

اثربخشی داروی استرپتوکیناز در مقایسه با تنکتپلاز در درمان انفارکتوس حاد میوکارد: متآنالیز

چکیده

دریافت: ۱۳۹۷/۱۱/۱۴ ویرایش: ۱۳۹۷/۱۱/۲۱ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۶/۱۷ آنلاین: ۱۳۹۷/۰۶/۲۷

زمینه و هدف: ترومبولیتیک درمانی گزینه مناسب درمانی در ساعات اولیه پس از شروع نشانه‌های بیماری در شرایط عدم دسترسی به آنژیوپلاستی اولیه برای درمان انفارکتوس حاد میوکارد با صعود قطعه ST (STEMI) می‌باشند. هدف این مطالعه ارزیابی ایمنی و اثربخشی استرپتوکیناز در مقایسه با داروی جدیدتر تنکتپلاز در درمان انفارکتوس حاد میوکارد بود.

روش بررسی: یک مطالعه مرور سیستماتیک و متآنالیز می‌باشد که در شهریور ۱۳۹۶ در دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام پذیرفت. پایگاه‌های داده‌ای Web of Science, EMBASE, MEDLINE- Cochrane library در فاصله سال‌های ۱۹۸۰ تا مارس ۲۰۱۷ به منظور پیدا کردن مطالعات ایمنی و اثربخشی بالینی به صورت الکترونیکی و ژورنال‌های قلب و عروق آمریکا، اروپا و ایران و کارآزمایی‌های در حال انجام به صورت دستی جستجو شدند. کارآزمایی‌های بالینی و مطالعات مشاهده‌ای مرتبط که به یکی از زبان‌های فارسی - انگلیسی و کره‌ای بودند وارد مطالعه شدند. ارزیابی کیفیت مطالعات توسط دو نفر به صورت جداگانه انجام گرفت و داده‌ها با استفاده از فرم استخراج داده‌های کارکن صورت پذیرفت، سپس داده‌ها با نرم‌افزار Review Manager, Version 5.3 (The Nordic Cochrane Centre, Cochrane Collaboration, 2014, Copenhagen, Denmark) تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: چهار مطالعه مورد-شاهدی وارد این پژوهش شدند. مطالعات دارای کیفیت بالا بودند. تفاوتی میان تنکتپلاز و استرپتوکیناز در خطر مرگ‌ومیر ($P=0/40$, $CI\ 95\% = 0/20-1/03$, $RR=0/45$)، افت فشارخون ($P=0/33$)، خونریزی ($P=0/53$)، $CI\ 95\% = 0/49-3/99$ ، $RR=1/40$) و همچنین در پیامد $ST\text{-segment resolution} >50\%$ ($P=0/81$) وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که اثربخشی و ایمنی استرپتوکیناز با داروی تنکتپلاز یکسان می‌باشد.

کلمات کلیدی: اثربخشی، عوامل فیبرینولیتیک، انفارکتوس میوکارد، ایمنی، فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی.

سوگند تورانی^۱، سلمان باش‌زر^{۲*}
شکوفه نیکفر^۳، حمید رواقی^۱
مهران صادقی^۴

۱- گروه مدیریت خدمات بهداشتی، دانشکده مدیریت و اطلاع‌رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

۲- فناوری سلامت، دانشکده مدیریت و اطلاع‌رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

۳- گروه مدیریت و اقتصاد دارو، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۴- گروه قلب و عروق، مرکز قلب چمران، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان ولیعصر، خیابان شهید یاسمی، دانشکده مدیریت و اطلاع‌رسانی پزشکی، گروه مدیریت خدمات بهداشتی.

تلفن: ۰۲۱-۸۸۷۹۴۳۰۱

E-mail: sbashzar03@gmail.com

مقدمه

دارند. انفارکتوس حاد میوکارد علت اصلی مرگ‌ومیر در ایالات متحده آمریکا و کشورهای صنعتی سراسر جهان است.^۱ سکت قلبی با بالا رفتن قطعه ST (ST elevation myocardial infarction, STEMI)، وخیم‌ترین تظاهر سندرم حاد کرونری و تهدیدکننده حیات هست. با توجه به این‌که زمان شروع درمان در پیشگیری از عوارض و مرگ‌ومیر آن نقش دارد، تشخیص و شروع درمان آن باید به سرعت انجام شود. بر اساس آخرین آمارهای منتشرشده جهانی کمابیش ۲۵ تا ۴۰٪ از

بیماری‌های قلبی-عروقی علت اصلی مرگ‌ومیر در سرتاسر جهان هستند.^۱ در مطالعه بار جهانی بیماری‌ها، بیماری‌های قلبی به تنهایی بزرگترین علت سال‌های از دست رفته عمر به‌علت ناتوانی بودند^۲ که سبب بروز عوارض، ناتوانی قابل توجه، و کاهش بهره‌وری می‌شوند و در رأس علل هزینه‌ساز سیستم مراقبت‌های بهداشتی و درمانی قرار

عوامل زمانی بیشترین تأثیر را خواهند داشت که از شروع نشانه‌های بالینی تا تزریق دارو ۳۰ دقیقه و کمتر طول بکشد.^{۱۲} اثربخشی و ایمنی داروهای ترومبولیتیک در پیشگیری از ایجاد بار اضافی در درمان انفارکتوس میوکارد در مطالعات متفاوتی به اثبات رسیده است.^{۱۳-۱۵} این مطالعه با هدف بررسی ایمنی، اثربخشی این داروها در درمان انفارکتوس حاد میوکارد انجام پذیرفت.

