

درمان با فیبرینولیتیک در ترمبوز حاد دریچه مصنوعی

^۱نویسنده مسئول: دانشیار بیماری های قلب و عروق گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

E-mail: seyedhadi_h@yahoo.com

^۲دانشیار بیماری های قلب و عروق ^۳ استادیار بیماری های قلب و عروق ^۴دستیار بیماری های قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی تبریز

چکیده

زمینه و هدف: ترمبوز دریچه مکانیکی به عنوان عارضه جدی و با مرگ و میر بالا بیماران را تهدید می کند و نیاز به درمان اساسی دارد. درمان شامل جراحی مجدد و یا استفاده از داروهای فیبرینولیتیک می باشد. با توجه به اهمیت موضوع و مرگ و میر بالا در جراحی مجدد، مطالعه حاضر با هدف بررسی میزان تاثیر و پیش آگهی درمان با فیبرینولیتیک انجام شد.

روش کار: این مطالعه آینده نگر در طول بک سال (۱۳۸۴/۶/۱ تا ۱۳۸۳/۶/۱) در ۱۷ بیمار مبتلا به ترمبوز حاد دریچه مکانیکی که تحت درمان با استرپتوکیناز قرار گرفتند انجام شد. پس از تشخیص اولیه بیماری، پیگیری پاسخ دهنده به درمان بیماران با معاینه بالینی، اکو کاردیو گرافی از طریق سینه، اکو کاردیو گرافی از طریق مری و فلوروسکوپی صورت گرفت. بیماران با لخته بزرگتر یا مساوی یک سانتیمتر، خانم های حامله و بیمارانی که در طی یک ماه اخیر تحت جراحی قرار گرفته بودند از مطالعه حذف شدند. اطلاعات به دست آمده به کمک نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۳ تجزیه و تحلیل شد.

یافته ها: از ۱۷ بیمار نه بیمار (۵۲/۹٪) زن و هشت بیمار (۴۷/۱٪) مرد با میانگین سنی $\pm ۱۱/۴$ سال بودند. ۱۴ بیمار دریچه مکانیکی دو لته (هشت دریچه در موقعیت میترال و شش دریچه در موقعیت آئورت) و سه بیمار دریچه مکانیکی تک لته (دو دریچه در موقعیت میترال و یک دریچه در موقعیت آئورت) داشتند. ۷۱/۳٪ بیماران با دریچه دولته به درمان با استرپتوکیناز پاسخ کامل دادند، ولی در بیماران با دریچه یک لته درمان موفقیت آمیز نبود. درمان ترمبوز حاد در موقعیت آئورت (۴/۷۱٪) موفق تر از میترال (۰/۵٪) بود ($p = ۰/۰۲$). در طی درمان یک مورد مرگ (۰/۵٪) به علت خونریزی داخل مغزی و دو مورد آمبولی سیستمیک (۱۱/۸٪)، شامل آمبولی مغزی و کلیوی با علائم گذرا اتفاق افتاد.

نتیجه گیری: بر اساس مطالعه حاضر درمان با ترمبوز حاد دریچه روشی ایمن، در دسترس و بسیار موثر به خصوص در بیماران با طول مدت علیم کمتر از دو هفته، لخته کوچک، کلاس NYHA (New York Heart Association) I و II و ترمبوز در موقعیت آئورت می باشد.

واژه های کلیدی: ترمبوز حاد دریچه مصنوعی، فیبرینولیز، فلوروسکوپی، اکو کاردیو گرافی از طریق سینه

دريافت: ۸۴/۹/۶ اصلاح نهایی: ۸۵/۲/۱۸ پذيرش: ۸۵/۲/۱۸

انعقادی دارند که ممکن است باعث خونریزی شود، در ضمن علیرغم درمان با آنتی کواگولان شیوع عوارض ترمبوز آمبولیک در بهترین پروتکلهای مکانیکی شامل ۲/۰٪ عارضه کشنده و ۱ تا ۲ درصد عارضه غیر مهلك در سال، برای دریچه های آئورتی و ۲ تا ۳ درصد عارضه غیر مهلك برای دریچه های میترال است [۱].

