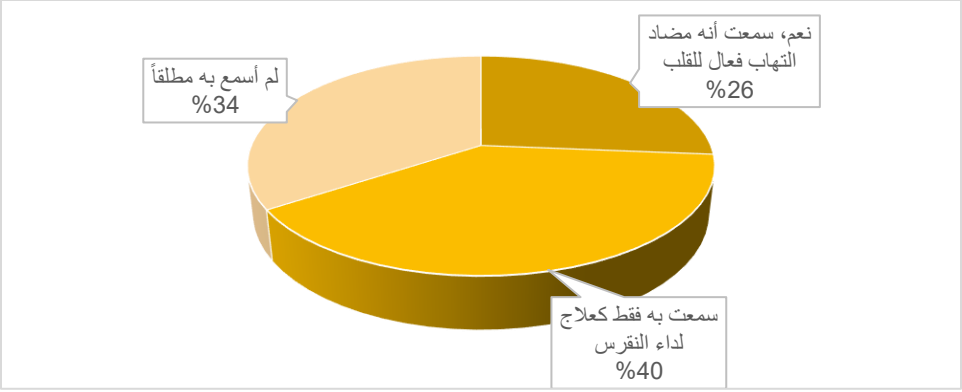
11. برأيك، أي من الحالات التالية يمكن أن ترفع مستوى CRP في الدم؟ (اختر كل ما ينطبق)



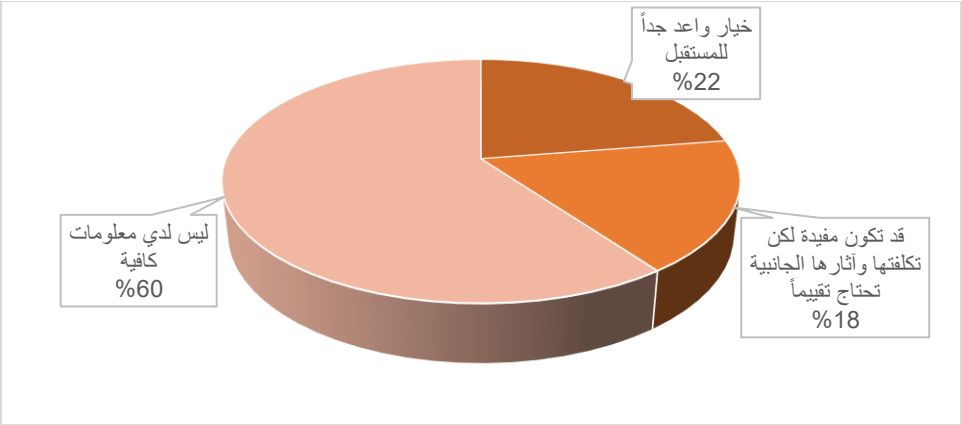
12. بالإضافة إلى خفض الكوليسترول، هل تعتقد أن أدوية الستاتينات (مثل أتورفاستاتين) تقلل أيضاً من الالتهاب في الجسم؟



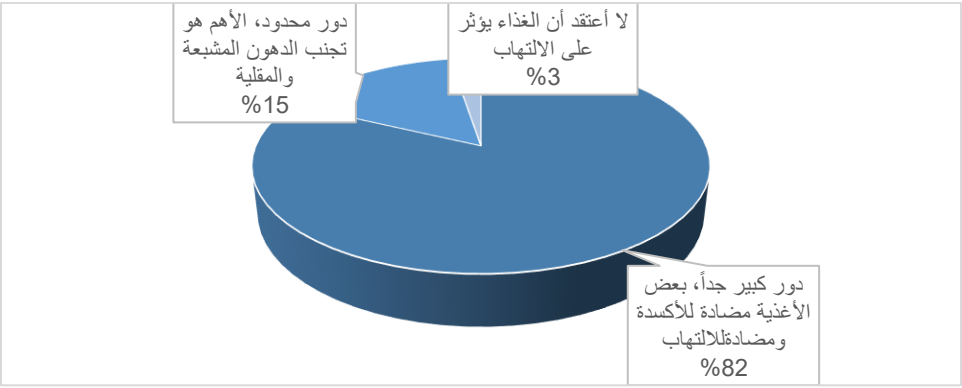
13. هل سمعت عن استخدام دواء "الكولشيسين" (بجرعات منخفضة) للوقاية من الجلطات القلبية لدى مرضى القلب التاجي؟



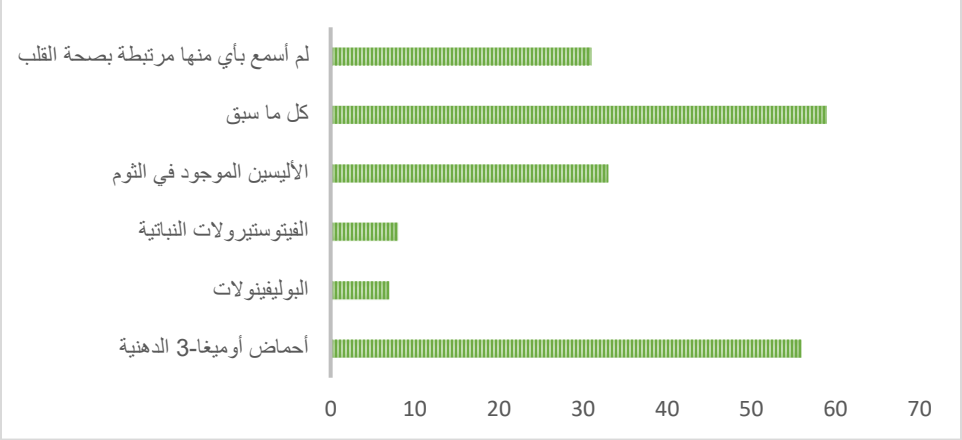
14. في السنوات الأخيرة، تم تطوير أدوية مضادة للالتهاب تستهدف مسارات مناعية محددة (مثل كاناكينوماب) لعلاج أمراض القلب. برأيك، هل هذه العلاجات:



