

کاربرد بالینی فیبرینولیتیک‌ها در درمان انفارکتوس حاد میوکارد

غلامرضا روشندل

دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گلستان

دکتر وحید خوری

گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی گلستان

خطر خون‌ریزی ناشی از این داروها و فقدان مدارک کافی در مورد اثرات و فواید آنها استفاده از آنها بسیار محدود و اندک بوده ولی طی دهه ۱۹۸۰ به تدریج داروهایی اختصاصی‌تر وارد بازار شدند و به همین دلیل استفاده از این داروها بیشتر مورد استقبال قرار گرفت، امروزه از داروهای فیبرینولیتیک در بیماری‌هایی از قبیل سکته قلبی، آمبولی ریه، ترومبوز وریدهای عمقی (DVT) و حوادث ایسکمی مغزی استفاده می‌شود که البته در دو مورد آخری کاربرد این داروها هنوز توسعه نیافته است.

معرفی داروهای ترومبولیتیک

تاکنون داروهای بسیاری به‌عنوان ترومبولیتیک معرفی شده‌اند که تعدادی از آنها از طرف FDA تایید گردیده‌اند و مهم‌ترین خصوصیات آنها در جدول (۱) ذکر شده‌اند.

سکته قلبی (MI) یک بیماری خطرناک و کشنده است. بنا بر یک بررسی معتبر، ۵ میلیون آمریکایی گرفتار بیماری کرونر قلب هستند و این امر یک عامل مهم مرگ و میر در مردهای ۳۵ سال به بالا و در تمامی افراد بیش از ۴۵ سال محسوب می‌شود به طوری که در آمریکا یک سوم تمامی مرگ‌های سالانه که بیش از ۶۰۰/۰۰۰ نفر است به خاطر سکته قلبی هستند. از طرفی، سه چهارم مرگ‌های ناشی از بیماری‌های عروقی در اثر آترواسکلروز و بیماری‌های ترومبوآمبولی رخ می‌دهند.

Tillet و Garner برای اولین بار در سال

۱۹۳۳ مشاهده کردند که ترشحات استرپتوکوک‌های بتاهمولیتیک دارای فعالیت فیبرینولیتیک بوده و می‌توانند فیبرین و لخته را حل کنند. از آن زمان به بعد به تدریج داروهای ترومبولیتیک برای درمان اختلال‌های انعقادی مورد استفاده قرار گرفتند. در اوایل کار به دلیل

جدول ۱ - مقایسه خصوصیات داروهای ترومبولیتیک

نوع دارو / خصوصیت	استرپتوکیناز (SK)	اوروکیناز (U.K)	Rt-PA(1) (Alteplase)	APSAC(2)
منشا	محیط کشت استرپتوکوکسی	محیط کشت ناهمگون انسانی	محیط کشت ناهمگون انسانی	محیط کشت استرپتوکوکسی
وزن مولکولی	۴۷۰۰۰	۳۲۰۰۰ - ۵۴۰۰۰	۷۰۰۰۰	۱۳۱۰۰۰
خاصیت آنژی ژنیست	++	-	-	+
نیمه عمر پلاسمایی (دقیقه)	۳۳	۱۵ - ۲۰	۲ - ۶	۷۰ - ۱۲۰
مکانیسم عمل	فعال کردن سیستمیک پلاسمینوژن و لیزفاکتورهای انعقادی	فعال کردن سیستمیک پلاسمینوژن	فعال کردن موضعی پلاسمینوژن	نیمه SK
اختصاصیت برای لخته	کم	متوسط	زیاد	کم
درصد بازایی مجدد پرفیوژن عروق	۶۵	۶۰	۶۰	۷۰
درصد دوباره بسته شدن عروق	۱۵	۱۰	۲۰	۱۰
طول مدت اثر	حدود ۴ ساعت	مساوی یا بیشتر از ۴ ساعت	-	۶ - ۴ ساعت
شروع اثر	تقریباً بلافاصله	بسیار سریع	-	-
دوره درمان (ساعت)	۲۴ - ۷۲	۱۲	-	-

