

# داروهای ترومبولیتیک

دکتر معصومه ثابت کسای  
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

## مقدمه

یکی از مهمترین مشکلات دنیای صنعتی امروزه بیماریهای عروق کرونری می باشد. درمان بیماران بعد از انفارکتوسهای حاد میوکارد و بکار بردن دارو در موارد مذکور در سالهای اخیر دستخوش تغییرات قابل توجهی گردیده است.

قبلاً برای درمان این گونه بیماران تأکید بر روی کم شدن مصرف اکسیژن بوسیله عضله قلب مثلاً از طریق مصرف داروهای مسدود بتا آدرنرژیک بوده است. اما امروزه درمان بسوی بهبودی جریان خون در عضله میوکارد سوق داده شده است که برای این منظور از داروهای ترومبولیتیک و PTCA\* استفاده می گردد (۲). هدف از مصرف این داروها و روشها افزایش جریان خون، رسیدن اکسیژن کافی به بافت ضایعه دیده می باشد. داروهای ترومبولیتیک



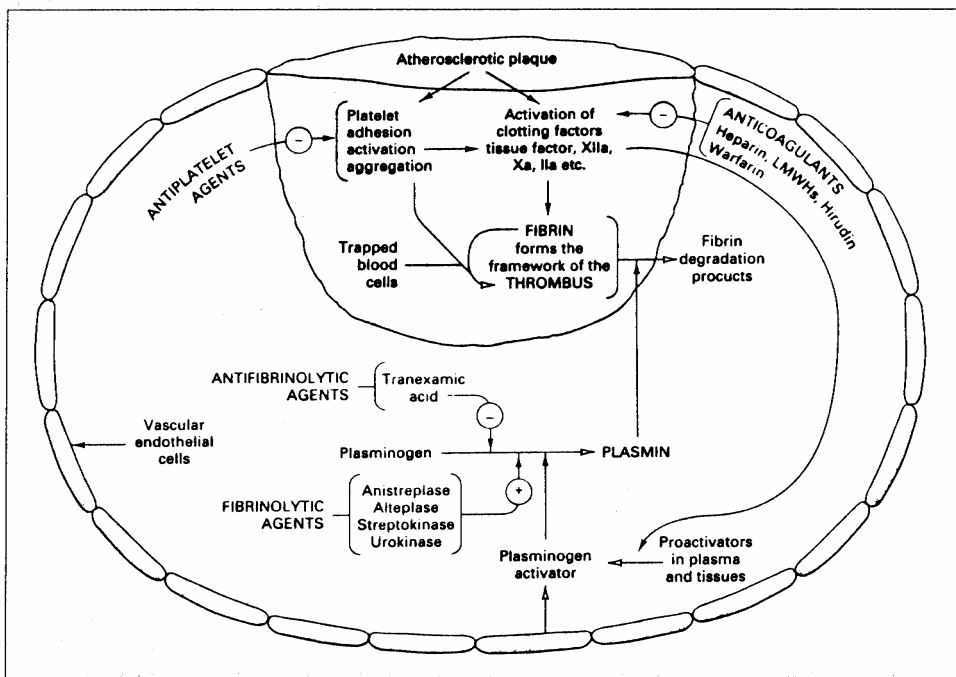
باعث برقراری دوباره و ثابت نگهداشتن جریان خون کرونری می‌شوند (۶).

عمده t-PA در فیبرینولیز است در صورتی که PA-u عمدتاً در مهاجرت سلولها و فرآیند تغییرات بافتی نقش دارد.