مقدمه

دریچه های مکانیکی قلب به علت دوام طولانی در بسیاری از مواردی که بیمار به خصوص در سنین پایین به هر علته نیاز به تعویض دریچه داشته باشد، مورد استفاده قرار می گیرد. این بیماران صرف نظر از نوع دریچه یا محل تعییه آن نیاز به تجویز داروهای ضد

واحد در ساعت انفوژیون وریدی) برای ۷۲-۲۴ ساعت قرار گرفتند. کتراندیکاسیون های درمان با استرپتوکیناز در این مطالعه شامل لخته بزرگ (بیش از یک سانتیمتر)، حاملگی و یک ماه بعد از جراحی بود. فلوروسکوپی متوالی بر حسب مدت زمان مصرف استرپتوکیناز در ساعت صفر، ۱۲، ۲۴ و ۷۲ در کنار اکوکاردیوگرافی از طریق سینه انجام می شد. همه بیماران قبل از شروع درمان و ۱۲ بیمار پس از اتمام درمان تحت اکوکاردیوگرافی از طریق مری قرار گرفتند (اکو از طریق مری برای تشخیص میزان حرکت لث های دریچه، اندازه لخته، محل و متحرک بودن لخته به کار رفت).

خاتمه مطالعه با طبیعی شدن علیم بالینی، اکوکاردیوگرافی، فلوروسکوپی یا عدم پاسخ پس از ۷۲ ساعت و یا ایجاد عارضه مشخص شد. در ضمن نسبت طبیعی شده بین المللی (INR)^۳ $\geq ۲/۵$ در موقع بستره بیماران، در این مطالعه مناسب در نظر گرفته شد. در نهایت از آمار توصیفی غیر پارامتری و بیان داده Median±Interquartile Range های کمی به صورت مطالعات مختلف بین ۵/۱۷٪ (مطالعه دویری^۱ و همکاران در آفریقای جنوبی) تا ۴۲٪ (مطالعه پودستا^۲ و همکاران در ژنو) متفاوت بوده است. در حالی که میزان مرگ و میر درمانی فیبرینولیتیک ۸-۵ درصد ذکر شده است[۶-۴].

یافته ها

در این مطالعه ۱۷ بیمار (نه زن و هشت مرد) با میانگین سنی $۱۱ \pm ۸/۴$ سال تحت درمان با استرپتوکیناز قرار گرفتند. مدت زمان شروع علیم تا بستره شدن بیماران ۸ ± ۱۰ روز بود و مدت انفوژیون استرپتوکیناز در مطالعه ۷۲-۲۴ ساعت (به طور متوسط ۵۸ ساعت) بود (جدول ۱).

میزان موفقیت کامل درمان ۵۹٪ بود، ولی میزان پاسخ دهی نسبی به این درمان ۲۹٪ و عدم پاسخ دهی ۱۲٪ بود. تمام بیماران با دریچه دو لقی به درمان با استرپتوکیناز پاسخ دادند (۷۱/۳٪ کامل و ۲۸/۷٪ نسبی).

^۳ International Normalized Ratio

تروموبوز دریچه که عارضه بالقوه خطرناکی است، در بررسی های پاتولوژیک با شیوع بیشتر و در بررسی های بالینی قبل از جراحی با شیوع حدود ۱/۰٪ در سال در موقعیت آئورت و ۳۵٪ در سال در موقعیت میترال تشخیص داده می شود. این عارضه با رخداد تنگی نفس حاد و کاهش صدای دریچه مکانیکی یا ظهور یک سوفل جدید در سمع مطرح می شود. البته ممکن است در انسداد دریچه رشد بافت فیبروز روی دریچه (پانوس) یا مجموعه ای از ترومبوز و پانوس دخیل باشند. در صورتی که پانوس علت زمینه ای اصلی باشد تشدید تدریجی و طولانی مدت علائم را خواهیم داشت[۱]. این عارضه جدی با فلوروسکوپی و یا اکوی مری تشخیص داده می شود. درمان آن جراحی مجدد و یا استفاده از داروهای فیبرینولیتیک می باشد.

