

Effectiveness and Side Effects of Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Patients with Coronary Artery Ectasia: A Clinical Trial

Reza Madadi¹,
Behnoush Porkarimi Fatideh²,
Mohadese Firouzi²,
Morteza Motedayen³,
Farzaneh Karamitanha⁴,
Ali Ramazani⁵

¹ Assistant Professor, Department of Cardiology, School of Medicine, Ayatollah Mousavi Hospital, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

² MD, Department of Cardiology, School of Medicine, Ayatollah Mousavi Hospital, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

³ Associate Professor, Department of Cardiology, School of Medicine, Ayatollah Mousavi Hospital, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

⁴ Associate Professor, Department of Community Medicine, School of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

⁵ Professor, Department of Pharmaceutical Biotechnology, School of Pharmacy, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

(Received August 12, 2025; Accepted January 18, 2026)

Abstract

Background and purpose: Although coronary artery ectasia is relatively common, there is currently no scientific consensus on the optimal antithrombotic therapy for these patients. This study aimed to evaluate the efficacy and safety of antiplatelet and anticoagulant therapies in individuals with coronary artery ectasia.

Materials and methods: In this clinical trial, 106 patients diagnosed with coronary artery ectasia were recruited from Ayatollah Mousavi Hospital, Zanjan. Patients were first stratified based on the need for stenting and then randomly assigned within each stratum to one of two treatment subgroups: combined antiplatelet and anticoagulant therapy or antiplatelet therapy alone. The primary outcomes included the incidence of major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE), mortality, myocardial infarction (MI), cerebrovascular accident (CVA), hospital readmission, and bleeding complications. Data were analysed using appropriate statistical tests, with significance defined as $P < 0.05$.

Results: Regarding the distribution of involved vessels, three common patterns were observed: LCX + LAD + RCA involvement in 28 patients (26.4%), LAD involvement in 20 patients (18.9%), and RCA + LAD involvement in 20 patients (18.9%). Overall, most patients experienced no major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE). However, among patients who underwent stenting, those treated with dual antiplatelet therapy (DAPT) combined with anticoagulants had a better prognosis, and this difference was statistically significant ($P = 0.043$). No major bleeding events were reported, and the incidence of minor bleeding did not differ significantly between groups.

Conclusion: In patients with coronary artery ectasia undergoing stenting, combined antiplatelet and anticoagulant therapy was associated with improved prognosis. Given the low incidence of bleeding complications, this approach may be considered an effective and safe treatment option for this patient population.

(Clinical Trials Registry Number: IRCT20210110049984N1)

Keywords: coronary artery ectasia, antiplatelet, anticoagulant, bleeding, MACCE, clinical trial

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 35 (253): 42-52 (Persian).

Corresponding Author: Reza Madadi - School of Medicine, Ayatollah Mousavi Hospital, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran. (E-mail: madadidr@gmail.com)

بررسی اثربخشی و عوارض آنتی‌پلاکت‌ها و آنتی‌کواگولانت‌ها در بیماران مبتلا به اکتازی عروق کرونر: یک مطالعه کارآزمایی بالینی

رضا مددی^۱

بهروش پورکریمی فتیپه^۲

محدثه فیروزی^۲

مرتضی متدین^۳

فرزانه کریمی تنها^۴

علی رضمانی^۵

چکیده

سابقه و هدف: با وجود شیوع نه‌چندان نادر اکتازی عروق کرونر (Coronary Artery Ectasia)، هنوز در مورد انتخاب درمان مناسب ضد ترومبوتیک در این بیماران اجماع علمی وجود ندارد. این مطالعه با هدف، بررسی اثربخشی و عوارض درمان با آنتی‌پلاکت‌ها و آنتی‌کواگولانت‌ها در بیماران مبتلا به اکتازی عروق کرونر، انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی، ۱۰۶ بیمار با تشخیص اکتازی عروق کرونر در بیمارستان آیت‌الله موسوی زنجان وارد مطالعه شدند. بیماران براساس نیاز به استنت گذاری به دو گروه اصلی و سپس در هر گروه به صورت تصادفی به دو زیرگروه درمانی دریافت کننده درمان ترکیبی آنتی‌پلاکت و آنتی‌کواگولانت، و دیگری دریافت کننده فقط آنتی‌پلاکت تقسیم شدند. پیامدهای اصلی شامل بروز MACCE (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events) مرگ و میر، MI، CVA، بستری مجدد و عوارض خونریزی بود. داده‌ها با استفاده از آزمون‌ها و تحلیل‌های آماری مناسب مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: از نظر پراکندگی عروق درگیر به ترتیب شیوع ۳ نوع درگیری شایع شامل درگیری RCA+LAD+LCX در ۲۸ بیمار (۲۶/۴ درصد)، LAD در ۲۰ بیمار (۱۸/۹ درصد) و RCA+LAD در ۲۰ بیمار (۱۸/۹ درصد) مشاهده شده است. در ارزیابی تحلیلی نیز مشاهده شد که اغلب بیماران از نظر بروز MACCE بدون عارضه بودند. با این وجود در بیمارانی که تحت استنت گذاری قرار گرفتند، پروگنوز بیماران در گروه تحت درمان با DAPT و آنتی‌کواگولانت بهتر بوده است و این اختلاف از نظر آماری نیز متفاوت بوده است ($P=0/043$). هم چنین در هیچ موردی از بیماران خونریزی مآزور مشاهده نشده و خونریزی مینور نیز در بیماران اختلاف معنی‌دار آماری نداشته است.