### مکانیسم داروهای ترومبولیتیک

داروهای ترومبولیتیک فعال کننده پلاسمینوژن در خون می‌باشند. هنگامی که سیستم انعقادی داخلی فعال می‌شود، همزمان سیستم فیبرینولیتیک یا سیستم حل کننده لخته شروع به فعالیت می‌نماید، که این عمل با تبدیل پلاسمینوژن غیرفعال موجود در خون به پلاسمین فعال آغاز می‌گردد. تاکنون دو نوع فعال کننده پلاسمینوژن داخلی شناخته شده است: t-PA یا فعال کننده پلاسمینوژن بافتی و PA-u فعال کننده پلاسمینوژن اوروکتیناز. نقش

منشاء فعال کننده پلاسمینوژن از اندوتلیوم رگهای کوچک و سلولهای بیگانه خوار می‌باشد. همچنین بوسیله عمل فاکتور XII فعال شده روی عوامل موثر بر فعال کننده‌های پلاسمینوژن که در پلاسمای بافت وجود دارد حاصل می‌گردد. پلاسمینوژن یک بتا گلوبولین سرم است که روی رشته فیبرین در داخل ترومبوس قرار می‌گیرد. فعال کننده پلاسمینوژن که دارای نیمه عمر خیلی کوتاه است در خون موجود می‌باشد. این ماده فعال کننده یک سرین پروتئاز است که در ترومبوس نفوذ کرده باعث جدا شدن پیوند



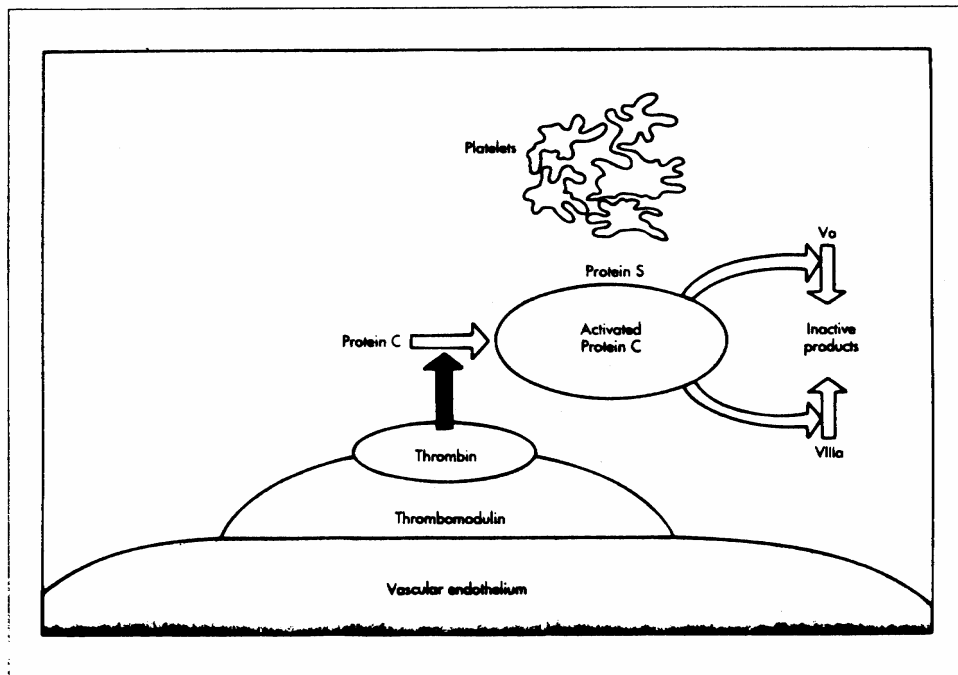
شکل ۱- شمای تشکیل ترومبوس و تداخل سیستم فیبرینولیتیک با جریان انعقاد و سیستم فعالیت پلاکتی چگونه عمل داروهایی که روی این سیستمها موثرند.

موجود در خون غیرفعال می‌گردد. محدود بودن عمل پلاسمین روی لخته بطور موضعی باعث جلوگیری از ریسک خونریزی می‌گردد.

