

# قلبی عروقی

دکتر جمال شمس آرا

گروه بیوتکنولوژی دارویی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

## ■ لخته‌های خونی: عامل اصلی مرگ و میر در کشورهای توسعه یافته

بیماری‌های قلبی - عروقی عامل اصلی مرگ و میر در کشورهای توسعه یافته هستند. در اتحادیه اروپا نزدیک به ۲ میلیون مرگ در سال (۴۳ درصد کل مرگ‌ها) به بیماری‌های قلبی - عروقی نسبت داده می‌شود. این بیماری‌ها اغلب به تشکیل لخته خون (که ترومبوس نیز نامیده می‌شود) مربوط می‌گردند. تشکیل لخته خونی منجر به انسداد رگ خونی (سرخرگ یا سیاه‌رگ) می‌شود، بدون خون بافت آسیب می‌بیند یا می‌میرد. آنفارکتوس قلبی اصلی‌ترین بیماری قلبی - عروقی

است. سکته قلبی زمانی اتفاق می‌افتد که قسمت بیشتر یا کمتری از ماهیچه قلبی به دنبال طولانی شدن زمان محرومیت از خون می‌میرد. بیماری قلبی - عروقی هر ساله مسؤول بیش از ۷۰۰ هزار مرگ در اتحادیه اروپا است. حوادث عروق مغزی (سکته مغزی) عامل اصلی معلولیت‌های شدید و دومین عامل دمانس بعد از بیماری آلزایمر هستند. حدود ۸۵ درصد سکته‌های مغزی به وسیله یک لخته مسدودکننده رگ خونی ایجاد می‌شوند. ۱۵ درصد باقیمانده دارای منشا هموراژیک هستند (آنوریسم پاره شده). سکته هر ساله در حدود ۵۰۰ هزار نفر را در اتحادیه اروپا می‌کشد. فلیت‌ها و

### ■ کاهش قابل توجه در مرگ و میر و ارتقای کیفیت زندگی

داروهای ترومبولیتیک تولید شده توسط فرآیندهای بیوتکنولوژیک باعث کاهش قابل توجه مرگ و میر و از کار افتادگی ناشی از بیماری‌های قلبی - عروقی شده‌اند. مرگ و میر ناشی از سکته قلبی تا حدود ۳۰ درصد و پیامدهای بعد از سکته مغزی بیش از ۲۰ درصد کاهش نشان داده است.

برای درمان سکته قلبی جایگزینی برای عوامل ترومبولیتیک وجود دارد: تخریب مکانیکی لخته با استفاده از آنژیوپلاستی، اگر بتوان آنژیوپلاستی را طی ۳ ساعت از شروع علائم انجام داد، از داروهای ترومبولیتیک موثرتر است ولی این امر همیشه ممکن نیست.

عیب اصلی داروهای ترومبولیتیک خطر جدی خونریزی می‌باشد. پلاسمین لخته را حل می‌کند ولی کوآگولاسیون را نیز از طریق جریان خون مهار می‌نماید. بر اساس بیماری و درمان تجویز شده خطر خونریزی بین ۰/۵ تا ۳ درصد در نوسان است. در مغز این خونریزی‌ها می‌تواند باعث مرگ یک نفر از هر دو هزار نفر گردد.

شرکت‌های بیوتکنولوژی متعددی جهت ارتقای کیفیت این داروها و کشف درمان‌های جدید تلاش می‌کنند. تحقیقات به‌طور خاص بر روی کاهش خطر خونریزی و امکان شروع درمان بعد از دوره زمانی طولانی‌تر متمرکز می‌باشند. گسترش نسل جدید عوامل ترومبولیتیک می‌تواند کاربرد این داروها را گسترده‌تر نماید.

آمبولی ریوی نتیجه تشکیل لخته‌های خونی در سیاه‌رگ‌های عمیق (DVT) می‌باشند. این شرایط خیلی شایع است ولی اغلب تشخیص داده نمی‌شود. آمبولی ریوی هر ساله باعث مرگ بین ۵۰ تا ۱۰۰ هزار مرگ در اتحادیه اروپا می‌شود.

