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

غلامرضا داودی[1]، سعید صادقیان[2]، محمد علیدوستی[3]، مهرداد نامداری[4]، مجتبی سالاری فر[5]، سودابه درویش[6]

۱- متخصص قلب و عروق، مرکز قلب تهران
۲- متخصص قلب و عروق، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳- اینترونشنال کاردیولوژیست، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
٤- اینترونشن کاردیولوژیست، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی لرستان
٥- متخصص قلب وعروق، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
٦- پزشک عمومی، واحد تحقیقات مرکز قلب تهران

یافته / دوره هفتم / شماره ۳ و ۴ / پاییز و زمستان ۸۴ / مسلسل ۲۶

چکیده

دریافت مقاله: ۸۴/۱/۳۱، پذیرش مقاله: ۸۴/۳/۸

مقدمه: تزریق ترمبولیتیک ها هنوز شایع ترین روش درمانی انفارکتوس حاد قلبی(*MI*) در کشور مااست. با توجه به گزارشاتی که در مورد تأثیر ناکافی نوعی از این دارو که با نام تجارتی *Heberkinase* در سال های اخیر در کشور ما مصرف می شود 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 روش ها: در این مطالعه گذشته نگر۱۱۰ بیمار مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد که در طی ۱۲ ساعت اول بعداز شروع علائم، این ترمبولیتیک را دریافت نموده بودندو در طی ۲۰ روز اول بعد از درمان آنژیوگرافی کرونرشده بودند، انتخاب شدند. جریان خون کرونر با درجه بندی ۲و۳ در مقیاس *TIMI* با تنگی زیر ۹۵ ٪ به عنوان رگ باز *(Patent)* در نظر گرفته شد. یافته ها با کسر تخلیه ای عوامل خطر و اطلاعات دمو گرافیک بیماران و نیز با مطالعات دیگر در این زمینه مقایسه شد.

یافته ها: در ۴۹ ٪ بیماران ماده ترمبولیتیک طی ۲ ساعت، در ۳۹٪ در بین ساعت ۶-۲ و ۱۲٪، ۱۲-۶ 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 ۴/۶ + ۸/۵ روز بود. متوسط میزان باز بودن رگ انفارکتوس در زمان انجام آنژیوگرافی ۵۵ ٪ بود. میزان باز بودن با محل *MI* و رگ درگیر ارتباط معنی داری نداشت. در مقایسه انجام شده کسر تخلیه ای در گروه رگ باز به طرز معنی داری از گروه دیگر بالاتر بود (۴۷ ٪ در مقابل ۴۲ ٪) ($p<۰/۰۳$).

نتیجه گیری: در مقایسه با سایر مطالعات مشابه میزان باز بودن مشاهده شده در بیماران ما درحدود ۱۵ ٪ کمتر از مطالعات مشابه بود و نیز در مقایسه با آماری که در دوران قبل از شروع ترمبو لیتیک درمانی در مورد میزان باز بودن خود به خود عروق داده شده است تفاوت واضحی در بیماران ما دیده نشد.

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

آدرس مکاتبه: تهران، خیابان کارگر شمالی، مرکز قلب تهران
پست الکترونیک: ghdavoodi@yahoo.com

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-08]

مقدمه

ترومبوزها یکی ازعلل مهم انفارکتوس حاد قلبی است و در نتیجه درمان با ترومبولیتیک ها نیز یکی از درمان های اصلی درحمله 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 ۸۰-۷۰ ٪ می گردند که این میزان در ۳-۱ هفته اول پس از تزریق ثابت باقی می ماند (۳). از آنجایی که نوع خاصی از استرپتوکیناز به نام هبرکیناز که یک نوع نوترکیب[1] 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 کمتراز 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 دراین بیماران درد قفسه سینه تیپیک، صعود قطعه *ST* به میزان ۱*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* (۵۰۰*mg* تک دوز و سپس *mg* ۱۰۰ 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، ۶-۲ ساعت، ۱۲-۶ ساعت) وعوامل خطربیماری 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 ترمبولیتیک 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 ترمبولیتیک 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 درجهٔ ۲ و ۳ در مقیاس *TIMI* (یا تنگی زیر 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

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-08]

در زنان به طور معنی داری بالاتر بود ($p<۰/۰۴$). جدول شماره یک مشخصات دموگرافیک رویکردهای زمینه ای را نشان می دهد.

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

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

۴۹٪ بیماران در ۲ ساعت اول، ۳۹٪ در فاصله ۶-۲ ساعت و ۱۱/۸٪ 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 (بعدا 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 ترومبولیتک ها از جمله تب، حساسیت شدید، *CVA*، *TIA* در این مطالعه مشاهده نشد.

از نظر یافته های آنژیوگرافیک، ۶۶/۴٪ بیماران در ۱۰ روز اول و ۳۳/۶٪ در ۱۰ روز دوم تحت آنژیوگرافی قرار گرفتند. میزان شیوع انفارکتوس قدامی، ۵۳/۶٪ بود. در کل میزان شیوع انفارکتوس ناحیه قدامی قلب (قدامی و آنژوسپتال) با ۵۳/۶٪ بیشترین و میزان شیوع انفارکتوس لاترال با ۱/۸٪ کمترین محل انفارکتوس را تشکیل دادند. بین محل *MI* و *patency* عروق کرونر تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت.

