داروهای ترومبولیتیک :

استرپتوکیناز و t-PA

دکتر محمد حسینی

امروزه داروهای ترومبولیتیک به عنوان درمان استاندارد در آنفارکتوس حاد میوکارد، ترومبوزهای وریدی، انسداد شریانهای محیطی، آمبولی ریوی و اخیراً بعضی انواع سکته‌های مغزی مورد استفاده قرار می‌گیرند.

در حقیقت استفاده از این ترکیبات مربوط می‌شود به حدود ۳۷ سال پیش (۱۹۵۹) که اول بار فلچر و همکارانش استفاده از استرپتوکیناز در آنفارکتوس میوکارد را گزارش نمودند. کشف اثر ترومبولیتیک استرپتوکیناز در

آزمایشگاه بر می‌گردد به سال ۱۹۳۳ که تیلت و گارنر نشان دادند که استرپتوکوکهای همولیتیک پروتئینی به نام استرپتوکیناز تولید می‌کنند که این پروتئین قادر به حل لخته خونی می‌باشد. بعداً مشخص شد که این ترکیب یک آنزیم نبوده بلکه با اتصال به پلاسمینوژن موجب تغییر شکل پلاسمینوژن و تبدیل آن به پلاسمین می‌شود. پلاسمین نیز موجب تجزیه لخته فیبرینی می‌گردد.

علاوه بر این بعداً مشخص گردید که ادرار و همینطور عصاره حاصل از بعضی بافتها نیز حاوی مواد ترومبولیتیک می‌باشند. در اواخر دهه ۱۹۷۰ مشخص شد که در این مواد ترکیباتی وجود دارد که باعث فعال شدن پلاسمینوژن و در نتیجه تجزیه لخته فیبرینی می‌شوند.

ترکیب موجود در ادرار را اورُکیناز (Urokinase) و ترکیب موجود در عصارهٔ بافتی را فعال کننده پلاسمینوژن بافتی (tissue plasminogen Activator) یا tPA نامیدند. بعداً این دو ماده را از طریق بیوتکنولوژی به صورت فرآوردهٔ دارویی تهیه نمودند.

اورُکیناز به دلایل مختلف خیلی مورد توجه قرار نگرفت اما tPA با استقبال زیاد روبه رو شد و مطالعات زیادی روی آن صورت گرفت و از سال ۱۹۸۷ در آمریکا و اروپا ثبت و مورد استفاده قرار گرفت. در حقیقت با انجام مطالعات بالینی با استفاده از tPA و استرپتوکیناز مصرف این دو دارو در زمینه‌های مختلف نیز رو به فزونی گذارد به طوری که امروزه این دو دارو به عنوان درمان استاندارد در آنفارکتوس حاد میوکارد مورد استفاده قرار می‌گیرند (۴ و ۱).

امروزه استرپتوکیناز و tPA به عنوان درمان استاندارد در انفارکتوس حاد میوکارد مورد استفاده قرار می‌گیرند.

علیرغم شباهت در عمل، تفاوتهایی نیز بین این دو دارو وجود دارد. از جمله این تفاوتها تأثیر سریعتر tPA در بازگشایی شریان مسدود شده کرونر می‌باشد. مطالعه بین‌المللی Gusto نشان داد که ۹۰ دقیقه بعد از تجویز tPA، در ۸۱ درصد از موارد شریان کرونر بازگشایی شده در حالی که این عدد در بیماران دریافت کننده استرپتوکیناز ۶۳ درصد بوده است (۷). گفته می‌شود که تسریع در بازگشایی شریان مسدود شده موجب برقراری جریان خون و کاهش در آسیب بافت قلب می‌شود. در همین مطالعه گزارش کرده‌اند که مرگ و میر یک ماهه بعد از آنفارکتوس و داروی ترومبولیتیک در آنهایی که تحت درمان با tPA قرار گرفته‌اند ۱۴ درصد کمتر از بیمارانی بوده که تحت درمان با استرپتوکیناز قرار داشته‌اند.