استنتاج: در بیماران مبتلا به اکتازی عروق کرونر که تحت استنت گذاری قرار گرفته‌اند، استفاده از درمان ترکیبی آنتی‌پلاکت و آنتی‌کواگولانت منجر به بهبود پیش‌آگهی بیماران می‌شود. با توجه به عوارض خونریزی قابل قبول، این رویکرد می‌تواند به عنوان درمان مؤثر و ایمن در این گروه از بیماران مدنظر قرار گیرد.

شماره ثبت کارآزمایی بالینی: IRCT20210110049984N1

واژه‌های کلیدی: اکتازی عروق کرونر، آنتی‌پلاکت، آنتی‌کواگولانت، خونریزی، MACCE، کارآزمایی بالینی

Email: madadidr@gmail.com

مؤلف مسئول: رضا مددی- زنجان: دانشکده پزشکی، مرکز آموزشی درمانی آیت الله موسوی دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۱. استادیار گروه قلب و عروق، دانشکده پزشکی، مرکز آموزشی درمانی آیت الله موسوی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

۲. متخصص قلب و عروق، گروه قلب و عروق، دانشکده پزشکی، مرکز آموزشی درمانی آیت الله موسوی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

۳. دانشیار گروه قلب و عروق، دانشکده پزشکی، مرکز آموزشی درمانی آیت الله موسوی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

۴. دانشیار گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

۵. استاد گروه زیست فناوری دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۵/۲۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۴/۶/۵ تاریخ تصویب: ۱۴۰۴/۱۰/۲۸

مقدمه

اکتازی عروق کرونر (CAE) (Coronary Artery Ectasia)، اتساع غیرطبیعی بخشی از عروق کرونر به اندازه‌ی حداقل ۱/۵ برابر قطر بزرگ‌ترین قطعه عروقی مجاور است (۱). شیوع بیماری اکتازی عروق کرونر در کشورهای مختلف متفاوت می‌باشد که در ۱ تا ۵ درصد افراد رخ می‌دهد (۲، ۳). اکتازی شرایین کرونر در ۳ تا ۸ درصد از بیماران تحت آنژیوگرافی دیده می‌شود و ممکن است گاهی اوقات انفارکتوس میوکارد (MI) (Infarction Myocardial) را القا کند (۴-۶).

اکتازی بیش‌تر در ارتباط با آترواسکلروز یا به عنوان یک مکانیسم جبرانی در مواردی که تنگی پروگزیمال در شریان کرونری مقابل وجود دارد، دیده می‌شود. اکتازی هم‌چنین در بعضی از آنومالی‌های شریان کرونری مثل آنومالی که از شریان پولموناری منشا می‌گیرد یا به دلیل شرایط با جریان بالا مثل فیستول شریان کرونری دیده می‌شود (۷).

در تعداد زیادی از بیماران، CAE همراه با یک ضایعه‌ی انسدادی در عروق کرونر وجود دارد. با این حال، گاهی MI در گروهی از بیماران CAE بدون هیچ ضایعه انسدادی عروق کرونر نیز مشاهده می‌شود (۸). اکتازی عروق کرونر نشان‌دهنده‌ی بازسازی (remodeling) گسترده و پاتولوژیک عروق است که در پاسخ به تصلب شرایین (آترواسکلروز) اتفاق می‌افتد. این پدیده با افزایش سطح آنزیم‌هایی در محل اکتازی همراه است که به‌طور معمول در تشکیل آترواسکلروز نقش دارند (مانند پروتئینازهای سیستئین، کاتپسین‌ها، الاستاز نوتروفیل، کیماز و تریپتاز عمل می‌کند). افزایش سطح این آنزیم‌ها، بازسازی عروق در این شرایط را تشدید می‌کنند. با تشدید این پاسخ عروقی، وقوع ضایعات انسدادی کرونر در CAE مورد انتظار است، به‌طوری که CAE، قبل و بعد از ضایعات انسدادی دیده می‌شود. فرایند ذکر شده در کنار افزایش سطح هموسیستئین، این بیماران را در آینده مستعد ابتلا به

سندرم کرونری حاد (ACS) (Acute Coronary Syndrome) می‌کند (۹). از دیدگاه پاتوفیزیولوژیک، ثانویه به وجود قسمت‌های متسع شده در عروق کرونر، تلاطم (Turbulence) رخ می‌دهد و نهایتاً این موضوع خود را با آنژین صدری به دنبال یک ورزش معمولی و یا سکته قلبی آشکار می‌سازد. این امر به دلیل انتشار مکرر میکروآمبولی‌ها به قسمت‌های دورتر از اکتازی یا انسداد ترومبوتیک رگ متسع ایجاد می‌شود (۱۰). بیماری اکتازی عروق کرونر معمولاً بدون علامت است و به‌طور معمول هنگام انجام آزمایش برای سایر شرایط مانند بیماری عروق کرونر، آنژین پایدار و سایر سندرم‌های حاد عروق کرونر کشف می‌شود (۱۱). بیماری عروق کرونر (CAD) (Coronary Artery Disease) و متعاقب آن ACS در CAE به دلیل ایجاد پلاک‌های آتروماتوز رخ می‌دهد، این پلاک‌ها در فرورفتگی‌های موجود در تونیکا مدیا قرار می‌گیرند. با به‌وجود آمدن این پلاک‌ها، اتساع و تنگی عروق کرونر اتفاق می‌افتد، این اتساع می‌تواند با گذشت زمان شدت بیش‌تری بیاید و منجر به CAE شود (۴).