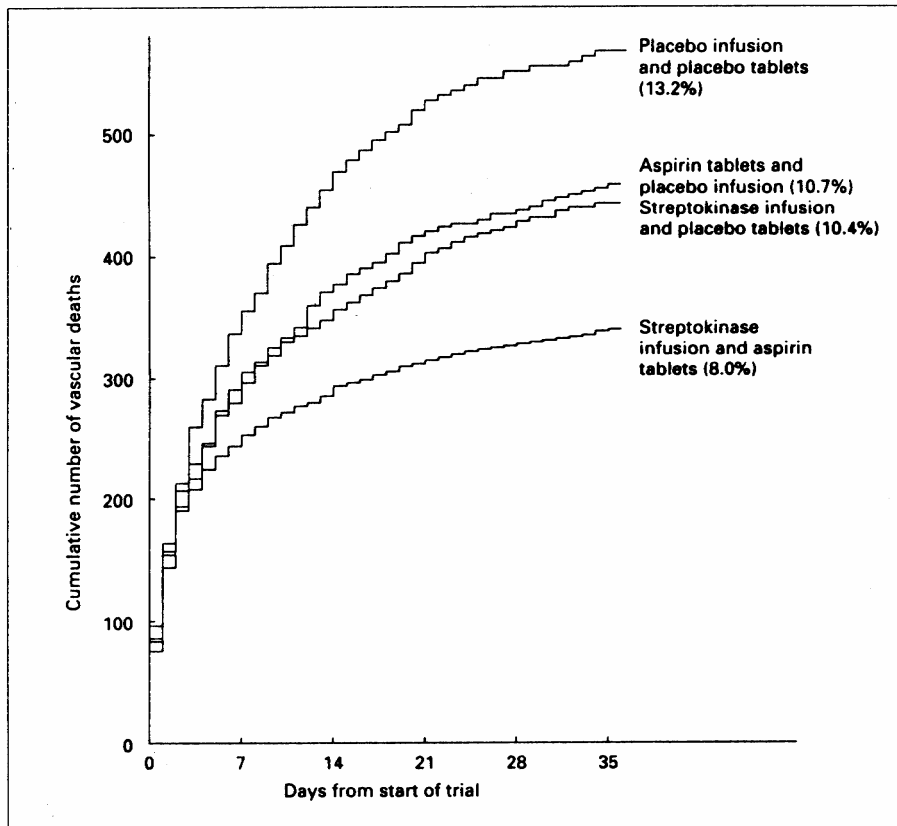
دومین مکانیسم برای تحریک فیبرینولیز فعال شدن پروتئین C بوسیله ترومبین می‌باشد. بدین ترتیب که اندوتلیوم عروق خونی نرمال، جریان خون را فعال نگه می‌دارند که این عمل نه فقط بوسیله تولید مواد آنتی‌ترومبین متفاوت است بلکه بوسیله تولید ترومبومودولین باند می‌گردد فعالیت انعقادی خود را از دست می‌دهد و موجب فعال شدن پروتئین C می‌شود. پروتئین C مهار کننده فاکتورهای انعقادی Va و VIIa و همچنین محرک فیبرینولیز می‌باشد. بدین ترتیب لخته تشکیل شده روی سطح آسیب دیده در اندوتلیوم سالم منتشر نمی‌گردد (۴). (شکل ۲)

Arg - val در پلاسمینوژن و تبدیل آن به پلاسمین می‌گردد. پلاسمین ماده حل کننده لخته می‌باشد که شبیه پپسین روی پیوند Arg - lys در فیبرین عمل کرده و باعث هضم فیبرین می‌گردد. علاوه بر فیبرین بسیاری از فاکتورهای انعقادی خون از جمله فیبرینوژن، فاکتورهای II، VII، V و تعداد زیادی از پروتئین‌های دیگر نیز تحت تاثیر پلاسمین قرار می‌گیرند. فعالیت پلاسمین عمدتاً به طور موضعی روی شبکه فیبرینی است و بدین ترتیب تولید فیبرین مختل و لخته حل می‌گردد. این واکنشها به طور موضعی روی لخته انجام می‌گردد زیرا فعال کننده‌ها روی پلاسمینوژن جذب شده توسط فیبرین عمل می‌نمایند.

