

اثرات و مکانیسم اثر PhApc در درمان sepsis

نویسندگان: پریسا مدرسی - دکتر فرزاد عابدی

چکیده

علی‌رغم پیشرفت‌های زیادی که در زمینه مراقبت‌های ویژه ایجاد شده است، هنوز مرگ و میر ناشی از sepsis بالاست. پس از تولید آنتی‌بیوتیک‌ها، چشمگیرترین پیشرفت در درمان sever sepsis دست‌یابی به پروتئین C انسانی نو ترکیب (RhApc) بود. پس از انجام مطالعات مداخله‌ای وسیع که اثرات مثبت RhApc را در درمان septic shock, sever sepsis تصدیق می‌کردند، FDA نیز استفاده از این دارو را در درمان بیماران تصویب کرد. RhApc از طریق تعدیل پاسخ التهابی و پاسخ انعقادی در بیماران مبتلا به sepsis، منجر به افزایش بقای این بیماران می‌شود.

چنانچه بیماری‌های علائم پاسخ التهابی سیستمیک (SIRS) را ثانویه به عفونت داشته باشد، به این حالت sepsis گفته می‌شود. این علائم شامل تب یا هایپوترمی، لکوسیتوز، لکوپنی، تاکی پنه و تاکی کاردی است. اگر بیمار مبتلا به sepsis اختلال عملکرد ارگان‌های انتهایی (End organ dysfunction) را داشته باشد، sever sepsis و اگر همراه این علائم و علی‌رغم مایع درمانی، افت فشار داشته باشد، septic shock اطلاق می‌شود. پاسخ‌های septic عامل مؤثر در مرگ و میر بیش از ۲۰۰ هزار نفر در سال در ایالات متحده آمریکا است. بروز sepsis شدید و شوک septic از ۲۰ سال گذشته روبه افزایش بوده و تعداد سالانه این بیماران بیش از ۳۰۰ هزار نفر است. اصول درمانی این بیماران شامل از بین بردن منبع عفونت، حمایت متابولیک، تنفسی و همودینامیک است. یکی از درمان‌هایی که جدیداً از سوی FDA برای septic shock و sever sepsis تصویب شده است پروتئین C فعال شده نو ترکیب انسانی (RhApc) است (۱) علی‌رغم پیشرفتهایی که در مراقبت‌های ویژه ایجاد شده است، میزان مرگ و میر ناشی از sepsis شدید براساس اطلاعات جمع‌آوری شده از ICUهای آمریکا ۳۰-۵۰٪ است. پس از تولید آنتی‌بیوتیک‌ها اولین پیشرفت چشمگیر در درمان sepsis شدید ناشی از درمان جدید با RhApc می‌باشد (۲).

اختلالی که در مسیر pr.c ایجاد می‌شود نقش اساسی در پاتوژنز sepsis دارد. تجویز RhApc می‌تواند این مکانیسم ضد انعقادی را تصحیح کرده و از تولید ترومبین و ایجاد ترومبوز در عروق ریز پیشگیری کند و از طرفی می‌تواند پاسخ التهابی را هم تعدیل نماید. در تمامی بیماران مبتلا به sepsis مسیرهای مختلف التهابی فعال شده و منجر به افزایش سطح سایتوکین‌ها و کموکین‌های التهابی در خون، فعال شدن سلول‌های التهابی و دیگر

مارکرهای فعالیت التهابی می‌گردد. در تمامی بیماران دچار sepsis اختلالات انعقادی نیز دیده می‌شود. این اختلالات از یک فعالیت انعقادی خفیف که آن را فقط می‌توان با مارکرهای آزمایشگاهی حساس دتکت کرد تا تغییرات شدیدتر همراه افت سطح پلاکت و افزایش زمان (CT) clotting time و در نهایت انعقاد درون عروقی منتشر (DIC) با ترومبوز وسیع میکروواسکولار و خونریزی از محل‌های مختلف، متغیر است (۳). ارتباط دو طرفه بین فعالیت التهابی و انعقادی وجود دارد؛ به این صورت که فعالیت التهابی منجر به فعال شدن انعقاد شده و پروتئازهای فعال شده حین انعقاد می‌توانند بر روی مسیرهای التهابی مؤثر باشند (۴). به نظر می‌رسد APC نقش مرکزی در پاتوژنز sepsis و اختلال ارگان مربوط داشته باشد. شواهد کافی وجود دارد که فعالیت ناکافی مسیر (pr.c path way) در sepsis منجر به بی‌نظمی‌هایی در انعقاد می‌گردد (۵).

