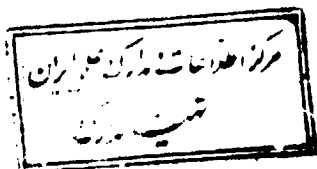


اللَّهُ
الرحمن الرحيم



۱۳۸۰ / ۵ / ۲۰



دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

دانشکده پزشکی

پایان نامه

جهت اخذ درجه دکتراي پزشکی

عنوان:

بررسی اثرات استرپتوکیناز تراپی زودرس در سیر و پیش آگاهی
بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد

013142

استاد راهنما

دکتر فرزاد صاحب جمعی (استاد یار دانشگاه)

استاد مشاور

مهندس امیرحسین هاشمیان

نگارش

مجتبی امیدعلی

فروردین ۱۳۷۸

۳۶۰۲۶

بیا م خداوند جان و خرد

کزین برتر اندیشه برنگرد

وجوده را به کرامت پروردگاره

و این مختصر را به

فستگی مادرم و

تلاش پدرم و

محبت خواهران و برادرانم و

ایثار اساتیدم

به ویژه جناب آقای دکتر فرزاد صاحب جمعی و

جناب آقای مهندس امیر مسین هاشمیان

که در گردآوری این مجموعه راهنمایم بودند

تقدیم می کنم



وامابنعمه ربك فحدث

الضحى ۱۱

اعترافات

اکنون به مرحله ای رسیده ام که می بایست پایان نامه ای بر پایان قطعه ای از این مسیر بی پایان بنگارم. پایان نامه ای که خود دیباچه ای باشد بر آغاز ادامه راه.

اعتراف می نمایم بودن من امروز در این مرحله و تمام بودم جز به فضل و عنایت پروردگار نبوده است.

او که مرا به راه هدایت و در راه کفایت نمود و به من پدر و مادری فداکار و خواهرانی مهربان و برادرانی پشتیبان و استادانی دلسوخته و دانش آموخته عنایت فرمود.

و اکنون اعتراف می کنم که جز عرض شرمساری از تقصیر و سپاسگزاری از تقدیر سخنی ندارم و اعتراف می کنم که ادامه راه را به امید او آغاز خواهم کرد.

ABSTRACT

This study was aimed to assess the influence (or importance) of the timing on clinical Events in the treatment of acute myocardial infarction (AMI) with thrombolytic therapy (streptokinase)

DESIGN : *Prospective study of emergency department patient's files.*

TYPE OF PARTICIPANTS : *Patients with presumed AMI.*

RESULT : *150 thrombolytic treated (streptokinase) patients (mean age : 55.97 + 9.83 years) was studied.*

Study on electrocardiographic changes , enzyme level , Echocardiography , History and progress note of patient's recorded in their files was performed patients were divided in 3 groups according to the time of sktherapy :

group 1 : Pt's who received sktherapy on 0-2 hr's after beginning of symptoms

G 2 : pt's that treated on 2-6 hrs G 3 : pt's that treated on more than 6 hrs

The study revealed that significant difference exists between this 3 group group 1 (0-2 hr) was most beneficial than other but group 3 (>6hr) and occasionally after 12 hrs after beginning symptoms have had some benefits in some patient's even comparable with some pt's in group 1.

the evaluation of reperfusion basically was performed by measuring ST segment changes and to estimate this relation we used of a new term of corrected ST change that Explain relation

ST seg. Elevation after SK therapy

ST seg. Elevation before SK therapy

Results of this study showed that it may be better to increase time window of thrombolytic therapy to achieve more important benefits of this Important therapy : although (all try) must be perform in order to reducing chest pain to needle time to achieve successful reperfusion and salvage jeopardized myocardium.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	۱- چکیده
۱	۲- مقدمه
۳	۳- خلاصه ای از فرآیندهای انعقادی
۴	۴- حل لخته توسط سیستم فیبرینولیتیک
۷	۵- رپرفیوژن در انفارکتوس میوکارد
۸	۶- پاتوفیزیولوژی رپرفیوژن
۹	۷- آسیب ناشی از رپرفیوژن
۱۰	۸- فوائد رپرفیوژن تراپی
۱۰	۹- آریتمی و رپرفیوژن تراپی
۱۲	۱۰- اهمیت رپرفیوژن برای نجات میوکارد
۱۳	۱۱- ترمبولیز کرونری و متدهای مختلف آن
۱۴	۱۲- ترمبولیز داخل کرونری
۱۴	۱۳- اساس درمان ترمبولیتیک
۱۵	۱۴- محدودیت ها در ترمبولیتیک تراپی
۱۶	۱۵- انتخاب بهترین دارو
۱۷	۱۶- استرپتوکیناز تراپی
۱۸	۱۷- خصوصیات فارماکولوژی
۱۸	۱۸- احتیاطات