روش بررسی

این مطالعه از نوع مرور سیستماتیک و متآنالیز بود که در سال ۱۳۹۶ در دانشگاه علوم پزشکی ایران و با حمایت این دانشگاه انجام پذیرفت. سوال ساختاریافته بر اساس Population, Interventions, Comparators, Outcomes and Study designs (PICOS) formulation به این صورت طراحی شد. جمعیت مورد مطالعه شامل بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد با صعود قطعه ST، مداخله داروی تنکتپلاز، مقایسه داروی استرپتوکیناز، پیامدها شامل مرگ‌ومیر- انفارکتوس مجدد- خونریزی، آلرژی، آنافیلاکسی، شوک کاردیوژنیک، ایسکیمی مجدد، افت فشارخون، حوادث عروقی مغزی، برادی‌کاردی، نارسایی احتقانی قلب و $ST\text{-segment resolution} > 50\%$ بوده و سپس پژوهش‌های کارآزمایی بالینی و مشاهده‌ای که رژیم دارویی تنکتپلاز را در مقایسه با استرپتوکیناز (در ترکیب با سایر داروها یا به تنهایی) بررسی کرده‌اند، جستجو شدند. به‌منظور گردآوری داده‌ها و در جستجوی الکترونیکی، پایگاه‌های داده‌ای MEDLINE, Cochrane Library, Web of Science, EMBASE با استراتژی‌های متفاوت مورد جستجو قرار گرفتند. انجام جستجو برای دستیابی به مطالعات فارسی نیز در پایگاه‌های داده‌ای Magiran و Iranmedex صورت پذیرفت. جستجو در این پایگاه‌های داده‌ای از تاریخ ۱۹۸۰/۰۲/۰۶ و تا تاریخ ۲۰۱۷/۰۶/۲۰ انجام پذیرفت. راهبرد جستجو شفاف بوده و حساسیت را با ترکیب کلیدواژه‌های myocardial infarction, heart infarction, STEMI, ST segment elevation myocardial infarction, AMI, thrombolysis, streptokinase (SK), streptase, tenecteplase (TNK-tPA), metalyses و در ترکیب با دیگر اسامی داروها و نام‌های تجاری آن‌ها در جستجو افزایش داده و همچنین به جهت دستیابی به بیشترین مطالعات از (Free text, Mesh) استفاده گردید. جستجو به‌طور کامل محدود به زبان‌های انگلیسی و فارسی و کره‌ای بوده

موارد سکتة حاد قلبی، همراه با بالا رفتن قطعه ST هستند و در سال‌های اخیر درمان آن از روش فارماکولوژیک به روش عمدتاً مکانیکال تغییر یافته که این موضوع به همراه پیشرفت‌های ایجاد شده در درمان دارویی باعث کاهش قابل‌توجه در میزان مرگ‌ومیر آن شده است.^{۱۶} درمان استاندارد برای بیمار مبتلا به انفارکتوس میوکارد از نوع STEMI، برقراری مجدد جریان خون در عروق بسته شده (Reperfusion) به‌صورت فوری است و هدف از این درمان جلوگیری از نکروز میوکارد و نجات در معرض خطر، کاهش بروز نارسایی قلبی و در نهایت افزایش طول عمر بیمار می‌باشد.^{۱۷} ری‌پرفیوژن با دو روش فیبریولیز و آنژیوپلاستی اولیه انجام می‌شود. در صورت وجود امکانات لازم جهت انجام آنژیوپلاستی اولیه، کمابیش هیچ اندیکاسیونی برای درمان فیبریولیتیک وجود ندارد.^۳ در صورت دسترسی نبودن خدمات آنژیوپلاستی اولیه، گزینه درمانی بعدی ترومبولیتیک‌تراپی است. در این روش با کمک داروهای لیزکننده‌ی لخته، تلاش می‌شود انسداد در رگ کرونر برطرف شود.^{۱۸} به‌عبارتی در صورتی که هیچ کنترااندیکاسیونی وجود نداشته باشد، به‌طور ایده‌آل فیبریولیز باید در عرض ۳۰ دقیقه پس از مراجعه (door-to-needle) $\text{time} \leq 30 \text{ min}$ بیمار شروع شود.^۹ داروهای فیبریولیتیک به دو دسته تقسیم می‌شوند: داروهای غیراختصاصی فیبرین مانند استرپتوکیناز که یک پروتئین باکتری است، از استرپتوکوک‌های بتا همولیتیک به‌دست می‌آید. استرپتوکیناز به دلیل دارا بودن منشاء باکتریایی، برای انسان آنتی‌ژنیک است.^{۱۰} همچنین این دارو امروزه با دوز ۱/۵ میلیون واحد در طی ۶۰ دقیقه تجویز می‌شود. عوارض آن شامل خونریزی، افت فشارخون و واکنش‌های آلرژیک بوده و داروهای اختصاصی فیبرین مانند تنکتپلاز که نیمه‌عمر طولانی‌تری دارد با داشتن عوارض کمتر و امکان تجویز سریع و آسان‌تر برتری دارد. این دارو به‌صورت یک دوز منفرد بولوس وریدی بر اساس وزن تجویز می‌شود. این دارو فقط برای تجویز داخل وریدی توصیه می‌شود. میزان دوز تجویزی از ۵۰ mg نباید بیشتر باشد و بر اساس وزن تجویز می‌شود. فعال‌کننده‌های پلاسمینوژن جریان خون کرونری را در ۵۰ تا ۶۰٪ بیماران STEMI به حالت نرمال برمی‌گرداند.^{۱۱} استفاده موفقیت‌آمیز از داروهای فیبریولیتیک بقای بیماران را فراهم می‌آورد که می‌تواند برای سال‌های متمادی باقی بماند، البته متغیر مهم در موفقیت این عوامل، زمانی است که نشانه‌های بیماری آغاز و دارو تجویز می‌گردد و این