با توسعه گسترده مصرف این دو دارو، امروزه اطلاعات زیادی در مورد این دو دارو بدست آمده است. از جمله اطلاعات حاصله، اطلاعات در مورد عوارض جانبی این دو دارو می‌باشد.

مهمترین عارضه جانبی این دو دارو بروز خونریزی مغزی است که حدوداً در نیم تا یک درصد از بیماران ظاهر می‌شود و بروز

آن در دریافت کنندگان tPA اندکی بالاتر از دریافت کنندگان استرپتوکیناز گزارش شده است. از مهمترین عوارض گزارش شده تولید آنتی‌بادی بر ضد دارو می‌باشد. از آنجا که tPA یک ترکیب طبیعی بدن می‌باشد لذا مصرف اشکال دارویی آن در بدن تولید آنتی بادی نمی‌نماید. اما استرپتوکیناز به شدت آنتی‌ژنیک می‌باشد (۱).

به دنبال تزریق داخل وریدی یا حتی مصرف رکتال استرپتوکیناز تیتر آنتی‌بادی ضد استرپتوکیناز در بدن چند صد بار افزایش می‌یابد (۱). در این زمینه گزارش شده است که مقاومت در برابر اثرات درمانی استرپتوکیناز به دلیل اثرات آنتی‌ژنیک و تولید آنتی‌بادی در بدن می‌باشد (۳، ۴، ۵ و ۶).

مصرف استرپتوکیناز موجب تولید آنتی‌بادی می‌شود و این اثر از روز سوم مصرف دارو به خوبی قابل اندازه‌گیری بوده و بین روزهای هفتم تا دهم به حداکثر می‌رسد (۴). ابتدا گمان می‌رفت که بعد از گذشت چند ماه تیتر آنتی‌بادی کاهش خواهد یافت اما مطالعات انجام شده در چند سال اخیر ثابت کرده‌اند که متأسفانه این اثر ممکن است تا بیش از ۴ سال دوام داشته باشد و تیتر آنتی‌بادی در بدن بیمار در حد قابل توجهی بالا بماند (۳ و ۴). مصرف مجدد استرپتوکیناز در این بیماران می‌تواند با مشکلاتی از قبیل بروز واکنشهای آلرژیک و بی‌اثر بودن دارو همراه باشد. بر این اساس کارخانه‌های سازندهٔ دارو پیشنهاد نموده‌اند که تا حداقل ۶ ماه بعد از مصرف اولیه، این دارو را نباید مجدداً مصرف نمود. اما محققین و سازمانهای دارویی معتقدند و توصیه نموده‌اند که تا زمانی که از پائین بودن تیتر آنتی‌بادی مطمئن نگشته‌ایم مصرف مجدد دارو جایز نمی‌باشد و به جهت این که آزمایشات، بالا ماندن تیتر را تا ۴ سال نشان داده‌اند لذا امروزه دستورالعمل‌های درمانی تأکید بر عدم مصرف مجدد استرپتوکیناز را دارند (۴). در اینجا پیشنهاد شده است که در صورت وقوع آنفارکتوس دوم، بهتر است از داروی ترومبولیتیک دیگری که حاوی استرپتوکیناز نباشد استفاده نمود (۲ و ۴ و ۶).

tPA به علت نداشتن اثرات آنتی ژنیک می‌تواند در صورت لزوم چندین بار مورد استفاده قرار گیرد.

البته بعضی از بیماران نیز وجود دارند که حتی بدون دریافت قبلی استرپتوکیناز، تیتر قابل توجهی از آنتی‌بادی ضد استرپتوکیناز در بدن دارند. این افراد کسانی هستند که طی چند روز یا چند هفته قبل از آنفارکتوس، به یک عفونت استرپتوکوکی مبتلا گشته و لذا به طور طبیعی بدن آنها علیه استرپتوکوکها آنتی‌بادی تولید نموده است (۴ و ۵).

«مهمترین عارضه جانبی این دو دارو بروز خونریزی مغزی است که حدوداً در نیم تا یک درصد از بیماران ظاهر می‌شود و بروز آن در دریافت کنندگان tPA اندکی بالاتر از دریافت کنندگان استرپتوکیناز گزارش شده است.»