عنوان	صفحه
۱۹- دوزاژ	۱۹
۲۰- استرپتوکیناز تراپی و رابطه آن با استاندارد الکتروکاردیوگرافی ..	۱۹
۲۱- اندیکاسیون های درمان ترمبولیتیک	۲۰
۲۲- کنترا اندیکاسیون های درمان ترمبولیتیک	۲۰
۲۳- عوارض	۲۱
۲۴- عواملی که ریسک خونریزی را در ترمبولیتیک تراپی افزایش می دهند ..	۲۱
۲۵- توصیه هایی برای ترمبولیتیک تراپی	۲۱
۲۶- نشانه های موفقیت آمیز بودن رپرفیوژن تراپی	۲۳
۲۷- انتخاب بیماران برای درمان ترمبولیتیک	۲۳
۲۸- اداره بیمارانی که فاکتورهای ترمبولیتیک دریافت می کنند	۲۴
۲۹- درمانهای کمکی	۲۵
۳۰- درمان های دیگر	۲۵
۳۱- آنژیوپلاستی به عنوان پروسه کمکی برای ترمبولیز	۲۶
۳۲- رژیم های مختلف ترمبولیتیک	۲۷
۳۳- اختلاف جنسی در دریافت داروهای ترمبولیتیک	۲۷
۳۴- علل شکست در ترمبولیتیک تراپی	۲۷
۳۵- ترمبولیتیک تراپی در آنژین ناپایدار	۲۸
۳۶- درمان دیررس	۲۹
۳۷- یافته های نمودارها و جداول	۳۱
۳۸- بحث و نتیجه گیری	۴۴
۳۹- منابع	۴۷

مقدمه

با سپاس بیکران به درگاه ایزد یکتا و تقدیم سلام و ارادت خدمت اساتید ارجمند و تشکر از زحمات بی شائبه آنان.

خداوند متعال در نهاد آدمی نوعی ویژگی به ودیعت گزارده که همواره او را به تفکر و اندیشه و تفحص پیرامون ماهیت خویش و محیط اطرافش وامیدارد این ویژگی بسا که نوع بشر را همواره به دنبال کشف مجهولات از سوئی به سوی دیگر می کشانیده است و تا زمانی که انسان وجود داشته باشد این ویژگی نیز پایا خواهد بود.

نیاکان فرزانه و اندیشمند ما برای یافتن به راز بزرگ آفرینش و به دنبال ردپائی از جهان آفرین هستی بخش روش های بسیاری یافتند که در این راستا هر چه بدیشان می رسید چیزی نبود مگر وحی و الهاماتی که از سوی خداوند مهربان برای راهبری و هدایت بندگان مشتاق و حقیقت جو بر آنان فاش و آشکار می گشت.

با توجه به اهمیت بیماریهای عروق کرونر که در رأس ضایعات قلب و عروق و در نتیجه در رأس علل مرگ و میر در دنیا جای دارد تحقیقات و مطالعات گوناگون و همه جانبه در زمینه تشخیص و درمان این ضایعات جزو وظایف اصلی دانش پژوهان می باشد. لذا این حقیر نیز بر آن شد تا سهم کوچکی در ادای این وظیفه داشته باشد.

بیش از یک دهه است که داروهای ترمبولیتیک جایگاه ویژه ای در درمان و کاهش مرگ و میر بیماران بیماریهای عروق کرونر پیدا کرده است و تحقیقات تجربی و کلینیکی بسیاری برای کاهش منطقه انفارکتوس با کمک این داروها و روش ها انجام گرفته است.

