

## بررسی میزان باز بودن عروق کرونر در درمان با هبیرکیناز (Heberkinase)

غلامرضا داودی<sup>۱</sup>، سعید صادقیان<sup>۲</sup>، محمد علیدوستی<sup>۳</sup>، مهرداد نامداری<sup>۴</sup>، مجتبی سالاری فر<sup>۵</sup>، سودابه درویش<sup>۶</sup>

۱- متخصص قلب و عروق، مرکز قلب تهران

۲- متخصص قلب و عروق، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- اینترنشنال کاردیولوژیست، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۴- اینترنشنال کاردیولوژیست، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی لرستان

۵- متخصص قلب و عروق، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۶- پزشک عمومی، واحد تحقیقات مرکز قلب تهران

یافته / دوره هفتم / شماره ۱۱ و ۱۲ / پاییز و زمستان ۱۴ / مسلسل ۱۶

### چکیده

دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۱/۳۱، پذیرش مقاله: ۱۳۹۱/۳/۸

**\* مقدمه:** تزریق ترمبولیتیک‌ها هنوز شایع‌ترین روش درمانی انفارکتوس حاد قلبی (MI) در کشور ما است. با توجه به گزارشی که در مورد تأثیر ناکافی نوعی از این دارو که با نام تجاری *Heberkinase* در سال‌های اخیر در کشور ما مصرف می‌شود دریافت شده است، مطالعه زیر به منظور بررسی میزان باز بودن عروق کرونر درگیر در MI به دنبال تزریق *Heberkinase* طراحی و انجام شد.

**\* مواد و روش‌ها:** در این مطالعه گذشته‌نگر ۱۱۰ بیمار مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد که در طی ۱۲ ساعت اول بعد از شروع علائم، این ترمبولیتیک را دریافت نموده بودند در طی ۲۰ روز اول بعد از درمان آنژیوگرافی کرونر شده بودند، انتخاب شدند. جریان خون کرونر با درجه بندی ۳ و ۲ در مقیاس *TIMI* با تنگی زیر ۹۵٪ به عنوان رگ باز (*Patent*) در نظر گرفته شد. یافته‌ها با کسر تخلیه‌ای عوامل خطر و اطلاعات دموگرافیک بیماران و نیز با مطالعات دیگر در این زمینه مقایسه شد.

**\* یافته‌ها:** در ۴۹٪ بیماران ماده ترمبولیتیک طی ۲ ساعت، در ۳۹٪ در بین ساعت ۲-۶ و ۱۲٪ در ۶-۱۲ ساعت بعد از شروع علائم تزریق شده بود. ۷۳ بیمار در ۱۰ روز اول و ۳۷ بیمار بین روز دهم تا بیستم آنژیوگرافی شده بودند و متوسط زمان انجام آنژیوگرافی  $4/6 + 8/5$  روز بود. متوسط میزان باز بودن رگ انفارکتوس در زمان انجام آنژیوگرافی ۵۵٪ بود. میزان باز بودن با محل *MI* و رگ درگیر ارتباط معنی‌داری نداشت. در مقایسه انجام شده کسر تخلیه‌ای در گروه رگ باز به طرز معنی‌داری از گروه دیگر بالاتر بود (۴۷٪ در مقابل ۴۲٪) ( $p < 0.03$ ).

**\* نتیجه‌گیری:** در مقایسه با سایر مطالعات مشابه میزان باز بودن مشاهده شده در بیماران ما در حدود ۱۵٪ کمتر از مطالعات مشابه بود و نیز در مقایسه با آماری که در دوران قبل از شروع ترمبولیتیک درمانی در مورد میزان باز بودن خود به خود عروق داده شده است تفاوت واضحی در بیماران ما دیده نشد.