درمان با داروهای فیبرینولیتیک برای اولین بار در سال ۱۹۷۱ انجام گرفت و از آن پس استفاده از آن در حال گسترش می باشد[۳].

میزان مرگ و میر این عارضه با جراحی مجدد در مطالعات مختلف بین ۵/۱۷٪ (مطالعه دویری^۱ و همکاران در آفریقای جنوبی) تا ۴۲٪ (مطالعه پودستا^۲ و همکاران در ژنو) متفاوت بوده است. در حالی که میزان مرگ و میر درمانی فیبرینولیتیک ۸-۵ درصد ذکر شده است[۶-۴].

با توجه به اهمیت موضوع و مرگ و میر بالا در جراحی مجدد در بیماران با ترومبوز حاد دریچه، مطالعه حاضر با هدف بررسی میزان تاثیر درجه اطمینان و پیش آگهی درمان با ترومبوزیک انجام شد.

روش کار

در این مطالعه آینده نگر در طی یک سال (۱/۶/۸۳) تا (۱/۶/۸۴)، ۱۷ بیمار مبتلا به انسداد حاد دریچه مکانیکی که با معاینه بالینی، اکوکاردیوگرافی از طریق سینه، اکوکاردیوگرافی از طریق مری و فلوروسکوپی تشخیص داده شده بودند، تحت درمان با استرپتوکیناز (۲۵۰ هزار واحد بولوس وریدی و سپس ۱۰۰ هزار

^۱ Deviri

^۲ Podesta

بنابراین ممکن است برای یک بیمار بیش از یک بار اقدامات فوق انجام شده باشد.

جدول ۲. فراوانی پاسخ دهنده کامل به استرپتوکیناز بر اساس خصوصیات پایه ای بیماران

پاسخ درمانی داری	درصد	سطح معنی داری
پاسخ درمانی کامل بر حسب دریچه (دو لتی به تک لتی)	۷۱/۴	به صفر
پاسخ درمانی کامل بر حسب موقعیت دریچه (آئورت به میترال)	۵۰	۷۳/۴ به ۵۰
پاسخ درمانی کامل بر حسب زمان شروع علیم (کمتر از دو هفته به پیش از هفته)	۶۹/۸	۴۳/۷ به ۴۳/۷
پاسخ درمانی کامل بر حسب NYHA کلاس (۲.۱ به ۴.۳)	۱۰۰	۳۶/۴ به ۰/۰۰۱
پاسخ درمانی کامل بر حسب میزان تحرک لتها در دریچه های دولتی (وجود للت ثابت در مقایسه با عدم وجود للت ثابت)	۹۰/۹	۰/۰۰۰۱ به ۹۰/۹

جدول ۳. مقایسه نتایج فلوروسکوپی و اکوکاردیوگرافی از طریق سینه در زمان تشخیص و انسداد دریچه مکانیکی

انسداد در فلوروسکوپی	-	انسداد در اکو کار-
در زمان تشخیص	دیوگرافی از طریق سینه	در زمان درمان
بلی	بلی	بلی
.	۱۵	بلی
.	۲۰	خیر
۱۶	۲۰	بلی
۵	.	خیر

در چین درمان ۱۷ بیمار با استرپتوکیناز، ۴۱ مورد فلوروسکوپی و ۴۱ مورد اکوکاردیوگرافی برای پیگیری نتیجه درمان انجام شده است. با استناد به جداول فوق مقادیر دقت و حساسیت اکوکاردیوگرافی در تشخیص انسداد دریچه محاسبه شده است.