مقداری پلاسمین که بداخل جریان خون وارد می‌شود بوسیله مهار کننده‌های مختلف پلاسمین



شکل ۲ - چگونگی تشکیل ترومبومودولین و فعال شدن پروتئین C



شکل ۳- چگونگی اثر آسپیرین تنها یا استرپتوکیناز تنها یا استرپتوکیناز و آسپیرین به‌مراه هم در بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد. داخل پرانتز در کنار هر منحنی درصد مرگ را بعد از ۳۵ روز نشان می‌دهد.

که از معروفترین آنها استرپتوکیناز است.

استرپتوکیناز از کشت استرپتوکوک بتا همولیتیک بدست می‌آید و بوسیله روش‌های سنجش بیولوژیکی استاندارد می‌گردد. عمل استرپتوکیناز غیرمستقیم است بدین ترتیب که با پلاسمینوژن ترکیب شده ایجاد یک کمپلکس ثابت می‌نماید. کمپلکس حاصل روی پلاسمینوژن اثر کرده

داروهایی که روی سیستم فیبرینولیتیک موثرند باعث افزایش فعالیت فیبرینولیتیک نرمال مهار آن می‌شوند.

#### داروهای ترومبولیتیک

امروزه چندین داروی ترومبولیتیک برای استفاده بالینی در بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد، آمبولی ریوی و انسداد عروق محیطی در دسترس می‌باشد

باعث فعال شدن آن می‌گردد. این دارو در انفارکتوس‌های میوکارد باعث جلوگیری از مرگ بیمار گشته و اثرات آن با آسپیرین تشدید می‌گردد (۶) (شکل ۳)

از معایب این دارو آنتی‌ژن بودن آن می‌باشد که باعث واکنش‌های آنافیلاکتیک می‌گردد که این مسئله با آنتی‌بادیهای ضد استرپتوککی تازه تهیه شده می‌تواند کاهش یابد. یکی دیگر از عوارض مهم آن افزایش بیش از حد تولید پلاسمین است که باعث فعال شدن کینین و کاهش فشارخون می‌گردد (۸).

آنسیسترپلاز (APSAC) یک کمپلکس پلاسمینوژن انسانی و استرپتوکیناز می‌باشد. این دارو را بصورت یکبار تزریق وریدی مصرف می‌کنند که حدود ۵-۴ دقیقه مدت زمان تزریق است و فعالیت فیبرینولیتیک آن حدود ۴-۶ ساعت می‌باشد. آنسیسترپلاز هم مانند استرپتوکیناز دارای خاصیت آنتی‌ژنی می‌باشد.

اوروکیناز (u - PA) یک ماده داخلی است که در بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژیکی درگیر می‌باشد. رسپتور اوروکیناز روی مونوسیت‌ها و بسیاری از سلولهای دیگری یافت شده است. اوروکیناز از سلولها بصورت یک پروآنزیم تک زنجیری (scu - PA) ترشح شده و بفرم آنزیم دو زنجیره‌ای فعال کننده پلاسمینوژن در می‌آید.

(PA - tcu) که بوسیله باندهای دی‌سولفیدی بهم اتصال دارند. فرم دارویی اوروکیناز که به صورت بالینی مصرف می‌شود (PA - tcu) است که از کشت سلولهای کلیه جنین انسان تهیه و بوسیله روشهای سنجش بیولوژیکی استاندارد می‌گردد.

اوروکیناز آنزیمی است که بطور مستقیم

باعث فعال شدن پلاسمینوژن و تولید پلاسمین می‌شود و فاقد خاصیت آنتی‌ژنی است. نوع تولید شده آن توسط مهندسی ژنتیک نیز موجود است (r - scu - PA) که در بدن به فرم فعال در آمده و به فیبرین باند می‌گردد (۸).

Alteplase و duteplase: فعال کننده پلاسمینوژن بافتی که اولی دارای یک زنجیر و دومی دو زنجیره‌ای است. فعالیت آنزیمی آنها در حضور فیبرین در مقایسه با کمپلکس استرپتوکیناز - پلاسمینوژن زیادتر می‌باشد بدین معنا که تمایل آن برای فعال کردن پلاسمینوژن باند شده به فیبرین بسیار بیشتر از پلاسمینوژن پلاسمین است و بدین ترتیب به صورت اختصاصی روی لخته عمل می‌نماید.