واژه‌های کلیدی: ترمبولیتیک، میزان باز بودن، *Heberkinase* آنژیوگرافی عروق کرونر

آدرس مکاتبه: تهران، خیابان کارگر شمالی، مرکز قلب تهران

پست الکترونیک: ghdavoodi@yahoo.com

## مقدمه

ترومبوزها یکی از علل مهم انفارکتوس حاد قلبی است و در نتیجه درمان با ترومبولیتیک ها نیز یکی از درمان های اصلی در حمله حاد قلبی است (۱). کاهش میزان مرگ و میر در انفارکتوس حاد قلبی بستگی به میزان تأثیر ماده ترومبولیتیک دارد (۲). در صورت مؤثر بودن ماده مورد نظر، جریان خون سریع تر به دیستال محل تنگی می رسد، برون ده قلبی حفظ می شود و بقاء بیمار افزایش می یابد. تأثیر ترومبولیتیک های مختلف در برقراری جریان خون مجدد، ۹۰ دقیقه پس از تزریق آنها، با یکدیگر متفاوت است؛ ولی اکثریت این مواد در فاصله سه ساعت پس از تزریق سبب ایجاد باز بودن در حدود ۷۰-۸۰٪ می گردند که این میزان در ۱-۳ هفته اول پس از تزریق ثابت باقی می ماند (۳). از آنجایی که نوع خاصی از استرپتوکیناز به نام هبرکیناز که یک نوع نوترکیب<sup>۱</sup> است، در کشور ما مصرف می گردد و در بعضی گزارش ها کفایت ماده مؤثره آن مورد سؤال واقع شده است، برای بررسی میزان تأثیر این ماده در باز بودن عروق کرونر به دنبال *MI*، مطالعه زیر طراحی شده است.

## مواد و روش ها

در این مطالعه گذشته نگر، ابتدا تمامی بیمارانی که از ابتدای سال ۸۲ تا پایان اردیبهشت ماه سال ۸۳ در مرکز قلب تهران با تشخیص *MI* حاد تحت درمان با *Heberkinase* (*r-sk*) قرار گرفته بودند، انتخاب شدند. سپس از میان آنها، بیمارانی که فاصله شروع درد تا تزریق *r-sk* در آنها کمتر از ۱۲ ساعت بود و علاوه بر آن در فاصله ۲۰ روز اول پس از تزریق *r-sk* تحت آنژیوگرافی قرار گرفته بودند، انتخاب شدند، که تعداد کل این بیماران ۱۱۰ نفر شد. معیارهای شروع ترومبولیتیک در این بیماران درد قفسه سینه تیپیک، صعود قطعه *ST* به میزان  $1\text{mm}$  در لیدهای اندام ها یا لاترال و  $mm$  ۲ در لیدهای قدامی و فقدان کنتراندیکاسیون های تزریق

ترومبولیتیک بود. تمامی این بیماران علاوه بر تزریق وریدی *r-sk* به میزان ۱/۵ میلیون واحد در عرض یک ساعت تحت درمان با هپارین وریدی (۵۰۰۰ واحد بولوس و ادامه آن به صورت ۱۰۰۰ واحد در ساعت) و *ASA* (۵۰۰mg) تک دوز و سپس  $100\text{mg}$  (روزانه) با نظر متخصص قلب مقیم اورژانس قرار گرفتند. در این مطالعه بیماران فوق از لحاظ فاکتورهای سن، جنس، سابقه بیماری قلبی، محل *MI*، زمان دریافت *SK* (زیر ۲ ساعت، ۲-۶ ساعت، ۶-۱۲ ساعت) و عوامل خطر بیماری عروق کرونر (فشار خون، دیابت، مصرف سیگار، سابقه فامیلی و افزایش چربی خون) بررسی شدند. علاوه بر آن سطح آنزیم های *CKMB* و *CK TOTAL* و *LDH* در فاصله ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از *MI* اندازه گیری شد و میزان صعود قطعه *ST* قبل از دریافت ترومبولیتیک نوترکیب (*r-sk*) و میزان برگشت آن به حالت طبیعی، تشکیل موج *Q*، کاهش درد قفسه سینه و میزان کسر تخلیه ای پس از دریافت ترومبولیتیک نوترکیب (*r-sk*) مورد مطالعه گردید. هم چنین باز بودن عروق کرونر در زمان آنژیوگرافی کرونر پس از تزریق *r-sk* و محل انفارکتوس، توسط یافته های آنژیوگرافی بررسی شد و جریان خون کرونر درجه ۲ و ۳ در مقیاس *TIMI* (با تنگی زیر ۰.۹۵) به عنوان معیار باز بودن عروق در نظر گرفته شد (۴).