1. Recombinant tissue plasminogen activator
2. Anisoylated plasminogen streptokinase activator complex

معیارهای انتخاب بیمار جهت ترومبولیتیک تراپی

الف - وجود علائم AMI: اگر یکی از علائم زیر در بیمار وجود داشته باشد، بیانگر انفارکتوس حاد میوکارد بوده و می‌توان برای بیمار داروی ترومبولیتیک تجویز کرد:

۱ - احساس درد ایسکمیک در قفسه سینه حداقل به مدت ۳۰ دقیقه

۲ - وجود موج Q عمیق در ECG

۳ - صعود قطعه ST به میزان یک میلی متر یا بیشتر پس از تجویز نیتروگلیسرین (به منظور رد اسپاسم عروق کرونر)، اگر در ECG نزول قطعه ST مشاهده شد، نباید فیبرینولیتیک را برای بیمار تجویز کرد، چون در این حالت میزان مرگ و میر افزایش می‌یابد.

ب - زمان مراجعه بیمار: به طور کلی، اگر بیمار در ۱۲ ساعت اول پس از شروع درد قفسه سینه

داروهای جدیدتری که تحقیقات در مورد آنها ادامه دارد و مصرف بالینی زیادی پیدا نکرده‌اند عبارتند از:

۱ - Prourokinase (saruplase)

پیش ساز اوروکیناز است و برای فیبرین اختصاصی‌تر از اوروکیناز است. اگر قبل از تجویز آن به بیمار هپارین تجویز شود، اثراتش به مراتب بیشتر می‌گردد.

۲ - TNK - TPA

این دارو مشتقی از t-PA است که در آن چندین جهش به وجود آمده است و به این ترتیب نیمه عمر بیشتر (در حدود ۱۷ دقیقه) برای لخته بسیار اختصاصی‌تر از t-PA است.

۳ - Lenoteplase

این دارو نیز مشتق دیگری از t-PA است که نیمه عمر آن ۳۰ - ۴۵ دقیقه و قدرت فیبرینولیتیک آن بسیار بیشتر از t-PA می‌باشد.

به پزشک مراجعه کند، می‌توان برای وی داروهای ترومبولیتیک تجویز کرد، اگر بیمار بین ۲۴-۱۲ ساعت پس از شروع درد مراجعه کند و در زمان مراجعه علائمی از ایسکمی از قبیل صعود پایدار قطعه ST و درد قفسه سینه داشته باشد، در این صورت هم می‌توان برای او فیبرینولیتیک تجویز کرد ولی در صورتی که بعد از ۲۴ ساعت مراجعه کند، نباید برای او دارو تجویز شود. البته اگر بیمار در ۴ ساعت اول پس از شروع درد مراجعه کند، به مراتب نتایج بهتری به دست می‌آید و بهترین نتیجه درمان وقتی

حاصل می‌گردد که داروی ترومبولیتیک در ۷۰ دقیقه اول پس از مراجعه بیمار به پزشک تجویز شود.

ج - منع مصرف تجویز ترومبولیتیک‌ها: اگر بیمار بیش از یک مورد منع استعمال نسبی داشته باشد، یک منع استعمال مطلق محسوب می‌شود، سن بیمار از موارد منع مصرف مطلق و یا نسبی مصرف ترومبولیتیک‌ها نمی‌باشد. بنابراین، وقتی یک منع استعمال مطلق وجود ندارد، نباید تجویز ترومبولیتیک را برای بیمار مسن (بیش از ۶۵ سال) ممنوع کرد (جدول ۲).