### ■ درمان ضدانعقادی و عوامل ترومبولیتیک

لخته جسمی نیمه جامد است که به‌وسیله رشته‌های فیبرین (پروتئین الاستیک مسؤل کوآگولاسیون) تشکیل می‌شود و می‌تواند جریان خون را مسدود نماید. درمان و جلوگیری از تشکیل لخته برای سالیان متمادی فقط براساس استفاده از داروهای ضدانعقادی از قبیل عوامل ضد ویتامین K و هپارین بوده است. با این وجود، فراورده‌های مذکور تنها قادر به محدود کردن اندازه لخته بودند، در حالی که انحلال سریع و کامل لخته می‌تواند باعث بهبود علائم و حتی حفظ جان بیمار در صورت شروع سریع درمان گردد. بر اساس این هدف داروهای موسوم به عوامل ترومبولیتیک (که از لحاظ لغوی به معنی لیز ترومبوس یعنی تجزیه لخته می‌باشد) گسترش پیدا کرد. این داروهای جدید هنوز بیش‌تر همراه با آنتی‌کوآگولانتها - که به‌صورت درمان مکمل باقی مانده‌اند - به‌طور عمده برای جلوگیری از عود به‌کار می‌روند. یک لخته خونی به‌طور طبیعی توسط پلاسمین آنزیمی که به‌فرم غیر فعال پلاسمینوژن در خون حضور دارد، هضم می‌گردد. پلاسمینوژن به‌وسیله مولکولی که توسط سلول‌های عروق خونی ترشح می‌گردد به پلاسمین تبدیل شده و فعال می‌گردد.

## ■ جنبه‌های اقتصادی

در اتحادیه اروپا، هزینه کل بیماری قلبی - عروقی در سال ۲۰۰۳، ۱۶۹ میلیارد یورو معادل ۱۲ درصد کل بودجه بهداشت بوده است. ۶۲ درصد این میزان هزینه‌های مستقیم شامل: ۵۹/۸ میلیارد یورو برای بستری شدن در بیمارستان و ۲۸/۴ میلیارد یورو برای دارو بوده است.

هزینه مربوط به بیماری‌های عروق کرونری قلب و سکنه، به تنهایی ۷۸ میلیارد یورو معادل با ۴۲ درصد هزینه کلی بیماری‌های قلبی - عروقی و یا ۵ درصد هزینه‌های بهداشتی در اتحادیه اروپا بوده است.

پیش از ابداع ترومبولیتیک‌های بیوتکنولوژیک داروهای سنتی قادر به برداشتن لخته‌ها بعد از تشکیل آن‌ها نبودند. بنابراین، موضوع اثر - هزینه نسبی آن‌ها مطرح نبود. با این وجود، این معیار (هزینه - اثر بخشی) در مورد مقایسه داروهای ترومبولیتیک مختلف اهمیت پیدا می‌کند.

استرپتوکیناز که اثر بخشی کم‌تری از سایر داروها دارد و خطر پیدایش آنتی‌بادی در خون را در پی دارد (زیرا دارای منشا باکتریایی است و توسط سیستم ایمنی بدن به‌عنوان بیگانه در نظر گرفته می‌شود) برای درمان بیماری‌های قلبی - عروقی برای مثال در بریتانیا توصیه می‌شود زیرا که ۶ تا ۷ برابر ارزان‌تر از سایر داروها می‌باشد. از طرف دیگر کشورهایی مثل فرانسه و آمریکا استفاده از فعال‌کننده‌های پلاسمینوژن را توصیه می‌کنند.

در ادامه بعد از توضیح مختصری در مورد داروهای کلاسیک به توضیح داروهای ترومبولیتیک بیوتکنولوژیک پرداخته خواهد شد.

## ■ درمان لخته قبل از ابداع عوامل

### ترومبولیتیک

داروهای ضد انعقادی درمان کلاسیک لخته می‌باشند و باعث محدود شدن اندازه لخته و هم‌چنین پیشگیری از تشکیل لخته‌های جدید می‌گردند. اصلی‌ترین عوامل ضد انعقادی عبارتند از:

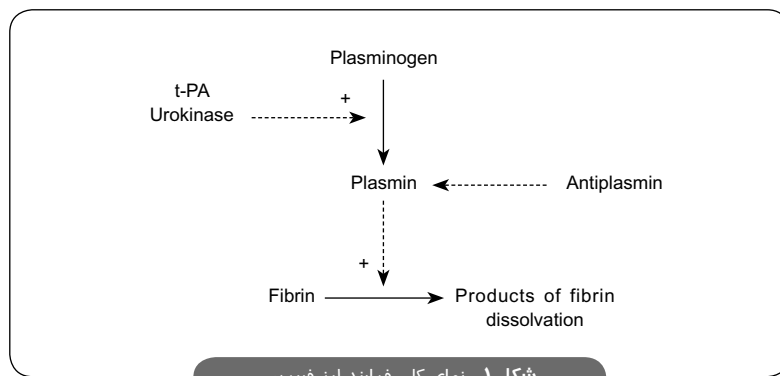
### □ هپارین

برروی تشکیل ترومبین موثر است. در حال حاضر در دو شکل موجود می‌باشد: هپارین استاندارد یا دست نخورده (UFH) که از دهه ۱۹۵۰ در دسترس است و می‌تواند داخل وریدی (IV) یا زیر جلدی (SC) تزریق گردد و هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH) که امروزه تمایل به استفاده از آن به جای هپارین استاندارد وجود دارد و به‌صورت (SC) تجویز می‌شود.

عوامل ضد ویتامین K (وارفارین): بر فرآیند انعقاد در سطحی متفاوت از هپارین عمل می‌کند که نیاز به چندین روز درمان برای شروع اثر دارد. آسپیرین بر روی پلاکت اثر می‌کند. فقط اثر پیشگیری از تجمع پلاکت‌ها را دارد.

### ■ مشارکت بیوتکنولوژی

عوامل ترومبولیتیک داروهایی هستند که برای حل کردن سریع یک لخته خونی مسدودکننده یک سیاهرگ و یا یک سرخرگ تجویز می‌شوند، به صورت مستقیم یا غیر مستقیم پلاسمینوژن را به پلاسمین فعال تبدیل می‌کنند (شکل ۱). پلاسمین فعال شده لخته را با تخریب کم یا بیش انتخابی فیبرین که لخته را به صورت یک پارچه آورده



شکل ۱ - نمای کلی فرایند لیز فیبرین

جدا شده از استرپتوکوک بتاهمولیتیک است. این دارو یک فعال‌کننده غیرمستقیم پلاسمین است: با پلاسمینوژن ترکیب شده و کمپلکسی را تشکیل می‌دهد که فعال‌کننده قوی تبدیل پلاسمینوژن به پلاسمین است. به شکل پودر لیوفیلیزه در دسترس است (فلاسک‌های ۰/۲۵ تا ۰/۷۵ میلیون واحدی)، استرپتوکیناز نیمه عمر ۱۰-۱۵ دقیقه در خون دارد. به صورت IV یا راه داخل کمری (IC) با دوز بارگیری (۰/۲۵) میلیون واحد در ۲۰ تا ۳۰ دقیقه) و در ادامه با دوز نگه دارنده ۰/۱ میلیون واحد در ساعت برای ۲۴ تا ۷۲ ساعت تجویز می‌شود.

تجویز خیلی سریع می‌تواند باعث انقباض عروق و کاهش فشار خون شود. در این موارد، تجویز باید متوقف شده و فشار خون اغلب نیاز به بازبانی به وسیله تجویز حجم دهنده‌های پلاسما دارد. مانند هر پروتئین خارجی، استرپتوکیناز آنتی‌ژنیک است. ۱۰ درصد افراد آنتی‌بادی‌های آنتی استرپتوکوک در جریان خون خود دارند که فعالیت استرپتوکیناز را خنثی می‌کنند و به همین دلیل یک دوز بارگیری

است، تجزیه می‌کند. با این وجود حل کردن تمام لخته‌های بدن و همچنین فیبرینوژن درون جریان خون (فیبرینوژنولایزیس) به این معنی خواهد بود که این داروها دارای قابلیت بالای ایجاد خونریزی نیز می‌باشند و بنابراین، استفاده از آن‌ها محدود می‌شود.

اولین عوامل ترومبولیتیکی که تولید شدند فعال‌کننده‌های پلاسمینوژنی بودند که با استخراج استرپتوکیناز از streptococci و اوروکیناز از ادرار به دست آمدند. عوامل ترومبولیتیک نسل دوم پروتئین‌های نوترکیبی بودند که به وسیله بیوتکنولوژی تولید شدند. فعال‌کننده بافتی پلاسمینوژن (tPA) آنزیم طبیعی است که توسط اندوتلیوم رگ‌های خونی تولید می‌شود و جدیدترین عوامل ترومبولیتیک از آنزیم‌های طبیعی اصلاح شده توسط مهندسی ژنتیک منشا گرفته‌اند.