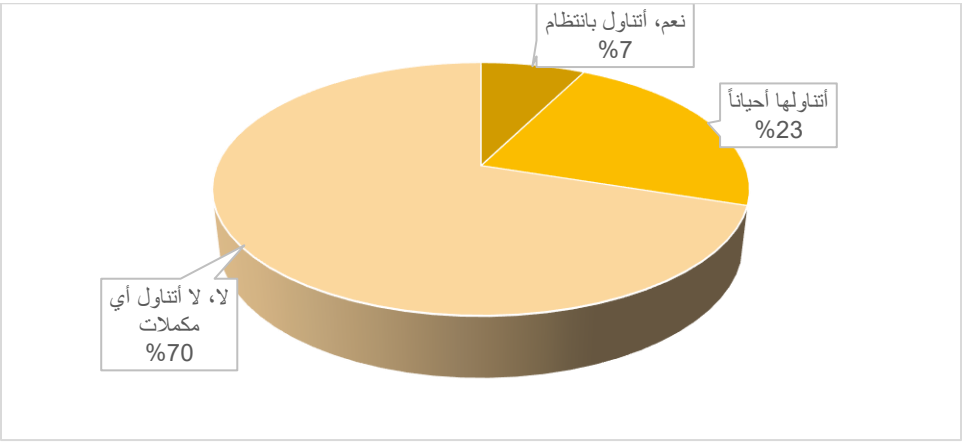
15. إلى أي مدى تعتقد أن النظام الغذائي يلعب دوراً في تقليل الالتهاب وحماية القلب بخلاف مجرد خفض الكوليسترول؟



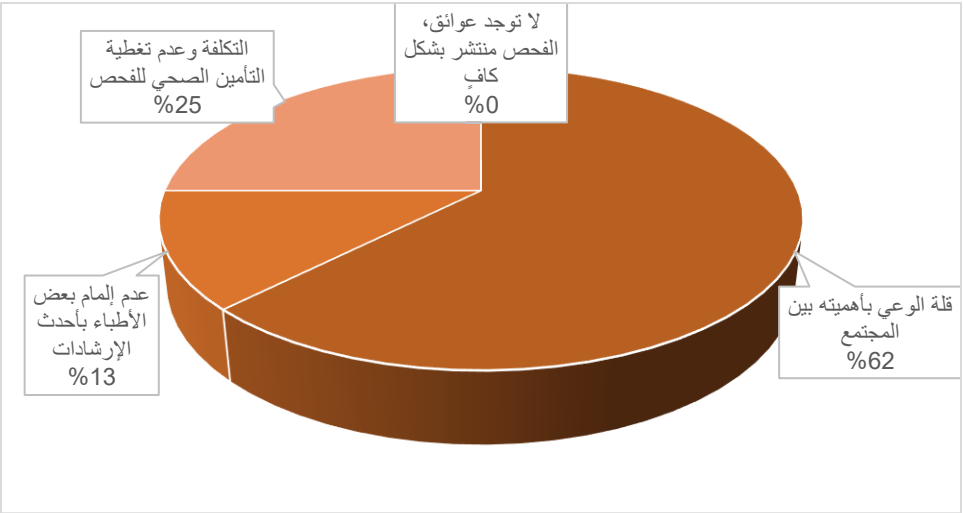
16. أي من المصادر الغذائية أو المركبات الطبيعية التالية سمعت أنها قد تساعد في مكافحة الالتهاب وتحسين صحة القلب؟ (اختر كل ما ينطبق)



17. هل تتناول حالياً أي مكملات غذائية أو أعشاباً طبيعية بهدف تحسين صحة القلب أو تقليل الالتهاب؟



18. برأيك، ما هو أكبر عائق يحول دون استخدام اختبارات الالتهاب (مثل hs-CRP) بشكل روتيني في تقييم خطر أمراض القلب في مجتمعنا؟



الحالة السريرية

الشكوى الرئيسية:

ألم ضاغط في منتصف الصدر يحدث عند بذل الجهد ويزول بالراحة، مستمر منذ 3 أشهر مع تزايد في تواتره خلال الأسابيع الأخيرة.

تاريخ المرض الحالي:

بدأ المريض منذ 3 أشهر يعاني من ألم صدري خلف عظمة القص، يوصف بأنه ضغط أو ثقل، يمتد أحياناً إلى الكتف الأيسر وأسفل الفك. يظهر الألم بشكل أساسي عند صعود الدرج أو المشي السريع لمسافة تزيد عن 500 متر، ويخف تدريجياً خلال 2–3 دقائق من التوقف عن الجهد. مؤخراً أصبح الألم يحدث عند المشي لمسافات أقصر، مما أثر على نشاطه اليومي. ينفي الألم أثناء الراحة، ولا يوجد ضيق نفس، خفقان قلب.

عند السؤال، ينفي تماماً أية أعراض إنتانية حديثة (لا حمى، لا سعال، لا أعراض بولية أو هضمية) مما يستبعد وجود التهاب حاد رافع للبروتين المتفاعل C.

التاريخ الطبي السابق:

- ارتفاع ضغط الدم: مشخص منذ 6 سنوات، يتناول أملوديبين 5 ملغ يومياً، مع التزام غير منتظم.
- اضطراب شحوم الدم: شخص قبل عامين بناءً على فحص روتيني (كولسترول كلي 260 ملغ/دل، LDL 170 ملغ/دل) لكنه لم يلتزم بالعلاج الدوائي أو الغذائي.
- لا يوجد سكري: آخر فحص للسكر الصيامي منذ 8 أشهر كان 105 ملغ/دل.
- لا يوجد تاريخ لاحتشاء عضلة قلبية أو سكتة دماغية أو قصور كلوي.

التاريخ العائلي:

الأب أصيب باحتشاء عضلة قلبية في عمر 62 سنة. الأم مصابة بارتفاع ضغط الدم وداء السكري من النوع الثاني.