در پایان ارتباط بین باز بودن عروق کرونر، محل انفارکتوس و متغیرهای فوق با آزمون های آماری *T-TEST* و *Chi - Squar* بررسی گردید. در تمام مراحل انجام این مطالعه، اقدامات تشخیصی و درمانی با رضایت نامه کتبی بیماران انجام شد.

## یافته ها

میانگین سنی بیماران مورد مطالعه شده ۵۸/۵ سال بود. ۱۳/۸٪ زن و ۸۶/۲٪ مرد بودند. میزان باز بودن عروق کرونر به دنبال تزریق *r-sk* در زنان ۸۰٪ و در مردان ۵۱/۵٪ بود که

## 1. Heberkinase

جدول شماره ۲- یافته های آنژیوگرافیک در بیماران مورد

درصد	فراوانی	
۵۵/۵	۶۱	میزان باز بودن رگ
۴۵	۵۰	کسر تخلیه ای
۵۳/۶	۵۹	انفارکتوس قدامی
۳۵/۴	۳۹	انفارکتوس تحتانی
۹/۱	۱۰	انفارکتوس خلفی
۱/۸	۲	انفارکتوس لاترال

زمان آنژیوگرافی در این مطالعه به طور متوسط  $4/6 \pm 15$  روز بود. در کل میزان باز بودن پس از تزریق  $r-sk$   $55/5\%$  بود. هم چنین میانگین  $EF$  در این مطالعه  $45\%$  به دست آمد که بین مقدار  $EF$  و باز بودن در رگ درگیر تفاوت آماری قابل ملاحظه ای مشاهده می شود ( $p=0/03$ ). به طوری که در گروه با رگ باز مقدار  $EF$  به میزان  $5\%$  بالاتر از گروه با رگ بسته بود ( $47\%$  در مقابل  $42\%$ ).

بین شیوع ریسک فاکتورهای  $CAD$  جزیبین میزان  $LDL$  و میزان  $patency$  عروق کرونر رابطه آماری معنی داری یافت نشد. در مورد میزان  $LDL$  تفاوت معنی داری بین گروه  $patent$  و با عروق بسته وجود داشت ( $p=0/03$ ) و میزان  $LDL$  در گروه با رگ باز به طور متوسط  $28mg/dl$  پایین تر از گروه با رگ بسته بود.

## بحث

میزان باز بودن عروق کرونر گزارش شده در مطالعات مختلف به دنبال تزریق  $SK$  بر حسب زمان مطالعه بسیار متغیر می باشد.

در مطالعه  $TERIMA$  که در کشور کوبا در سال ۱۹۹۹ در مورد مقایسه  $r-sk$  و استریتوکیناز طبیعی ( $n-sk$ ) انجام شده است، میزان  $patency$  عروق در فاصله  $2 \pm 8$  روز پس از دریافت  $r-sk$   $67/1\%$  و در مورد  $n-sk$   $70/7\%$  گزارش شد (۵)، که در مقایسه با مطالعه فوق، میزان  $Patency$  به دنبال

در زنان به طور معنی داری بالاتر بود ( $p<0/04$ ). جدول شماره یک مشخصات دموگرافیک رویکردهای زمینه ای را نشان می دهد.

