

مقایسه تأثیر دو داروی استرپتاز و هبرکیناز رایج در درمان بیماران انفارکتوس حاد قلبی با صعود قطعه ST

*هما فال سلیمان^۱ MD، غلامعباس ولی زاده^۲ MD

استاد یار قلب و عروق^۲، متخصص قلب و عروق

تاریخ دریافت: ۸۵/۹/۲۶ - تاریخ پذیرش: ۸۶/۵/۲۱

خلاصه

مقدمه: از استرپتاز به عنوان رایج ترین داروی حل کننده لخته در درمان انفارکتوس حاد قلبی در کشور ما استفاده می شود. در مطالعات اخیر کیفیت برخی از استرپتازهای مصرف شده در کشورهای در حال توسعه مورد تردید واقع شده است.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی در سالهای ۸۵-۱۳۸۴ ه.ش در بیماران انفارکتوس حاد قلبی در بیمارستانهای قائم، جواد الائمه مشهد و شریعتی فسا صورت گرفته است. ۲۶۰ بیمار با انفارکتوس حاد قلبی و صعود قطعه ST مورد مطالعه قرار گرفتند. این بیماران به طور تصادفی به دو گروه مساوی ۱۳۰ نفر استرپتاز (۱) و گروه هبرکیناز (۲) تقسیم شدند. میزان تجویز استرپتاز و هبرکیناز ۱/۵ میلیون واحد در عرض یک ساعت بود. میزان پاسخ به درمان در دو گروه با پارامترهای کلینیکی (آنژین، انفارکتوس مجدد، نارسایی قلبی، مرگالیتی)، آزمایشگاهی (CK-MB)، الکترو (افت قطعه ST، آریتمی) و اکوکاردیوگرافی (کسر جهشی بطن چپ) با استفاده از آمار توصیفی و آزمون کای اسکویر و Z مقایسه شد.

نتایج: بیماران از نظر میانگین سنی، جنس، عوامل خطرزا، محل انفارکتوس و کلاس کلیپ تفاوتی نداشتند. سقوط بیش از ۵۰٪ قطعه ST در ۷۶/۹٪ گروه (۱) و در ۵۳/۱٪ گروه (۲) مشاهده شد (p=۰/۰۰۰) آیزیم CKMB در ۷۰/۸٪ گروه (۱) و ۶۰٪ گروه (۲) در ساعت ششم به اوج رسید (p=۰/۰۱). انفارکتوس مجدد در ۱/۵۳٪ گروه (۱) و ۰/۷۶٪ گروه (۲) ایجاد شد (p=۰/۵۶). ادم حاد ریه و شوک کاردیوژنیک به ترتیب در گروه (۱) ۹/۲٪، ۶/۹٪ و در گروه (۲) ۱۹/۲٪، ۱۹/۲٪ اتفاق افتاد به ترتیب (p=۰/۰۲) و (p=۰/۰۰۳) متوسط کسر جهشی در گروه (۱) ۵۰/۸٪ و در گروه (۲) ۴۰/۵٪ (p=۰/۰۰۰۱)، و نارسایی میترا مهم ۳/۳٪ در مقایسه با ۸/۳٪ بود (p=۰/۰۳) موارد فوت در دو گروه تفاوتی نداشت (p=۰/۰۶).

نتیجه گیری: طبق یافته های این پژوهش، بر مبنای پاسخ کلینیکی، آزیمی، الکترو و اکوکاردیوگرافیک استرپتاز در بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد قلبی با صعود قطعه ST انفارکتوس حاد میوکارد به طور مهم مؤثرتر از هبرکیناز می باشد.