جدول ۲- موارد منع مصرف مطلق و نسبی ترومبولیتیک‌تراپی

منع مصرف نسبی	منع مصرف مطلق
<ul style="list-style-type: none"> - تروما یا جراحی اخیر (کمتر از ۲ هفته) - سابقه CVA - زخم پپتیک فعال - سابقه فشار خون مزمن (تحت درمان و یا بدون درمان) - نارسایی شدید کلیه - تجویز قبلی SK و APSAC - خطر خونریزی ثابت شده - دوره بعد از زایمان - کلیه حالت‌هایی که احتیاج به تشکیل فیبرین جهت حفظ هموستاز طبیعی خون دارد (فیبرینولیز در فاصله ۱۰ روز با این حالات، منع مصرف محسوب می‌شود). 	<ul style="list-style-type: none"> - احتمال پارگی آئورت - پریکارдит حاد - خونریزی فعال داخلی - فشار خون شدید کنترل نشده (BP > ۲۲۰/۱۱۰) - ضربه سر یا نئوپلاسم مغزی ثابت شده - سابقه سکته مغزی خونریزی دهنده - رتینوپاتی خونریزی دهنده و سایر حالات خونریزی دهنده چشم - سابقه واکنش آلرژیک به SK یا APSAC - CPR طولانی با شواهدی از صدمه قفسه سینه - حاملگی

انتخاب نوع دارو

برای انتخاب صحیح نوع دارو می‌توان از الگوریتم (۱) استفاده کرد. این الگوریتم بیشتر بر اساس داروهای SK و rt-PA ترسیم شده است.

مقدار مصرف و رژیم‌های دارویی

rt-PA: ابتدا ۱۵ میلی‌گرم به صورت دوز یک‌جا داخل وریدی، پس از آن ۰/۷۵mg/Kg (تا حداکثر ۵۰ میلی‌گرم) طی ۳۰ دقیقه و سپس ۰/۵mg/Kg (تا حداکثر ۲۵ میلی‌گرم) به صورت انفوزیون وریدی طی ۶۰ دقیقه تجویز می‌گردد.

استرپتوکیناز

دوز حمله‌ای یک‌جا وریدی ۵۰۰ تا ۷۵۰ هزار واحد در ۱۰ تا ۳۰ دقیقه متغیر می‌باشد و دوز نگهدارنده ۱۰۰ هزار واحد در ساعت برای یک روز یا بیشتر که در داخل ۵۰^{cc} نرمال سالین و یا دکستروز حل شده و به صورت وریدی تجویز می‌گردد. اخیراً در بیماران با انفارکتوس شدید، دوز ۱/۵ میلیون واحد طی ۱۵ تا ۲۰ دقیقه به صورت وریدی به کار می‌رود.

اوروکیناز (UK)

در بیماران با انفارکتوس حاد دوز اولیه دو میلیون واحد به صورت تزریق یک‌جا وریدی و یا ۳ میلیون واحد در ۹۰ دقیقه انفوزیون وریدی می‌شود. در آمبولی ریه ۴۴۰۰ واحد در کیلوگرم طی ۱۰ دقیقه و سپس همین دوز به صورت انفوزیون ادامه می‌یابد.