PA - t فاقد اثر آنتی‌ژنیک است و در بیمارانی که احتمال داشتن آنتی‌بادیهای استرپتوکیناز را دارند مثل آنهایی که اخیراً به عفونتهای استرپتوککی مبتلا گشته‌اند و یا با استرپتوکیناز درمان شده، و فعالیت این آنتی‌بادیها تا حدود چهار سال در بدن باقی می‌ماند PA - t را برای درمان پیشنهاد می‌نمایند (۶).

در مطالعات بالینی Gusto که بر روی ۴۱ هزار بیمار انجام گرفت، تعداد بیماران نجات یافته با PA - t در مقایسه با استرپتوکیناز یا توأم درمانی استرپتوکیناز و PA - t بصورت معنی‌دار در محاسبات آماری افزایش یافته است (۵ و ۶).

اثرات مفید آسپیرین به همراه ترومبولیتیک‌ها (استرپتوکیناز) همانطور که ذکر گردید ثابت شده است اما نقش هپارین هنوز در این زمینه نامشخص است. اضافه کردن هپارین به رژیم درمانی استرپتوکیناز اثرات مفیدی در نجات جان بیمار نشان نداده است اما افزودن هپارین

داخل وریدی به درمان t-PA بسیار حائز اهمیت می باشد (۶). تجربیات بالینی Gusto نشان داده است که درمان با t-PA در کاهش اندازه ضایعه در بافت میوکارده و در نتیجه در حفظ عملکرد قلب موثرتر از استرپتوکیناز می باشد (۱).

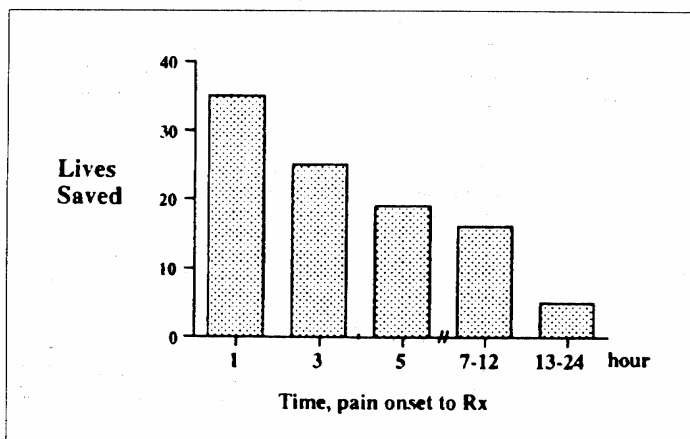
#### داروهای ترومبولیتیک تحت بررسی

استافیلوکیناز دارای ۱۲۶ آمینواسیدویک زنجیره پپتیدی است. این ماده مانند استرپتوکیناز بطور مستقیم پلاسمینوژن را به پلاسمین مبدل نمی نماید، بلکه ایجاد کمپلکس با پلاسمینوژن کرده و این کمپلکس غیرفعال مبدل به یک ترکیب فعال پلاسمین - استافیلوکیناز می گردد. برخلاف استرپتوکیناز پلاسمینوژن، استافیلوکیناز پلاسمینوژن بسرعت بوسیله  $\alpha_2$ -آنتی پلاسمین موجود در پلازما در غیاب فیبرین خنثی می شود. ولی در حضور فیبرین این کمپلکس در مقابل  $\alpha_2$ -آنتی پلاسمین پلازما نسبتاً مقاوم می باشد. بنابراین میتوان گفت که به طور اختصاصی

روی فیبرین عمل می نماید و روی لخته های غنی از پلاکت دارای قدرت اثر زیاد می باشد. این دارو تحت بررسی های بالینی برای درمان انفارکتوس حاد میوکارده و ترومبوآمبولی شریان محیطی می باشد.