درمان با داروهای ضد انعقاد (Anticoagulant) در بیماران مبتلا به CAE به‌طور آینده‌نگر مورد مطالعه قرار نگرفته است و هیچ توصیه قطعی در این مورد وجود ندارد. هم‌چنین هیچ کارآزمایی بالینی قابل اعتمادی وجود ندارد که بتواند اثر درمان دوگانه ضد پلاکت (DAPT) (Dual Antiplatelet Therapy) در مقابل درمان با یک ضد پلاکت (SAPT) (Single Antiplatelet Therapy) یا درمان با ضد انعقاد در بیماران مبتلا به CAE را که به ACS مبتلا شده‌اند، بررسی کند. در حالی که در کسانی که استنت و ترومبولیتیک دریافت کرده‌اند توصیه به DAPT می‌شود، تاثیر استفاده از یک ضد انعقاد همراه آن در این بیماران بررسی نشده است (۱، ۱۴-۱۲).

از سوی دیگر مهم‌ترین عوارض داروهای ضد انعقاد و ضد پلاکت خطر خونریزی عمده است.

مطالعات متعددی به بررسی میزان ریسک خونریزی داروهای ضد انعقاد و ضد پلاکت و مقایسه آن‌ها با یکدیگر پرداخته‌اند. برخی مطالعات گزارش داده‌اند خطر خونریزی در درمان طولانی مدت با آسپرین کم‌تر از خطر خونریزی در مان با وارفارین بوده است (۱۵، ۱۶). برخی مطالعات نیز نشان داده‌اند مهارکننده‌های پلاکت و داروهای ضد انعقاد میزان کلی خونریزی عمده را به اندازه‌ی مشابه بالا می‌برند (۱۷). اما این ریسک خونریزی برای بیماران مبتلا به اکتازی عروق کرونر بررسی نشده است هم‌چنین میزان خطر استفاده از ضد انعقاد همراه با ضد پلاکت نیز به خوبی مشخص نیست.

علی‌رغم شیوع قابل توجه و خطرات بالینی این اختلال، تاکنون اجماعی بر سر درمان دارویی بهینه برای بیماران مبتلا به CAE وجود ندارد. هدف این مطالعه، بررسی اثربخشی ترکیب داروهای آنتی‌پلاکت و آنتی‌کواگولانت در مقایسه با درمان صرفاً آنتی‌پلاکتی در بیماران مبتلا به CAE با یا بدون استنت گذاری بود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده (RCT) انجام شد که با کد IRCT20210110049984N1 در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران به ثبت رسیده است. این مطالعه پس از تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی زنجان با کد اخلاق IR.ZUMS.REC.1400.238 آغاز شد و ورود بیماران به مطالعه پس از اخذ رضایت آگاهانه از بیماران صورت گرفت. هم‌چنین اطلاعات بیماران محرمانه باقی ماندند.

جامعه پژوهش شامل کلیه بیماران مبتلا به اکتازی عروق کرونر بود که طی سال‌های اخیر به دلیل علائم قلبی MI یا آنژین معادل در بیمارستان آیت‌الله موسوی زنجان بستری شده و تحت آنژیوگرافی قرار گرفتند. معیارهای ورود شامل تشخیص قطعی اکتازی عروق کرونر در آنژیوگرافی و عدم وجود اختلالات انعقادی و

معیارهای خروج شامل سابقه درمان با داروهای آنتی‌ترومبوتیک، نارسایی کبدی یا کلیوی پیشرفته و ابتلا به اختلالات انعقادی، بودند. تعداد نمونه مورد نیاز در هر گروه ۱۰۴ نفر محاسبه گردید ولی با توجه به تعداد کم بیماران مبتلا به اکتازی عروق کرونر و شیوع ۳-۸ درصد اکتازی عروق کرونر در آنژیوگرافی‌های انجام شده بر اساس فرمول زیر (فرمول تصحیح حجم نمونه در جامعه محدود)، نمونه مورد نیاز برای انجام مطالعه ۳۷ نفر در هر گروه بوده است.

$$n = 2 \frac{\left(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta} \right)^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

$$P = 0.17, q = 0.34$$

با این وجود، با توجه به تعداد محدود بیماران مبتلا به CAE و نیز با توجه به این که استنت گذاری و عدم استنت گذاری با توجه به نظر پزشک انجام می‌شود، امکان تکمیل حجم نمونه در زمان اجرای مطالعه در گروه‌های استنت گذاری وجود نداشت، بر این اساس در این گروه‌ها ۳۷ بیمار مورد نظر کامل نشد.

بیماران پس از بررسی اولیه براساس نیاز به استنت گذاری به دو گروه اصلی تقسیم شدند، و در هر گروه به صورت تصادفی در دو بازوی درمانی جای گرفتند. در گروه استنت گذاری شده (n=32)، شامل گروه ۱ دریافت‌کننده DAPT و گروه ۲ دریافت‌کننده DAPT + آنتی‌کواگولانت و گروه اصلی بدون استنت گذاری (n=74)، شامل گروه ۱ دریافت‌کننده DAPT و گروه ۲ دریافت‌کننده آنتی‌پلاکت + آنتی‌کواگولانت، بوده است. مداخلات درمانی شامل داروهای آنتی‌پلاکت (آسپرین ۸۰ میلی گرم روزانه + کلوپیدوگرل ۷۵ میلی گرم روزانه) و داروی آنتی‌کواگولانت (ریواروکسابان ۲/۵ میلی گرم، دوبار در روز) بودند.

اطلاعات با استفاده از یک چک لیست پژوهشگر ساخته جمع‌آوری شد که شامل داده‌های دموگرافیک، نوع درمان، و پیامدهای بالینی شامل پیامدهای

اصلی (MACCE) مرگ قلبی، MI، سکته مغزی (CVA)، بستری مجدد بودند. عوارض درمان شامل خونریزی‌های ماژور (نیاز به بستری یا منجر به مرگ) و مینور (مانند خونریزی از بینی، گوارشی، هماتوم و) بیماران بود و پیگیری بیماران به مدت ۹ ماه انجام شد.