pr.c همراه با کوفاکتور pr.c عمل می‌کند و می‌تواند از طریق پروتئولیز سبب تغییراتی در کوفاکتورهای Va و VIIIa شود که برای انعقاد ضروری هستند. بنابراین APC یک ضد انعقاد قوی است. رسپتور pr.c بر روی اندوتلیوم (EPCR) به التهابی منجر به تسریع فعال شدن pr.e نمی‌شود، اما ترکیب pre-EPCR منجر به تقویت اثر ضد التهابی و ضد انعقادی APC می‌گردد (۶). مطالعات اخیر (۷) ثابت کرده‌اند که تماس سلولهای اندوتلیال کشت داده شده با APC منجر به رهاسازی ذره‌های ریزی از سلول می‌شود که حاوی EPCR است، اما ارتباط این تجربه با انعقاد و التهاب هنوز روشن نیست. در بیماران مبتلا به sepsis، سیستم APC در تمامی سطوح خود دچار اشکالاتی می‌شود. در ابتدا سطح پلاسمایی prc زایموژن پائین یا بسیار پائین است که به دلیل تولید ناقص، مصرف یا تخریب توسط آنزیمهای پروتئولیتیک از قبیل الاستاز نو تروفیلی می‌باشد (۸). Down Regulation قابل ملاحظه‌ای ناشی از سایتوکین‌های پیش التهابی مثل TNF, IL1 در ترومبومدولین ایجاد می‌شود که ثابت شده منجر به کم شدن فعالیت APC می‌گردد. (۹) سطوح پائین pr.s منجر به بدتر شدن فعالیت سیستم pr.c می‌شود. در پلازما حدود ۶۰٪ از pr.s در اتصال با pr تنظیم کننده کمپلمان (C4bisp) می‌باشد. افزایش سطح C4bBp در پلازما که به عنوان یک واکنش دهنده فاز حاد در التهاب بالا می‌رود، منجر به نقص pr.s شده و در نهایت منجر به ایجاد یک وضعیت پیش انعقادی طی sepsis می‌شود. ثابت شده که در نهایت در Down Regulation, sepsis ایجاد شده در EPCR منجر به افزایش اختلالات ایجاد شده در سیستم pr.c می‌شود (۱۰).

sepsis منجر به مقاومت به APC از طریق افزایش ویژه‌ای در سطح فاکتور VIII (که از سلولهای اندوتلیال آزاد شده است) و یکسری مکانیسم‌های ناشناخته می‌گردد (۱۱). تجویز APC در مدل‌های بایون که تحت تزریق داخل وریدی E. coli قرار گرفته بودند، منجر به بقای این حیوان شد، درحالی‌که تمامی حیوانات گروه کنترل مردند (۱۲). تأثیرات مثبت مشابهی در خرگوشهای مبتلا به شوک ناشی از اندوتوکسین مننگوکوک دیده شده است. در رت‌های مبتلا به septic shock تجویز APC منجر به پیشگیری از افت فشار ناشی از TNF شد (۱۳).

در بیماران مبتلا به severe sepsis تجویز pr.c فعال شده نو ترکیب انسانی (RhApc) منجر به بهبود قابل ملاحظه‌ای در خون‌رسانی میکروواسکولار می‌گردد (۱۴). بر عکس در مدل‌های بایون بلوک مسیر pr.c توسط Ab‌های مونوکلونال منجر به مرگ در مدل‌های مبتلا به باکتری می‌شد (۱۰). APC همچنین می‌تواند از طریق مهار مهارکننده فعال کننده پلاسمینوژن نوع ۱ (مهارکننده فیرینولیتیک)، فیرینولیز را هم تحت تأثیر قرار دهد. در مدل‌های Die رت، نشان داده شده که APC سبب بلوک فعالیت مهارکننده فعال کننده پلاسمینوژن شده و مشاهدات دیگر ثابت کرده‌اند که APC توانایی افزایش لیز لخته را در محیط In vivo دارد (۱۵). در مطالعات proweh (۱۶)، بیماران septic که با APC درمان شده بودند در مقایسه با گروه دریافت کننده دارونما از نظر میزان D.dimer کاهش قابل ملاحظه‌ای را نشان دادند بطوری که بعد از ۲ روز از تجویز APC، سطح D.dimer به ۲۵٪ مقدار اولیه رسید در حالیکه در گروه دارونما ۱۰٪ افزایش داشت. آنالیز مطالعات مداخله‌ای شامل بیماران مبتلا به severe sepsis (۱۷) ثابت کرد که بیماران مبتلا به اختلال انعقادی شدید ناشی از sepsis بیشترین سود را از درمان با RhApc می‌برند. کاهش خطر منتسب در بیماران مبتلا به sepsis همراه با DIC در موارد دریافت APC، ۳۸٪ بود. که در مقایسه با کاهش ۱۸ درصدی در گروه‌هایی که APC دریافت نکرده بودند، رقم معنی‌داری است.