کلمات کلیدی: انفارکتوس حاد میوکارد با صعود قطعه ST، استرپتاز

*مشهد - بیمارستان قائم (عج) - گروه بیماریهای قلب و عروق

مقدمه

از میان داروهای حل کننده لخته، استرپتازمتداول ترین داروی در دسترس ایران است. در بررسی های اخیر کیفیت درمانی استرپتازهای تولید شده در کشورهای در حال توسعه مورد تردید واقع شده است (۲۹ - ۳۴). هدف این مطالعه مقایسه دو نوع داروی استرپتاز و هبرکیناز که در کشور ایران رایج است و در بیماران آنفارکتوس حاد قلبی با صعود قطعه ST استفاده می شود انجام شده است.

روش کار

این مطالعه کار آزمایشی بالینی در سالهای ۸۵-۱۳۸۴ در بیماران آنفارکتوس حاد قلبی در بیمارستان های قائم (عج) و جواد الائمه (ع) مشهد و شریعتی فسا صورت گرفته است. ۲۶۰ بیمار با آنفارکتوس حاد قلبی و صعود قطعه ST مورد مطالعه قرار گرفتند. این بیماران به صورت تصادفی به دو گروه مساوی استرپتاز (۱) و گروه هبرکیناز (۲) تقسیم شدند. میزان استرپتاز هبرکیناز ۱/۵ میلیون واحد بود که در عرض یک ساعت برای دو گروه تجویز شد. از کلیه بیماران قبل از انفوزیون داروهای فوق آزمایشات خون CK-MB و معاینات بالینی انجام شد. اکوکاردیوگرافی، کسر تخلیه ای بطن چپ، نارسایی دریچه میترال، الکتروکاردیوگرافی برای بررسی میزان کاهش قطعه ST پس از یک ساعت و CK-MB در ساعت ششم و معاینه روزانه عوارض دارویی استرپتاز نیز به عمل آمد. مشخصات فردی، سن، جنس، ناحیه انفارکتوس، عوامل خطرزا: بیماری قند، پرفشاری خون، افزایش چربی خون و مصرف دخانیات، آنژین زودرس، انفارکتوس مجدد، ادم حاد ریوی، شوک کاردیوژنیک، و پی گیری در پرسشنامه جمع آوری شد. اطلاعات جمع آوری شده با استفاده از آمار توصیفی و جداول توزیع فراوانی و نرم افزار SPSS 11.0 و آزمون کای اسکوتر و Z انجام شد.

نتایج

میانگین سنی بیماران $59/43 \pm 12/2$ بود که ۲۵ درصد بیماران را زنان و ۷۵ درصد را مردان تشکیل دادند. بیماران دو

گروه از نظر سن، جنس، عوامل خطرزا و ناحیه انفارکتوس همگن بودند. از ۲۶۰ فرد مورد مطالعه ۵۴/۹ درصد انفارکتوس قدامی و ۴۵/۱ درصد انفارکتوس تحتانی داشتند (جدول ۱).

جدول ۱- میانگین سن و سابقه عوامل خطر در گروههای

مورد مطالعه

P-Value	گروه ۲		گروه ۱	
	(تعداد بر حسب درصد)	(تعداد بر حسب درصد)	(تعداد بر حسب درصد)	(تعداد بر حسب درصد)
۰/۱۱۱	۵۹/۳۳	۵۹/۴۳	میانگین سنی (سال)	
	۷۶/۲	۷۳/۸	مرد	
۰/۶۶۷	۲۳/۸	۲۶/۲	زن	
۰/۷۰۲	۴۱/۵	۳۹/۲	دیابت	
۰/۶۰۷	۳۸/۵	۳۵/۴	فشار خون بالا	
۰/۵۵۱	۲۳/۸	۲۰/۸	هیپرلیپیدمی	
۰/۰۳۲	۳۶/۹	۲۴/۶	مصرف سیگار	

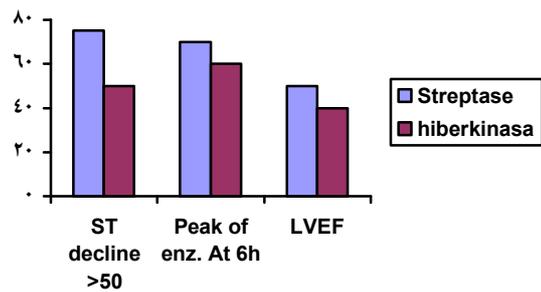
میزان پاسخ به درمان با استرپتاز بر اساس کاهش قطعه ST بیش از ۵۰ درصد، در گروه (۱) ۷۶/۹ درصد و در گروه (۲) ۵۳/۱ درصد ($p=0.000$).