داده‌ها پس از ورود به نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ با استفاده از روش‌های آمار توصیفی و تحلیلی بررسی شدند. برای مقایسه میانگین‌ها از آزمون t مستقل یا Mann-Whitney (در صورت نرمال نبودن توزیع) استفاده شد. برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون کای‌اسکوئر استفاده گردید و سطح معنی‌داری آماری در همه آزمون‌ها کم‌تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در ابتدا اطلاعات زمینه‌ای بیماران ارزیابی شد و سپس بر اساس اهداف مطالعاتی نتایج مرتبط با پاسخ درمانی مورد مقایسه قرار گرفته‌اند. میانگین و انحراف معیار سن برابر با $10/19 \pm 59/91$ سال بوده است، هم‌چنین ۷۴ بیمار جنسیت مذکر (۶۹/۸ درصد) و ۳۲ بیمار (۳۰/۲ درصد) جنسیت مونث داشته‌اند. از نظر بیماری‌های هم‌زمان نیز ۱۶ بیمار (۱۵/۱ درصد) دیابت ملیتوس، ۵۳ بیمار (۵۰/۰ درصد) هایپرتانسیون، ۵۴ بیمار (۵۰/۱ درصد) دیس لیپیدمی داشته‌اند (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: ویژگی‌های دموگرافیک و بیماری‌های همراه

متغیر	کل بیماران (N=106)	استت گذاری (N=32)	بدون استت (N=74)	سطح معنی داری
میانگین سن (سال)	$59/91 \pm 10/19$	$61/25 \pm 12/70$	$59/32 \pm 9/05$	۰/۱۹۹
جنسیت (مذکر)	۷۴ (۶۹/۸)	۲۷ (۸۴/۴)	۴۷ (۶۳/۵)	۰/۶۲۶
دیابت	۱۶ (۱۵/۱)	۴ (۱۲/۵)	۱۲ (۱۶/۲)	۰/۴۴۶
هایپرتانسیون	۵۳ (۵۰/۰)	۱۳ (۴۰/۶)	۴۰ (۵۴/۱)	۰/۰۰۰
دیس لیپیدمی	۵۴ (۵۰/۱)	۱۵ (۴۶/۹)	۳۹ (۵۲/۷)	۰/۰۰۰
بستری مجدد	۱ (۰/۹۴)	۱ (۳/۱)	۰ (۰)	۰/۰۰۰
افتار کوس میوکارد	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰/۰۰۰

از نظر پراکندگی عروق درگیر، به ترتیب شیوع ۳ نوع درگیری شایع شامل درگیری RCA+LAD+LCX در ۲۸ بیمار (۲۶/۴ درصد)، LAD در ۲۰ بیمار (۱۸/۹ درصد)

درصد) و RCA+LAD در ۲۰ بیمار (۱۸/۹ درصد) مشاهده شده است (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲: الگوی درگیری عروق کرونر در دو گروه اصلی مورد مطالعه

	کل بیماران (N=106)	استت گذاری (N=32)	بدون استت (N=74)
درگیری عروق	(درصد) تعداد	(درصد) تعداد	(درصد) تعداد
LCX + LAD + RCA	۲۸ (۲۶/۴)	۶ (۱۸/۷)	۲۲ (۲۹/۷)
LAD	۲۰ (۱۸/۹)	۶ (۱۸/۷)	۱۴ (۱۸/۹)
RCA + LAD	۲۰ (۱۸/۹)	۷ (۲۱/۹)	۱۳ (۱۷/۶)

همان‌طور که در جدول شماره ۳ مشاهده می‌شود اغلب بیماران از نظر بروز MACCE بدون عارضه بوده‌اند و وضعیت پروگنوستیک در دو گروه با و بدون استنت گذاری اختلاف معنی‌دار آماری نداشته است ($P = 0/273$).

جدول شماره ۳: مقایسه پیامدهای بالینی بیماران در دو گروه با و بدون استنت گذاری

پیامد	استت گذاری (N=32)	بدون استت (N=74)	سطح معنی داری
	(درصد) تعداد	(درصد) تعداد	
بدون عارضه	۲۷ (۸۴/۴)	۶۸ (۹۱/۹)	۰/۲۷۳
مرگ قلبی	۱ (۳/۱)	۱ (۱/۴)	۰/۵۳۰
حوادث عروق مغزی	۱ (۳/۱)	۰ (۰/۰)	۰/۳۱۰
خونریزی مینور	۱ (۳/۱)	۱ (۱/۴)	۰/۵۳۸

در بیمارانی که تحت استنت گذاری قرار گرفته‌اند و در گروهی که تحت درمان با DAPT و آنتی گواکولانت قرار گرفته‌اند تمامی بیماران بدون عارضه بوده‌اند، این در حالی است که در گروهی که تحت درمان با DAPT بوده‌اند، ۱۱ بیمار (۶۸/۸ درصد) بدون عارضه بوده‌اند، بر اساس آنالیز آزمون آماری دو گروه با یکدیگر از نظر وضعیت پروگنوستیک اختلاف معنی‌دار آماری نداشته‌اند ($P = 0/043$) و پروگنوز بیماران در گروه تحت درمان با DAPT و آنتی گواکولانت بهتر بوده است (جدول شماره ۴).

در بیمارانی که تحت استنت گذاری قرار نگرفته‌اند، در گروهی که تحت درمان با آنتی‌پلاکت و آنتی گواکولانت قرار گرفته‌اند ۳۳ بیمار (۸۹/۲ درصد) و در گروهی که تحت درمان با آنتی پلاکت بوده‌اند، ۳۵ بیمار (۹۴/۶ درصد) بدون عارضه بوده‌اند، که از نظر وضعیت پروگنوستیک اختلاف معنی‌دار آماری نداشته‌اند ($P = 0/674$).

