

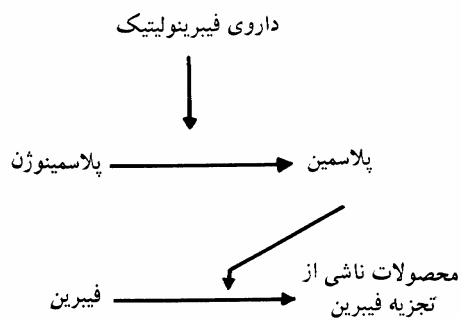
دکتر محمدحسین پورغلامی
گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

ترومبولیتیک درمانی

مقدمه:

استرپتوکیناز، کمپلکس فعال‌کننده پلاسمینوژن استرپتوکیناز انیسولوه (APSAC)، استافیلوکیناز، فعال‌کننده پلاسمینوژن نوع اوروکیناز تک زنجیره‌ای نوترکیبی (rscu - Prourokinase) و بالاخره فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی (t-PA). براساس مطالعات انجام شده مقایسه‌ای بین داروهای فوق،

امروزه بیماریهای قلبی - عروقی یکی از مهمترین عوامل مرگ و ناتوانی به شمار می‌آیند. از شایع‌ترین این اختلالات می‌توان به بیماری عروق کرونر، بیماری عروق مغزی و ترومبوز وریدی اشاره کرد. عامل اصلی خطر در این بیماریها آترواسکلروز دیواره عروقی نبوده بلکه انسداد شریانی توسط ترومبوز و از دست رفتن جریان خون به ارگانهای حیاتی بدن می‌باشد. یکی از روشهای درمانی در مقابله با این ترومبوز انحلال آن از طریق انفوزیون داخل وریدی داروهای ترومبولیتیک می‌باشد. این داروها با فعال نمودن سیستم فیبرینولیتیک موجب انحلال لخته و برقراری مجدد جریان خون در ناحیه می‌شوند. اثر کلی این داروها از طریق تحریک تبدیل پلاسمینوژن به پلاسمین و به دنبال آن تجزیه فیبرین به محصولات محلول در آب صورت می‌گیرد (۲).



امروزه دو داروی استرپتوکیناز و t-PA بیشترین موارد استفاده را داشته و به‌طور گسترده‌تری مورد استفاده قرار می‌گیرند.

داروهای موجود

در حال حاضر چندین داروی ترومبولیتیک جهت استفاده در آنفارکتوس حاد میوکارد مورد تأیید قرار گرفته و یا در مرحله ارزیابی بالینی قرار دارند. این داروها عبارتند از اوروکیناز دو زنجیره‌ای،

نقش ترومبولیتیک درمانی در آنفارکتوس حاد میوکارد:

امروزه اثر موثر ترومبولیتیک درمانی در کاهش

□ شایع‌ترین اختلالات قلبی - عروقی عبارت از بیماری عروق کرونر، بیماری عروق مغزی و ترومبوز وریدی می‌باشد.

مرگ و میر ناشی از آنفارکتوس میوکارد ناشی از ترومبوز شریان کرونر به خوبی شناخته شده است. پارگی پلاک آتروم منجر به ترومبوز انسدادی، ایسکمی میوکارد، مرگ سلولی، از دست رفتن عملکرد بطنی و احتمالاً مرگ خواهد شد. اساس به کارگیری داروهای ترومبولیتیک در آنفارکتوس میوکارد این است که رکانالیزاسیون سریع و بادوام مانع از مرگ سلولی، کاهش ناحیه انفارکته، حفظ عملکرد میوکارد و در نتیجه افزایش شانس بقای بیمار خواهد گشت (۲). مطالعات انجام شده نشان داده‌اند که استفاده درست از این داروها سبب کاهش مرگ در بیماران خواهد گشت. این یافته‌ها موجب گردیده تا امروزه این داروها به‌طور گسترده و روزافزونی مورد استفاده قرار گیرند به‌طوری که تنها در سال ۱۹۹۲ حدوداً چهارصد و پنجاه هزار بیمار در سراسر دنیا تحت درمان با این داروها قرار گرفته‌اند. به‌علاوه اندیکاسیون مصرف این داروها نیز روبه‌فزون می‌باشد. در حال حاضر عمده‌ترین مورد استفاده از آنها در آنفارکتوس میوکارد و سپس در آمبولی ریوی و یا انسداد شریانهای محیطی می‌باشد. تاکنون مطالعات بالینی گسترده‌ای جهت مقایسه اثربخشی این داروها صورت گرفته است که از آن جمله می‌توان به مطالعات GISSI ، ISIS-3 و یا