مصرف داروهای ضد انعقاد به همراه

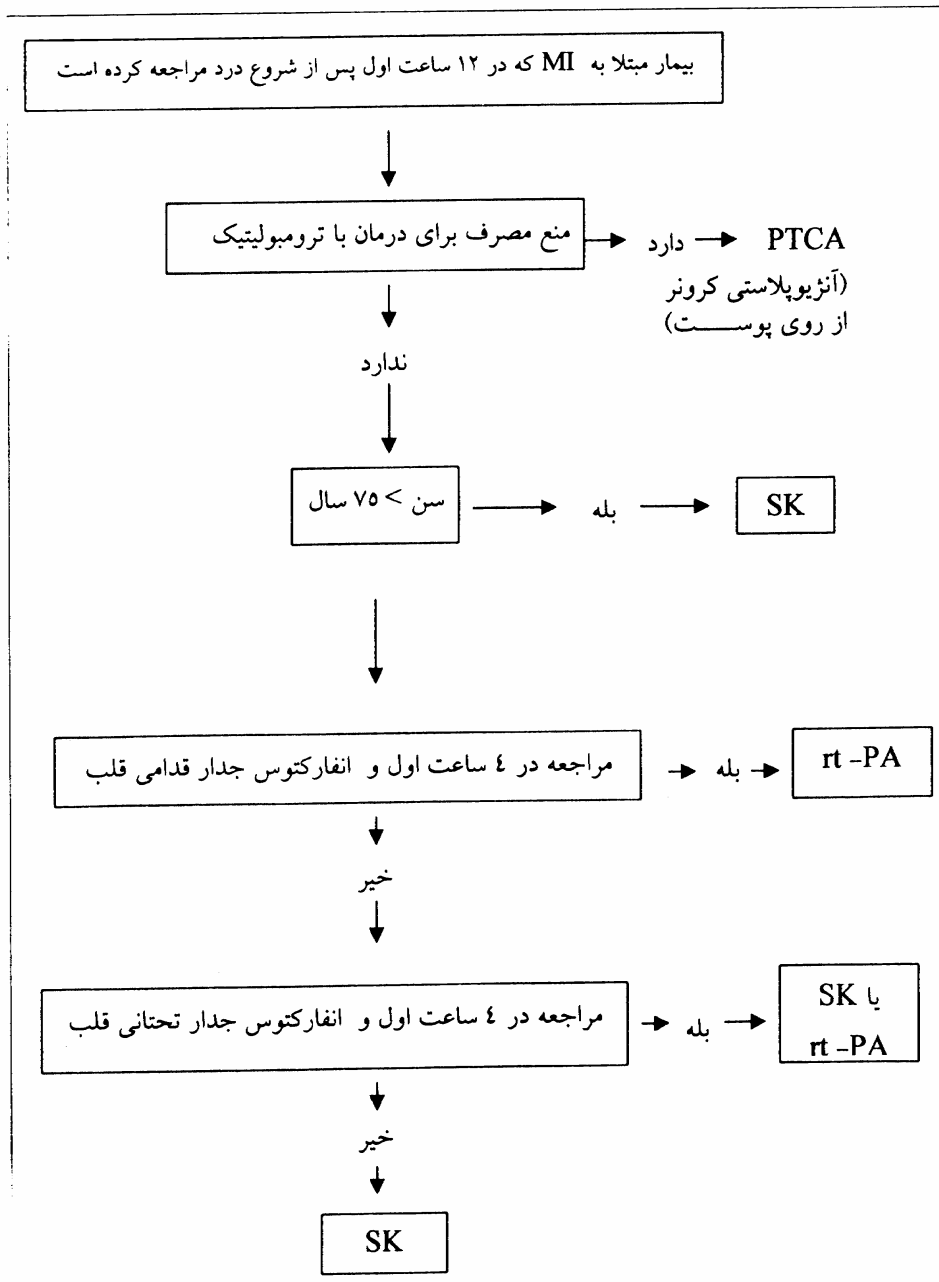
ترومبولیتیک‌ها

به طور کلی، یکی از مشکلاتی که در مصرف فیبرینولیتیک‌ها وجود دارد، ایجاد مجدد لخته بعد از حل شدن ابتدایی آن است که به این پدیده Rethrombosis گویند که می‌تواند منجر به انسداد دوباره رگ گردیده و انفارکتوس ثانوی را ایجاد کند. این مشکل بیشتر به دنبال مصرف داروهای با نیمه عمر پایین (به خصوص t-PA) ایجاد می‌شود. از مکانیسم‌های عمده‌ای که انسداد مجدد را سبب می‌گردد، می‌توان آزاد گردیدن ترومبین موجود در لخته و هم چنین فعال شدن پلاکت‌ها نام برد.

بنابراین، می‌توان با استفاده از داروهای ضد ترومبین و ضد پلاکت از این امر جلوگیری نمود. تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که پلاکت‌ها نقش مهم‌تری در پدیده مذکور دارند.