شوک کاردیوژنیک، ایسکیمی مجدد، افت فشارخون، حوادث عروقی مغزی، برادی کاردی، نارسایی احتقانی قلب و ST-segment resolution >50% که با توجه به جدیدترین مقالات به دست آمده انجام پذیرفت و با استفاده از استخراج شاخص یکسان از مطالعات منتخب، پیامدهای مداخلات در RevMan software, Version 5.3 (The Cochrane Collaboration, Oxford, UK) Stata, version 7.0 (Stata Corp., College Station, TX, USA) تجزیه و سپس مورد تحلیل قرار گرفتند. به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها از روش آماری مانتل-هنزل استفاده شد. به منظور محاسبه میزان ناهمگنی (Heterogeneity) و گزارش این میزان به صورت کمی از آزمون I2 استفاده شده است. سپس در صورت وجود هتروژنیته مطالعات از Random effects model و در صورت وجود هموژنیته از Fixed-effects model برای انجام متآنالیز استفاده شد.

یافته‌ها

بر اساس سوال ساختاریافته (با مشخص بودن جمعیت، مداخله، مقایسه، پیامدها و طراحی مطالعه) PICOD و معیارهای ورود و خروج مقالات و بر اساس استراتژی جستجو در مجموع ۸۰۰۴ مقاله جستجو شد. سپس مطالعات وارد نرم‌افزار EndNote شدند و ابتدا تعداد ۵۶۴۷ رکورد تکراری از نتایج جستجو حذف شدند. پس از حذف موارد تکراری، تعداد ۲۳۵۷ رکورد باقی‌مانده که با عنوان "غریبال شده‌اند" و موارد غیرمرتبط که تعداد آن‌ها ۲۱۴۶ رکورد بوده است نیز از نتایج جستجو حذف شدند. ۲۱۱ رکورد با مطالعه چکیده مورد بررسی قرار گرفتند که از این میان تعداد ۱۷۸ رکورد حذف و یک مطالعه که تنها چکیده آن در دسترس بود نیز وارد مطالعه شده بود، سپس از میان ۳۲ رکورد که به صورت تمام متن بودند، ۲۹ مورد با مطالعه کامل متن مطالعات به دلیل نداشتن معیارهای ورود حذف شدند.

تعداد چهار مطالعه مشاهده‌ای معیارهای ورود به این پژوهش را داشتند. ۱۷ (۱۰-۱۷) از مطالعات تنها یک مورد به مقایسه TNK-t-PA و SK پرداخت و سه مطالعه دیگر به مقایسه TNK-t-PA و SK و r-PA به طور هم‌زمان پرداخته بودند. تمام گزارش‌ها به زبان انگلیسی بودند. تعداد کل شرکت‌کنندگان در مطالعات برابر با ۳۴۶۳ نفر بودند. در

است و پس از جستجوی الکترونیک مطالعات، لیست منابع مطالعات نهایی نیز جهت جستجوی دستی (Hand search) تهیه شد و منابع به صورت دستی نیز توسط پژوهشگر به منظور دستیابی به مطالعاتی که شاید یافت نشده‌اند بررسی شدند. در ادامه به منظور یافتن مطالعات منتشرنشده (Grey literature) وبسایت‌های مربوط به انجمن‌های قلب و عروق ایران و آمریکا و تعدادی از کشورهای دیگر مورد بررسی قرار گرفتند، همچنین مقالات کنگره‌ها و سمینارها مورد جستجو قرار گرفتند. پس از پایان جستجو تمام مقالات یافت شده وارد نرم‌افزار EndNote version 17 (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA) گردید، پس از حذف موارد تکراری، عناوین و چکیده مطالعات براساس معیارهای ورود و خروج توسط دو نفر به صورت مجزا مورد بررسی قرار گرفتند.

استخراج داده‌ها با استفاده از فرم استخراج داده کارکن Randomised controlled trials (RCTs) (Cochrane) برای مطالعات and non-randomised controlled study (NRS) استفاده شده است. همچنین به منظور ارزیابی کیفیت مطالعات وارد شده به این پژوهش از چک‌لیست Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) و همچنین روش استاندارد توصیه شده توسط موسسه کارکن استفاده گردید.