به اوج رسیدن میزان آنزیم CK-MB در ساعت ششم در گروه اول ۷۰/۸ درصد و در گروه دوم ۶۰ درصد دیده شد ($p=0.01$). آنفارکتوس مجدد در گروه ۱ مساری ۱/۵۳٪ در مقایسه با ۰/۷۶٪ گروه ۲ بود ($PV=0.056$). میزان بروز ادم حاد ریوی در بیماران گروه اول ۱۲ نفر (۹/۲٪) و در افراد گروه دو در ۲۵ نفر (۱۹/۲ درصد) دیده شد که تفاوت آماری معناداری بین دو گروه وجود دارد ($p=0.02$). همچنین در گروه ۱، ۶/۹٪ و در گروه ۲، ۹/۲٪ دچار شوک کاردیوژنیک شدند ($p=0.003$). میزان مرگ و میر بیمارستانی بیماران در کل ۱۰/۵ درصد بود که اختلاف آماری معنی داری بین دو گروه مورد مطالعه دیده نشد ($p=0.06$) (نمودار ۱).

موجود این دارو در کشور با هم مقایسه شد. ویژگیهای مختلفی جهت تعیین موفقیت درمان مورد بررسی قرار گرفته است. در این مطالعه میزان پاسخ به درمان بر اساس افت قطعه ST بیشتر از ۵۰ درصد و به اوج رسیدن مقدار آنزیم CK-MB شش ساعت پس از تجویز بررسی گردید. در اکثر مطالعات انجام شده کاهش قطعه ST به میزان ۵۰ درصد و بیشتر ۹۰ تا ۱۸۰ دقیقه بعد از دریافت استرپتازبه عنوان پاسخ به درمان در نظر گرفته شده است (۲، ۳). در مطالعات دیگر ثابت شده است که بررسی نوار قلب بعد از ۶۰ دقیقه قابل اعتماد تر است (۳، ۱۸).

بر این مبنا در این مطالعه میزان پاسخ به استرپتازدر کل بیماران ۶۴/۶٪ بود. در مطالعه مشابهی که در انگلیس صورت گرفته است؛ میزان پاسخ به درمان، ۷۰ درصد برآورد شده است (۲۱، ۲۰). میزان پاسخ به درمان در کویت ۴۲ درصد و در بحرین ۴۰ درصد بدست آمده است (۲۲، ۲۳).

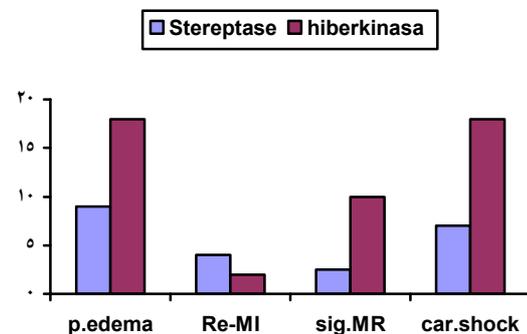
این میزان در مطالعه ای در آمریکا ۶۴ درصد و در آلمان ۸۵ درصد برآورد شده است (۲۶، ۲۷). در کانادا نیز میزان پاسخ به درمان بر اساس افت قطعه ST بیشتر از ۵۰ درصد در ۵۶/۵ درصد از بیماران دیده شده است. همان طور که دیده می شود میزان پاسخ به درمان بر اساس کاهش قطعه ST در مطالعات کشورهای توسعه یافته بیشتر از کشورهای در حال توسعه است. نتایج بدست آمده از این پژوهش نیز نشان می دهد که موفقیت درمان در گروه (۱) با مصرف استرپتاز ۷۶/۹ درصد و مشابه مطالعات انجام شده در کشورهای توسعه یافته است و این بسیار بیشتر از گروه دو (۱/۵۳ درصد) با مصرف نوع آماری بین این هبرکیناز است که نتایج مشابه مطالعات انجام شده در آسیا دارد. تفاوت دو گروه با (p=۰۰۰/۰) معنادار است. از آن جا که آزمایشگاههای معتبر کنترل کیفیت در کشورهای توسعه یافته وجود دارد اما کشورهای در حال توسعه اکثرا فاقد این تجهیزات هستند می توان انتظار داشت که استرپتازهای موجود در کشورهای در حال توسعه کیفیت پایین تری نسبت به کشورهای توسعه یافته داشته باشند. اندازه گیری آنزیمهای قلبی و به اوج رسیدن مقدار آن در عرض شش ساعت می تواند در