جدول شماره ۱- مشخصات دموگرافیک و زمینه ای بیماران مورد مطالعه

درصد	فراوانی	
۵۸/۸	۶۴	متوسط سن
۳۳/۶	۳۷	شیوع فشار خون
۳۷/۳	۴۱	شیوع چربی خون
۴۷/۳	۵۲	شیوع مصرف سیگار
۱۰	۱۱	سابقه فامیلی ایسکمی قلبی
۴۶/۶	۵۱	سابقه مثبت قلبی ایسکمی قلبی
۴/۵	۵	انفارکتوس قلبی
۵۹/۴	۶۵	آنژین صدری پایدار
۱۷/۲	۱۹	آنژین صدری ناپایدار

$49\%$  بیماران در ۲ ساعت اول،  $39\%$  در فاصله ۶-۲ ساعت و  $11/8\%$  در ۱۲-۶ ساعت پس از شروع درد  $r-sk$  دریافت کردند. بین زمان دریافت  $r-sk$  و میزان باز بودن در زمان مطالعه، ارتباط معنی داری وجود نداشت که البته با توجه به زمان انجام آنژیوگرافی قابل توجیه پذیر است. در مورد ۵ بیمار تزریق  $r-sk$  ادامه داده نشد که ۱ مورد به دلیل کاهش فشار خون (بعدها مشخص شد که بیمار دچار سوراخ بین بطنی شده است)، ۳ مورد به دلیل خونریزی (یکی خونریزی گوارش فوقانی و دو مورد خونریزی لثه و دهان) و یک مورد به دلیل فوت بیمار بود. سایر عوارض ترومبولیتیک ها از جمله تب، حساسیت شدید،  $TIA$ ،  $CVA$  در این مطالعه مشاهده نشد.

از نظر یافته های آنژیوگرافیک،  $66/4\%$  بیماران در ۱۰ روز اول و  $33/6\%$  در ۱۰ روز دوم تحت آنژیوگرافی قرار گرفتند. میزان شیوع انفارکتوس قدامی،  $53/6\%$  بود. در کل میزان شیوع انفارکتوس ناحیه قدامی قلب (قدامی و آنژوسپتال) با  $53/6\%$  بیشترین و میزان شیوع انفارکتوس لاترال با  $1/8\%$  کمترین محل انفارکتوس را تشکیل دادند. بین محل  $MI$  و  $patency$  عروق کرونر تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت.

بودن محروم نمودن بیماران *MI* از تزریق ترمبولیتیک ممکن نبود ولی جهت رفع این نقیصه مقایسه با آمار مطالعات دیگر (که در دوران قبل از درمان با ترمبولیتیک انجام شده اند) بعمل آمده است. مسئله دیگری که بیان آن ضروری بنظر میرسد آن است که مطالعه آنژیوگرافیک ما در طی ۲۰ روز اول بعد از *MI* (متوسط زمان  $4/6 \pm 8/5$  روز) انجام شده است، اما آنچه که در مورد یک داروی ترمبولیتیک اهمیت دارد سرعت اثر در باز نمودن عروق است. لذا در بعضی مطالعات دیگر بررسی آنژیوگرافیک در دقایق و ساعات اولیه پس از تزریق انجام شده است (که البته خود ریسک بالاتری را به بیمار تحمیل می کنند).

با توجه به مطالعه فوق و مقایسه آن با سایر مطالعات و با در نظر گرفتن محدودیتهای مطالعه، می توان به این نتیجه گیری مقدماتی رسید که میزان اثر داروی *Heberkinase* در باز بودن عروق کرونر درگیر در انفارکتوس حاد قلبی از میزان مورد انتظار و میزات یافته شده در این مطالعات (با انواع تجاری دیگر) کمتر است و تقریباً در حد میزان باز بودن هودبخودی رگ درگیر می باشد.

