

## مقایسه تأثیر فعال کننده پلاسمینوژن با استرپتوکیناز بر کارکرد موضعی و کلی (Regional+Global) بطن چپ در بیماران مبتلا به سکته قلبی

نویسنده: دکتر مجید ملکی

متخصص قلب و عروق و دانشیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی،

درمانی ایران



### چکیده:

سکته حاد قلبی یکی از خطرناکترین حوادث عروق کرونر است که ۱۰ تا ۱۵ درصد مبتلایان در بدو ابتلا فوت می کنند. ترمبولیتیک تراپی، آنژیوپلاستی و وجود بخشهای ویژه در سالهای اخیر باعث بهبودی پیش آگهی در این بیماران شده است. هر چند هنوز مرگ و میر در سالمندان و سکته های قلبی وسیع بالا میباشد. به نظر می رسد نیاز به مداخله سریعتر و شدیدتر در اینگونه موارد باشد. در این مطالعه اثر استرپتوکیناز (SK) و فعال کننده پلاسمینوژن (rTPA) در ۲۴ بیمار مبتلا به سکته حاد قلبی که در چهار ساعت اولیه مراجعه نمودند بر روی ضریب بازشدگی تأخیری (rate late patency)، اختلال موضعی حرکات دیواره ای در ناحیه انفارکتوس (abnormality regional wall motion) و کارکرد کلی بطن چپ (global L.V function)، با همدیگر مقایسه شده است. در انتها رابطه بین اختلال موضعی حرکتی با باز بودن رگ مسئول سکته بررسی شده است. نتایج بدست آمده مؤید بهبودی حرکات دیواره ای در ناحیه انفارکتوس در تجویز rTPA در مقایسه با استرپتوکیناز می باشد. این بهبودی علیرغم برابری ضریب باز شدگی، تأخیری می باشد.

### لغات کلیدی:

- ۱- ضریب بازشدگی: درصد مواردی که پس از تجویز داروی ترمبولیتیک رگ مسئول سکته حاد قلبی در آنژیوگرافی عروق کرونر باز می باشد.
- ۲- ضریب بازشدگی تأخیری: ضریب بازشدگی که در مطالعه اخیر دو هفته پس از دریافت دارو بررسی شده است.
- ۳- اختلال موضعی حرکات دیواره ای (Regional Wall Motion Abnormality): اختلال حرکت موضعی دیواره بطنی که به فرم عدم حرکت (آکینزی)، حرکات کاهش یافته (هیپوکینزی) و حرکت به خارج در جریان انقباض بطنی (دیسکینزی) تقسیم می شود.

### مقدمه:

در طول دهه گذشته ترمبولیتیک تراپی در بیماران مبتلا به سکته حاد قلبی که در ساعات اولیه به مراکز درمانی مراجعه می نمایند بعنوان درمان انتخابی مطرح شده است (۱، ۲). داروهای ترمبولیتیک در دو گروه عمده قرار می گیرند: الف) داروهای با اثر اختصاصی برای فیبرین (Fibrin Specific) که قادر به هضم لخته داخل عروق کرونر بصورت سریع می باشد. بنابر این در مقایسه با گروه دیگر ضریب بازشدگی (Patency rate) زودرس بالاتر دارند ولی پس از ۲۴ ساعت ضریب بازشدگی در هر دو گروه برابر می شود.

انسداد مجدد رگ در این گروه بیشتر دیده می شود. ب) گروه داروهای غیراختصاصی (Non specific agent) شامل استرپتوکیناز (SK) یوروکیناز (UK) و (APSAC) می باشد. خصوصیات داروهای دو گروه فوق در جداول شماره یک و دو بررسی و با یکدیگر مقایسه شده است. در بررسی GISSI استرپتوکیناز در مقایسه با پلاسمینوژن باعث کاهش مورتالیته از ۱۳٪ به ۷٪/۱۰٪ در طول سه هفته اول پس از سکته قلبی شد و نتایج مطالعه اخیر در مطالعه وسیع ISIS-2 که بر روی ۱۷۱۸۷ بیمار مبتلا به سکته حاد قلبی انجام شد نیز تأیید گردید. در مطالعه ISIS-2 آدر کسانی که استرپتوکیناز دریافت کرده بودند ۲۳٪ مورتالیته

علیرغم مصرف نیتروگلیسرین از بین نرفت در این مطالعه وارد شدند. شاخص‌های حذف بیماران عبارت بودند از (۱) منع مصرف ترمبولیتیک (۲) دریافت نکردند و سایر داروهای (بتابلوکر، نیترات، بلوکرهای کانال کلسیم، مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین) بنا به نظر پزشک معالج دریافت

کمتراز گروهی بود که دارونما دریافت نموده بودند (۲، ۱).