دقت (accuracy) یا ارزش اخباری مثبت ^2PPV اکوکاردیوگرافی از طریق سینه در تشخیص انسداد دریچه مکانیکی 88% و حساسیت (sensitivity) آن 88% به دست آمد. دقت اکوکاردیوگرافی از طریق سینه در بررسی نتیجه درمان با ترومیولیتیک 60% و حساسیت آن 80% بود ولی بر اساس بررسی و مقایسه ای مشابه

اما هیچیک از بیماران با دریچه تک لتی پاسخ کامل به این درمان ندادند ($p=0/0001$). میزان درمان موفق دریچه مکانیکی در موقعیت آئورت $73/4$ در برابر 50% در موقعیت میترال بود ($p=0/0002$)، در ضمن بیمارانی که دربررسی اولیه با TEE^۱ یا فلوروسکوپی یک لت ثابت (بی حرکت) داشتند، هیچیک پاسخ کامل به استرپتوکیناز ندادند ($p=0/00001$). بیمارانی که کمتر از دو هفته از شروع علیم شان می گذشت $69/8\%$ و آنهایی که بیش از دو هفته علامتدار بوده اند $43/7\%$ پاسخ موفق به این درمان دادند ($p=0/0007$) (جدول ۳).

جدول ۱. خصوصیات بالینی پایه بیماران

خصوصیات بالینی	فرارانی	درصد	تعداد	ریتم زمینه ای
سینوسی	۵۸/۷	۱۰	۴۱/۱۳	فیریپلاسیون
دهلیزی			۴۵ ± ۱۴	کسر چشمی بطن چپ ^۱
NYHA کلاس ۲	۵۳/۳	۶	۶۴/۷	NYHA کلاس ۳
NYHA کلاس ۴			۱۱	در زمان بستری INR
کمتر از ۲/۵	۶۴/۷	۱۱	۶	بیشتر از ۲/۵
دو لتی			۳	تعداد لت
یک لتی			۱۴	
میترال			۶	نوع دریچه
آئورت			۸	

^۱ New York Heart Association

فلوروسکوپی که روش استاندارد تشخیص انسداد حاد دریچه مکانیکی است (کاهش حرکت لت یا للت های دریچه) با اکوکاردیوگرافی از راه سینه (افزایش گرادیان در سطح دریچه مکانیکی درگیر) در چین تشخیص اولیه بیماران با انسداد حاد دریچه و چین درمان با هم مقایسه شده است (جدول ۳ و ۴). البته لازم به ذکر است که ارقام زیر مربوط به تعداد موارد انجام فلوروسکوپی یا اکو اسست نه تعداد بیماران،

² Positive Predictive Value

¹ Trans Esophageal Echocardiography

داروهای ضد انعقاد با دوز بالا (توسط بیماران) پس از شروع علیم انسداد دریچه مکانیکی باشد [۹].

در مطالعه ای که توسط بارتسبس^۱ و همکاران در آمریکا چیت بررسی کارآمدی اکوکاردیوگرافی از طریق سینه در تشخیص بیماران مبتلا به انسداد دریچه مکانیکی صورت گرفت [۹]. فقط در یک بیمار از ۱۴ بیمار مورد مطالعه ترومبوز روی دریچه با این نوع اکو کشف شد [۱۰]. در مطالعه حاضر نیز فقط در یک مورد از ۱۷ مورد ترومبوز موجود با اکوکاردیوگرافی از طریق سینه دیده شد. در ضمن مقایسه نتایج فلوروسکوپی با نتایج کاردیوگرافی از طریق اکو در مطالعه حاضر دقّت (accuracy) و حساسیت (sensitivity) ۸۸٪ برای اکوکاردیوگرافی از طریق سینه در تشخیص این بیماری است، ولی این دو شاخص به ترتیب چیت پیگیری نتیجه درمان با این روش ۶۰ و ۸۰ درصد می باشد. به نظر می رسد کاهش گرادیان در سطح دریچه با اکو از طریق سینه حین درمان در شرایطی که بیبودی در حرکت در فلوروسکوپی دیده نمی شود ناشی از مصرف سایر داروها مثل دیورتیک ها باشد. در ضمن در مطالعه حاضر نتایج فلوروسکوپی و اکوکاردیوگرافی از طریق مri هم در تشخیص و هم در پیگیری نتیجه درمان کاملاً مشابه بود (دقّت و حساسیت ۱۰۰٪ برای اکوکاردیوگرافی از طریق Mri)، چنانچه در مطالعات دیگر نیز به کارآمدی کامل TEE در این زمینه اشاره شده است. استفاده از اکوکاردیوگرافی از طریق Mri با تشخیص اندازه لخته و یا بی حرکت بودن لث ها می تواند میزان پاسخ دهنی به ترومبولیتیک را پیش بینی و در انتخاب درست و مناسب بیماران برای این نوع درمان مفید باشد، چرا که لخته های بزرگ ≥ 10 میلی لیتر و یا لث بی حرکت معمولاً پاسخ درمانی کامل به ترومبولیتیک نمی دهند [۹]، کما اینکه در مطالعه حاضر نیز سه بیمار که در حین تشخیص یک لث ثابت داشتند پاسخ مناسب به استرپتوکیناز ندادند، چرا که ممکن است لث ثابت دلالت بر وجود بافت فیبروز (پانوس) یا لخته بزرگ باشد [۹]. همانطور که از نتایج مطالعه حاضر بر می آید، یکی دیگر از عوامل موثر در میزان پاسخ دهنی به