از طرف دیگر در زمینه اینکه کدام بیمار از کدام داروی ترومبولیتیک بیشتر بهره خواهد

جست، مطالعات زیادی صورت گرفته است. در این زمینه گفته می‌شود در بیمارانی که ناحیه انفارکت بزرگ باشد و بیماران سالمند اثرات درمانی بیشتری از tPA خواهند گرفت. علاوه بر این بیماران با انفارکت قدامی و آنهایی که طی ۴ ساعت اول بعد از شروع درد سینه به بیمارستان مراجعه می‌کنند نیز کاندید درمان با tPA خواهند بود. بدیهی است بیماران آلرژیک به استرپتوکیناز، آنهایی که قبلاً یک بار از استرپتوکیناز استفاده کرده‌اند و یا حتی آنهایی که همین اواخر یک عفونت استرپتوکوکی داشته‌اند نیز بی‌تردید می‌بایست تحت درمان با tPA قرار بگیرند. در بیمارانی که ناحیه انفارکت کوچک بوده و یا آن دسته از بیمارانی که احتمال بروز خونریزی مغزی در آنها بالاست، کاندید دریافت استرپتوکیناز می‌باشند (۱ و ۳).

«tPA به علت نداشتن اثرات آنتی‌ژنیک می‌تواند در صورت لزوم چندین بار مورد استفاده قرار گیرد.»

از جایی که تفکیک بیماران کار دشواری می‌باشد بنابراین تصمیم نهایی اینکه در کدام بیمار کدام دارو باید استفاده شود به عهدهٔ پزشک مطلع و با تجربه می‌باشد. به هر طریق این دو دارو تحولی عظیم در زمینه درمان آنفارکتوس میوکارد پدید آورده‌اند و محققین معتقدند که تقریباً جایی برای پیشرفت بیشتر یا تولید داروی بهتر در این زمینه وجود ندارد یا بسیار غیر متحمل می‌باشد و بر این اساس باید سعی بر آن نماییم تا در مواقع لزوم، از این دو دارو به نحو احسن در جهت نجات بیمارات مربوطه استفاده نماییم.

به جز دو عارضه فوق‌الذکر یعنی خونریزی مغزی و اثرات آنتی‌ژنیک، عارضه مهم دیگری برای استرپتوکیناز گزارش نشده است و این دارو در طی یک دههٔ گذشته توانسته جان ده‌ها هزار نفر بیمار مبتلا به آنفارکتوس حاد میوکارد را نجات داده و با بازگشایی شریان کرونر از ضایعات بیشتر بافت قلبی نیز جلوگیری نماید.

منابع :

1. Bachmann, F. : Fibrinolytic Agents. Fibrinolysis, 9 (Suppl.) : 9 - 15 , 1995.

2. Buchalter, M.B : Are Streptokinase antibodies clinically important. Br. Heart J. 70 : 101 - 102 , 1993.

3. Becker , R.C. : Thrombolytic retreatment with tissue Plasminogen activator for threatened reinfarction and thrombotic Coronary reocclusion. Clin. Cardiol. 17 : 3 - 13 , 1994.

4. Elliot, J.m. et al : Neutralizing antibodies to Streptokinase four years after intravenous thrombolytic therapy. Am. J. Cardiol. 71 : 640 - 645 , 1993.

5. Gemmill , J.D., Hogg, K.J. Q Hills W.S. : Predosing antibody levels and efficacy of thrombolytic drugs Containing streptokinase. Br. Heart J. 72: 222 - 225 , 1994.

6. Patel, S., Jalihal, s., Dutka, D.P. & morris, G.k.: Streptokinase neutralisation titres Up to 866 days after intravenous Streptokinase for acute myocardial infarction. Br. Heart J. 70: 119 - 121 , 1993.

7. Ross, A.M. : Resolving the Contraversies concerning thrombolysis in myocardial infarction. Fibrinolysis, 9 (suppl) : 20 - 22, 1995.