التاريخ الاجتماعي والعادات:

- ❖ مدخن منذ 30 سنة بمعدل علبة يومياً.
- ❖ نمط حياة خامل، لا يمارس الرياضة بانتظام.
- ❖ نظام غذائي غني بالدهون المشبعة والوجبات السريعة.
- ❖ يعمل في وظيفة مكتبية مع ضغوط نفسية متوسطة.

الفحوص التشخيصية:

الفحوص المخبرية الأساسية:

- ❖ تعداد دم شامل: طبيعي (كريات بيض 7200/ميكرولتر، هيموغلوبين 14.5 غ/دل، صفيحات 240,000/ميكرولتر).
- ❖ سرعة التثفل (ESR): 8 مم/ساعة.
- ❖ بروتين C التفاعلي عالي الحساسية: 4.6 ملغ/ل (يُعاد بعد أسبوعين).
- ❖ شحوم صيامية: كولسترول كلي 245 ملغ/دل، كولسترول ضار LDL 162 ملغ/دل، كولسترول نافع HDL 33 ملغ/دل، ثلاثيات الغليسريد 195 ملغ/دل.
- ❖ وظائف كبد: ALT 28، AST 24.
- ❖ وظائف كلية: كرياتينين 0.9 ملغ/دل، معدل الرشح الكبي 92 مل/دقيقة، لا بيلة بروتينية.
- ❖ TSH: 2.1 ملي وحدة/ل.

تخطيط القلب الكهربائي أثناء الراحة:

نظم جيبي، 75 ضربة/دقيقة. لا توجد تغيرات واضحة في القطعة ST أو الموجة T. لا موجات Q مرضية.

تصوير الأوعية الإكليلية (قسطرة قلبية تشخيصية):

- ❖ تضيق بنسبة 85% في الشريان الأيسر الأمامي النازل (LAD) في جزئه القريب.
- ❖ تضيق بنسبة 50% في الشريان التاجي الأيمن (RCA) في جزئه المتوسط.
- ❖ باقي الشرايين بدون تضيقات كبيرة.
- ❖ وظيفة البطين الأيسر طبيعية (كسر قذفي حوالي 60%).

التشخيص النهائي:

الذبحة الصدرية المستقرة الناتجة عن داء تصلب الشرايين الإكليلية الكبير (تضيق شديد في الشريان الأمامي النازل)، في مريض ذي اختطار قلبي وعائي مرتفع للغاية، مع:

- ❖ ارتفاع ضغط دم من الدرجة الأولى.
- ❖ اضطراب شحوم الدم المختلط.
- ❖ سمنة بطنية وتدخين.
- ❖ ارتفاع البروتين المتفاعل C عالي الحساسية (hs-CRP) ضمن فئة الاختطار العالي (>3 ملغ/ل) كعلامة على الالتهاب الوعائي المزمن.

التدبير والعلاج:

التداخل السريري:

خضع المريض لرأب الشريان التاجي مع تركيب دعامة دوائية التحرر (DES) في الشريان القريب، بنجاح دون مضاعفات. استمرت الإقامة 48 ساعة للمراقبة.

التدابير الدوائية عند الخروج:

- ❖ أتورفاستاتين 40 ملغ يومياً.
- ❖ أسبرين 100 ملغ يومياً.
- ❖ كلوبيدوجريل 75 ملغ يومياً (لمدة 6 أشهر على الأقل بعد الدعامة الدوائية).
- ❖ راميبريل 5 ملغ يومياً (بدأ بجرعة 2.5 ملغ وتمت معايرتها).
- ❖ بيسوبرولول 2.5 ملغ يومياً (لحماية القلب وتحمل الجهد).
- ❖ نتروغليسيرين تحت اللسان عند الحاجة.

المتابعة بعد 4 أشهر:

- ❖ لا أعراض صدرية، قدرة على المشي لأكثر من 1 كم دون ألم.
- ❖ الإقلاع عن التدخين ناجح.
- ❖ ضغط الدم 80/128 مم زئبق.
- ❖ الوزن انخفض 5 كغ، محيط الخصر 101 سم.
- ❖ الشحوم: كولسترول كلي 148 ملغ/دل، LDL 61ملغ/دل، HDL 39ملغ/دل، ثلاثيات 140 ملغ/دل.
- ❖ hs-CRP: 1.7 ملغ/ل (انخفض من 4.6 إلى فئة الاختطار المتوسط – دلالة على تراجع النشاط الالتهابي الوعائي).
- ❖ وظائف كلية وكبد طبيعية.

التفسير: الاستجابة العلاجية ممتازة من حيث خفض الكولسترول والالتهاب. تم التأكيد على الاستمرار بالعلاج الدوائي ونمط الحياة مدى الحياة.