امروزه نقش ترمبوز در پاتورنز انفارکتوس میوکارد امری ثابت شده است. مطالعات آقای De-wood و همکاران روی 517 بیمار مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد که در 24 ساعت اول شروع علائم آنژیوگرافی شدند نشان داد که بیش از 90٪ آنها در رگ وابسته به منطقه انفارکتوس ترمبوز داخل کرونری داشته اند. به دنبال این مطالعه تحقیق روی داروهای ترمبولیتیک شروع شد و امروزه مشخص شده است که استفاده بجا و به موقع این داروها نه تنها باعث باز شدن رگ مسدود می شود بلکه نقش مهمی در پیش آگهی بیماران و کاهش مرگ در بیماران انفارکتوس حاد میوکارد دارد. (3)

در پایان این مقدمه و پیش از شروع بحث امیدوارم خوانندگان عزیز از سر لطف و محبت ذاتی خود کمبود و خطاهای مرا در این نوشته عفو فرمایند.

ضمناً از همه عزیزانی که مرا در نوشتن و چاپ این پایان نامه یاری رسانده اند بخصوص اساتید ارجمند جناب آقای دکتر صاحب جمعی و جناب آقای مهندس هاشمیان و همه عزیزان در قسمت های کامپیوتر، تایپ و زیراکس و صحافی و غیره صمیمانه سپاسگزاری می نمایم.

خلاصه ای از فرایندهای انعقادی

سیستم های انعقادی و فیزیولوژیک کاملاً درهم آمیخته اند و این به علت اثر پروتئازها می باشد.

علاوه بر آن فعل و انفعالات توسط پلازما و فعال کننده های سطح سلولی ، کوفاکتورهای پلازما و یکسری از آنتی کواگولانت ها و مهار کننده های فیزینولیز تنظیم می شوند.

دو محرک اصلی تشکیل لخته عبارتند از تماس خون با سطوح زیر اندوتلیال و آزاد سازی Tissue-Factor یا Tissue thrombo plast و محصول نهائی این فرآیند تولید ترمبین است که یک پروتئاز قوی می باشد و باعث تبدیل فیرینوژن به فیرین می شود سپس فیرین پلیمریزه شده و تولید یک لخته می نماید. (Fig.7-3)

فاکتورهای VIIIa و Va فاکتورهای اساسی پلازما هستند و سرعت تولید فاکتور Xa را از طریق راههای Pathway ، خارجی و داخلی تنظیم می کنند و باعث تنظیم سرعت تولید ترمبین بوسیله فاکتور Xa می شوند . مهمترین آنتی کواگوان طبیعی آنتی ترمبین III می باشد که بوسیله رسپتورهای سطح سلول شبه هپارین (Heparin like) فعال می شود و به سرعت باعث غیر فعال شدن پروتئازهای انعقادی می شود همزمان با پروتئین S ، پروتئین C نیز باعث غیر فعال شدن فاکتورهای Va و VIII a می شود سیستم فیبرینولیتیک به وسیله دو ماده درون زا فعال می شود ، T-Pa و UPAS ، فعال سازی همراه با تبدیل پلاسینوژن به پلاسمین می باشد پلاسمین سپس باعث حل لخته می شود.

minogen, although the precise molecular mechanism of activation differs. Tissue plasminogen activator is unique in that its catalytic efficiency is increased more than 1000-fold when it is bound to fibrin. It was initially thought that this property would result in fibrin-specific

