



مقاله اصلی

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

^۱استاد یار قلب و عروق، ^۲متخصص 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 ($p=0/000$) آنزیم CKMB در ۷۰/۸٪ گروه (۱) و ۶۰٪ گروه (۲) در ساعت ششم به اوج رسید ($p=0/01$). انفارکتوس مجدد در ۱۵/۳٪ گروه (۱) و ۰/۷۶٪ گروه (۲) ایجاد شد ($p=0/56$). 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 ($p=0/02$) و ($p=0/03$) متوسط کسر جهشی در گروه (۱) ۵۰/۸٪ و در گروه (۲) ۴۰/۵٪ ($p=0/0001$)، و نارسایی میترا مهم ۳/۳٪ در مقایسه با ۸/۳٪ بود ($p=0/03$) موارد فوت در دو گروه تفاوتی نداشت ($p=0/06$).

نتیجه گیری: طبق یافته های این پژوهش، بر مبنای پاسخ کلینیکی، آنزیمی، 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 انفارکتوس 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 انفارکتوس حاد قلبی در بیمارستان های قائم (عج) و جواد الائمه (ع) مشهد و شریعتی فسا صورت گرفته است. ۲۶۰ بیمار با انفارکتوس 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 SPSS11.0 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)
میانگین سنی (سال)	۵۹/۳۳	۵۹/۴۳	۰/۱۱۱
مرد	۷۶/۲	۷۳/۸	
زن	۲۳/۸	۲۶/۲	۰/۶۶۷
دیابت	۴۱/۵	۳۹/۲	۰/۷۰۲
فشار خون بالا	۳۸/۵	۳۵/۴	۰/۶۰۷
هیپرلیپیدمی	۲۳/۸	۲۰/۸	۰/۵۵۱
مصرف سیگار	۳۶/۹	۲۴/۶	۰/۰۳۲

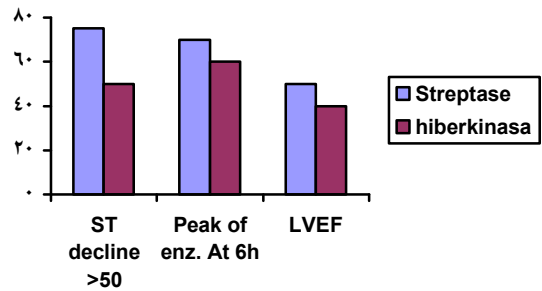
میزان پاسخ به درمان با استرپتاز بر اساس کاهش قطعه ST بیش از ۵۰ درصد، در گروه (۱) ۷۶/۹ درصد و در گروه (۲) ۵۳/۱ درصد ($p=0.000$).

به اوج رسیدن میزان آنزیم CK-MB در ساعت ششم در گروه اول ۷۰/۸ درصد و در گروه دوم ۶۰ درصد دیده شد ($p=0.01$). انفارکتوس 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 استرپتاز به 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 استرپتاز در 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).

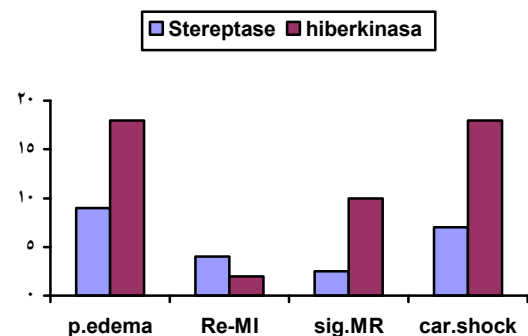
این میزان در مطالعه ای در آمریکا ۶۴ درصد و در آلمان ۸۵ درصد برآورد شده است (۲۶، ۲۷). در کانادا نیز میزان پاسخ به درمان بر اساس افت قطعه ST بیشتر از ۵۰ درصد در ۵۶/۵ درصد از بیماران دیده شده است. همان طور که دیده می شود میزان پاسخ به درمان بر اساس کاهش قطعه ST در مطالعات کشورهای توسعه یافته بیشتر از کشورهای 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 (۰/۰۰۰/۰) معنادار است. از آن جا که آزمایشگاههای معتبر کنترل کیفیت در کشورهای توسعه یافته وجود دارد اما کشورهای در حال توسعه اکثراً 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 استرپتاز داشتند 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 استرپتاز به 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 استرپتاز در 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

آماري بين دو گروه معنادار نيست. ميزان بروز خون ريزي گوارشي در گروه (۱) بيشتر از گروه (۲) بود ($p=0/007$).