References

1. Mora-Ramírez, M.; Estevez-Garcia, I.O.; Irigoyen-Camacho, M.E.; Bojalil, R.; Gonzalez-Pacheco, H.; Amezcua-Guerra, L.M. Hyperuricemia on Admission Predicts Short-Term Mortality due to Myocardial Infarction in a Population with High Prevalence of Cardiovascular Risk Factors. Rev. Investig. Clin. 2017, 69, 247–253. [Google Scholar] [CrossRef]
2. Wu, A.D.; Lindson, N.; Hartmann-Boyce, J.; Wahedi, A.; Hajizadeh, A.; Theodoulou, A.; Thomas, E.T.; Lee, C.; Aveyard, P. Smoking cessation for secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst. Rev. 2022, 8, CD014936. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
3. Liberale, L.; Badimon, L.; Montecucco, F.; Lüscher, T.F.; Libby, P.; Camici, G.G. Inflammation, Aging, and Cardiovascular Disease: JACC Review Topic of the Week. J. Am. Coll. Cardiol. 2022, 79, 837–847. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
4. Crea, F.; Libby, P. Acute Coronary Syndromes: The Way Forward from Mechanisms to Precision Treatment. Circulation 2017, 136, 1155–1166. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
5. Shah, S.H.; Arnett, D.; Houser, S.R.; Ginsburg, G.S.; MacRae, C.; Mital, S.; Loscalzo, J.; Hall, J.L. Opportunities for the Cardiovascular Community in the Precision Medicine Initiative. Circulation 2016, 133, 226–231. [Google Scholar] [CrossRef]
6. Hansson, G.K. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. N. Engl. J. Med. 2005, 352, 1685–1695. Available online: www.nejm.org (accessed on 15 November 2022). [CrossRef] [PubMed]
7. Falk, E.; Nakano, M.; Bentzon, J.F.; Finn, A.V.; Virmani, R. Update on acute coronary syndromes: The pathologists' view. Eur. Heart J. 2013, 34, 719–728. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
8. Engelen, S.E.; Robinson, A.J.B.; Zurke, Y.X.; Monaco, C. Therapeutic strategies targeting inflammation and immunity in atherosclerosis: How to proceed? Nat. Rev. Cardiol. 2022, 19, 522–542. [Google Scholar] [CrossRef]
9. Tucker, B.; Ephraums, J.; King, T.W.; Abburi, K.; Rye, K.-A.; Cochran, B.J. Impact of Impaired Cholesterol Homeostasis on Neutrophils in Atherosclerosis. Arter. Thromb. Vasc. Biol. 2023, 43, 618–627. [Google Scholar] [CrossRef]
10. Soehnlein, O.; Libby, P. Targeting inflammation in atherosclerosis—From experimental insights to the clinic. Nat. Rev. Drug Discov. 2021, 20, 589–610. [Google Scholar] [CrossRef]
11. Spagnoli, L.G.; Bonanno, E.; Sangiorgi, G.; Mauriello, A. Role of Inflammation in Atherosclerosis. J. Nucl. Med. 2007, 48, 1800–1815. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
12. Ruparelia, N.; Choudhury, R. Inflammation and atherosclerosis: What is on the horizon? Heart 2020, 106, 80–85. [Google Scholar] [CrossRef]
13. Libby, P.; Ridker, P.M.; Hansson, G.K. Inflammation in Atherosclerosis. From Pathophysiology to Practice. J. Am. Coll. Cardiol. 2009, 54, 2129–2138. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
14. Ridker, P.M.; Bhatt, D.L.; Pradhan, A.D.; Glynn, R.J.; MacFadyen, J.G.; Nissen, S.E. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: A collaborative analysis of three randomised trials. Lancet 2023, 401, 1293–1301. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

15. Stone, G.W.; Maehara, A.; Lansky, A.J.; de Bruyne, B.; Cristea, E.; Mintz, G.S.; Mehran, R.; McPherson, J.; Farhat, N.; Marso, S.P.; et al. PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. N. Engl. J. Med. 2011, 364, 226–235. [Google Scholar] [CrossRef]
16. Finn, A.V.; Nakano, M.; Narula, J.; Kolodgie, F.D.; Virmani, R. Concept of vulnerable/unstable plaque. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2010, 30, 1282–1292. [Google Scholar] [CrossRef]
17. Bentzon, J.F.; Otsuka, F.; Virmani, R.; Falk, E. Mechanisms of plaque formation and rupture. Circ. Res. 2014, 114, 1852–1866. [Google Scholar] [CrossRef]
18. Crea, F.; Libby, P. Acute Coronary Syndromes: The Way Forward from Mechanisms to Precision Treatment. Circulation 2017, 136, 1155–1166. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
19. Springall, R.; Amezcua-Guerra, L.M.; Gonzalez-Pacheco, H.; Furuzawa-Carballeda, J.; Gomez-Garcia, L.; Marquez-Velasco, R.; Mejía-Domínguez, A.M.; Cossío-Aranda, J.; Martínez-Sánchez, C.; Bojalil, R. Interferon-gamma increases the ratio of matrix metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in peripheral monocytes from patients with coronary artery disease. PLoS ONE 2013, 8, e72291. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
20. Zeller, J.; Bogner, B.; McFadyen, J.D.; Kiefer, J.; Braig, D.; Pietersz, G.; Krippner, G.; Nero, T.L.; Morton, C.J.; Shing, K.S.C.T.; et al. Transitional changes in the structure of C-reactive protein create highly pro-inflammatory molecules: Therapeutic implications for cardiovascular diseases. Pharmacol. Ther. 2022, 235, 108165. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
21. Devaraj, S.; Kumaresan, P.R.; Jialal, I. C-reactive protein induces release of both endothelial microparticles and circulating endothelial cells in vitro and in vivo: Further evidence of endothelial dysfunction. Clin. Chem. 2011, 57, 1757–1761. [Google Scholar] [CrossRef]
22. Kushner, I.; Rzewnicki, D.; Samols, D. What does minor elevation of C-reactive protein signify? Am. J. Med. 2006, 119, e17–e28. [Google Scholar] [CrossRef]
23. Roberts, W.L.; Moulton, L.; Law, T.C.; Farrow, G.; Cooper-Anderson, M.; Savory, J.; Rifai, N. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: Implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. Clin. Chem. 2001, 47, 418–425.
24. Kushner, I.; Antonelli, M.J. What should we regard as an “elevated” C-reactive protein level? Ann. Intern. Med. 2015, 163, 326. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
25. Ridker, P.M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation 2003, 107, 363–369. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
26. Amezcua-Guerra, L.M.; Springall del Villar, R.; Bojalil Parra, R. Proteína C reactiva: Aspectos cardiovasculares de una proteína de fase aguda [C-reactive protein: Cardiovascular issues of an acute-phase protein]. Arch. Cardiol. Mex. 2007, 77, 58–66. [Google Scholar]
27. González-Pacheco, H.; Bojalil, R.; Amezcua-Guerra, L.M.; Sandoval, J.; Eid-Lidt, G.; Arias-Mendoza, A.; Azar-Manzur, F.; Álvarez-Sangabriel, A.; Altamirano-Castillo, A.; Briseño-Cruz, J.L.; et al. Derivation and validation of a simple inflammation-based risk score system for predicting in-hospital mortality in acute coronary syndrome patients. J. Cardiol. 2019, 73, 416–424. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
28. Vanderschueren, S.; Deeren, D.; Knockaert, D.C.; Bobbaers, H.; Bossuyt, X.; Peetermans, W. Extremely elevated C-reactive protein. Eur. J. Intern. Med. 2006, 17, 430–433. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