مطالعه GUSTO که آخرین و کاملترین این مطالعات می‌باشد اشاره نمود. این مطالعه طی مدت بیش از سه سال در بیش از یک صد مرکز درمانی (قلب) و با شرکت صدها متخصص قلب و بیش از چهل و یک هزار بیمار صورت گرفته و نتایج حاصل از آن در اواخر سال میلادی گذشته (۱۹۹۳) در سطح جهان منتشر گردید. هدف اصلی از انجام این مطالعه مقایسه اثربخشی دو داروی استرپتوکیناز و t-PA و همینطور آزمایش فرضیه «بران والد» مبنی بر اینکه «داروهای جدیدتر با اثر ترومبولیتیک قوی‌تر موجب پرفوزیون سریع‌تر و پایدارتر گردیده و در نتیجه با باز شدن زودتر شریان کرونر، شانس بقای بیمار افزایش خواهد یافت» بوده است. نتایج بدست آمده از این مطالعه نشان داده است که در مقایسه با استرپتوکیناز، رژیم جدید t-PA احتمال بروز مرگ را به میزان ۱۴ درصد بیشتر کاهش داده (۳)، در کنار این میزان بازگشایی شریان مسدود شده ناحیه انفارکته در زمان ۹۰ دقیقه پس از مصرف دارو در گروه تحت درمان با t-PA به مراتب بیشتر (۸۱ درصد) از گروه تحت درمان با استرپتوکیناز (۶۰ درصد) می‌باشد (۴). در ضمن عملکرد بطن چپ نیز با گشودگی شریان ارتباط مستقیمی را نشان داده است. لذا نتایج حاصل از این مطالعه تأییدی بر فرضیه شریان

□ در زمینه تولید داروهای ترومبولیتیک با اثربخشی بیشتر نیز اقدامات و مطالعات زیادی صورت گرفته است.

□ مصرف داروهای ترومبولیتیک طی ۱۲ تا ۲۴ ساعت بعد از شروع نشانه‌ها نیز ممکن است تا حدودی مؤثر واقع شود.

باز «بران والد» بوده و نشان داده است که برقراری سریعتر جریان خون در شریان ناحیه انفارکته موجب بهبود عملکرد بطن چپ و کاهش احتمال مرگ خواهد گشت (۱). البته باید در نظر داشت که لخته درون عروقی که در ارتباط با یک پلاک آترواسکلروتیک تشکیل گردیده ترکیبی ناهمگون داشته و شامل مواد غنی از پلاکتها و اریتروسیتها می‌باشد. بنابراین در ترومبولیتیک درمانی می‌بایست حداقل سه روش مکمل را در نظر گرفت. اول شروع زودتر و با سرعت درمان جهت کاهش مدت ایسکمی، دوم به کارگیری فعال کننده‌های پلاسمینوژن تهیه شده از راه مهندسی ژنتیک که دارای اثربخشی و فعالیت اختصاصی تر ترومبولیتیک باشند و بتوانند توان ترومبولیز در کرونر را افزایش دهند و سوم استفاده از داروهای ضدانعقادی قوی و اختصاصی و ترکیبات ضدپلاکتی جهت تسریع در رکانالیزاسیون و جلوگیری از انسداد مجدد. در حالیکه امروزه از هیپارین و آسپرین در کنار داروی ترومبولیتیک استفاده می‌نمایند ولی به علت غیراختصاصی بودن آسپرین در وقفه تولید پروستاگلاندینهای محرک آگریگاسیون و ضد آگریگاسیون و بی‌اثر بودن هیپارین در وقفه تولید لخته ناشی از ترومبین هنوز جای زیادی برای تولید داروهای آنتی ترومبوتیک وجود دارد. در حال حاضر روشهایی چون وقفه تولید ترومبوکسان، آنتاگونیستهای گیرنده