جدول شماره ۴: مقایسه پیامدها در زیر گروه‌های درمانی (با و بدون استنت گذاری)

پیامد	گروه بدون استنت گذاری		سطح معنی داری	گروه با استنت گذاری		سطح معنی داری
	DAPT + (N=۱۶) (درصد) تعداد	فقط DAPT (N=۱۶) (درصد) تعداد		DAPT + (N=۳۷) (درصد) تعداد	فقط DAPT (N=۳۷) (درصد) تعداد	
بدون عارضه	۱۶ (۱۰۰)	۱۱ (۶۸/۸)	۰/۰۴۳	۳۳ (۸۹/۲)	۳۵ (۹۴/۶)	۰/۶۷۴
مرگ قلبی	۰ (۰)	۱ (۶/۳)		۱ (۲/۷)	۰ (۰)	
حوادث عروق مغزی	۰ (۰)	۱ (۶/۳)		۰ (۰)	۰ (۰)	
خونریزی مینور	۱ (۶/۳)	۰ (۰)	۰/۵۳۸	۱ (۱/۴)	۰ (۰)	۰/۵۳۸

هم‌چنین مطالعه دیگری نیز نشان داد ترکیب درمان ضد پلاکتی و ضد انعقادی در بیماران مبتلا به سندرم حاد کرونری همراه با CAE در پیشگیری از وقایع ایسکمیک مجدد اثربخش بوده است (۱۸).

از دید پاتوفیزیولوژیک، اتساع غیرطبیعی شریان‌ها و تلاطم جریان خون در نواحی اکتنازی سبب افزایش خطر تشکیل ترومبوز موضعی می‌شود. بنابراین استفاده از داروهای آنتی‌کواگولانت در کنار مهارکننده‌های پلاکتی می‌تواند منطقی باشد (۱۹). در مطالعه حاضر، علیرغم به کارگیری این رویکرد در بیماران بدون استنت، تفاوت معنی‌داری در پیامدها دیده نشد که می‌تواند به علت شدت کم‌تر بیماری یا تعداد کم‌تر موارد MACCE باشد.

از نظر عوارض، اگرچه میزان خونریزی مینور در گروه درمان ترکیبی اندکی بیش‌تر بود، این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نبود و هیچ مورد خونریزی ماژور مشاهده نگردید. این یافته با مطالعاتی که ایمنی نسبی استفاده از دوز پایین ريواروکسابان را نشان داده‌اند، هم‌خوانی دارد.

درمان و مدیریت بیماران مبتلا به اکتنازی عروق کرونری اغلب به دلیل مکانیسم‌های ناشناخته و تظاهرات متغیر اکتنازی عروق کرونری و کمبود اطلاعات حمایت‌کننده از یک استراتژی درمانی خاص، چالش مهمی را ایجاد کرده است (۲۰). یافته‌های این مطالعه نشان داد که در بیماران مبتلا به اکتنازی عروق کرونری که تحت استنت گذاری قرار گرفته‌اند، درمان ترکیبی با آنتی‌پلاکت و آنتی‌کواگولانت (DAPT + OAC) منجر به بهبود قابل توجهی در پیش‌آگهی بالینی نسبت به

در بیمارانی که تحت استنت گذاری قرار گرفته‌اند، در گروهی که تحت درمان با DAPT و آنتی‌کواگولانت بوده‌اند یک بیمار (۳/۶ درصد) خونریزی مینور داشته است، و در گروه آنتی‌پلاکت نیز هیچ بیماری خونریزی مینور نداشته است، بر اساس آزمون آماری کای اسکور نیز دو گروه با اختلاف معنی‌دار آماری نداشته‌اند ($P = 0/310$).

در بیمارانی که تحت استنت گذاری قرار نگرفته‌اند، تنها در گروهی که تحت درمان با آنتی‌پلاکت و آنتی‌کواگولانت بوده‌اند یک بیمار خونریزی مینور داشت و در گروه آنتی‌پلاکت هیچ بیماری خونریزی مینور نداشته است، بر اساس آزمون آماری کای اسکور نیز دو گروه با یکدیگر اختلاف معنی‌دار آماری نداشته‌اند ($P = 0/341$).

بحث

در مطالعه حاضر در بیماران مبتلا به اکتنازی عروق کرونری که تحت استنت گذاری قرار گرفته‌اند، درمان ترکیبی با آنتی‌پلاکت و آنتی‌کواگولانت (DAPT + OAC) منجر به بهبود قابل توجهی در پیش‌آگهی بالینی نسبت به درمان تنها با آنتی‌پلاکت‌ها شد. این بهبود شامل کاهش چشمگیر موارد MACCE مانند مرگ، سکته مغزی، و بستری مجدد بوده است. اما در بیماران فاقد استنت، تفاوتی معنادار بین دو رژیم درمانی مشاهده نشد.

این نتایج با یافته‌های مطالعه Gunasekaran و همکاران هم‌راستا است، جایی که DAPT و آنتی‌کواگولانت‌ها در کاهش عود ACS در بیماران CAE موثرتر از سایر روش‌ها گزارش شدند (۱۳).

درمان تنها با آنتی‌پلاکت‌ها شد. این بهبود شامل کاهش چشمگیر موارد MACCE مانند مرگ، سکته مغزی، و بستری مجدد بوده است؛ اما در بیماران فاقد استنت، تفاوتی معنی‌دار بین دو رژیم درمانی مشاهده نشد.