29. Amezcua-Guerra, L.M.; Audelo, K.; Guzmán, J.; Santiago, D.; González-Flores, J.; García-Ávila, C.; Torres, Z.; Baranda-Tovar, F.; Tavera-Alonso, C.; Sandoval, J.; et al. A simple and readily available inflammation-based risk scoring system on admission predicts the need for mechanical ventilation in patients with COVID-19. Inflamm. Res. 2021, 70, 731–742. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
30. Khera, A.; McGuire, D.K.; Murphy, S.A.; Stanek, H.G.; Das, S.R.; Vongpatanasin, W.; Wians, F.H., Jr.; Grundy, S.M.; de Lemos, J.A. Race and gender differences in C-reactive protein levels. J. Am. Coll. Cardiol. 2005, 46, 464–469. [Google Scholar] [CrossRef]
31. Gaskins, A.J.; Wilchesky, M.; Mumford, S.L.; Whitcomb, B.W.; Browne, R.W.; Wactawski-Wende, J.; Perkins, N.J.; Schisterman, E.F. Endogenous reproductive hormones and C-reactive protein across the menstrual cycle: The BioCycle Study. Am. J. Epidemiol. 2012, 175, 423–431. [Google Scholar] [CrossRef]
32. Evans, C.R.; Long, D.L.; Howard, G.; McClure, L.A.; Zakai, N.A.; Jenny, N.S.; Kissela, B.M.; Safford, M.M.; Howard, V.J.; Cushman, M. C-reactive protein and stroke risk in blacks and whites: The REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke cohort. Am. Heart J. 2019, 217, 94–100. [Google Scholar] [CrossRef]
33. González-Pacheco, H.; Amezcua-Guerra, L.M.; Vazquez-Rangel, A.; Martínez-Sánchez, C.; Pérez-Méndez, O.; Verdejo, J.; Bojalil, R. Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol are Associated with Biomarkers of Inflammation in Patients with Acute Coronary Syndrome. Am. J. Cardiol. 2015, 116, 1651–1657. [Google Scholar] [CrossRef]
34. Ridker, P.M.; Glynn, R.J.; Hennekens, C.H. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. Circulation 1998, 97, 2007–2011. [Google Scholar] [CrossRef]
35. Ridker, P.M.; Rifai, N.; Rose, L.; Buring, J.E.; Cook, N.R. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N. Engl. J. Med. 2002, 347, 1557–1565. [Google Scholar] [CrossRef]
36. Cushman, M.; Arnold, A.M.; Psaty, B.M.; Manolio, T.A.; Kuller, L.H.; Burke, G.L.; Polak, J.F.; Tracy, R.P. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: The cardiovascular health study. Circulation 2005, 112, 25–31. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
37. Bogaty, P.; Brophy, J.M.; Boyer, L.; Simard, S.; Joseph, L.; Bertrand, F.; Dagenais, G.R. Fluctuating inflammatory markers in patients with stable ischemic heart disease. Arch. Intern. Med. 2005, 165, 221–226. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed][Green Version]
38. Mani, P.; Puri, R.; Schwartz, G.G.; Nissen, S.E.; Shao, M.; Kastelein, J.J.P.; Menon, V.; Lincoff, A.M.; Nicholls, S.J. Association of Initial and Serial C-Reactive Protein Levels with Adverse Cardiovascular Events and Death after Acute Coronary Syndrome: A Secondary Analysis of the VISTA-16 Trial. JAMA Cardiol. 2019, 4, 314–320. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
39. Zacho, J.; Tybjaerg-Hansen, A.; Jensen, J.S.; Grande, P.; Sillesen, H.; Nordestgaard, B.G. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. N. Engl. J. Med. 2008, 359, 1897–1908. [Google Scholar] [CrossRef]
40. Elliott, P.; Chambers, J.C.; Zhang, W.; Clarke, R.; Hopewell, J.C.; Peden, J.F.; Erdmann, J.; Braund, P.; Engert, J.C.; Bennett, D.; et al. Genetic Loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease. JAMA 2009, 302, 37–48. [Google Scholar] [CrossRef]