جدول شماره ۲- یافته های آنژیوگرافیک در بیماران مورد

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

زمان آنژیوگرافی در این مطالعه به طور متوسط ۴/۶ ± ۵/ ۸ روز بود. در کل میزان باز بودن پس از تزریق *r-sk* ۵۵/۵٪ بود. هم چنین میانگین *EF* در این مطالعه ۴۵٪ به دست آمد که بین مقدار *EF* و باز بودن در رگ درگیر تفاوت آماری قابل ملاحظه ای مشاهده می شود ($p=۰/۰۳$). به طوری که در گروه با رگ باز مقدار *EF* به میزان ۵٪ بالاتر از گروه با رگ بسته بود (۴۷٪ در مقابل ۴۲٪).

بین شیوع ریسک فاکتورهای *CAD* جزبین 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 ($p=۰/۰۳$) و میزان *LDL* در گروه با رگ باز به طور متوسط ۲۸*mg/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 ۲ ± ۸ روز پس از دریافت *r-sk*، ۶۷/۱ ٪ و درمورد *n-sk* ۷۰/۷٪ گزارش شد (۵)،که درمقایسه با مطالعه فوق، میزان *Patency* به دنبال

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-08]

تـزریق *r-sk* در مطالعـه مـا بـه صورت *overall* ۱۵٪ کمتر است.

EF بـه دسـت آمـده بـه دنـبال تـزریق *r-sk* دردو گروه *patent* و *nonpatent* بـه ترتیب ۴۷٪ و ۴۲٪ می باشد که تفـاوت آمـاری قـابل ملاحظـه ای داشـته اسـت. در مقایسـه با مطالعات دیگر که *EF* هفته سوم را ۱۲٪ ± ۴۵٪ گزارش نموده انـد (۶،۷)، *EF* بـه دنـبال تـزریق *r-sk* در ایـن مطالعه تقریبا مشابه سایر مطالعات در مورد *sk* به دست آمده است.

بـر خـلاف مطالعه گاستو – آی[1] که سیگار و وزن بدن را از فاکـتورهای تعییـن کنـنده در *patency* عـروق به دنبال تزریق ترومبولیتـیک تعییـن نموده است(۷). در مطالعه فوق سیگار یک فاکـتور تعیین کننده نیست (۸)؛ ولی سطح *LDL* در *patency* عروق به دنبال تزریق *r-sk* تاثیرداشته است. ($p = ۰/۰۳$)

هرمنتیـن[2] و همکـاران در ۲۰۰۵ بـه بررسی مشخصات و مـیزان فعالیـت ۱۶ نوع استرپتوکیناز پرداختند و به این نتیجه رسـیدند کـه فقـط ۳ نـوع آنها دارای حداقل فعالیت لازم (برابر ملاکهای فارماکوپه اروپا) هستند و در مطالعه آنها میزان فعایت *Heberkinase* حـدود ۳۷٪ بـوده اسـت و ایـن مطالعه بسیار جدید نیز در تائید نتایج مطالعه حاضر است.

نتیجه گیری

از آنجـا که مطالعه فوق یک مطالعه گذشته نگر بوده است مانـند سـایر مطالعـات گذشـته نگر محدودیتهای خاص خود را داراسـت. از طـرف دیگـر انتخاب گروه شاهد بدلیل غیر اخلاقی بـودن محـروم نمودن بیماران *MI* از تزریق ترمبولیتیک ممکن نـبود ولـی جهـت رفع این نقیصه مقایسه با آمار مطالعات دیگر (کـه در دوران قـبل از درمـان بـا ترمبولیتـیک انجام شده اند) بعمـل آمـده اسـت. مسـئله دیگـری کـه بیان آن ضروری بنظر میرسد آن است که مطالعه آنژیوگرافیک ما در طی ۲۰ روز اول بعد از *MI* (متوسط زمان ۴/۶ ± ۸/۵ روز) انجام شده است، اما آنچـه کـه در مورد یک داروی ترمبولیتیک اهمیت دارد سرعت اثـر در بـاز نمـودن عـروق اسـت. لـذا در بعضـی مطالعات دیگر بررسـی آنژیوگرافـیک در دقـایق و سـاعات اولـیه پس از تزریق انجـام شـده اسـت (کـه البـته خـود ریسک بالاتری را به بیمار تحمیل می کنند).

بـا توجه به مطالعه فوق و مقایسه آن با سایر مطالعات و با در نظـر گرفتـن محدودیـتهای 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 مـیزات یافـته شـده در ایـن مطالعات (با انواع تجاری دیگر) کمتر اسـت و تقریـبا در حـد 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 حکی
جناب آقای دکتر نوید پایداری

1. Gusto-I
2. Hermentin

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-08]

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 11th 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 reprefusion or conservatively after acute myocardial infarction. Jornal of the Amirican College of Cardiology. 1999; 34(1): 70-82
4. The Gusto Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen Activator, streptokonase 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 reperfucsion 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 cadio. 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 conlent of different streptokinas preparations. EH J: 2005; 26: 933-40

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-08]