الف - داروهای ضد ترومبین

۱ - هپارین: این داروی ضد انعقاد به‌خصوص در صورت تجویز همزمان rt-PA، فواید و اثراتش بسیار بیشتر از زمانی است که همراه سایر ترومبولیتیک‌ها تجویز شود (۱). دوز هپارین به همراه rt-PA به میزان ۷۵ IU/Kg یک‌جا وریدی و به دنبال آن انفوزیون ۱۰۰۰ واحد در ساعت است. زمان شروع تجویز هپارین در ۶۰ دقیقه انتهایی تجویز rt-PA می‌باشد. هپارین به همراه استرپتوکیناز (SK) باید یک تا سه ساعت پس از شروع انفوزیون SK آغاز شود که دوز ابتدایی آن، ۵ تا ۱۰ هزار واحد به صورت تزریق وریدی یک‌جا و پس از آن هزار واحد در ساعت دوز نگهدارنده تجویز می‌شود.



شکل ۱- الگوریتم نحوه انتخاب صحیح داروی ترومبولیتیک (بین SK و rt-PA)

میزان هپارین از روی اندازه‌گیری آزمایش aPTT انجام می‌گیرد، بدین ترتیب که ۱۲ ساعت پس از تزریق زیر جلدی و ۶ ساعت بعد از تزریق وریدی هپارین، باید آزمایش aPTT به عمل آید و بعد از آن هم روزانه یک بار آزمایش مذکور تکرار شود.

۲- هیروودین (Hirudin): مکانیسم عمل آن شبیه هپارین است ولی چون مولکول کوچکی است می‌تواند در لخته نفوذ کند و ترومبین موجود در آن را غیر فعال سازد و به این دلیل اثر آن بیشتر از هپارین است و البته این برتری فقط وقتی آشکار می‌شود که هیروودین همراه با SK استفاده گردد (۱).

ب- داروهای ضد پلاکت

آسپیرین در فرد مبتلا به سکته قلبی با دوز ۲۲۵ - ۱۶۰ mg تجویز می‌شود، حال اگر این فرد برای ترومبولیتیک تراپی مناسب باشد، باید آسپیرین را با دوز ۷۵mg ادامه داد. داروهای دیگری از قبیل Ticlopidin و abciximab نیز در این دسته وجود دارند که تحقیقات بیشتر در مورد آنها ادامه دارد.