در یک مطالعه مورد-شاهدی بر روی ۲۳۱ بیمار مبتلا به STEMI با و بدون CAE، Schram و همکاران بیان کرده‌اند که CAE یک پیش‌بینی‌کننده مستقل برای پیش‌آگهی بیماران قلبی است ولی استنت‌گذاری تاثیری بر روی وضعیت پروگنوستیک بیماران نداشته است، که این مورد نیز از نظر تطابق دو گروه با و بدون استنت‌گذاری با مطالعه اخیر تطابق داشته است (۲۱). در زمینه بررسی کارایی درمان جراحی، بیماران مبتلا به انوریسم عروق کرونری ارزیابی شده‌اند، در این زمینه Khubber و همکاران در یک مطالعه تک‌مرکزی بر روی ۴۵۸ بیمار مبتلا به انوریسم عروق کرونری بیان کرده‌اند که هیچ تفاوت معنی‌داری از نظر عوارض جانبی قلبی عروقی و عروقی مغزی در بیماران تحت درمان با CABG یا PCI مشاهده نشده است، که این مورد با ارزیابی اخیر تطابق داشته است، اگرچه در ارزیابی اخیر روش جراحی مورد ارزیابی قرار نگرفته است (۲۲). نتایج مشابهی نیز در مطالعه‌ای که بر روی ۱۵۶۵ بیمار مبتلا به انوریسم عروق کرونر (CAAR) گزارش شده است، و تفاوتی از نظر عوارض جانبی قلبی عروقی و مرگ و میر در بیماران تحت درمان با روش جراحی یا پروکوتانوس وجود نداشته است، که این مورد نیز از نظر نتایج با ارزیابی اخیر تطابق داشته است (۲۳).

در زمینه کارایی درمان دارویی نیز بیان شده است که درمان دارویی بهینه بیماران مبتلا به CAE به درستی مورد ارزیابی قرار نگرفته است. هم‌چنین در مطالعات انجام شده در این زمینه نیز بیان شده است که با توجه به این که آترواسکلروز در پاتوژنز CAE در اکثر موارد نقش دارد، در این بیماران اصلاح تهاجمی عوامل خطر قلبی عروقی باید در نظر گرفته شود. با این حال، درمان آنتی‌ترومبوتیک بحث‌برانگیزترین موضوع در درمان

دارویی CAE است. اتساع شدید عروق کرونری با اختلالات جریان و استاز خون همراه است، بنابراین مستعد فعال شدن آبشار انعقادی با افزایش خطر ترومبوز موضعی و آمبولیزاسیون دیستال است (۲۴، ۲۵). علاوه بر این، افزایش واکنش پلاکتی در بیماران مبتلا به CAE توصیف شده است (۲۶). با توجه به این شواهد پاتوفیزیولوژیک، ضد انعقاد خوراکی (OAC) و درمان طولانی مدت ضد پلاکتی دوگانه (DAPT) به عنوان راهبردهای درمانی ممکن در این بیماران پیشنهاد شده است (۲۷). با این حال، مطالعات انجام شده در این زمینه تنها شواهد محدود و متناقضی را در این زمینه، به ویژه در بیماران بدون علامت با CAE ارائه داده است (۳۱-۳۸). Doi و همکاران در مطالعه‌ای در این زمینه بیان کرده‌اند که در بین ۵۱ بیمار با CAE مبتلا به MI، آن‌هایی که OAC دریافت کرده بودند و به محدوده درمانی ۶۰ درصد رسیده بودند، در ۴۹ ماه پیگیری، حوادث قلبی عروقی عمده را تجربه نکردند (۲۹). به طور مشابه، Gunasakeran و همکاران بیان کرده‌اند که در بیماران مبتلا به CAE تحت درمان با DAPT یا OAC در مقایسه با بیمارانی که این درمان‌ها را دریافت نکرده‌اند، بروز ACS راجعه در طولانی مدت کم‌تر بوده است (۳۲). در دو مطالعه‌ای که بر روی بیماران مبتلا به کواوازاکی انجام شده است، بیان شد که استفاده از آنتی‌کواگولان خوراکی می‌تواند باعث کاهش شیوع انوریسم عروق کرونری شده و ایمونوگلوبولین وریدی نیز می‌تواند رگرسیون CAA موثر بوده است، با این وجود در ارزیابی اخیر از این دارو استفاده نشده است (۳۳).

با توجه به نقش آترواسکلروز، التهاب و اختلال عملکرد اندوتلیال در پاتوژنز CAE، استاتین‌ها و مهارکننده‌های ACE به دلیل اثرات پلیوتروپیک آن‌ها بر روی اندوتلیوم به عنوان گزینه‌های درمانی پیشنهاد شده‌اند (۳۴). Fan و همکاران نیز اثرات ضد التهابی روزوواستاتین را در بیماران مبتلا به CAE ارزیابی کرده و مشاهده کرده‌اند که سطوح بیومارکرهای التهابی پس از ۶

ماه درمان به طور قابل توجهی کاهش یافته اند (۳۵). مطالعه دیگری بر روی ۱۵۲ بیمار مبتلا به CAE نشان داده اند که پلی مورفیسم ژن ACE، مرتبط با بیان و فعالیت بالاتر آنزیم، به طور مستقل با CAE مرتبط است (۳۶). از سوی دیگر چندین داروی ضد ایسکمیک به عنوان گزینه های درمانی ممکن در بیماران مبتلا به CAE پیشنهاد شده اند. Krüger و همکاران نشان داده اند که ایجاد ایسکمی القایی در CAE به ضریان قلب بستگی دارد (۲۰). بنابراین، بتابلو کرها (β-B) ممکن است به دلیل اثر کرونوتروپیک منفی و کاهش نیاز به اکسیژن میوکارد در غیاب اتساع عروق، گزینه معقولی باشند (۳۷)، با این حال، استفاده از β-B در بیماران مبتلا به CAE به دلیل خطر اسپاسم کرونر مربوط به تحریک گیرنده های انتاگونیسست α مورد تردید قرار گرفته است (۳۸). بر این اساس اغلب مطالعات انجام شده در این زمینه با نتایج به دست آمده از ارزیابی حاضر تطابق داشته است و بر اساس آن ها می توان بیان کرد که استفاده از آنتی کواگولانت و آنتی پلاکت همزمان می توان باعث بهبود پروگنوز بیماران مبتلا به اکتازی عروق کرونری شود، با این وجود نیاز است که مطالعات بیش تری در این زمینه انجام شود تا این موارد مورد تایید قرار بگیرد. تعداد محدود بیماران تشخیص داده شده در این مرکز می تواند از محدودیت های این مطالعه باشد.