## ■ عوامل ترومبولیتیک نسل اول

### □ استرپتوکیناز<sup>۱</sup>

از سال ۱۹۷۰ در بازار موجود می‌باشد. پروتئین

ضروری است. بعد از درمان اولیه با استرپتوکیناز پیدایش آنتی بادی قطعی است که به معنی عدم امکان استفاده از این دارو در هنگام عود بیماری خواهد بود.

مزیت استرپتوکیناز گران نبودن آن است.

#### □ اوروکیناز<sup>۲</sup>

از ادراک یا کشت سلول‌های کلیه جدا می‌شود. در سال ۱۹۷۲ برای اولین بار گواهی استفاده گرفت. اوروکیناز مستقیماً تبدیل پلاسمینوژن به پلاسمین را بدون نیاز به کوفاکتور فعال می‌کند. نیمه عمر این محصول در خون ۲ دقیقه است. آنتی ژنیک نیست و بهتر از استرپتوکیناز تحمل می‌شود. چون باعث تشکیل آنتی بادی نمی‌شود، دلیلی برای ترس از بروز مقاومت وجود ندارد. از آنجایی که در مقادیر با اثر بخشی مشابه از استرپتوکیناز خیلی گران‌تر است به میزان زیاد به کار نمی‌رود. حقیقت دیگر در مورد اوروکیناز کمبود مطالعات بزرگ برای درمان MI با استفاده از آن می‌باشد.

با این وجود اوروکیناز استفاده ویژه‌ای در دوباره نفوذ پذیر کردن کاتترهای مورد استفاده در همودپالیز یا بیماران نیازمند درمان طولانی مدت دارد.

#### ■ عوامل ترومبولیتیک نو ترکیب: فعال کننده

##### پلاسمینوژن بافتی<sup>۳</sup>

فعال کننده پلاسمینوژن بافتی یک آنزیم انسانی طبیعی است. یک پروتئیناز سرین با توانایی اتصال به فیبرین است که فعالیتش در حضور فیبرین تشدید می‌شود و به‌طور صنعتی توسط باکتری اشریشیاکلی آماده شده برای این منظور به شکل

پروتئین نو ترکیب (rt-PA) تولید می‌شود. rt-PAها ویژگی بیش‌تری برای فیبرین نسبت به عوامل ترومبولیتیک نسل اول دارند. آن‌ها می‌توانند باعث القای لیز فیبرین به‌صورت موضعی (تخریب فیبرین) همراه با اثرات سیستمی اندکی شوند، زیرا که آن‌ها تمایل زیادی برای فیبرین لخته دارند. علاوه بر این، rt-PAها (در دوزهای درمانی) اثر لیزکننده فیبرین کمتری از ترومبولیتیک‌های نسل اول دارند. درمان با هیپارین همیشه همراه با rt-PAها انجام می‌گیرد. آنتی ژنیک نیستند و بنابراین می‌توانند در درمان موارد عود به کار روند. با این وجود گران‌تر از استرپتوکیناز می‌باشند.

#### □ آلتپلاز<sup>۴</sup>

یک آنزیم گلیکوپروتئینی است که از ژن حاصل از سلول‌های ملانومای انسانی که ابتدا به اشریشیا کلی و سپس سلول‌های تخمدان همستر چینی منتقل شده است، تولید می‌گردد. چون دارو در لخته خون به فیبرین متصل می‌شود که باعث افزایش ۴۰۰ برابری فعالیت آن می‌گردد، بنابراین دارو با پروتئولیز سیستمیک محدود لخته را حل می‌کند. آلتپلاز به وسیله شرکت امریکایی Genetech به‌عنوان اولین rt-PA در سال ۱۹۸۷ اجازه ورود به بازار را دریافت کرد و در سال ۱۹۹۶ برای درمان سکته در صورتی که طی سه ساعت بعد از شروع علائم تجویز شده باشد، مورد تایید قرار گرفته است. آلتپلاز که به شکل پودر لیوفیلیزه (فلاسک‌های ۱۰، ۲۰ و ۵۰ میلی‌گرمی) می‌باشد، نیمه عمری معادل ۴ تا ۵ دقیقه در خون دارد. در اسرع وقت بعد از شروع علائم به وسیله پرفیوژن IV با دوز بولوس (۱۰ تا ۵۰ میلی‌گرم در ۳۰ تا ۶۰ دقیقه) و

لخته یا ترومبوزی ایجاد می‌شود که ناشی از خوب نشستن با هپارین و یا جریان خون برگشتی است. میزان مصرف ۲ میلی‌گرم از دارو است که در یک ویال یک‌بار مصرف به همراه یک ویال ۲ میلی‌لیتری آب مقطر عرضه می‌شود.