همچنین جهت ارزیابی خطر تورش در مطالعات منتخب از چک‌لیست ارزیابی خطر تورش Cochrane EPOC Group's استفاده شد و پس از تکمیل چک‌لیست برای هرکدام از مطالعات، داده‌ها را به Review Manager, Version 5.3 (The Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Denmark) وارد کرده و ارزیابی خطر تورش انجام پذیرفت. تمامی ابزارهای مورد استفاده به این دلیل که مورد استفاده گروه کارکن می‌باشند دارای روایی و پایایی تایید شده می‌باشند. گفتنی است به منظور پیش‌دوری در انتخاب یک رکورد در مرحله غربال مطالعات به وسیله مطالعه کامل متن، همه مطالعات توسط دو نفر (پژوهشگر و یک نفر متخصص داروسازی بالینی) به صورت مستقل مورد بررسی قرار گرفتند. هیچ مطالعه‌ای پس از ارزیابی کیفیت از مطالعه خارج نشده‌اند و همه مطالعات وارد تحلیل نهایی شدند.

ارزیابی اثربخشی و ایمنی مداخلات از طریق بررسی پیامدهایی مانند مرگ‌ومیر، انفارکتوس مجدد، خونریزی، آلرژی، آنافیلاکسی،

در بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد اثر بخشی بهتری نسبت به تنکتیلاز دارد، ولی معنادار بودن اختلاف را عنوان نکرده بود و مطالعه Ng که مقدار آن برای دو گروه دریافت کننده تنکتیلاز و استرپتوکیناز را مشابه (برای هر کدام از گروه‌ها ۸۰٪) گزارش نمود.^{۱۷،۱۲}

انفارکتوس مجدد در دو مطالعه گزارش شده بود که Al-zakwani و همکاران برای تنکتیلاز در مقایسه با استرپتوکیناز، $P=0/588$ ، $OR=1/29$ ، $CI=0/51-3/23$ عنوان نمودند که اختلاف آماری معناداری وجود نداشته است.^{۱۵} همچنین مطالعه Pelluri این رخداد را برای گروه دریافت کننده تنکتیلاز ۳۳٪ و برای گروه دریافت کننده استرپتوکیناز برابر با صفر درصد گزارش نمود که بروز این حادثه در گروه دریافت کننده تنکتیلاز بیشتر از گروه دریافت کننده استرپتوکیناز هست (عدم گزارش معناداری داری آماری).^{۱۷}

سه مطالعه پیامد خونریزی را گزارش نموده بودند، بدین صورت که Al-zakwani نسبت شانس (OR) خونریزی شدید را برای تنکتیلاز در مقایسه با استرپتوکیناز $P=0/349$ ، $OR=0/11-2/18$ ، $CI=0/95$ عنوان نمود که اختلاف آماری معناداری در درمان با تنکتیلاز و استرپتوکیناز در بروز خونریزی شدید برای بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد درمان شده با این داروها وجود نداشته است.^{۱۶} مطالعه Pelluri نیز میزان خونریزی را برای دو گروه دریافت کننده تنکتیلاز و استرپتوکیناز صفر گزارش نموده بود و همچنین Ng و همکاران بروز خونریزی در ۳٪ افراد دریافت کننده تنکتیلاز و ۲۰٪ افراد دریافت کننده استرپتوکیناز با مقدار P برابر با ۰/۵۲۶ گزارش نموده بود که نشان دهنده عدم اختلاف آماری میان دو گروه بوده است $P=0/526$ ، $P=0/526$.^{۱۷،۱۲}

دو مطالعه افت فشارخون را گزارش نموده بودند که Pelluri و همکاران عنوان داشتند که در ۳۳٪ افراد دریافت کننده استرپتوکیناز پس از درمان افت فشارخون مشاهده شده بود، ولی در گروه دریافت کننده تنکتیلاز موردی مشاهده نشده بود و بیان داشتند که ایمنی داروی تنکتیلاز در بروز افت فشارخون پس از ترومبولیتیک درمانی بهتر از داروی استرپتوکیناز بوده است، همچنین Ng و همکاران در ۱۷٪ افراد دریافت کننده استرپتوکیناز و در ۵٪ افراد دریافت کننده تنکتیلاز عدم اختلاف آماری معنادار میان دو گروه درمانی در بروز پیامد افت فشارخون را گزارش نموده بود $P=0/259$ ، $P=0/259$ همچنین نارسایی قلبی و برادی کاردی در مطالعه

خصوص مقایسه تنکتیلاز با استرپتوکیناز، مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده انجام نشده بود. همچنین مطالعه Al-zakwani و همکاران به این دلیل که از نسبت شانس برای ارایه نتایج خود استفاده نموده بود و تعداد حوادث را در گروه‌های مورد مطالعه ذکر نکرده بود و وارد متآنالیز نشد و تنها به ارایه نتایج آن در مباحث کیفی مرور سیستماتیک اکتفا شد.^{۱۵} تمامی گزارش‌هایی که وارد متآنالیز شده بودند، داده‌ها را به یک صورت واحد در نتایج خود ارایه داده بودند.