TNK mutant دارویی است که تحت ارزیابی بالینی می باشد و مشابه r-PA است TNK بوسیله تغییراتی در ساختمان t-PA طبیعی ساخته می شود. این تغییرات ساختمانی باعث افزایش اثر بیشتر بطور اختصاصی روی فیبرین می شود و ملکول دارو را در مقابل مهار کننده های طبیعی (مهار فعال کننده پلاسمینوژن PAI - 1) مقاوم می نماید. این تغییرات باعث طولانی شدن نیمه عمر دارو (حدوداً ۲۰ دقیقه) می شود. همچنین در مقابل PAI - 1 برابر مقاومت و اثرات اختصاصی آن روی فیبرین ۱۴ برابر زیادتر می گردد.

در داخل بدن TNK (in vivo) نسبت به t-PA طبیعی ۸ برابر قوی تر باعث حل شدن لخته خون و ۱۳ برابر قوی تر روی لخته های غنی

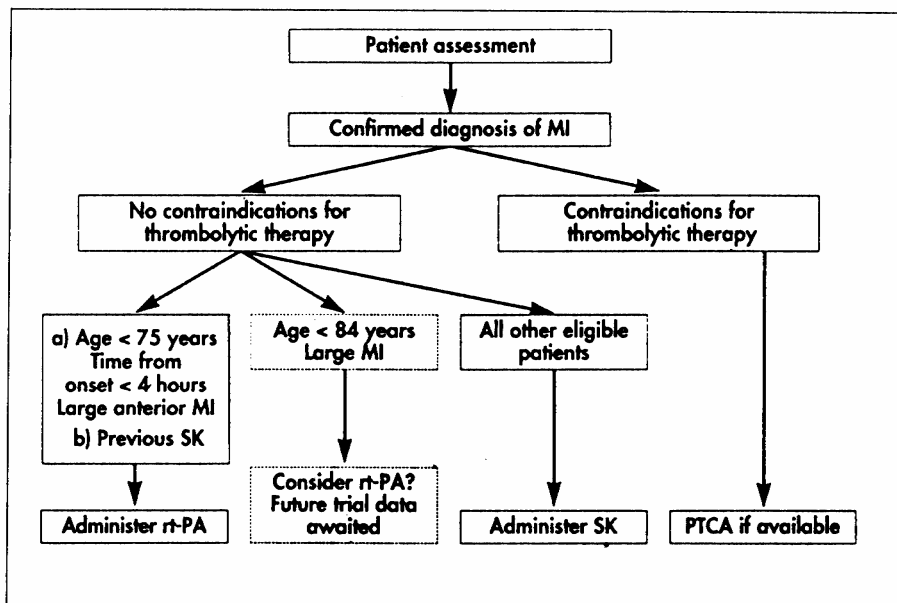


شکل ۴- اثرات زمان در مصرف ترومبولیتیک ها بعد از حمله انفارکتوس میوکارده

که در نزد شخصی که مبتلا به انفارکتوس میوکارد شده است و در عروق کرونر دارای لخته می‌باشد، حل کردن لخته باعث جلوگیری از ضایعات غیرقابل برگشت در میوکارد می‌شود. اما استفاده از داروهای ترومبولیتیک باید هر چه سریعتر در کمترین زمان ممکن بعد از حمله صورت گیرد. بهترین پاسخ بیماران در ۶ ساعت اول بعد از حمله می‌باشد. در این فاصله زمانی استفاده از ترومبولیتیک‌ها بطور وضوح می‌تواند باعث نجات جان بیمار با کمترین ضایعه گردد. درمان بین ۶ تا ۱۲ ساعت اثرات مفید متوسطی دارد در صورتی که بعد از ۱۲ ساعت استفاده از ترومبولیتیک‌ها تقریباً اثر نخواهد داشت (۹). (شکل ۴)

از پلاکت عمل می‌نماید. چون TNK کلیرنس آهسته دارد وقتی به صورت تزریق منحصراً به فرد (bolus) بکار رود موثر خواهد بود. با وجودی که TNK مرتب تحت ارزیابی بالینی قرار گرفته است اما اطلاعات دقیقی از اثرات بالینی آن در دسترس نیست فعلاً قضاوت درباره این دارو بر اساس مطالعات خارج از بدن و تجربیات روی حیوانات است. اما بهر حال TNK از امیدهای آینده ترومبولیتیک‌ها می‌باشد (۳). از ترومبولیتیک‌های دیگر تحت بررسی می‌توان bat - t - PA , t - PA - scu PA Chimera را ذکر کرد (۳).