#### □ رتپلاز<sup>۵</sup> و تنکتپلاز<sup>۶</sup>

رتپلاز و تنکتپلاز محصولات نسل سوم هستند. آنها واریانت‌های rt-PA هستند که با موتاسیون به دست آمده‌اند. عمل آن‌ها سریع‌تر و نیمه عمرشان در خون بیشتر از آلتپلاز است. روش تجویز آن‌ها دوز بلوس IV برای ۲ دقیقه است و یک بار تکرار آن نیز معمول می‌باشد. ولی آن‌ها حتی از آلتپلاز نیز گران‌تر هستند. این دو دارو در حال حاضر تنها برای درمان MI به کار می‌روند.

رتپلاز مشابه آلتپلاز است ولی با قدرت اثر بیشتر و استفاده راحت‌تر (یعنی دو دوز وریدی به فاصله ۳۰ دقیقه).

تنکتپلاز در سال ۲۰۰۳ برای تجویز به صورت

در ادامه با پرفیوژن ۱ تا ۳ ساعتی بر اساس مورد تجویز می‌شود. دوز کل نباید از ۱۰۰ میلی‌گرم تجاوز پیدا کند.

در یک تحقیق وسیع (به نام GUSTO) آلتپلاز مستقیماً با استرپتوکیناز مقایسه شده است و مشاهده شده که آلتپلاز ۱۴ درصد کارآتر است. یعنی میزان مرگ برای آلتپلاز ۶/۳ درصد و برای استرپتوکیناز ۷/۳ درصد بوده است. این به معنی هزینه کردن ۲۲۰۰۰ دلار به ازای هر یک سال در افزایش طول عمر است.

آلتپلاز در بیماران با خونریزی فعال داخلی و در بیماران با سابقه خونریزی مغزی، در افرادی که اخیراً جراحی‌های داخل جمجمه‌ای داشته‌اند و فشارخون شدید غیر قابل کنترل دارند، نباید مصرف شوند.

آلتپلاز برای یک مصرف شایع دیگر نیز توسط FDA به تایید رسیده است که باز کردن کاتتر (وسایل دستیابی به عروق مرکزی) است که توسط

جدول ۱ - موارد استفاده درمانی تایید شده داروهای ترومبولیتیک توسط FDA

تنکتپلاز	رتپلاز	آلتپلاز	اوروکیناز	استرپتوکیناز	
		×		×	انسداد کاتتر
				×	ترومبوز سیاهرگ‌های عمقی
×	×	×		×	آنفارکتوس میوکارد
				×	انسداد شریان‌های محیطی
		×	×	×	امبولی ریوی
		×			سکته مغزی

جدول ۲ - مقایسه عوامل ترومبولیتیک

ویژگی‌ها	استرپتوکیناز	اورو کیناز	آلتپلاز	رتپلاز	تنکتپلاز
فعال‌سازی پلاسمینوژن	غیر مستقیم	مستقیم	مستقیم	مستقیم	مستقیم
فعالیت بر روی لخته‌های غنی از پلاکت	-	-	++	+	+++
نیمه عمر (دقیقه)	۱۰	۲	۵	۱۵	۲۵
فیبرینوژنولایزیس	++	++	+	+	+
اختصاصیت برای فیبرین	-	-	++	+	+
خاصیت آنتی‌ترومبوتیک	+	-	-	-	-
راه حذف (دفع)	کلیه	کلیه	کبد	کلیه	کلیه
قیمت	+	++	+++	++++	++++

### ■ عوارض جانبی

#### □ خونریزی

خطر خونریزی با عوامل ترومبولیتیک زیاد و بنابراین جدی است. این خطر مربوط به مکانیسم اثر این داروها است و وابسته به درمان با هپارین می‌باشد. به نظر می‌رسد که rt-PAها اثر فیبرینولیتیکی کم‌تری از استرپتوکیناز یا اوروکیناز داشته باشند.