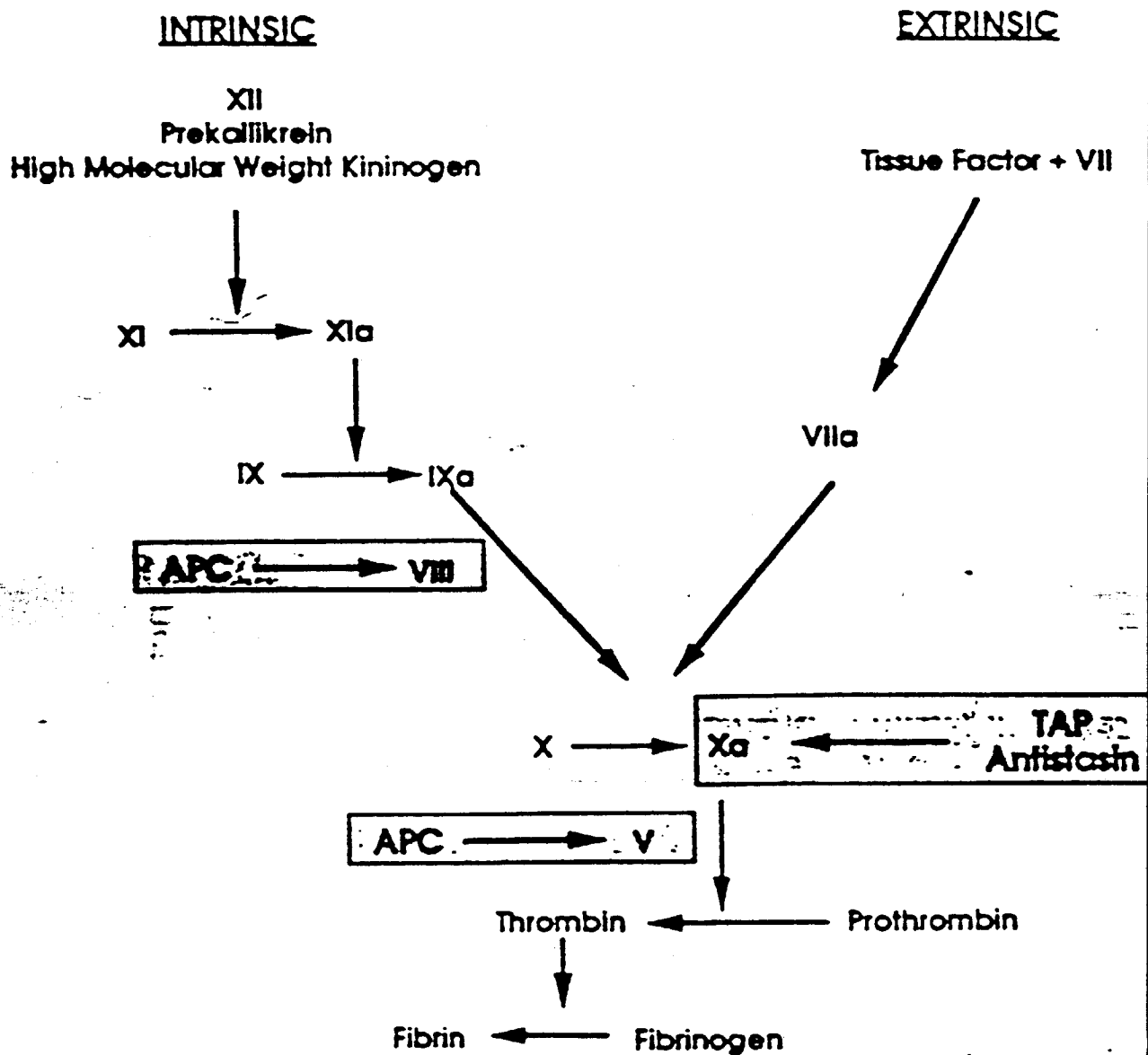


FIGURE 7-3 Intrinsic and extrinsic coagulation pathways. The essential proteins that comprise the intrinsic and extrinsic pathways are shown. The sites of action for the coagulation inhibitors, tick anticoagulant peptide (TAP), antistatin, and activated protein C (APC), are shaded. (From MS Rung, *The future of thrombolytic therapy*. *Heart Dis Stroke* 1:39-42, 1999. Reproduced with permission from the publisher and author.)

سیستم فیبرینولیتیک از دو طریق تنظیم می شود:
1- PAI-I که از سلولهای آندوتلیال ترشح می گردد و به فعال کننده پلاسمینوژن باند می شود.