**بهترین زمان استفاده از ترومبولیتیک‌ها**  
یکی از مسائل اساسی و مهم، زمان استفاده از داروهای ترومبولیتیک می‌باشد. بدین معنا



شکل ۵- چگونه بکار بردن داروها بر حسب شرایط بیمار

## موارد منع مصرف ترومبولیتیک‌ها

- ۱- جراحی با سابقه نزدیک (۱۰ روز گذشته) مثل بیوپسی-ترومای شدید جراحی قلبی-ریوی
- ۲- خونریزی‌های دستگاه گوارش در سه ماه گذشته
- ۳- سابقه فشار خون (فشار دیاستولیک < ۱۱۰ میلی‌متر جیوه).
- ۴- بیماریهای با هموراژی یا خونریزی فعال
- ۵- سابقه ضایعات عروق مغزی
- ۶- ناهنجاری آئورت Aortic dissection
- ۷- پریکاردیت حاد (۷)

## نتیجه

امروزه در درمان انفارکتوس حاد میوکارد داروهای ترومبولیتیک در اولویت قرار دارند و تقریباً جایگزین داروهای دیگر نظیر بتا بلوکرها شده‌اند. داروهای ترومبولیتیک مورد استفاده نسبت به سن و شرایط بیمار متفاوت است (شکل ۵) می‌تواند راهنمای مناسبی برای انتخاب دارو در شرایط مختلف بیمار باشد.

## زیرنویسها:

- PTCA** = Primary percutaneous transluminal coronar angioplasty  
**t - PA** = tissue plasminogen activation  
**u - PA** = urokinase plasminogen activator  
**Arg** = Argenine  
**Val** = Valine  
**Lys** = Lysine  
**APSAC** = Anisoylated plasminogen streptokinase activation complex  
**SCu - PA** = Single chain urokinase plasminogen activator  
**tcu - PA** = two chain urokinase plasminogen activator  
**Gusto** = Global utilization of streptokinase and tissue plasminogen coronary arteries  
**PAI** = Plasminogen activator inhibitor

## منابع:

1. Baardman, et al. Differential effects of tissue plaminogen activator and streptokinase on infarct size and on rate of enzyme release: influence of early infarct related artery patency. Eur. Heart J. 1996, 17: 237 - 246.
2. Barradell L.B. and karen L.Goa. Alteplase aphaarmacoeconomic Evaluation of its use in management of myocardial infarction pharmacoeconomic drug evaluation, 1995, 8:428-456.
3. Bode C., etal. The future of thromblysis in the treatment of acute myocardial infarction. Eur. Heart J. 1996, 17: 55 - 60.
4. Brody .L. Minremen. N: Human pharmacology. Second Edition. 1994, p 282
5. Christopher P. etal comparison of front - loaded recombinant tissue - type plasminogen activator anisterplase and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: Results of the thrombolysis in myocardial infarction. JAM. coll. cardiol. 1994, 7: 1602 - 1610.
6. Gillis J.C. etal Alteplase a reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in acute myocardial infarction Drugs. 1995, 50: 102 - 136.
7. Hardman J.G., Goodmangilman A. Goodman & Gilamn's The pharmacological Basis of therapeutics. 1996, 9th ed. p 1353.
8. Rang H.P., Dle M.M., Ritter J.M. Phamacology. 1995, 3rd ed. pp217 & 345 - 349.
9. Ros A.M. Resolving the controversies concerning thrombolysis in myocardial infraction. Fibrinolysis, 1995, 9(Suppl.1) 20 - 22.