41. Ridker, P.M.; Buring, J.E.; Rifai, N.; Cook, N.R. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: The Reynolds Risk Score. JAMA 2007, 297, 611–619. [Google Scholar] [CrossRef]
42. Ridker, P.M.; Paynter, N.P.; Rifai, N.; Gaziano, J.M.; Cook, N.R. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: The Reynolds Risk Score for men. Circulation 2008, 118, 2243–2251. [Google Scholar] [CrossRef]
43. Khera, A.; Budoff, M.J.; O'Donnell, C.J.; Ayers, C.A.; Locke, J.; de Lemos, J.A.; Massaro, J.M.; McClelland, R.L.; Taylor, A.; Levine, B.D. Astronaut Cardiovascular Health and Risk Modification (Astro-CHARM) Coronary Calcium Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Calculator. Circulation 2018, 138, 1819–1827. [Google Scholar] [CrossRef]
44. González-Pacheco, H.; Bojalil, R.; Amezcua-Guerra, L.M.; Sandoval, J.; Eid-Lidt, G.; Arias-Mendoza, A.; Azar-Manzur, F.; Álvarez-Sangabriel, A.; Altamirano-Castillo, A.; Briseño-Cruz, J.L.; et al. Derivation and validation of a simple inflammation-based risk score system for predicting in-hospital mortality in acute coronary syndrome patients. J. Cardiol. 2019, 73, 416–424. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
45. Albert, M.A.; Danielson, E.; Rifai, N.; Ridker, P.M. PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: The pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): A randomized trial and cohort study. JAMA 2001, 286, 64–70. [Google Scholar] [CrossRef]
46. Jialal, I.; Stein, D.; Balis, D.; Grundy, S.M.; Adams-Huet, B.; Devaraj, S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. Circulation 2001, 103, 1933–1935. [Google Scholar] [CrossRef]
47. Ridker, P.M.; Rifai, N.; Pfeffer, M.A.; Sacks, F.; Braunwald, E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Circulation 1999, 100, 230–235. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
48. Soedamah-Muthu, S.S.; Livingstone, S.J.; Charlton-Menys, V.; Betteridge, D.J.; Hitman, G.A.; Neil, H.A.; Bao, W.; DeMicco, D.A.; Preston, G.M.; Fuller, J.H.; et al. CARDS Investigators. Effect of atorvastatin on C-reactive protein and benefits for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: Analyses from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Trial. Diabetologia 2015, 58, 1494–1502. [Google Scholar] [CrossRef]
49. Ridker, P.M.; Rifai, N.; Clearfield, M.; Downs, J.R.; Weis, S.E.; Miles, J.S.; Gotto, A.M., Jr. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. N. Engl. J. Med. 2001, 344, 1959–1965. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
50. de Lemos, J.A.; Blazing, M.A.; Wiviott, S.D.; Lewis, E.F.; Fox, K.A.; White, H.D.; Rouleau, J.L.; Pedersen, T.R.; Gardner, L.H.; Mukherjee, R.; et al. Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: Phase Z of the A to Z trial. JAMA 2004, 292, 1307–1316. [Google Scholar] [CrossRef]
51. Ridker, P.M.; Cannon, C.P.; Morrow, D.; Rifai, N.; Rose, L.M.; McCabe, C.H.; Pfeffer, M.A.; Braunwald, E. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. N. Engl. J. Med. 2005, 352, 20–28. [Google Scholar] [CrossRef]
52. Bohula, E.A.; Giugliano, R.P.; Cannon, C.P.; Zhou, J.; Murphy, S.A.; White, J.A.; Tershakovec, A.M.; Blazing, M.A.; Braunwald, E. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. Circulation 2015, 132, 1224–1233. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

53. Varanasi, A.; Patel, P.; Makdissi, A.; Dhindsa, S.; Chaudhuri, A.; Dandona, P. Clinical use of liraglutide in type 2 diabetes and its effects on cardiovascular risk factors. Endocr. Pract. 2012, 18, 140–145. [Google Scholar] [CrossRef]
54. Anholm, C.; Kumarathurai, P.; Pedersen, L.R.; Samkani, A.; Walzem, R.L.; Nielsen, O.W.; Kristiansen, O.P.; Fenger, M.; Madsbad, S.; Sajadieh, A.; et al. Liraglutide in combination with metformin may improve the atherogenic lipid profile and decrease C-reactive protein level in statin treated obese patients with coronary artery disease and newly diagnosed type 2 diabetes: A randomized trial. Atherosclerosis 2019, 288, 60–66. [Google Scholar] [CrossRef]
55. Santilli, F.; Simeone, P.G.; Guagnano, M.T.; Leo, M.; Maccarone, M.T.; Di Castelnuovo, A.; Sborgia, C.; Bonadonna, R.C.; Angelucci, E.; Federico, V.; et al. Effects of Liraglutide on Weight Loss, Fat Distribution, and β-Cell Function in Obese Subjects with Prediabetes or Early Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2017, 40, 1556–1564. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
56. Mosenzon, O.; Capehorn, M.S.; De Remigis, A.; Rasmussen, S.; Weimers, P.; Rosenstock, J. Impact of semaglutide on high-sensitivity C-reactive protein: Exploratory patient-level analyses of SUSTAIN and PIONEER randomized clinical trials. Cardiovasc. Diabetol. 2022, 21, 172. [Google Scholar] [CrossRef]
57. Kang, S.M.; Park, J.H. Pleiotropic Benefits of DPP-4 Inhibitors Beyond Glycemic Control. Clin. Med. Insights Endocrinol. Diabetes 2021, 14, 11795514211051698. [Google Scholar] [CrossRef]
58. Ridker, P.M.; Everett, B.M.; Thuren, T.; MacFadyen, J.G.; Chang, W.H.; Ballantyne, C.; Fonseca, F.; Nicolau, J.; Koenig, W.; Anker, S.D.; et al. CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. N. Engl. J. Med. 2017, 377, 1119–1131. [Google Scholar] [CrossRef]
59. Ridker, P.M.; MacFadyen, J.G.; Everett, B.M.; Libby, P.; Thuren, T.; Glynn, R.J. CANTOS Trial Group. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: A secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. Lancet 2018, 391, 319–328. [Google Scholar] [CrossRef]
60. Pan, L.; Du, J.; Liu, J.; Liao, H.; Liu, X.; Guo, X.; Liang, J.; Han, H.; Yang, L.; Zhou, Y. Tocilizumab treatment effectively improves coronary artery involvement in patients with Takayasu arteritis. Clin. Rheumatol. 2020, 39, 2369–2378. [Google Scholar] [CrossRef]
61. Bona, R.D.; Liuzzo, G.; Pedicino, D.; Crea, F. Anti-inflammatory treatment of acute coronary syndromes. Curr. Pharm. Des. 2011, 17, 4172–4189. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
62. Mann, D.L.; McMurray, J.J.; Packer, M.; Swedberg, K.; Borer, J.S.; Colucci, W.S.; Djian, J.; Drexler, H.; Feldman, A.; Kober, L.; et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: Results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). Circulation 2004, 109, 1594–1602. [Google Scholar] [CrossRef]
63. Chung, E.S.; Packer, M.; Lo, K.H.; Fasanmade, A.A.; Willerson, J.T. Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: Results of the anti-TNF Therapy against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. Circulation 2003, 107, 3133–3140.
64. Ridker, P.M.; Bhatt, D.L.; Pradhan, A.D.; Glynn, R.J.; MacFadyen, J.G.; Nissen, S.E. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: A collaborative analysis of three randomised trials. Lancet 2023, 401, 1293–1301. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