ترومبوکسان A_2 ، آنتی‌بادیهای مونوکلونال و آنتاگونیستهای گیرنده سروتونین و یا وقفه‌دهنده‌های اختصاصی ترومبین نظیر هیرودین و مشتقات آن تحت بررسی می‌باشند. در زمینه تولید داروهای ترومبولیتیک با اثربخشی بیشتر نیز اقدامات و مطالعات زیادی صورت گرفته است. در بسیاری از این مطالعات تغییراتی بر روی ساختمان t-PA طبیعی صورت گرفته که در اکثر موارد این تغییرات منجر به کاهش اثربخشی گردیده است. البته در کنار این مسئله با نتایج بدست آمده از GUSTO مشخص شده است که با استفاده از رژیم تسریع شده t-PA به همراه هیپارین حدود ۸۵ درصد بازگشایی شریان حاصل می‌شود و لذا ترقی در این زمینه قدری دشوار به نظر می‌رسد (۴ و ۲).

یکی دیگر از داروهای ترومبولیتیک که اخیراً مورد توجه قرار گرفته است استافیلوکیناز می‌باشد. ظاهراً این ترکیب در مقایسه با استرپتوکیناز پوتنسی بیشتری داشته و علاوه بر این اثرات ایمنونوتیک آن نیز کمتر می‌باشد. این در حالی است که مطالعات اخیر نشان داده‌اند که بعد از مصرف استرپتوکیناز، در بدن نسبت به این دارو آنتی‌بادی تولید شده و تیترا آنتی‌بادی ممکن است تا ۴ سال بعد از مصرف دارو هنوز در سطح بالایی باشد (۷ و ۶).
براین اساس پیشنهاد نموده‌اند که در بیمارانی که

امروزه اثر مؤثر ترومبولیتیک درمانی در کاهش مرگ و میر ناشی از انفارکتوس میوکارد ناشی از ترومبوز شریان کرونر به خوبی شناخته شده است.

یک بار از استرپتوکیناز استفاده کرده‌اند تا کسب اطمینان از عدم وجود آنتی‌بادی نباید مجدداً از استرپتوکیناز استفاده نمود (۷).

اهمیت سرعت عمل در درمان:

اکثر مطالعات بالینی نشان داده‌اند که بعد از شروع نشانه‌های وقوع آنفارکتوس حاد میوکارد استفاده سریع‌تر از داروهای ترومبولیتیک به مراتب اثر بهتری داشته و باعث کاهش میزان مرگ خواهد گشت. البته مصرف داروی ترومبولیتیک طی ۱۲ تا ۲۴ ساعت بعد از شروع نشانه‌ها نیز ممکن است تا حدودی موثر واقع شود (۵).

نتیجه گیری:

نقش مؤثر ترومبولیتیک درمانی در سندرم‌های ایسکمیک کرونر و خصوصاً در آنفارکتوس حاد میوکارد به خوبی شناخته شده است. البته باید در نظر داشت که مصرف این داروها در همه بیماران بانجات بیمار همراه نبوده و درصد قابل توجهی از بیماران حتی بعد از دریافت داروهای ترومبولیتیک زنده نمی‌مانند. علاوه بر این مصرف این داروها با عوارضی نیز همراه می‌باشد که اصلی‌ترین عارضه در مورد t-PA و استرپتوکیناز بروز خونریزی مغزی (۱-۵٪ درصد) می‌باشد. علاوه بر این در کنار ترومبولیز، جلوگیری از

ساخت مجدد ترومبوز و انسداد مجدد نیز نقشی حیاتی دارد (۱ و ۲).

زیر نویس‌ها:

- 1- **ISIS - 3 = Third international study of Infarct Survival**
- 2- **GISSI = Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico.**
- 3- **t-PA = tissue plasminogen Activator**
- 4- **GUSTO = Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries.**

منابع:

- 1- Braunwald, E.: The open artery theory is alive and well again. *N. Engl. J. med.* 329: 1650 - 1652, 1993.
- 2- Collen, D.: Towards improved thrombolytic therapy. *Lancet*, 324: 34-36, 1993.
- 3- The Gusto Investigators: An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *New Engl. J. med.* 329: 673-682, 1993.
- 4- The Gusto Angiographic Investigators: The effects of tissue plasminogen activator, Streptokinase, or both on coronary - artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction. *New Engl. J. med.* 329: 1615-1622, 1993.
- 5- The late study group: Late assessment of thrombolytic efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet*, 342: 759-766, 1993.
- 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- Cross, D: Repeat Thrombolysis. *Aust. NZ. J. Med.*, 23: 749 - 752, 1993.