هم چنین عدم همکاری بیماران در طی پیگیری یک ساله آن ها از محدودیت های احتمالی دیگر این مطالعه محسوب می شود.

نتایج این مطالعه نشان داد که در بیماران مبتلا به اکتازی عروق کرونر، به ویژه در کسانی که تحت استنت گذاری قرار گرفته اند، درمان ترکیبی با داروهای آنتی پلاکت و آنتی کواگولانت نسبت به درمان تنها با آنتی پلاکت ها اثربخشی بیش تری در کاهش پیامدهای بالینی نامطلوب (MACCE) دارد. این یافته، در عین حال که افزایش معناداری در بروز عوارض خونریزی ماژور ایجاد نکرده است، می تواند به عنوان رویکرد درمانی مؤثر در این گروه از بیماران پیشنهاد شود. با این حال، در بیماران فاقد استنت، تفاوت معنی داری بین دو روش درمانی مشاهده نشد. لذا استفاده از درمان ترکیبی در این گروه باید با احتیاط و با در نظر گرفتن پروفایل خطر فردی بیمار انجام شود.

سپاسگزاری

از دانشگاه علوم پزشکی زنجان جهت حمایت مالی این طرح و همراهی صمیمانه بیماران در انجام این پروژه تشکر و قدردانی می گردد.

References

1. Pranata R, Yonas E, Chintya V, Alkatiri AA. Is anticoagulant necessary in patients with coronary artery ectasia presenting with acute coronary syndrome? A systematic review of case reports. *Int J Angiol* 2019;28(4):231-236 PMID: 31787821.
2. Sultana R, Sultana N, Ishaq M, Samad A. The prevalence and clinical profile of angiographic coronary ectasia. *J Pak Med Assoc* 2011; 61(4):372-375 PMID: 21465976.
3. Bahremand M, Zeresghi E, Karami Matin B, Mohammadi S. The effect of diabetes mellitus on coronary artery ectasia: brief report %J Tehran University Medical Journal. *Tehran Univ Med J* 2020; 78(5):322-327.
4. Mavrogeni S. Coronary artery ectasia: from diagnosis to treatment. 2010;51(2):158-163 PMID: 20378518.
5. Papadakis MC, Manginas A, Cotileas P, Demopoulos V, Voudris V, Pavlides G, et al. Documentation of slow coronary flow by the TIMI frame count in patients with

- coronary ectasia. 2001;88(9):1030-1032 PMID: 11704003.
6. Hartnell G, Parnell BM, Pridie RB. Coronary artery ectasia. Its prevalence and clinical significance in 4993 patients. *Br Heart J* 1985;54(4):392-395 PMID: 4052280.
7. Yang EH, Kapoor N, Gheissari A, Burstein S. Coronary and intracerebral arterial aneurysms in a young adult with acute coronary syndrome. *Tex Heart Inst J* 2012;39(3):380-383 PMID: 22719148.
8. Al-Harthi SS, Nouh MS, Arafa M, Al-Nozha M. Aneurysmal dilatation of the coronary arteries: diagnostic patterns and clinical significance. *Int J Cardiol* 1991;30(2):191-194 PMID: 2010241.
9. Devabhaktuni S, Mercedes A, Diep J, Ahsan C. Coronary artery ectasia-a review of current literature. *Curr Cardiol Rev* 2016;12(4):318-323 PMID: 27142049.
10. Rab ST, Smith DW, Alimurung BN, Rab R, King 3rd SB. Thrombolytic therapy in coronary ectasia and acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1990;119(4):955-957 PMID: 2321514.
11. Hsu PC, Su HM, Lee HC, Juo SH, Lin TH, Voon WC, et al. Coronary collateral circulation in patients of coronary ectasia with significant coronary artery disease. *PLoS One* 2014;9(1):e87001 PMID: 24475209.
12. Gunasekaran P, Stanojevic D, Drees T, Fritzlen J, Haghnegahdar M, McCullough M, et al. Prognostic significance, angiographic characteristics and impact of antithrombotic and anticoagulant therapy on outcomes in high versus low grade coronary artery ectasia: A long-term follow-up study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019;93(7):1219-1227 PMID: 30393992.
13. Wiley M. Dual Antiplatelet Therapy or Oral Anticoagulation Reduces the Incidence of Acute Coronary Syndromes in Patients with Coronary Artery Ectasia. *J Am Coll Cardiol*. 2018; doi:10.1016/S0735-1097(18)31947-8.
14. Waqas M, Bizzocchi LL, Menegus MA, Faillace RT. Coronary artery ectasia: an insight into intraprocedural and postprocedural management strategies. 2019;11(1): e3928 PMID: 30931196.
15. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks 2007;18(3): CD006186 PMID: 17636831.
16. Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002;288(19):2441-2448 PMID: 12435257.
17. Melkonian M, Jarzebowski W, Pautas E, Siguret V, Belmin J, Lafuente- Lafuente C. Bleeding risk of antiplatelet drugs compared with oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis 2017;15(7):1500-1510 PMID: 28393461.
18. Araiza-Garaygordobil D, Gopar-Nieto R, Sierra-Lara Martínez D, Belderrain-Morales N, Sarabia-Chao V, Alfaro-Ponce DL, et al. Dual antiplatelet therapy versus antiplatelet monotherapy plus oral anticoagulation in patients with acute