هر چهار مطالعه مرگ‌ومیر را گزارش نموده‌اند. Al-zakwani و همکاران نسبت شانس مرگ‌ومیر را برای تنکتیلاز در مقایسه با استرپتوکیناز برابر با ۰/۳۰ و با فاصله اطمینان ۹۵٪ و دامنه (۰/۷۷-۰/۱۲) و مقدار P برابر با ۰/۰۱۲ گزارش نموده $P=0/012$ ، $OR=0/30$ ، $CI=0/95$ و بیان داشتند که اختلاف موجود در مرگ‌ومیر از نظر آماری معنادار بوده و مرگ‌ومیر کمتری در درمان با تنکتیلاز در مقایسه با استرپتوکیناز مشاهده شده بود.^{۱۵} همچنین مطالعه‌ی Panduranga و همکاران میزان مرگ‌ومیر بیمارستانی یک ماهه و یک‌ساله را برای تنکتیلاز ۶۷٪ و برای استرپتوکیناز ۴۶٪ گزارش کردند و نشان دادند که این میزان از نظر آماری اختلاف معناداری ندارد $P=0/234$.^{۱۶}

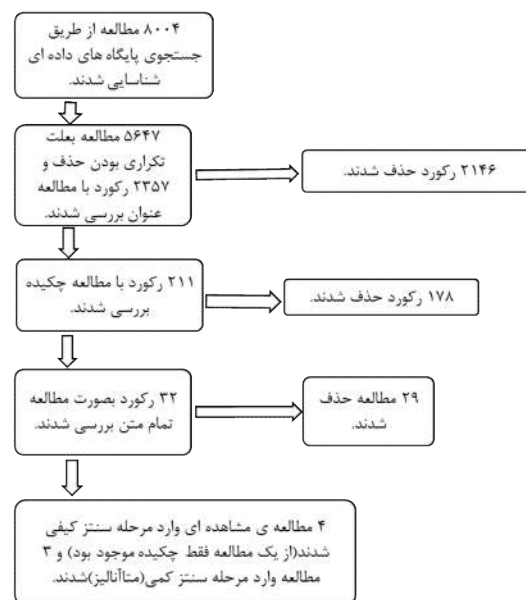
ولی شواهد مرگ‌ومیر یک ماهه و یک‌ساله برای تنکتیلاز به ترتیب ۰/۸٪ و صفر درصد و برای استرپتوکیناز به ترتیب ۴/۲٪ و ۳/۴٪ و به ترتیب با مقدار P سه ماهه ۰/۰۱۴ و یک‌ساله ۰/۰۴۴ نشان داد که اختلاف موجود از لحاظ آماری معناداری بود، به عبارتی مرگ‌ومیر یک ماهه و یک‌ساله پس از درمان با تنکتیلاز در مقایسه با استرپتوکیناز پایین‌تر بوده است. در مطالعه Pelluri اختلافی از لحاظ مرگ در دو گروه دریافت کننده تنکتیلاز و استرپتوکیناز وجود نداشت.^{۱۷} در مطالعه Ng و همکاران که تنها چکیده آن موجود بود، نتایج نشان داد، که اختلاف آماری معناداری میان دو گروه در رخداد مرگ‌ومیر وجود نداشت به طوری که در افراد دریافت کننده تنکتیلاز ۲۵/۷٪ افراد و در دریافت کنندگان استرپتوکیناز ۱۷/۸٪ افراد مرگ مشاهده شده بود $P=0/382$.^{۱۲}

دو مطالعه پیامد $ST\text{-segment resolution} >50\%$ را گزارش نمودند، که مطالعه Pelluri این پیامد را در ۹۰٪ (۲۷ نفر) از افراد دریافت کننده استرپتوکیناز و ۸۶/۶۶٪ از افراد دریافت کننده تنکتیلاز گزارش کرده بود و این مفهوم را در بر دارد که مصرف استرپتوکیناز

جدول ۱: خلاصه ویژگی مطالعات وارد شده به پژوهش

ردیف	سال	تعداد بیماران	طراحی مطالعه	معیار ورود	پیگیری	منبع مالی	شماره منبع
۱	۲۰۱۲	۱۷۶۵	مشاهده‌ای	انفارکتوس حاد میوکارد با صعود قطعه اس-تی	۳۰ روزه	انجمن قلب خلیج و حمایت مالی به وسیله شرکت سانوفی آونتیس و شرکت مخابرات قطر	۱۵
۲	۲۰۱۲	۱۵۳۸	مشاهده‌ای	انفارکتوس حاد میوکارد با صعود قطعه اس-تی	۱ ماه تا ۱ سال	انجمن قلب خلیج	۱۶
۳	۲۰۱۴	۹۰	مشاهده‌ای	انفارکتوس حاد میوکارد با صعود قطعه اس-تی	۳۰ روزه	ذکر نشده	۱۷
۴	۲۰۱۶	۷۰	مشاهده‌ای	انفارکتوس حاد میوکارد با صعود قطعه اس-تی	۳۰ روزه	ذکر نشده	۱۲