APC همانطور که گفته شد علاوه بر اثرات ضد انعقادی که به تفصیل بحث شد، اثرات ضد التهابی هم دارد. شواهد تأثیر APC به عنوان تعدیل کننده التهاب در sepsis از آنجا شکل گرفت که دیده شد بلوک کردن مسیر pm در بایون‌ها سبب تشدید پاسخ التهابی می‌شود. (۱۸). از طرفی تجویز APC فعالیت التهابی را در مدل‌های تزریق داخل وریدی E.coli کمتر کرد (۱۸). مطالعات مشابه چنین نتایج مثبتی را در بافتهای مختلف تأیید کرده‌اند (۱۹). مطالعات Invitro نشان می‌دهد که اتصال APC به مونوسیت‌ها منجر به تغییراتی در سیستم التهابی می‌شود (۲۰). همچنین در مطالعات دیده شده که APC فاکتور هسته‌ای KB را که منجر به ایجاد سایتوکین‌های پیش التهابی و مولکولهای اتصال می‌شود، بلوک می‌کند (۲۱). این یافته‌های In vitro با مطالعات In vivo در موشها حمایت می‌شود (۲۲). در این موشها که ژن pre به طریق دستکاری ژنتیکی دچار اختلال است، وجود اندوتوکسین در خون همراه با افزایش قابل ملاحظه سایتوکین‌های پیش التهابی می‌باشد. اثر APC بر روی التهاب از طریق EPCR انجام می‌شود، که منجر به کاهش در روند التهاب می‌گردد (۲۳). متصل شدن APC به EPCR میزان تظاهر ژنی سلولها را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۲۴). ترکیب APC - EPCR خود به التهابی می‌تواند از سطح غشای سلولی وارد هسته سلول شده و در میزان تظاهر ژنی مؤثر واقع شود، هر چند که این مسئله هنوز بطور کامل روشن نیست (۵). برخی از مطالعات همچنین نشان داده‌اند که اتصال APC می‌تواند منجر به فعال شدن گیرنده پروتئاز فعال شده (PAR1) گردد و از این طریق پاسخ سایتوکین‌های التهابی را تحت تأثیر قرار دهد (۲۵). APC آپوپتوزیس را در سلولهای اندوتلیال مهار می‌کند که بنظر می‌رسد از طریق اتصال APC

به EPCR بوده و البته به PAR1 نیاز دارد (۲۶). سیگنال‌های آزاد شده در این مسیر بر روی BCC2 اثر کرده که آپوپتوزیس را مهار می‌کند و همچنین P53 را ساپرس می‌کند که فاکتور رونویسی شده آن pro-apoptotic است (۲۷).

در مقابل مطالعات بسیار زیادی که در زمینه اثرات نسبت RhAPC انجام شده است (۲۹ و ۲۸ و ۲) مطالعات اندکی هم وجود دارد که RhAPC را مؤثر ندانسته و حتی معتقدند که سبب افزایش عوارض می‌شود. به عنوان مثال در متآنالیزی که توسط Nicole K و همکارانش انجام شده (۳۰) داده‌های در مطالعه ملاحظه‌ای را بررسی کرده و به این نتیجه رسیده‌اند که RhAPC بر روی مورتالیتی ۲۸ روزه بیماران مبتلا به sepsis تأثیری نداشته است. در واقع این متآنالیز تردیدهایی را در خصوص فایده استفاده بالینی از RhAPC مطرح کرد. در این مطالعه همچنین اشاره شده که استفاده از ضد انعقاد به عنوان ادجوانت تراپی در sepsis نه تنها نتیجه را بهبود نمی‌بخشد، بلکه همراه با افزایش واضح خطر خونریزی است.

در بیشتر مطالعات انجام شده خاطر نشان شده است که گروه هدف درمان با RhAPC، بیماران مبتلا به sepsis با خطر بالای مرگ و میر هستند (شامل: افراد با ARDS، شوک سوبتیک، نارسایی چند ارگان و APACHE II \geq 25). در مورد دوز استفاده از این دارو هم برنارد و همکارانش (۲) در مطالعه مداخله‌ای تصادفی خود از RhAPC با دوز 24 Mgr/kg/h بمدت ۹۶ ساعت استفاده کرده و افزایش بقای ۶/۱ درصدی بیماران را مشاهده نموده‌اند و از طرفی افزایش قابل ملاحظه‌ای هم در خونریزی در گروه مداخله مشاهده نکرده‌اند (۳/۵ درصد مقابل ۲٪ در گروه دارونما). میزان دوز مصرفی این دارو در کتابهای مرجع (۱) هم 24 Mgr/kg/h برای ۹۶ ساعت ذکر شده است.

References:

- 1) Harrisosis principle of internal medicine, 16th Edd, 2005, p1606-1612
- 2) uszinskiw,... : Novel treatment for server sepsis, RHAPC. Ginekol pol. 2005, NOV, 76(11): 913-20
- 3) Lerim,... : Disseminated j ntravascular coagulation. N Eng j med. 1999; 341: s86.
- 28) Rphillhp D,... : Recombinant Activated proteinc : the key in clinical Assessment of Risk of Death. Camdon, Njo 8103, 2006
- 29) Gullo A,... : systemic and organ dys function Response Dering infusion of RhAPC in sever sepsis , Minerva Anisti, 2005, vol 77-p785
- 30) Christiann j,... : Ameta Analysis of controlled trials of RhAPC. Therapy patients with sepsis.