مطالعه GISSI-2 و ISIS-3 با هدف مقایسه دو داروی rTPA و استریتوکیناز بر مورتالیتی انفارکتوس میوکارد نمایانگر آن بود که این دو دارو تفاوت مهمی از این جهت ندارد (۴، ۳) ولی نتایج مطالعه GUSTO که بر روی ۴۱۰۲۱ بیمار مبتلا به سکته قلبی که بطور تصادفی تحت درمان با چهار روش ترمبولیز بنحویزیر قرار گرفتند الف) استریتوکیناز همراه با هیارین زیر جلدی ب) تجویز rTPA بروش سریع همراه با هیارین وریدی ج) ترکیب استریتوکیناز و rTPA همراه با هیارین وریدی در سال ۱۹۹۳ انتشار یافت و مؤید آن بود که تجویز rTPA بروش سریع در هر دو زمینه افزایش طول عمر و منافع بالینی بر سایر رژیمهای داروئی ارجح است. (۵)

Table 1: Characteristics of thrombolytic agents

	SK	t-PA	APSAC	UK	Scu-PA
Plasminogen binding	indirect	direct	indirect	direct	indirect
Time dependent (>3hr)	Yes	No	Yes	Yes	?
Systemic proteolysis	۴+	۱-۲+	۳+	۳+	۲+

بیمار با سابقه قبلی انفارکتوس میوکارد. شد.

تمامی بیماران در طول ۸ هفته اول پس از سکته حاد قلبی آنژیوگرافی عروق کرونر و ونتریکلوگرافی بطن چپ شدند و موارد ذیل مورد بررسی قرار گرفت.

۱- کسر جهشی بطن چپ (Global ejec-tion fraction)

	SK (n)	rt-PA (n)
One Vessel Dis.	۶/۱۲	۶-۱۲
Two Vessel Dis	---	۴/۱۲
3.V.D	۶/۱۲	۲/۱۲

جدول شماره ۴- نمای آنژیوگرافی در دو گروه درمانی

۲- حرکات دیواره ای در ناحیه انفارکتوس (Regional wall motion)  
 ۳- باز بودن رگ مسؤل ایجاد انفارکتوس (Patency rate)  
 ضمناً رابطه بین رگ باز با حرکات دیواره ای ناحیه انفارکتوس در درازمدت بررسی گردید.

**نتیجه:**  
 در جدول شماره سه خصوصیات اولیه و پایه در دو گروه تحت مطالعه ذکر و با همدیگر مقایسه شده اند. بجز زمان شروع داروی ترمبولیتیک که در دو گروه تفاوت آماری قابل توجه داشته است (p=0/001) و در گروهی که rTPA دریافت نموده طولانی تر بوده است از سایر جهات اختلاف آماری قابل توجه بین دو گروه وجود ندارد.  
 در جدول شماره چهار نمای آنژیوگرافیک دو گروه از نظر وسعت و نحوه گرفتاری عروق کرونر با

**نحوه درمان:**

۲۴ بیمار بطور تصادفی در دو گروه درمانی قرار گرفتند.

الف) rTPA (Actilyse)  
 ب) استریتوکیناز

گروه اول تحت درمان با هیارین ۵۰۰۰ واحد بصورت یکجا و سپس ۱۰۰۰ واحد هیارین در ساعت بمدت ۷۲ ساعت قرار گرفتند و rTPA به صورت زیر تجویز گردید: ۱۰۰ میلی گرم بصورت بولوس (Bo lus) و سپس ۵۰ میلی گرم در

ساعت اول، ۴۰ میلی گرم در ساعت دوم. گروه دوم: ۱/۵ میلیون واحد استریتوکیناز در عرض یکساعت تجویز و هیارین با دوز ۲۰۰۰۰ واحد روزانه تا ۴۸ ساعت ادامه یافت. تمامی بیماران اسپرین (۲۵۰ میلیگرم روزانه)

در این مطالعه ما تأثیر استریتوکیناز و rTPA را بر روی پارامترهای ذیل مقایسه نموده ایم الف) ضریب بازشدگی تأخیری ب) عملکرد کلی بطن چپ ج) حرکات موضعی دیواره بطن چپ در ناحیه انفارکتوس.