رخداد برای گروه تنکتیلاز برابر صفر درصد گزارش گردید.^{۱۷} مطالعه Pelluri همچنین حوادث عروقی مغز را در افراد دریافت‌کننده تنکتیلاز برای ۳/۳۳٪ افراد و برای افراد دریافت‌کننده استرپتوکیناز در صفر درصد افراد گزارش نمودند و عنوان داشتند بروز این حوادث در افراد دریافت‌کننده تنکتیلاز در مقایسه با استرپتوکیناز بیشتر بوده است.^{۱۷} تنها مطالعه Al-zakwani پیامد شوک کاردیوژنیک را گزارش نموده بود که نسبت شانس شوک کاردیوژنیک را برای تنکتیلاز در مقایسه با استرپتوکیناز (P=۰/۶۵۸، CI ۹۵٪= ۰/۴۴-۱/۶۹، OR=۰/۸۶) گزارش نموده و عنوان نمودند که اختلاف آماری معناداری در درمان با تنکتیلاز و استرپتوکیناز در رخداد شوک کاردیوژنیک وجود نداشته است (P=۰/۶۵۸).^{۱۸} در مطالعه Al-zakwani ایسکیمی مجدد (Re-ischemia) به‌عنوان یکی از پیامدهای بالینی در بیماران مبتلا به انفارکتوس پس از ترومبولیتیک درمانی گزارش شده بود که برای تنکتیلاز در مقایسه با استرپتوکیناز (P=۰/۳۱۷، CI ۹۵٪= ۰/۷۸-۲/۱۲، OR=۱/۲۹) گزارش نموده و عنوان نمودند که اختلاف آماری معناداری در درمان با تنکتیلاز و استرپتوکیناز در بروز ایسکیمی مجدد برای بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد درمان شده با این داروها وجود نداشته است (P=۰/۳۱۷).^{۱۹} در مطالعه Al-zakwani نارسایی احتقانی قلب (Congestive heart failure) به‌عنوان یکی از پیامدهای بالینی در بیماران مبتلا به انفارکتوس پس از ترومبولیتیک درمانی گزارش شده است که برای تنکتیلاز در مقایسه با استرپتوکیناز (P=۰/۶۸۷، CI ۹۵٪= ۱/۳۹-



نمودار ۱: فرآیند انتخاب و غربالگری مطالعات

Ng و همکاران به ترتیب ۲/۹٪ و ۵/۷٪ تنها در افراد گروه دریافت‌کننده تنکتیلاز مشاهده شده بود و در هیچ‌کدام از افراد گروه بیماران دریافت‌کننده استرپتوکیناز مشاهده نشده بودند (مقدار P گزارش نشده بود).^{۱۲} در مطالعه Pelluri در ۳/۳۳٪ افراد پس از درمان با استرپتوکیناز انافیلاکسی مشاهده شده بود درحالی‌که بروز این

بوده است و به این جهت که عدد یک را در بر می‌گیرد نشان می‌دهد که تأثیر دو دارو مشابه بوده و اختلاف آماری معناداری میان دو دارو در پیامد $ST\text{-segment resolution} > 50\%$ وجود ندارد.

بحث

اگرچه این مطالعه اثربخشی یکسان داروی استرپتوکیناز را با تنکتیلاز در پیامدهای مورد مطالعه نشان داده، اما راهنماهای بالینی اروپا و انگلیس در درمان انفارکتوس میوکارد حاد توصیه می‌کنند که داروی استرپتوکیناز به دلایل عوارض بیشتر نسبت به دو داروی آلتیلاز و رتپلاز مورد استفاده قرار نگیرد.^{۲۰،۲۱،۲۲}

البته این درحالی است که مطالعه مرور سیستماتیک و متآنالیز انجام شده در سال ۲۰۰۳ عنوان می‌دارد که همه داروهای ترومبولیتیک در کاهش مرگ‌ومیر اثربخشی یکسان دارند.^{۲۱} همچنین آلتیلاز به دلیل اختصاصی بودن برای فیبرین تخلیه فیبرینوژن کمتری ایجاد می‌کند و با واکنش‌های آلرژیک و افت فشار خون کمتری نسبت به استرپتوکیناز همراه است.^{۲۱،۲۲}

برتری بالینی آن نسبت به استرپتوکیناز به دلیل کاهش مورتالیتی در افراد زیر ۷۵ سال و در سکت‌های قدامی و همچنین برقراری جریان خون کرونری (Thrombolysis in myocardial infarction flow, TIMI flow) بالاتر، می‌باشد. در خصوص رتپلاز نیز باید اشاره نمود که نتایجی معادل آلتیلاز دارد.

در مجموع داروهای اختصاصی برای فیبرین نسبت به استرپتوکیناز برتری دارند.^{۲۱-۲۴} نتایج مطالعه حاضر تأثیر یکسان دو داروی تنکتیلاز و استرپتوکیناز را نشان داده و متآنالیز صورت گرفته در خصوص چهار پیامد مرگ‌ومیر، افت فشارخون، خونریزی و پایین آمدن قطعه ST در الکتروکاردیوگرام به بیش از ۵۰٪ (ST-segment resolution > 50%) این موضوع را تایید نموده است.

سپاسگزاری: این مقاله بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان "ارزیابی فناوری سلامت داروی تنکتیلاز در مقایسه با داروهای آلتیلاز، رتپلاز و استرپتوکیناز در درمان بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد در ایران" در مقطع کارشناسی ارشد رشته ارزیابی فناوری سلامت در سال ۱۳۹۵ کد ۹۳۱۱۵۹۲۰۰۱ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران اجرا شده است.