65. Deftereos, S.G.; Beerkens, F.J.; Shah, B.; Giannopoulos, G.; Vrachatis, D.A.; Giotaki, S.G.; Siasos, G.; Nicolas, J.; Arnott, C.; Patel, S.; et al. Colchicine in Cardiovascular Disease: In-Depth Review. Circulation 2022, 145, 61–78. [Google Scholar] [PubMed]
66. Pradhan, A.D. Time to commence or time out for colchicine in secondary prevention of cardiovascular disease? Eur. Heart J. 2021, 42, 2776–2779. [Google Scholar] [CrossRef]
67. Nelson, K.; Fuster, V.; Ridker, P.M. Low-Dose Colchicine for Secondary Prevention of Coronary Artery Disease: JACC Review Topic of the Week. J. Am. Coll. Cardiol. 2023, 82, 648–660. [Google Scholar] [CrossRef]
68. Martínez, G.J.; Robertson, S.; Barraclough, J.; Xia, Q.; Mallat, Z.; Bursill, C.; Celermajer, D.S.; Patel, S. Colchicine Acutely Suppresses Local Cardiac Production of Inflammatory Cytokines in Patients with an Acute Coronary Syndrome. J. Am. Heart Assoc. 2015, 4, e002128. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
69. Shah, B.; Pillinger, M.; Zhong, H.; Cronstein, B.; Xia, Y.; Lorin, J.D.; Smilowitz, N.R.; Feit, F.; Ratnapala, N.; Keller, N.M.; et al. Effects of Acute Colchicine Administration Prior to Percutaneous Coronary Intervention: COLCHICINE-PCI Randomized Trial. Circ. Cardiovasc. Interv. 2020, 13, e008717. [Google Scholar] [CrossRef]
70. Tardif, J.C.; Kouz, S.; Waters, D.D.; Bertrand, O.F.; Diaz, R.; Maggioni, A.P.; Pinto, F.J.; Ibrahim, R.; Gamra, H.; Kiwan, G.S.; et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. N. Engl. J. Med. 2019, 381, 2497–2505. [Google Scholar] [CrossRef]
71. Niu, Y.; Bai, N.; Ma, Y.; Zhong, P.-Y.; Shang, Y.-S.; Wang, Z.-L. Safety and efficacy of anti-inflammatory therapy in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc. Disord. 2022, 22, 84. [Google Scholar] [CrossRef]
72. Nidorf, S.M.; Fiolet, A.T.L.; Mosterd, A.; Eikelboom, J.W.; Schut, A.; Opstal, T.S.J.; Salem, H.K.; Xu, X.-F.; Ireland, M.A.; Lenderink, T.; et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. N. Engl. J. Med. 2020, 383, 1838–1847. [Google Scholar] [CrossRef]
73. Koenig, W. Persistent inflammatory residual risk despite aggressive cholesterol-lowering therapy: Further evidence fuelling the dual target concept. Eur. Heart J. 2020, 41, 2962–2964. [Google Scholar] [CrossRef]
74. Kleveland, O.; Kunszt, G.; Bratlie, M.; Ueland, T.; Broch, K.; Holte, E.; Michelsen, A.E.; Bendz, B.; Amundsen, B.H.; Espevik, T.; et al. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: A double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. Eur. Heart J. 2016, 37, 2406–2413. [Google Scholar] [CrossRef]
75. Ridker, P.M.; Everett, B.M.; Pradhan, A.; MacFadyen, J.G.; Solomon, D.H.; Zaharris, E.; Mam, V.; Hasan, A.; Rosenberg, Y.; Iturriaga, E.; et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. N. Engl. J. Med. 2019, 380, 752–762. [Google Scholar] [CrossRef]
76. Wong, H.S.; Chen, N.; Leong, P.K.; Ko, K.M. β-sitosterol enhances cellular glutathione redox cycling by reactive oxygen species generated from mitochondrial respiration: Protection against oxidant injury in H9c2 cells and rat hearts. Phytother. Res. 2014, 28, 999–1006. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
77. Shen, J.; Wilmot, K.A.; Ghasemzadeh, N.; Molloy, D.L.; Burkman, G.; Mekonnen, G.; Gongora, M.C.; Quyyumi, A.A.; Sperling, L.S. Mediterranean dietary patterns and cardiovascular health. Annu. Rev. Nutr. 2015, 35, 425–449. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