نمودار ۱ - توزیع فراوانی تاثیر استرپتاز و هبرکیناز در

بیماران مورد مطالعه

میانگین کسر تخلیه ای بطن چپ در بیمارانی که افت قطعه ST به میزان پنجاه درصد و یا بیشتر یک ساعت بعد از دریافت استرپتازداشتند ۵۰/۸ درصد در مقابل ۴۰/۵ درصد در افرادی که کاهش قطعه ST نداشتند (p=۰/۰۰۰۱) بود. نارسایی شدید دریچه میترال در ۳/۳ درصد از افراد گروه یک و ۸/۳ درصد از افراد گروه دو دیده شد (p=۰/۰۳) (نمودار ۲).



نمودار ۲ - توزیع عوارض انفارکتوس حاد قلبی در

گروههای مورد مطالعه

بحث

مطالعات وسیعی جهت بررسی میزان مؤثر بودن استرپتازبه عنوان رایج ترین داروی حل کننده لخته مورد استفاده در جهان صورت گرفته است. در دسته ای از این مطالعات نشان داده شده است که میزان موفقیت در درمان با استرپتازدر کشورهای در حال توسعه پایین است. در مطالعات اخیر کیفیت برخی از استرپتازهای موجود در کشورهای در حال توسعه مورد تردید واقع شده است. در این پژوهش میزان مؤثر بودن دو نوع

آماری بین دو گروه معنادار نیست. میزان بروز خون ریزی گوارشی در گروه (۱) بیشتر از گروه (۲) بود ($p=0/007$).

نتیجه گیری

بر اساس یافته های این مطالعه در بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد تأثیر استرپتاز بر اساس میزان سقوط قطعه ST و نگهداری عملکرد بطن چپ با استرپتاز (نوع آلمانی) نسبت به مشابه کویابی (هبرکیناز) به مراتب بیشتر و همچنین عوارض انفارکتوس حاد میوکارد شامل درجات مختلف نارسائی قلب (ادم حاد ریه و شوک کاردیولوژیک) و نارسائی مهم دریچه میترا به طور مهمی کمتر بوده است که این می تواند نتیجه بالاتر بودن قدرت این دارو در از بین بردن لخته باشد. تفاوتی از نظر بروز عوارض جانبی بین این دو نوع استرپتاز مشاهده نشد. نتایج این مطالعه می تواند پیشنهاد کننده این موضوع باشد که شایع ترین استرپتاز مورد مصرف در کشور ایران (هبرکیناز) نیز استاندارد نبوده و احتمالاً فاقد مقدار کافی ماده مؤثره می باشد. استرپتاز داروی حیات بخشی است که عدم تأثیر آن می تواند موجب بالا رفتن میزان مرگ و میر، عوارض ناتوان کننده انفارکتوس حاد قلبی مانند نارسائی میوکارد و لذا و کاهش کیفیت زندگی بیمار شود که اثرات طولانی مدت آن بر سلامت و اقتصاد جامعه بسیار سنگینتر از تفاوت قیمتی این دو نوع استرپتاز است.