دقّت و حساسیت اکوکاردیوگرافی از طریق مری در تشخیص و پیگیری نتیجه درمان ۱۰۰٪ می باشد.

میزان مرگ و میر داخل بیمارستانی یک نفر (۵/۱٪) به علت خونریزی داخل مغزی بود. دو مورد آمبولی محیطی با علیم گذرا پیش آمد (یک مورد ایسکمی گذرا مغزی و یک مورد کلیوی) که هر دو بیمار دچار از ترخیص از بیمارستان ببود یافتدند. هر دو بیمار دچار آمبولی ریتم فیبریلاسیون دهیزی داشتند. در ضمن یک مورد اپیستاکسی و یک مورد هماچوری پیش آمد که به سهولت کنترل شد (جدول ۴). در نهایت شش بیمار که پاسخ درمانی کاملی به درمان با ترومبولیتیک ندادند تحت جراحی قرار گرفتند که یک بیمار دو روز پس از جراحی فوت کرد.

جدول ۴. فراوانی عوارض درمانی ناشی از انسداد حاد دریچه با استرپتوکیناز

متغیر	فراءانی	تعداد	درصد
درمان غیر موثر (پاسخ نسبی یا ناکامل	۳۵/۲	۶	۳۵/۲
منجر به جراحی)			
مرگ و میر داخل بیمارستانی	۵/۸	۱	۱۱/۸
آمبولی سیستمیک	۱۱/۸	۲	۵/۸
خونریزی داخل مغزی	۵/۸	۱	۱۱/۸
خونریزی های کوچک			

بحث

به علت دوام طولانی دریچه های مکانیکی به ویژه در بیماران جوانی که نیاز به تعویض دریچه پیدا می کنند، استفاده از این دریچه ها ترجیح داده می شود. ولی انسداد دریچه مکانیکی به عنوان عارضه جدی با میزان مرگ و میر بالا این بیماران را تهدید می کند [۷،۱]. اگر چه ایجاد لخته ارتباط تنگاتنگی با درمان ضد اعقادی دارد، ولی رابطه آماری دقیقی بین میزان INR بیماران در زمان بستره و ایجاد لخته موجود نمی باشد. در مطالعه حاضر هم با وجود $> 2/5$ در INR از بیماران در زمان بستره ایجاد لخته موجود نمی شود و به نظر می رسد که علت این امر استفاده از

^۱ Barbetseas

که در مقایسه با مرگ و میر بالای جراحی مجدد و به خصوص اورژانس [۷۶] و سایر عوارض ناشی از آن بسیار اندک می‌باشد. شش بیمار نیز که بیبودی کامل با استرپتوکیناز نداشتند (شامل دو بیمار فوق که به علت آمبولی درمانشان قطع شد) تحت جراحی قرار گرفتند که یک بیمار دو روز پس از جراحی فوت کرد.

نتیجه گیری

بر اساس این تحقیق درمان با ترومبوولیتیک در ترومبووز حاد دریچه، روشی ایمن، بسیار موثر و در دسترس است که به خصوص بیماران با طول مدت عالیم کم، لخته کوچک، کلاس NYHA I و II و ترومبووز در موقعیت آئورت بسیار از آن سود می‌برند. در ضمن اکو از طریق مری روش کارآمد و مهم در تشخیص، درمان و پیگیری این بیماران است.