2- a2PI که به پلاسمین آزاد باند می گردد و آنرا غیر فعال می کند ، در یک هموستاز طبیعی زمان کوتاهی پس از انعقاد فیبرینولیز شروع می شود و هدف آن لیز لخته و برقراری مجدد جریان خون است. (Fig.1)

Clot Dissolution - Fibrinolytic system:

یک جزء بسیار با اهمیت و یک سیستم طبیعی هموستاز ، سیستم فیبرینولیتیک می باشد که ترمبوز منتج از فیبرین را حل می کند و منجر به برقراری مجدد جریان خون در عروق مسدود می گردد. اگر چه آنزیم های پروتئاز فراوانی وجود دارند مانند لکوسیت الاستاز و غیره ولی مهم ترین پروتئاز سیستم فیبرینولیتیک پلاسمین است.
سه فاکتور فعال کننده اصلی که باعث تبدیل پلاسمینوژن غیر فعال به پلاسمین می شود عبارتند از :

1- Hageman's factor

2- (UKS) Urokinase type plasminogen activators

3- t-PA (tissue type plasminogen activator)

سرعت و محدوده عمل سیستم فیبرینولیتیک به وسیله مهار کننده های در گردش پلاسمین تنظیم می شود که شامل :

1- a2pi a2-plasmin inhibitor

2- cell derived inhibitors activation

مهارکننده های فعالیت مشتق از اندوتلین (endotelin)

3- I , II (plasminogen activators inhibitor) (PAI , II)