گزارش نموده و عنوان نمودند که اختلاف آماری معناداری در درمان با تنکتیلاز و استرپتوکیناز در بروز نارسایی احتقانی قلب برای بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد درمان شده با این داروها وجود نداشته است ($P=0/387$).^{۱۵}

به دلیل همگونی مطالعات در تعدادی از پیامدها انجام متآنالیز امکان‌پذیر بود و سه مطالعه (Panduranga, Ng, Pelluri) با تعداد نمونه ۸۱۲ نفر از میان مطالعات وارد متآنالیز پیامد مرگ‌ومیر شدند.^{۱۷،۱۸،۱۹}

نتایج به دست آمده در مدل ثابت با روش مانتل-هنزل (Cochran-Mantel-Haenszel test, CMH) برای خطر مرگ‌ومیر ($RR=0/45$, $CI\ 95\%=0/20-1/03$, $P=0/40$) نشان می‌دهد که تأثیر دو دارو مشابه بوده و اختلاف آماری معناداری وجود ندارد. همچنین نتایج آزمون مدل رگرسیونی Egger نشان می‌دهد که در انتشار نتایج سوگیری رخ نداده بود ($P=0/745$, $CI\ 95\%=-20/19-913/613$).

همچنین دو مطالعه (Ng, Pelluri) با تعداد نمونه ۱۳۰ نفر وارد متآنالیز پیامد افت فشارخون شدند.^{۱۷،۱۸} آزمون I^2 که جهت سنجش ناهمگونی بین مطالعات به کار رفته بود نشان داد که مطالعات همگن بوده و میزان ناهمگونی میان آن‌ها ۳۴٪ بوده است و بر اساس کتاب راهنمای کاکرین و با توجه به مقدار ($P=0/22$) مطالعات همگن بوده و نتایج می‌توانند با هم ترکیب شوند.^{۱۸}

خطر نسبی کلی در مدل ثابت با روش مانتل-هنزل برابر با ($RR=1/86$, $CI\ 95\%=0/53-6/49$, $P=0/33$) جهت که عدد یک را در بر می‌گیرد نشان می‌دهد که تأثیر دو دارو مشابه بوده و اختلاف آماری معناداری میان دو دارو در بروز افت فشارخون وجود ندارد.

دو مطالعه (Ng, Pelluri) با تعداد نمونه ۱۳۰ نفر وارد متآنالیز پیامد خونریزی شدند، نتایج در مدل ثابت با روش مانتل-هنزل برابر با ($RR=1/40$, $CI\ 95\%=0/49-3/99$, $P=0/53$) بوده و به این جهت که عدد یک را در بر می‌گیرد نشان می‌دهد که تأثیر دو دارو مشابه بوده و اختلاف آماری معناداری میان دو دارو در بروز خونریزی وجود ندارد.^{۱۷،۱۸}

دو مطالعه (Ng, Pelluri) وارد متآنالیز پیامد ST Segment resolution > 50% شدند.^{۱۷،۱۸} خطر نسبی در مدل ثابت با روش مانتل-هنزل برابر ($RR=0/98$, $CI\ 95\%=0/85-1/14$, $P=0/81$)

References

1. Wong ND. Epidemiology and prevention of cardiovascular disease. Oxford Textbook of Global Public Health. Oxford, UK: Oxford University Press; 2015.
2. Berger PB, Tuttle RH, Holmes DR Jr, Topol EJ, Aylward PE, Horgan JH, et al. One-year survival among patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock, and its relation to early revascularization: results from the GUSTO-I trial. *Circulation* 1999;99(7):873-8.
3. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2197-223.
4. Hartwell D, Colquitt J, Loveman E. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of immediate angioplasty for acute myocardial infarction: systematic review and economic evaluation. 2005. In: NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2003.
5. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127(4):e362-425.
6. Tamis-Holland JE, O'Gara P. Highlights from the 2013 ACCF/AHA guidelines for the management of ST-elevation myocardial infarction and beyond. *Clin Cardiol* 2014;37(4):252-9.
7. de Lemos JA, O'Rourke RA, Harrington R. Unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. In: Fuster V, Walsh RA, Harrington RA, editors. *Hurst's The Heart*. 13th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2011. P. 1328-53.
8. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics: 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131(4):e29-322.
9. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics: 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131(4):e29-322.
10. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. Philadelphia, PA: McGraw-Hill Professional; 2008. P. 303-59.
11. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation* 2008;117(2):296-329.
12. Aasa M, Henriksson M, Dellborg M, Grip L, Herlitz J, Levin LA, et al. Cost and health outcome of primary percutaneous coronary intervention versus thrombolysis in acute ST-segment elevation myocardial infarction: results of the Swedish Early Decision Reperfusion Study (SWEDES) trial. *Am Heart J* 2010;160(2):322-8.
13. Ng SS, Lim TH, Tan SP, Yap RA, Tay EP. Comparison of Efficacy and Safety of streptokinase and tenecteplase in patients with ST-segment elevated acute myocardial infarction (STEMI) in Melaka Hospital. Proceedings of the 9th National Pharmacy R&D Conference, 2016. *Malaysian J Pharm* 2016;2(2):26.
14. Shemirani H, Bahari Saravi F. Incidence of neurological syndromes after thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. *J Isfahan Med Sch* 2008;26(88):85-91. [Persian]
15. Zandpars A, Nooritajer D. Ascent ST-segment represents reperfusion while receiving thrombolytic in patients with acute myocardial infarction. *J Med Council Islam Rep Iran* 2004;22(4):316-22. [Persian].
16. Al-Zakwani I, Ali A, Zubaid M, Panduranga P, Sulaiman K, Abusham A, et al. Impact of type of thrombolytic agent on in-hospital outcomes in ST-segment elevation myocardial infarction patients in the Middle East. *J Thromb Thrombolysis* 2012;33(3):280-6.
17. Panduranga P, Al-Zakwani I, Sulaiman K, Al-Habib K, Al Suwaidi J, Al-Motarreb A, et al. Clinical Profile and Mortality of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Receiving Thrombolytic Therapy in the Middle East. *Heart Views* 2012;13(2):35-41.
18. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from: <http://www.handbook.cochrane.org>.
19. Ranakishore P, Vanitha R, Ramesh M, Kannan G, Thennarasu P. Safety and efficacy of streptokinase, reteplase and tenecteplase in patients with acute ST-elevated myocardial infarction in an intensive cardiac care unit of a tertiary care teaching hospital. *Int J Pharm Bio Sci* 2014;5(4):29-38.
20. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39(2):119-177.
21. Jintapakom W, Lim A, Yipintsoi T, Moleerergpoom W, Srimahachota S, Sriyadthasak O. Consequence and factors related to not offering reperfusion therapy in STEMI. *Angiology* 2009;60(6):689-97.
22. Dundar Y, Hill R, Dickson R, Walley T. Comparative efficacy of thrombolytics in acute myocardial infarction: a systematic review. *QJM* 2003;96(2):103-13.
23. Jintapakom W, Lim A, Yipintsoi T, Moleerergpoom W, Srimahachota S, Sriyadthasak O. Consequence and factors related to not offering reperfusion therapy in STEMI. *Angiology* 2009;60(6):689-97.
24. Shufelt KA, Paradiso-Hardy FL, Papastergiou J, Cohen EA. High mortality with ST elevation myocardial infarction in a nontrial setting. *Can J Cardiol* 2004;20(14):1455-9.