عامل مهم در خطر خونریزی وجود نقاط مربوط به تزریق (puncture points) در سرخرگ‌ها و وریدها می‌باشد. عوامل خطر برای این انواع خونریزی سن بالای ۶۵ سال، جنس مونث نژاد سیاه، فشارخون بالا، سکت قلبی، دوز بیش از حد هپارین و وزن پایین بیمار (کمتر از ۷۰ کیلوگرم) همراه با دوز بالای عوامل ترومبولیتیک می‌باشد.

خطر خونریزی داخل جمجمه‌ای (ICH) با

تک دوز ۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرمی با استفاده از یک سیستم بدون سوزن برای درمان سکت قلبی حاد مورد تایید FDA قرار گرفت. تنکتپلاز اولین داروی این خانواده است که می‌توان آن را به صورت تک دوز در مدت ۵ ثانیه تزریق کرد. دارای ویژگی خاصی است که باعث افزایش طول عمر بیمار شده و در عین حال امکان تزریق تک دوز آن وجود دارد. تنکتپلاز یک گلیکوپروتئین متشکل از ۵۲۷ اسید آمینه و مشابه آلتپلاز است. به استثنای جایگزین شدن ۴ اسید آمینه در آن که اختصاصی بودن دارو برای فیبرین را افزایش می‌دهد و در نتیجه، این تغییرات باعث کاهش برهم خوردگی سیستم انعقاد می‌شود.

در جدول (۱) کاربردهای تایید شده و در جدول (۲) خصوصیات داروهای ترومبولیتیک با یکدیگر مقایسه گردیده است. در جدول (۳) نگاه دقیق‌تری به خصوصیات رتپلاز و تنکتپلاز شده است.

و برای خونریزی‌های جزئی ۱۰ درصد می‌باشد. درمان خونریزی شدید - علاوه بر متوقف کردن درمان با عوامل ترومبولیتیک، هپارین و آسپیرین - استفاده از مهارکننده‌های لیزفبرین می‌باشد. پیش‌گیری بر پایه در نظر گرفتن منع مصرف‌ها، تطبیق دقیق دوز هپارین و محدود کردن نیاز برای انجام اقدامات تهاجمی می‌باشد.

#### □ سندرم ری پرفیوژن

این اصطلاح تمام نتایج جریان یافتن دوباره خون در یک اندام دچار ایسکمی را پوشش می‌دهد. برای مثال در MI ری پرفیوژن می‌تواند با اختلالات ریتم قلبی همراه باشد.

دقت طی درمان MI اندازه‌گیری شده است. ۰/۴ درصد برای استرپتوکیناز همراه با آسپیرین بوده صرف نظر از این که بیماران هپارین دریافت می‌کنند یا نه و ۰/۸ درصد برای فعال‌کننده‌های پلاسمینوژن بافتی همراه با هپارین. خطر خونریزی به دوز ماده ترومبولیتیک و هپارین وابستگی دارد که به معنی ضرورت رعایت سختگیرانه پروتکل‌های درمانی می‌باشد. در موارد ICH بین ۲ تا ۳ درصد و در موارد آمبولی ریوی ۱ درصد می‌باشد. ICH برای یک نفر از هر دو نفر مرگ آور است. خطر بروز انواع دیگر خونریزی شدید ۲ تا ۳ درصد

#### زیرنویس‌ها

1. Streptokinase
2. Urokinase
3. Tissue plasminogen activator
4. Alteplase
5. Reteplase
6. Tenecteplase

#### منابع

1. Cramer Ph. Biotechnology in cardiovascular diseases [online]. 2007; Avilabe from URL: [http://www.bioimpact.org/en/cardiovascular-diseases-\(2007\).html](http://www.bioimpact.org/en/cardiovascular-diseases-(2007).html)
2. Thrombolytics: Therapeutic Class Review [online]. 2002; Available from URL: [http://www.pharmhs.com/Forms/Thrombolytic Review.pdf](http://www.pharmhs.com/Forms/Thrombolytic%20Review.pdf)
۳. رضانی م. بیوتکنولوژی دارویی: روش‌های تهیه و فرآورده‌های حاصل از بیوتکنولوژی دارویی. چاپ اول. مشهد: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مشهد؛ ۱۳۸۶ : ۱۴۵ - ۱۴۳.