د) رابطه بین حرکات موضعی دیواره بطن چپ با بازبودن رگ در دراز مدت

**روش کار:**

انتخاب بیماران: بیمارانی که با درد قفسه صدری در چهار ساعت اول همراه با صعود قطعه ST بیش از دو میلی متر در اشتقاقهای قدامی یا بیشتر از یک میلی متر در اشتقاقهای اندامها به اورژانس مرکز آموزشی، درمانی و پژوهشی قلب و عروق شهید رجائی مراجعه نمودند و صعود ST

	SK	rt-PA
Age(yr)	۵۳/۷+۱۳/۸	۵۱-۱۰/۵ NS
Female Sex(n)	۳/۱۲	۲/۱۰ NS
Diabetes (n)	۳/۱۲	۳/۱۲
NS(n)		
HTN (n)	۳/۱۲	۴/۱۲
NS (n)		
Previous infarction(n)	۰/۱۲	۰/۱۲ NS
Previous CABG (n)	۰/۱۲	۰/۱۲ NS
History of U/A (n)	۰/۱۲	۰/۱۲ NS
Ant. MI (n)	۱۰/۱۲	۱۰/۱۲ NS

	SK (n)	rt-PA (n)
Patent	6/12	6/12
Occluded	6/12	6/12

جدول شماره ۵- ضریب بازشدگی رگ در درازمدت دو دو گروه درمانی

استرپتوکیناز حرکات ناحیه انفارکتوس در گروه دریافت کننده rTPA پنج برابر بهتر بوده است. این اختلاف علیرغم ضریب بازشدگی برابر در درازمدت می باشد.

تئوری رگ باز می باشد.

**بحث:**

یافته های حاصل از این مطالعه نشان می دهد که تجویز rTPA توام با هیپارین وریدی بر رژیم درمانی استرپتوکیناز توام با هیپارین وریدی از جهت بهبودی کارکرد موضعی (Regional wall motion) دیواره بطن ارجح است بدون اینکه بهبودی قابل توجهی در

نتایج فوق بسیار شبیه به نتایج مطالعه آنژیوگرافی GUSTO می باشد که علیرغم عدم تفاوت در باز بودن رگ مسئول انفارکتوس در درازمدت در گروهی که rTPA دریافت کرده اند کارکرد کلی بطن بهتر بوده و این بهبودی با باز بودن رگ در ۹۰ دقیقه اول

ارتباط تنگاتنگ دارد هر چند ۱۸۰ دقیقه بعد ضریب بازشدگی در دو گروه برابر بوده است. بنابراین این عامل تعیین کننده در تفاوت تاثیر این دارو به احتمال بسیار زیاد پرفیوژن

	SK	rt-PA
mean	48.7(percent)	46.2(percent)
Standard Deviation	+۱۴/۲	+۱۶/۲

جدول شماره ۷- کسر جهشی (Ejection-Fraction) بطن چپ در دو گروه درمانی Not Significant

سریع در مورد rTPA در مقایسه با استرپتوکیناز پس از ۹۰ دقیقه در ۵۴٪ کسانی که rTPA دریافت نمودند جریان خون در رگ مسئول انفارکتوس طبیعی بود. (TIMI-3) در حالیکه این نسبت در مورد استرپتوکیناز ۳۰٪ بوده است. حتی در مراحل اولیه کارکرد بطن چپ در گروهی که rTPA دریافت کردند بهتر از سایر گروهها بوده است. (۵، ۶)

کارکرد کلی بطن چپ (Global LV Function) کارکرده باشیم. بعلاوه در مقایسه با

نتایج آنژیوگرافی GUSTO نشان می دهد که هنوز نمی توان rTPA را داروی ایده آل برای برقراری جریان خون طبیعی دانست چرا که علیرغم استفاده از ترکیب این دارو، هیپارین و آسپرین در ۴۶٪ از بیماران جریان خون در رگ مسئول سکنه قلبی طبیعی نبوده است. هر چند در ۸۱٪ رگ باز بوده است (جریان خون کمتر از طبیعی علیرغم باز بودن رگ در ۳۵٪ بیماران وجود داشته است). (۶)