ارزیابی عوارض جانبی درمان با ترومبولیتیک‌ها

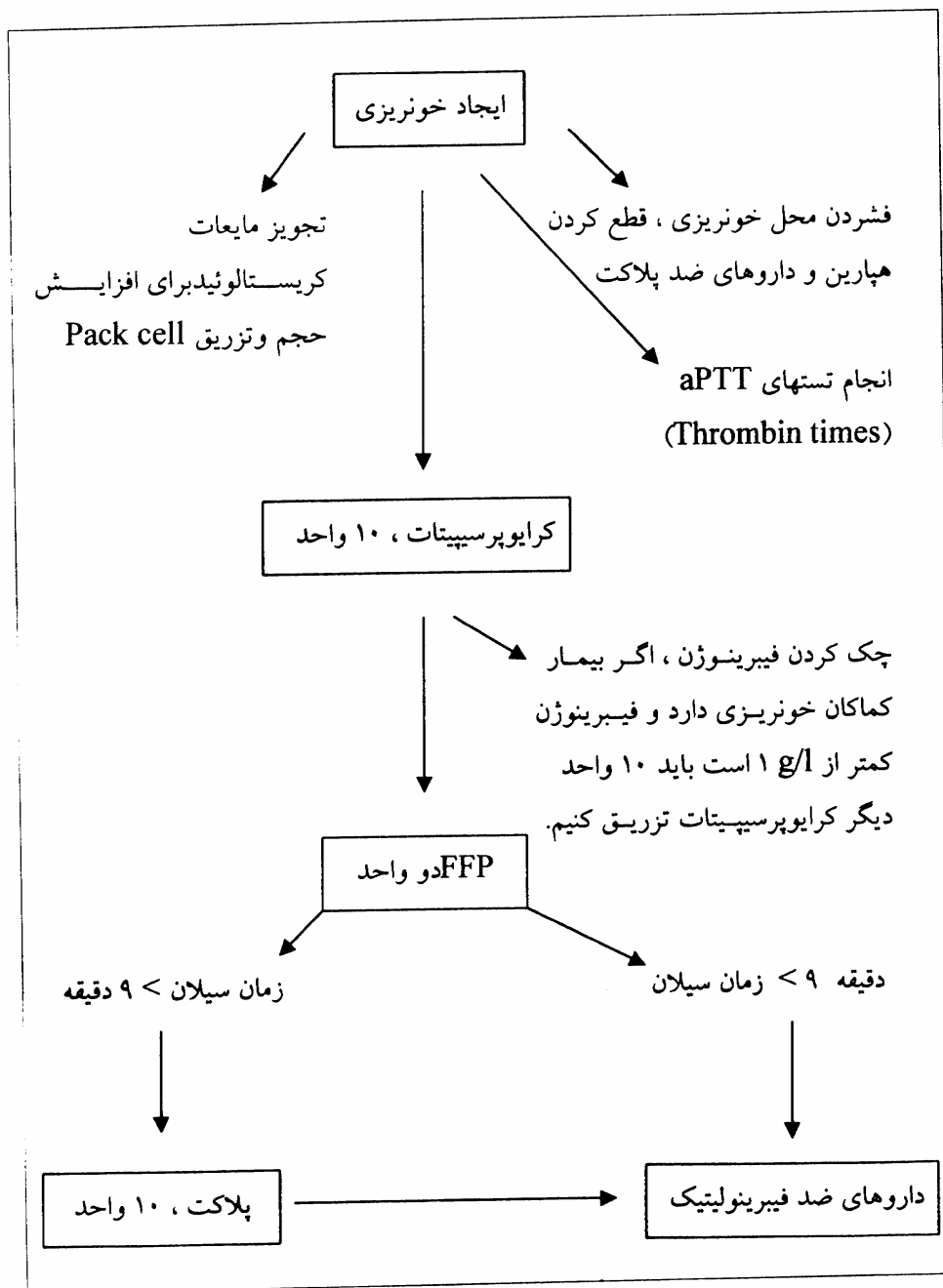
۱- خون‌ریزی: پس از تجویز ترومبولیتیک‌ها به سرعت یک حالت لخته حل‌کنی گسترده در بدن به وجود می‌آید که تا ۲۴ ساعت ممکن است ادامه داشته باشد که در این حالت بیشترین خطری که بیمار را تهدید می‌کند، خون‌ریزی است. به طور کلی، علائم این حالت عبارتند از: کاهش غلظت فیبرینوژن، افزایش

(Fibrin Degradation Product) FDP و طـولانی شدن aPTT، که اگر پس از مصرف ترومبولیتیک‌ها این علائم مشاهده شد و یا اگر بیمار دچار خون‌ریزی شد، بلافاصله باید دارو را قطع کرد. از آنجایی که نیمه عمر ترومبولیتیک‌ها کوتاه است، تقریباً بلافاصله پس از قطع داروهای ترومبولیتیک خون‌ریزی قطع می‌شود و اگر با قطع این داروها خون‌ریزی کنترل نگردد، می‌توان طبق دستورالعمل (۲) عمل نمود.

۲- آلرژی و تب: این عارضه بیشتر به دنبال مصرف SK و APSAC ایجاد می‌شود. به علت بروز این عوارض، وقتی SK یا APSAC یک بار تجویز گردید تا ۶ ماه دیگر نباید دوباره آنها را تجویز کرد. برای جلوگیری از بروز آلرژی بهتر است ابتدا فرد را با ۱۰۰ واحد SK داخل جلدی آزمایش کرد، در صورت عدم مثبت شدن آزمایش پس از ۱۵ تا ۲۰ دقیقه دوز درمانی آن را تجویز نمود.

برای درمان آلرژی و تب ناشی از فیبرینولیتیک‌ها به ترتیب آنتی هیستامین و استامینوفن به کار می‌رود. در ضمن، می‌توان برای پیش‌گیری آلرژی از گلوکوکورتیکوئیدها استفاده کرد.