نتيجه گيري

بر اساس يافته هاي اين مطالعه در بيماران مبتلا به انفاركتوس حاد ميوكارد تأثير استرپتاز بر اساس ميزان سقوط قطعه ST و نگهداري عملكرد بطن چپ با استرپتاز (نوع آلماني) نسبت به مشابه كوبيابي (هبركيناز) به مراتب بيشتر و همچنين عوارض انفاركتوس حاد ميوكارد شامل درجات مختلف نارسائي قلب (ادم حاد ريه و شوك كارديوژنيك) و نارسائي مهم دريچه ميترال به طور مهمي كمتر بوده است كه اين مي تواند نتيجه بالاتر بودن قدرت اين دارو در از بين بردن لخته باشد. تفاوتی از نظر بروز عوارض جانبي بين اين در نوع استرپتاز مشاهده نشد. نتايج اين مطالعه مي تواند پيشنهاد كننده اين موضوع باشد كه شايع ترين استرپتاز مورد مصرف در كشور ايران (هبركيناز) نيز استاندارد نبوده و احتمالاً فاقد مقدار كافي ماده مؤثره مي باشد. استرپتاز داروي حيات بخشي است كه عدم تأثير آن مي تواند موجب بالا رفتن ميزان مرگ و مير، عوارض ناتوان كننده انفاركتوس حاد قلبي مانند نارسائي ميوكارد و لذا و كاهش كيفيت زندگي بيمار شود كه اثرات طولاني مدت آن بر سلامت و اقتصاد جامعه بسيار سنگينتر از تفاوت قيمتي اين دو نوع استرپتاز است.

به اين دليل تا زماني كه استفاده از ترومبوليتيكيهاي جديدتر و مؤثرتر مقدور نيست، حداقل كنترل كيفيت داروي موجود توسط آزمونهاي مربوط بايستي مد نظر قرار گيرد.

تشكر و قدرداني

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.

تشخيص مؤثر بودن درمان با استرپتاز كمك كننده باشد. در مطالعه بلدر^۱ بيشترين افزايش در مقدار كراتينين كيناز و ايزوفرمهاي آن در ساعات اوليه پس از درمان با داروهاي حل كننده لخته در صورت برقراري مجدد جريان خون ديده مي شود (۲). همچنين طبق تحقيقات استوارت^۲ صورت مؤثر بودن درمان افزايش آنزيمهاي قلبي سريعتر و با مقادير بيشترى ديده مي شود (۱۵). در اين پژوهش نيز ميزان پاسخ به درمان بر اساس به اوج رسيدن آنزيم CK-MB ۶ ساعت بعد از دريافت دارو در گروه (۱) بيشتر از افراد گروه (۲) و اين تفاوت نيز از نظر آماري معنادار است. بر اين اساس مي توان نتيجه گرفت كه پاسخ به درمان با استرپتاز بيشتر از هبركيناز است. متناسب با قدرت و سرعت تأثير داروي حل كننده لخته ميزان عوارض انفاركتوس حاد قلبي كاهش مي يابد. در اين پژوهش نيز ميزان انژين زودرس، بروز ادم حاد ريوي، شوك قلبي، نارسايي مهم دريچه ميترال در گروه (۱) كمتر از گروه (۲) بوده است. كم تر بودن عوارض انفاركتوس در بين افرادي كه استرپتاز دريافت كردند مي تواند دليل ديگري بر كيفيت بهتر و توان بالاتر اين دارو در از بين بردن لخته نسبت به هبركيناز باشد. مطالعه ليبي^۳ ثابت كرده است هر چه روش به كار برده شده جهت حل كردن لخته مؤثرتر باشد عملكرد بطن چپ بهتر حفظ مي شود و در پي آن افزايش فشار سيستولي و برون ده قلبي را وجود خواهد داشت (۵). در اين مطالعه نيز ميانگين كسر تخليه اي بطن چپ در گروه (۱) بيشتر از افراد گروه (۲) بود.

مقایسه عوارض دارویی در دو گروه مورد مطالعه

ميزان بروز كاهش فشار خون در مطالعات ۴ تا ۱۰ درصد موارد ديده شده است و در مطالعه حاضر نيز در ۴/۷ درصد در گروه يك و ۵/۳ درصد در گروه دو ديده شده و تفاوت

¹ Belder

² Stewart

³ Libby

References:

- 1- Stewart JT, French JK, Theroux P et al. Many streptokinase products outside western world maybe ineffective. *European Heart J* 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. *Biotechnologia 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 intravenous 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, Enschr 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.