	SK (n)	rt-PA (n)
Dyskinesia (score 0)	۱۰/۱۲	۲/۱۲
Akinesia (Score 1)	---	۲/۱۲
Hypokinesia (Score 2)	۲/۱۲	۶/۱۲
Normal motion (Score 3)	---	۲/۱۲
Total score	۴	۲۰
mean score	۰/۳۳	۱/۶۶
SD	۰/۷۳	۰/۷۹

جدول شماره ۶- حرکات دیواره ای در ناحیه Infarction در دو گروه درمانی

	patent (n)	occluded (n)
Dyskinesia (0)	۴/۱۲	۸/۱۲
Akinesia (1)	---	۲/۱۲
Hypokinesia(2)	۶/۱۲	۲/۱۲
normal wall motion(3)	۲/۱۲	---
mean score	۱/۵	۰/۵
SD	+۱/۱۶	+۰/۷۹

جدول شماره ۸- رابطه بین باز بودن رگ و حرکات دیواره ای در ناحیه Infarction

یکدیگر مقایسه شده است. همانگونه که در جدول شماره پنج مشاهده می شود ضریب بازشدگی در درازمدت (rate late patency) بین دو گروه تفاوتی ندارد. جدول شماره شش حرکات دیواره ای در ناحیه انفارکتوس را در دو گروه با یکدیگر مقایسه کرده است بدین منظور از امتیازبندی زیر استفاده شده است.

- Dyskinesia Score 0
- Akinesia Score 1
- Hypokinesia Score 2
- Normal motion Score 3

همانگونه که مشاهده می شود حرکات دیواره ای در ناحیه انفارکتوس در گروهی که rTPA دریافت کرده اند بطور قابل توجهی بهتر از گروهی که تحت درمان با استرپتوکیناز قرار گرفته اند ( $P < 0.05$ ) و متوسط امتیازات کسب شده در این گروه پنج برابر گروه دریافت کننده استرپتوکیناز می باشد (۱/۶۶ امتیاز در مقابل ۰/۳۳).

در جدول شماره ۷ کارکرد بطنی کلی که بصورت کسر جهشی (EF) بیان شده در دو گروه مقایسه شده است. کسر جهشی در دو گروه تفاوت معنی دار نداشته هر چند به علت کم بودن حجم نمونه، احتمال خطای نوع دوم منتفی نمی باشد.

در انتها رابطه بین باز بودن رگ ناحیه انفارکتوس و حرکات دیواره ای در همان ناحیه در جدول شماره هشت بررسی شده است. متوسط امتیازات حرکات دیواره ای در گروه با رگ باز ۱/۵ می باشد. که در مقایسه با متوسط ۰/۵ در گروه با رگ بسته تأییدی بر

REFERENCES

- 1) Gruppo Italiano per lo studio della streptochinasi nell'infarto Miocardico (GISSI). effectiveness of IV Thrombolytic Treatment in acute MI lancet 1986, 1:397-402.
- 2) ISIS-2 collaborative group. Randomized Trial of intravenous streptokinase oral Aspirin. both of among 17,187 cases of suspected acute MI. lancet 1988, 11:349-60
- 3) Gruppo Italiano per lo studio dell Streptokinas nell, infarto Miocardico GISSI/2 A randomised Trial of Alteplase versus streptokinaše and Heparin versur no Heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction lancet 1990: 336-65-71
- 4)ISIS-3: A randomized comparison of Streptokinas VS TPA VS Anistreplase and aspirin plur heparin: VS Aspir alon among 41299cares of surpected acute MI lancet 1992, 339:735-70
- 5) The GUSTO investigator Trial compare four Thrembolitic strategies in acute MI NEJM 1993, 329: 673-82.
- 6) The GUSTO Angiographic investigators The Effects of. TPA, SK or both on coronary artery potency ventricular function and survival acute MI NEJM 1993, 329:1615-1622.

عن الصادق (ع) قال: القلب السليم الذم يلقي  
ربه وليس فيه احد سواه.

قلب سليم آن قلبی است که پروردگار خود را ملاقات کند در حالیکه در آن قلب  
جز او احدی نباشد.