۳- کاهش فشارخون: با انفوزیون سریع SK ممکن است شخص دچار کاهش فشارخون شود، اگر سرعت تجویز SK بیش از ۵۰۰ واحد بر کیلوگرم در دقیقه باشد، امکان افت فشارخون بیشتر است. اگر فشارخون بیمار ۲۵ میلی‌متر جیوه کاهش یابد، باید سرعت انفوزیون دارو کم کرد و اگر علائم شبه آسم بروز نمود باید انفوزیون را به طور کامل قطع نمود. به طور کلی،



شکل ۲ - الگوریتم کنترل خونریزی ناشی از درمان با داروهای ترومبولیتیک

داروها هستند، بهتر است آنژیوگرافی تا حد امکان انجام نگیرد و یا در صورت نیاز با احتیاط کامل صورت پذیرد (۳).

نتیجه‌گیری

اگر چه پیشرفت‌های اخیر در کشف مشتقات جدید فیبرینولیتیک‌ها به همراه توسعه روش‌های توام درمانی توانسته تا حدودی نقش این فرآورده‌ها را در درمان وقایع ترومبوآمبولی پررنگ‌تر نماید، وجود عواملی از قبیل عوارض جانبی خطرناک، موارد منع مصرف مطلق و نسبی، قیمت بالا و کارآیی وابسته به زمان، پذیرش داروهای مذکور را در نزد پزشکان کاهش داده است.

مطالعات گسترده‌تر در استفاده از عوامل ترومبولیتیک ممکن است در نهایت این داروها را در خط اول استفاده در فوریت‌های قلبی و عروقی قرار دهد.

کاهش فشارخون ناشی از ترومبولیتیک‌ها به مایع درمانی، دوپامین و توقف و یا کاهش سرعت انفوزیون پاسخ می‌دهد.

۴- ترومبوسیتوپنی: در ۱۰ درصد از افرادی که rt-PA دریافت می‌کنند، ترومبوسیتوپنی ایجاد می‌شود که اگر تعداد پلاکت‌ها به کمتر از ۷۵ هزار واحد رسید، باید rt-PA را قطع نمود.

ارزیابی اثرات درمانی ترومبولیتیک‌ها

هدف اصلی و نهایی در استفاده از ترومبولیتیک‌ها، برقراری پرفیوژن مجدد در رگ مسدود شده می‌باشد. برای ارزیابی این که آیا درمان موفق بوده چند معیار وجود دارد:

۱- طبیعی شدن قطعه ST در ECG

۲- بهبود درد قفسه سینه (البته پس از برقراری پرفیوژن مجدد، ابتدا درد قفسه سینه کمی شدید می‌شود ولی در نهایت درد از بین می‌رود).

۳- شروع ناگهانی و غیره منتظره آریتمی بطنی که معمولاً دارای خصوصیات زیر می‌باشند:

۱- گاهی خود به خود از بین می‌روند،

۲- به دارو جواب می‌دهند،

۳- به جریان مستقیم الکتروشوک جواب می‌دهند.

مطالعات اخیر مشخص کرده است که مصرف سیگار سبب افزایش اثرات فیبرینولیتیک‌ها در درمان MI شده است (۲) و همچنین استفاده از عوامل حاجب عکس‌برداری (یونی و غیر یونی) موجب کاهش اثر فیبرینولیتیک‌ها در درمان MI می‌شود، بنابراین در افرادی که به علت MI تحت درمان با این

منابع:

1. Metz BK. Randomized comparison of direct thrombin inhibition versus heparin conjugation with fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 1998; 31: 1493 - 1498.
2. Barbash GI. Reiner J. White HD. Evaluation of paradoxical beneficial effects of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for AML. J Am Coll Cardiol. 1995; 26: 1222.
3. Pislaru S. Scillard M. In vitro effects of contrast media on coronary thrombolysis. J Am Coll Cardiol. 1998; 32: 1102.