1- مهار کننده های فعال کننده های پلاسمینوژن تیپ

2- پروسه فیبرینولیز معمولاً به لخته فیبرین لوکالیزه می شود زیرا که

پلاسمین بطور اختصاصی با ترومبوس فیبرین در موقع تشکیل ترومبوس

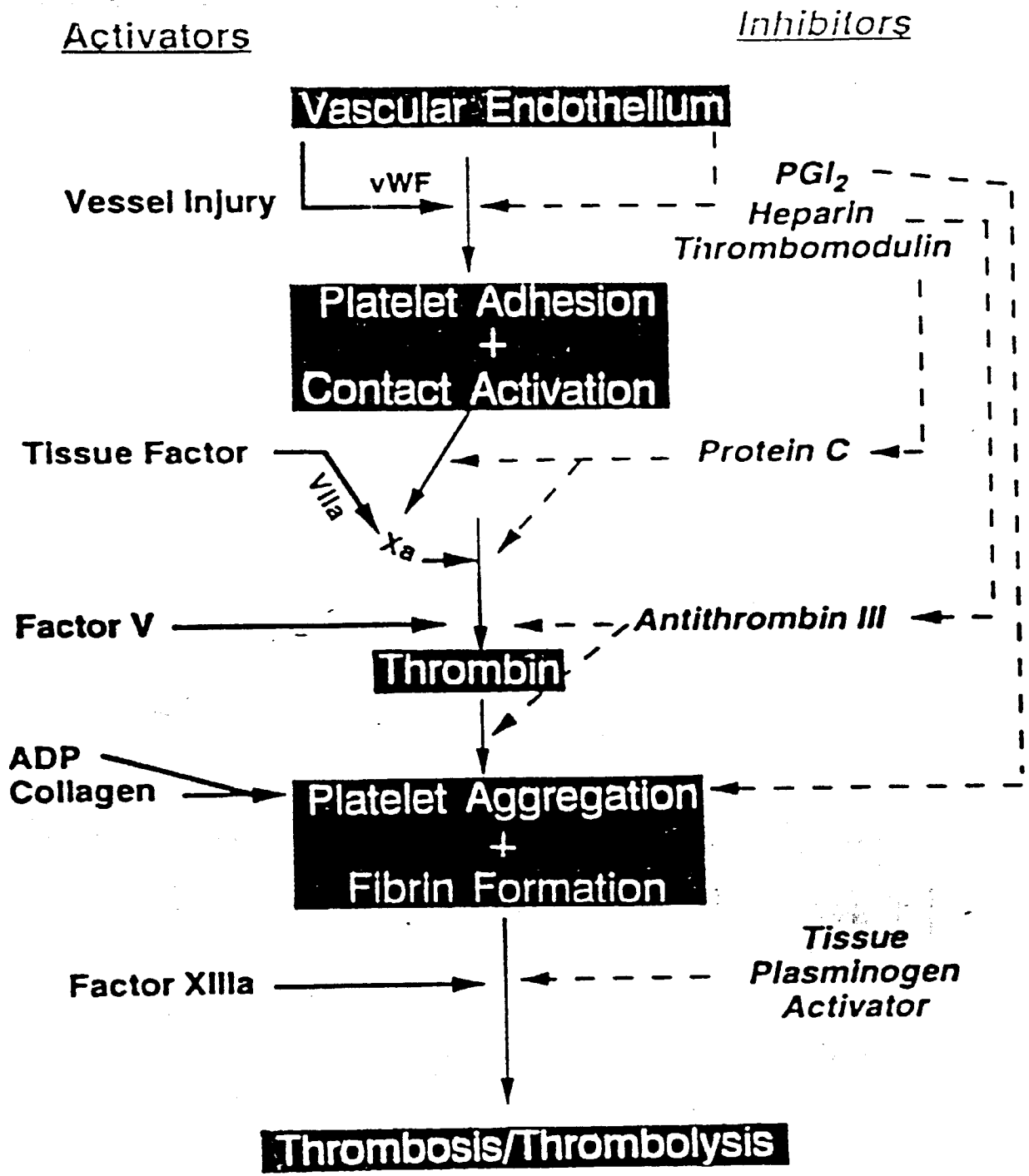


FIGURE 7-1 Naturally occurring activators and inhibitors of thrombosis. The process of hemostasis is shown by the vertical arrows, with key steps in shaded boxes. The solid horizontal arrows show the roles of thrombosis activators and other naturally occurring procoagulants in thrombosis. The dashed horizontal arrows show naturally occurring inhibitors of this process and their roles.

duces a marked positive-feedback mechanism for the activation of factors V and VIII. Thrombin converts fibrinogen into fibrin and facilitates fibrin crosslinking by activating factor XIII. Thus, once the thrombotic process begins, thrombin promotes progressively more rapid thrombus accretion by virtue of its interactions with

as
and
cat
rel
lik
high
an
fac
the
rec
ve
ize
of
dy
th
di
pe
ri
ti
(e
in
th
ve
h
p
in
o
th
u
in
t
a
c
y
(

ترکیب می شود علاوه بر این t-PA و UKC از سلولهای آندوتلیال مجاور منطقه ترمبوس رها می شوند و به داخل ترمبوس مجاور منتشر می شوند

Plasminogen:

این گلیکوپروتئین 92 کیلو دالتونی دارای 790 آمینواسید می باشد. اگر چه در باره منشاء بافتی آن هنوز اختلاف نظر هست ولی سنتز پلاسمینوژن در کبد و کلیه تأیید شده است و همچنین در کلیه ها نیز ساخته می شود. سطح پلاسمائی آن 21 mg% می باشد.

فرم اولیه آن Lu-Plasminogen است که دارای glutamin acid در انتهای زنجیره خود می باشد. مقادیر متغیری از آن تبدیل به Lys-plasminogen می شوند هر دو فرم با قطع یک پیوند منفرد Arg-val تبدیل به پلاسمین می شوند ، پلاسمین یک پروتئاز قوی با طیف گسترده است و نه تنها بر روی فیبرین بلکه روی فیبرینوژن و فاکتورهای انعقادی VIII و V و گلیکوپروتئین غشائی Ib پلاکت ها تأثیر می کند.

فعال کننده های پلاسمینوژن با منشاء داخلی :

Endogenous plasminogen activator`s

بطور کلی سه نوع فعال کننده پلاسمینوژن شناخته شده است ، که تفاوت آنها به علت مکانیسم اثرشان روی پلاسمینوژن و تقویت اثر آنها به وسیله فیبرین است.

فاکتور هاگمن که در جریان پروسه های اولیه انعقاد تولید می شود یک فعال کننده نسبتاً ضعیف می باشد و قدرت اثرشان نیز با باند شدن پلاسمینوژن به فیبرین افزایش نمی یابد.

Tissue type plasminogen activators (t-pa)

پروتئین 70 K.dalton مشتق از سلول اندوتلیال می باشد.