استرپتوکیناز طول مدت زمانی است که بیمار قبل از مراجعه علامت دار بوده است (بیمارانی که کمتر از دو هفته عالمدار بوده اند) ($p=0.01$). در مطالعه بارتیسیس و همکاران در امریکا و مطالعه رزوی و همکاران نیز طول مدت عالیم بیش از دو هفته با میزان کم موقیعت استرپتوکیناز ارتباط داشته است که ممید وجود پانوس به عنوان پاتولوژی اصلی است [۹۶].

وجود ترومبووز در موقعیت آئورت بیشتر از موقعیت میترال به استرپتوکیناز پاسخ می‌دهد (در مطالعه حاضر $73/4\%$ در برابر 50% در $p=0.02$). در یک مطالعه نیز 85% انسداد‌ها در موقعیت آئورت، 62% در موقعیت میترال و 100% در موقعیت تربیکوسپید با این درمان کاملاً رفع شده اند که تاکنون علت مشخصی برای این موضوع بیان نشده است [۳].

در طی درمان یک مورد مرگ به علت خونریزی داخل مغزی (48 ساعت پس از درمان و با پاسخ نسبی) و دو مورد آمبولی سیستمیک با عالیم گذرا اتفاق افتاد

References

- 1- Zipes DP, Lipby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease, 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 164, 1609-15.
- 2- Oliver JM, Gallejo P, Gonzalez A, Dominguez FJ, Gamallo C, Mesa JM. Bioprosthetic mitral valve thrombosis: clinical profile, transesophageal echocardiographic features and follow up after anticoagulant therapy. J Am Soc Echocardiogr. 1996 Sep; 9(5): 691-9.
- 3- Ozkan M, Kaymaz C, Kirma C, Sonmez K, Ozdemir N, Balkanay M, et al. Intravenous thrombolytic treatment of mechanical prosthetic valve thrombosis: a study using serial transesophageal echocardiography. J Am Coll Cardiol. 2001 Jun; 35(7): 1881-9.
- 4- Deviri E, Sareli P, Wisenbaugh T, Cronje SL. Obstruction of mechanical heart valve prostheses: Clinical aspects and surgical management. J Am Coll Cardiol. 1991 Mar; 17(3): 646-50.
- 5- Podesta A, Carmagini E, Parodi E, Dottori V, Cirelli R, Audo A, et al. Thrombosis of mechanical valve prosthesis vs surgical treatment. Report of two cases, personal experience and review of the literature. Minerva Cardioangiologica. 2000 Oct; 48(10): 309-15.
- 6- Rehzulli A, Vitale N, Caruso A, Dialetto G, deLuca L, Schinosa T, et al. Thrombolysis for prosthetic valve thrombosis: Indications and results. J Heart Dis. 1997 Mar; 6(2): 212-18.
- 7- Rehzulli G, Guglielmi C, Toscano G, Pistoric V, Vendramin I, Bottio T, et al. Reoperation for acute prosthetic thrombosis and pannus: an assessment of rates, relationship and risk. European J Cardio-thoracic Surg. 1999; 16: 74- 80.
- 8- Rehzulli A, De Luca L, Caruso A , Verde R, Galzerano D, Cotrufo M. Acute thrombosis of prosthetic valves: a multivariate analysis of the risk factors for a life threatening event. Eur Cardiothorac Surg. 1992; 6(8): 412-20.
- 9- Barbetseas J, Vitalis M, Vyssoulis G, Lambrou S, Aggeli C, Marinakis N, et al. Successful thrombolysis of a partially obstructed bileaflet prosthetic heart valve in the mitral position. J Clin Ultrasound. 2004 Jan; 32(1): 42-6.
- 10- Lengyel M, Fuster V, Keltia M, Roudaut R, Schulte HD, Seward JB, et al. Guidelines for management of left-side prosthetic valve thrombosis: a role for thrombolytic therapy: Consensus conference on prosthetic valve thrombosis. J Am Coll Cardiol. 1997 Nov; 30(6): 1521-6.