### تقدیر و تشکر

مولفین تقدیر و تشکر خود را از همکاران زیر اعلام می کند:

سرکار خانم دکتر الهام حکمی

جناب آقای دکتر نوید پایداری

تزریق *r-sk* در مطالعه ما به صورت *overall* ۱۵٪ کمتر است.

*EF* به دست آمده به دنبال تزریق *r-sk* در دو گروه *patent* و *nonpatent* به ترتیب ۴۷٪ و ۴۲٪ می باشد که تفاوت آماری قابل ملاحظه ای داشته است. در مقایسه با مطالعات دیگر که *EF* هفته سوم را  $12 \pm 45$ ٪ گزارش نموده اند (۶،۷)، *EF* به دنبال تزریق *r-sk* در این مطالعه تقریباً مشابه سایر مطالعات در مورد *sk* به دست آمده است.

بر خلاف مطالعه گاستو - آی<sup>۱</sup> که سیگار و وزن بدن را از فاکتورهای تعیین کننده در *patency* عروق به دنبال تزریق ترومبولیتیک تعیین نموده است (۷). در مطالعه فوق سیگار یک فاکتور تعیین کننده نیست (۸)؛ ولی سطح *LDL* در *patency* عروق به دنبال تزریق *r-sk* تأثیر داشته است. ( $p = 0.03$ )

هرمنتین<sup>۲</sup> و همکاران در ۲۰۰۵ به بررسی مشخصات و میزان فعالیت ۱۶ نوع استرپتوکیناز پرداختند و به این نتیجه رسیدند که فقط ۳ نوع آنها دارای حداقل فعالیت لازم (برابر ملاکهای فارماکوپه اروپا) هستند و در مطالعه آنها میزان فعالیت *Heberkinase* حدود ۳۷٪ بوده است و این مطالعه بسیار جدید نیز در تأیید نتایج مطالعه حاضر است.

### نتیجه گیری

از آنجا که مطالعه فوق یک مطالعه گذشته نگر بوده است مانند سایر مطالعات گذشته نگر محدودیتهای خاص خود را داراست. از طرف دیگر انتخاب گروه شاهد بدلیل غیر اخلاقی

## References

1. Eric J. Topol. Text book of interventional cardiology 4th edition 2003; 5: 91-113
2. Valentin F, Wagne A. O' Rourke. The heart 11<sup>th</sup> edition 2004: 1298-1301
3. Gottlieb S, Boyko V, Harpaz D, Hold H, Gohen M, Mandelzweig L. Long-term (three-year) prognosis of patients treated with reperfusion or conservatively after acute myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology. 1999; 34(1): 70-82
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. The New Eng Journal of Medicine 1994; 330 (7): 516
5. Berrocal D, Cohen M, Spinetta A, Ben M, Rojas Matas C, Gabay J, and et al. Early reperfusion and late clinical outcomes in patients presenting with acute myocardial infarction randomly assigned to primary percutaneous coronary inter vention or streptokinase. American Heart Journal. 2003 Dec; 146 (6): 22
6. The TERIMA group investigators. Multicenter, randomized, comparative study of recombinant vs, natural streptokinase in acute myocardial infarction (TERIMA). Tromb Haemost. 1999 Dec; 82 (6): 1605 – 9
7. Bassand JP, Faivre R, Becue O, Hbert C, Schuffenecker M, Petiteau PY, and et al. Effects of early high-dose streptokinase intoqvenously on left ventricular function in acute myocardial infarction. Am J cardio. 1987 Sep 1; 60 (7): 435 – 9
8. Lundergan C, Reiner J, McCarthy W, Coyne K, Califf R, Ross A, and et al. Clinical predictors of early infarct-Related artery patency following thrombolytic therapy (Gusto-I experience). JACC 3 September 1998; 32(3): 641 – 7
9. Harmentin P, Guesta- liaker T, Weisse J, Schmidt K, Knorst M, Scheld M. Compurntivs analysis of the activity and content of different streptokinas preparations. EH J: 2005; 26: 933-40