به این دلیل تا زمانی که استفاده از ترومبولیتیکهای جدیدتر و مؤثرتر مقدور نیست، حداقل کنترل کیفیت داروی موجود توسط آزمایشگاههای مربوط بایستی مد نظر قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از زحمات سرکار خانم دکتر ندا فرهنگیان، پرسنل محترم بخش های CCU بیمارستان های قائم و جوادالائمه مشهد و دکتر شریعتی فسا صمیمانه قدردانی می شود.

تشخیص مؤثر بودن درمان با استرپتاز کمک کننده باشد. در مطالعه بلدر^۱ بیشترین افزایش در مقدار کراتینین کیناز و ایزوفرمهای آن در ساعات اولیه پس از درمان با داروهای حل کننده لخته در صورت برقراری مجدد جریان خون دیده می شود (۲). همچنین طبق تحقیقات استوارت^۲ صورت مؤثر بودن درمان افزایش آنزیمهای قلبی سریعتر و با مقادیر بیشتری دیده می شود (۱۵). در این پژوهش نیز میزان پاسخ به درمان بر اساس به اوج رسیدن آنزیم CK-MB ۶ ساعت بعد از دریافت دارو در گروه (۱) بیشتر از افراد گروه (۲) و این تفاوت نیز از نظر آماری معنادار است. بر این اساس می توان نتیجه گرفت که پاسخ به درمان با استرپتاز بیشتر از هبرکیناز است. متناسب با قدرت و سرعت تأثیر داروی حل کننده لخته میزان عوارض انفارکتوس حاد قلبی کاهش می یابد. در این پژوهش نیز میزان اثرین زودرس، بروز ادم حاد ریوی، شوک قلبی، نارسائی مهم دریچه میترا در گروه (۱) کمتر از گروه (۲) بوده است. کم تر بودن عوارض انفارکتوس در بین افرادی که استرپتاز دریافت کردند می تواند دلیل دیگری بر کیفیت بهتر و توان بالاتر این دارو در از بین بردن لخته نسبت به هبرکیناز باشد. مطالعه لیبی^۳ ثابت کرده است هر چه روش به کار برده شده جهت حل کردن لخته مؤثرتر باشد عملکرد بطن چپ بهتر حفظ می شود و در پی آن افزایش فشار سیستولی و برون ده قلبی را وجود خواهد داشت (۵). در این مطالعه نیز میانگین کسر تخلیه ای بطن چپ در گروه (۱) بیشتر از افراد گروه (۲) بود.

مقایسه عوارض دارویی در دو گروه مورد مطالعه

میزان بروز کاهش فشار خون در مطالعات ۴ تا ۱۰ درصد موارد دیده شده است و در مطالعه حاضر نیز در ۴/۷ درصد در گروه یک و ۵/۳ درصد در گروه دو دیده شده و تفاوت

¹ Belder

² Stewart

³ Libby

References:

- 1- Stewart JT, French JK, Therouxp et al. Many streptokinase products outside western world maybe ineffective. *European Heart Jurna* 2005 May; 21(10):126-130.
- 2- Sarah Stahmer Myocardial infarction. *Heart* 2005 June; 354 (9180): 716-22.
- 3- ISIS-2 (Second international study of infarct survival) collaborated Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction : ISIS.2. *Lancet* 1988: 349-360.
- 4- Gruppo Italiano per Lo studio della strepto chinasi nell' Infarto Miocardico (GISSI): Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1(100): 397 – 402.
- 5- Craig Feied. FAEEP. Thrombolytic therapy. last updated 2004; 7(3) 102-105.
- 6- European Secondary Prevention Study Group: Translation of Clinical trials into practice: a European population based study of the use of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Lancet* 1996; 347: 1203-7
- 7- Rogers W, Bowlby L, Chanda N, et al. Treatment of myocardial infarction in united states (1990-1993): observation from the National Registry of myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 2103-14.
- 8- Montgomery H. Thrombolytic therapy for myocardial infarction. *BJM* 1994; 330 (15): 1089-1090
- 9- Wakers FJ. Thrombolytic therapy for myocardial infarction: assessment of efficacy by myocardial perfusion imaging with technetium -99m sestamibi. *Am J cardiol* 1990 Oct; 66 (13):100-105.
- 10- Bobbio M, Bergerone S. Administration of thrombolytic therapy to 17944 patients with acute myocardial infarction. *AM Heart J* 1998; 135 (3): 443-448.
- 11- Hermentin P , Cuestar Linker T, Weisse, schundt KH, Knorst M, Scheld M, Thimme M. Comparative analysis of the activity and content of different streptokinase preparation. *Europ Heart J* 2005 May; 26(9): 933-940.
- 12- Longstaff C, Whitton CM. A survey of streptokinase products shows inconsistencies in quality of thrombolytics product used world wide. *J thrombosis and haemostasis* 2003 July ; 17 (101) : 101-105.
- 13- Longstaff C, Lwell C, Whitton C . Poor quality of streptokinase in use in developing countries .*J. thrombosis and haemostasis* 2005; 3 (5): 1092-96.
- 14- Hernandez L, Marrero MA. Streptokinase: about a thrombolytic patented in cuba. *Biocnologia Aplicada* 2005; 22:191-198.
- 15- Bhatia L, Lesham, Gj, Turner DR. Clinical implication of ST-segment non-resolution after thrombolysis for myocardial infarction. *J society med* 2004 December; 97(12): 566-70.
- 16- Menezes A, Lorga, Garzon Sac Balthazar JacobJ. Clinical and Laboratory signs of reperfusion: are they reliable? *Int J cardiol* 1989 December ; 25(3) 313-20.
- 17- Stewart jT, Erench j K, theroux P, et al .Early noninvasive identification of failed reperfusion after interavenous thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *J Am coll cardiol* 1998; 31:1499-1505.
- 18- Sutton AGC, Campbell PG, Price DJA, et al. Failure of thrombolysis by streptokinase: detection with a simple electrocardiographic method. *Heart* 2000; 84: 149-156.
- 19- Mark A de Belder, MD: Acute myocardial infarction: failed thrombolysis. *Heart* 2001; 85(104) : 104 -112
- 20- Purcell IF, Newall N, Farrar M. Change in ST segment elevation 60 minutes after thrombolytic initiation predicts clinical outcome as accurately as later electrocardiographic changes *Heart* 1997; 78: 465 – 470.
- 21- Arnoud WJ Van't HOF, Aylec Liem, Menko- Jan de Boer, Felix Zijlstra, Z wolle. Myocardial Infarction 27-study Group: Clinical value of 12 – Lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for AMI. *Lancet* 1998 August; 350(9078): 615-619.
- 22- Wafa A, Rashed Sunita Singh Jamal N. Constandi, Anjum Memon, Fawzia AL Kindari, , Mohammad Zubaid,. Thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: experience at a university in Kuwait. *Ann Saudi Med* 1998; 18 (4): 301 -304.
- 23- Chawla AK, Nambiar GA, Murad AA. Thrombolysis Utilization in acute myocardial infarction in Bahrain. *Indian Heart J* 1996; 48: 155- 158.
- 24- Fischbacher W, Ensch KW. Studies on the quality and quantity of therapeutic effect of streptokinase. *J of thrombo* 1968 Sep; 46(18): 1000-1003.
- 25- Andrew GC, Sutton MA, Belder MA. Definition of failed lysis may have influenced out come in the MERLIN trail. *J AM coll cardiol* 2005; 45: 808-809.
- 26- Anderson RD, White HD, Ohman EM. Predicting outcome for thrombolysis in acute myocardial infarction according to ST-segment resolution at 90 minutes: a substudy of the GUSTO- III trail. *Am Heart J* 2002; 144(1): 81-88.
- 27- Lew AS, Laramée P, Cerek B, et al. The hypotensive effect of intravenous streptokinase in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1985; 72: 1321- 1326.