- coronary syndrome and coronary artery ectasia: design and rationale of OVER-TIME randomized clinical trial. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2022;29(5):463-468 PMID: 35904750.
19. Rab ST, Smith DW, Alimurung BN, Rab R, King III SB. Thrombolytic therapy in coronary ectasia and acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1990;119(4):955-957 PMID: 2321514.
 20. Krüger D, Stierle U, Herrmann G, Simon R, Sheikhzadeh A. Exercise-induced myocardial ischemia in isolated coronary artery ectasias and aneurysms ("dilated coronaropathy"). *J A Coll Cardiol* 1999;34(5):1461-1470 PMID: 10551693.
 21. Schram H, Hemradj V, Hermanides R, Kedhi E, Ottervanger J, Group ZMIS. Coronary artery ectasia, an independent predictor of no-reflow after primary PCI for ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2018; 265: 12-17 PMID: 29731349.
 22. Khubber S, Chana R, Meenakshisundaram C, Dhaliwal K, Gad M, Kaur M, et al. Coronary artery aneurysms: outcomes following medical, percutaneous interventional and surgical management. *Open Heart* 2021;8(1): e001440 PMID: 33568555.
 23. Ewert P, Bertram H, Breuer J, Dähnert I, Dittrich S, Eicken A, et al. Balloon valvuloplasty in the treatment of congenital aortic valve stenosis—a retrospective multicenter survey of more than 1000 patients. *Int J Cardiol* 2011;149(2):182-185 PMID: 20153064.
 24. Demopoulos VP, Olympios CD, Fakiolas CN, Pissimissis EG, Economides NM, Adamopoulou E, et al. The natural history of aneurysmal coronary artery disease. *Heart* 1997;78(2):136-141 PMID: 9326986.
 25. Sengupta D, Kahn AM, Kung E, Esmaily Moghadam M, Shirinsky O, Lyskina GA, et al. Thrombotic risk stratification using computational modeling in patients with coronary artery aneurysms following Kawasaki disease. *Biomech Model Mechanobiol* 2014;13(6):1261-1276 PMID: 24722951.
 26. Yasar AS, Erbay AR, Ayaz S, Turhan H, Metin F, Ilkay E, et al. Increased platelet activity in patients with isolated coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis* 2007;18(6):451-454 PMID: 17700216.
 27. Kawsara A, Núñez Gil IJ, Alqahtani F, Moreland J, Rihal CS, Alkhouli M. Management of coronary artery aneurysms. *JACC Cardiovasc interv* 2018; 11(13): 1211-1223 PMID: 29976357.
 28. Valverde I, Gomez G, Coserria JF, Suarez-Mejias C, Uribe S, Sotelo J, et al. 3 D printed models for planning endovascular stenting in transverse aortic arch hypoplasia. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015; 85(6): 1006-1012 PMID: 25557983.
 29. Doi T, Kataoka Y, Noguchi T, Shibata T, Nakashima T, Kawakami S, et al. Coronary artery ectasia predicts future cardiac events in patients with acute myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37(12):2350-2355 PMID: 29051141.
 30. Wang X, Montero-Cabezas JM, Mandurino-Mirizzi A, Hirasawa K, Marsan NA, Knuuti J, et al. Prevalence and long-term outcomes of patients with coronary artery ectasia presenting with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2021; 156:9-15 PMID: 34344511.

31. Warisawa T, Naganuma T, Tomizawa N, Fujino Y, Ishiguro H, Tahara S, et al. High prevalence of coronary artery events and non-coronary events in patients with coronary artery aneurysm in the observational group. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2016; 10: 29-31 PMID: 28616512.
32. Gunasekaran P, Stanojevic D, Drees T, Fritzlen J, Haghnegahdar M, McCullough M, et al. Prognostic significance, angiographic characteristics and impact of antithrombotic and anticoagulant therapy on outcomes in high versus low grade coronary artery ectasia: A long-term follow-up study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019; 93(7): 1219-1227 PMID: 30393992.
33. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2004;110(17):2747-2771 PMID: 15505111.
34. Antonopoulos AS, Siasos G, Oikonomou E, Mourouzis K, Mavroudeas SE, Papageorgiou N, et al. Characterization of vascular phenotype in patients with coronary artery ectasia: the role of endothelial dysfunction. *Int J Cardiol* 2016; 215: 138-139 PMID: 27111177.
35. Fan CH, Hao Y, Liu YH, Li XL, Huang ZH, Luo Y, et al. Anti-inflammatory effects of rosuvastatin treatment on coronary artery ectasia patients of different age groups. *BMC Cardiovasc Disord* 2020;20(1):330 PMID: 32652935.
36. Gulec S, Aras O, Atmaca Y, Akyurek O, Hanson N, Sayin T, et al. Deletion polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene is a potent risk factor for coronary artery ectasia. *Heart* 2003;89(2):213-214 PMID: 12527685.
37. Jackson G, Atkinson L, Oram S. Improvement of myocardial metabolism in coronary arterial disease by beta-blockade. *Br Heart J* 1977;39(8):829-833 PMID: 20119.
38. Sorrell VL, Davis MJ, Bove AA. Current knowledge and significance of coronary artery ectasia: a chronologic review of the literature, recommendations for treatment, possible etiologies, and future considerations. *Clin Cardiol* 1998;21(3):157-160 PMID: 9541758.