78. Ge, F.; Gao, X.; Zhou, X.; Li, J.; Ma, X.; Huang, M.; Wuken, S.; Tu, P.; An, C.; Chai, X. The alkaloids of Corydalis hendersonii Hemsl. contribute to the cardioprotective effect against ischemic injury in mice by attenuating cardiomyocyte apoptosis via p38 MAPK signaling pathway. Chin. Med. 2023, 18, 29. [Google Scholar] [CrossRef]
79. Chandimali, N.; Gyeong Bak, S.; Park, E.H.; Lim, H.-J.; Won, Y.-S.; Kim, E.-K.; Park, S.-I.; Lee, S.J. Free radicals and their impact on health and antioxidant defenses: A review. Cell Death Discov. 2025, 11, 19. [Google Scholar] [CrossRef]
80. Ooi, B.K.; Chan, K.-G.; Goh, B.H.; Yap, W.H. The Role of Natural Products in Targeting Cardiovascular Diseases via Nrf2 Pathway: Novel Molecular Mechanisms and Therapeutic Approaches. Front. Pharmacol. 2018, 9, 1308. [Google Scholar] [CrossRef]
81. Sun, Z.; Mohamed, M.A.A.; Park, S.Y.; Yi, T.H. Fucosterol protects cobalt chloride induced inflammation by the inhibition of hypoxia-inducible factor through PI3K/Akt pathway. Int. Immunopharmacol. 2015, 29, 642–647. [Google Scholar] [CrossRef]
82. Jahan, N.; Rahman, K.; Ali, S. Cardioprotective and antilipidemic potential of Cyperus rotundus in chemically induced cardiotoxicity. Int. J. Agric. Biol. 2012, 14, 989–992. [Google Scholar]
83. Hussein, G.; Goto, H.; Oda, S.; Sankawa, U.; Matsumoto, K.; Watanabe, H. Antihypertensive potential and mechanism of action of astaxanthin: III. Antioxidant and histopathological effects in spontaneously hypertensive rats. Biol. Pharm. Bull. 2006, 29, 684–688. [Google Scholar] [CrossRef]
84. Singh, S.; Majumdar, D.K. Evaluation of anti-inflammatory activity of fatty acids of Ocimum sanctum fixed oil. Indian J. Exp. Biol. 1997, 35, 380–383. [Google Scholar] [PubMed]
85. Chang, X.; Zhang, T.; Zhang, W.; Zhao, Z.; Sun, J. Natural Drugs as a Treatment Strategy for Cardiovascular Disease through the Regulation of Oxidative Stress. Oxidative Med. Cell. Longev. 2020, 2020, 5430407. [Google Scholar] [CrossRef]
86. Chen, Y.; Li, S.; Guo, Y.; Yu, H.; Bao, Y.; Xin, X.; Yang, H.; Ni, X.; Wu, N.; Jia, D. Astaxanthin attenuates hypertensive vascular remodeling by protecting vascular smooth muscle cells from oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction. Oxidative Med. Cell. Longev. 2020, 2020, 4629189, Erratum in Oxidative Med. Cell. Longev. 2021, 2021, 9796134. [Google Scholar] [CrossRef]
87. Monroy-Ruiz, J.; Sevilla, M.Á.; Carron, R.; Montero, M.J. Astaxanthin-enriched-diet reduces blood pressure and improves cardiovascular parameters in spontaneously hypertensive rats. Pharmacol. Res. 2011, 63, 44–50. [Google Scholar] [CrossRef]
88. Sánchez-Gloria, J.L.; Arellano-Buendía, A.S.; Juárez-Rojas, J.G.; García-Arroyo, F.E.; Argüello-García, R.; Sánchez-Muñoz, F.; Sánchez-Lozada, L.G.; Osorio-Alonso, H. Cellular mechanisms underlying the cardioprotective role of allicin on cardiovascular dis eases. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 9082. [Google Scholar] [CrossRef]
89. Dar, R.A.; Brahman, P.K.; Khurana, N.; Wagay, J.A.; Lone, Z.A.; Ganaie, M.A.; Pitre, K.S. Evaluation of antioxidant activity of crocin, podophyllotoxin and kaempferol by chemical, biochemical and electrochemical assays. Arab. J. Chem. 2017, 10, S1119–S1128. [Google Scholar] [CrossRef]
90. Yousefsani, B.S.; Mehri, S.; Pourahmad, J.; Hosseinzadeh, H. Crocin prevents sub- cellular organelle damage, proteolysis and apoptosis in rat hepatocytes: A justification for its hepatoprotection. Iran. J. Pharm. Res. 2018, 17, 553–562. [Google Scholar]

91. Feidantsis, K.; Mellidis, K.; Galatou, E.; Sinakos, Z.; Lazou, A. Treatment with crocin improves cardiac dysfunction by normalizing autophagy and inhibiting apoptosis in STZ-induced diabetic cardiomyopathy. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2018, 28, 952–961. [Google Scholar] [CrossRef]
92. Lee, J.-H.; Kim, G.H. Evaluation of antioxidant and inhibitory activities for different subclasses flavonoids on enzymes for rheumatoid arthritis. J. Food Sci. 2010, 75, H212–H217. [Google Scholar] [CrossRef]
93. Korani, S.; Korani, M.; Sathyapalan, T.; Sahebkar, A. Therapeutic effects of Crocin in autoimmune diseases: A review. BioFactors 2019, 45, 835–843. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
94. Liu, S.; He, Y.; Shi, J.; Liu, L.; Ma, H.; He, L.; Guo, Y. Allicin attenuates myocardial ischemia reperfusion injury in rats by inhibition of inflammation and oxidative stress. Transpl. Proc. 2019, 51, 2060–2065. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
95. Hashemzaei, M.; Mamoulakis, C.; Tsarouhas, K.; Georgiadis, G.; Lazopoulos, G.; Tsatsakis, A.; Asrami, E.S.; Rezaee, R. Crocin: A fighter against inflammation and pain. Food Chem. Toxicol. 2020, 143, 111521. [Google Scholar] [CrossRef]
96. Banerjee, S. The Essence of Indian Indigenous Knowledge in the Perspective of Ayurveda, Nutrition, and Yoga. Res. Rev. Biotechnol. Bioscis. (RRBB) 2020, 7, 20–27. [Google Scholar]
97. Muthuraman, A.; Shaikh, S.A.; Ramesh, M.; Sikarwar, M.S. Chapter 6—The structure-activity relationship of marine products for neuroinflammatory disorders. In Studies in Natural Products Chemistry; Attaur, R., Ed.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2021; Volume 70, pp. 151–194. [Google Scholar]
98. Yan, J.; Chen, R.; Liu, P.; Gu, Y. Docosahexaenoic acid inhibits development of hypoxic pulmonary hypertension: In vitro and in vivo studies. Int. J. Cardiol. 2013, 168, 4111–4116. [Google Scholar] [CrossRef]
99. Swanson, D.; Block, R.; Mousa, S.A. Omega-3 fatty acids EPA and DHA: Health benefits throughout life. Adv. Nutr. 2012, 3, 1–7. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
100. Deckelbaum, R.J.; Torrejon, C. The Omega-3 Fatty Acid Nutritional Landscape: Health Benefits and Sources. J. Nutr. 2012, 142, S587–S591. [Google Scholar] [CrossRef]
101. Ishii, T.; Haraguchi, G.; Hosokawa, S.; Doi, S.; Isobe, M. Abstract 15404: Eicosapentaenoic Acid Ameliorates Pulmonary Hypertension via G Protein-Coupled Receptor 120 Pathway in Rats. Circulation 2013, 128, S22. [Google Scholar]