Effectiveness of tenecteplase versus streptokinase in treatment of acute myocardial infarction: a meta-analysis

Abstract

Received: 03 Feb. 2018 Revised: 10 Feb. 2018 Accepted: 08 Sep. 2018 Available online: 18 Sep. 2018

Sogand Tourani Ph.D.¹
Salman Bashzar M.Sc.^{2*}
Shekoufeh Nikfar M.D.³
Hamid Ravaghi Ph.D.¹
Mehran Sadeghi M.D.⁴

1- Department of Health Management, School of Health Management and Information Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Health Management, School of Health Management and Information Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Department of Pharmacoconomics, Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

4- Department of Cardiology, Chamran Heart, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

* Corresponding author: Department of Health Management, School of Health Management and Information Sciences, Rashid Yasemi St., Valiasr St., Tehran, Iran.
Tel: +98- 21- 88794301
E-mail: sbashzar03@gmail.com

Background: Thrombolytic therapy, an appropriate treatment option, if primary angioplasty is not available for the treatment of these patients in the early hours after the onset of the symptoms. The aim of this study was to evaluate the safety and effectiveness of new tenecteplase (TNKase) drug vs. streptokinase in the treatment of ST elevation myocardial infarction (STEMI) patients in Iran.

Methods: A systematic review and meta-analysis that was conducted in Iran University of Medical Sciences in September 2017. We searched the MEDLINE, Cochrane Library (DARE-EED-HTA, Web of Science and EMBASE (1980 to March 2017) with number of strategies by the words “myocardial infarction, heart infarction, streptokinase, tenecteplase” in combination with other names of drugs and brands for clinical effectiveness. We hand searched US, European, and Iranian cardiovascular journals. Clinical trials and related observational studies in one of the Persian, English and Korean languages were included in this study. Two review authors independently assessed Randomised controlled trials (RCTs) and non-RCT studies eligibility and quality, and extracted the data using data extraction form for interventions reviews. We cross-checked and resolved discrepancies by discussion to reach consensus. Finally, the data were entered to the Review Manager, Version 5.3 (The Nordic Cochrane Centre, Cochrane Collaboration, 2014, Copenhagen, Denmark), and then the Cochran-Mantel-Haenszel test (CMH) were used to analyzed the data. The I^2 test has been used to calculate the Heterogeneity.

Results: We included 4 observational studies. Observational study assessment by strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) checklist and quality was high described. All studies entered the final analysis after the quality assessment. All studies reported mortality. In the meta-analysis of mortality, three studies with a sample of 812 people entered. No difference was observed between tenecteplase and streptokinase in the risk of mortality (RR=0.45, CI 95%: 0.20-1.03, P=0.40), hypotension (RR=1.86, CI 95%: 0.53-6.49, P=0.33), bleeding (RR=1.40, CI 95%: 0.49-3.99, P=0.53), and no difference was observed in the ST Segment resolution >50% (P=0.81).

Conclusion: The results of this study showed that the effectiveness and safety of streptokinase are similar to the tenecteplase drug.

Keywords: effectiveness, fibrinolytic agents, myocardial infarction, safety, tissue plasminogen activator.