

اثرات و مکانیسم اثر sepsis در درمان PhApc

نویسندها: پریسا مدرسی - دکتر فرزاد عابدی

چکیده

علی رغم پیشرفت های زیادی که در زمینه مراقبه های ویژه ایجاد شده است، هنوز مرگ و میر ناشی از sepsis بالاست. پس از تولید آنتی بیوتیکها، چشمگیرترین پیشرفت در درمان sever sepsis دست یابی به پروتئین C انسانی نوترکیب (RhApc) بود. پس از انجام مطالعات مداخله ای وسیع که اثرات مثبت RhApc را در درمان sever sepsis تصدیق می کردند، FDA نیز استفاده از این دارو را در درمان بیماران تصویب کرد. RhApc از طریق تعديل پاسخ التهابی و پاسخ انعقادی در بیماران مبتلا به sepsis، منجر به افزایش بقای این بیماران می شود.

چنانچه بیماری علایم پاسخ التهابی سیستمیک (SIRS) را ثانویه به عفونت داشته باشد، به این حالت sepsis گفته می شود. این علایم شامل تب یا هایپوترمی، لکوستیویز، 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 septic shock اطلاق می شود. پاسخ های اگر همراه این علایم و علی رغم مایع درمانی، افت فشار داشته باشد، sever sepsis و septic shock اطلاق می شود. پاسخ های septic عامل مؤثر در مرگ و میر بیش از ۲۰۰ هزار نفر در سال در ایالات متحده آمریکاست. بروز sepsis شدید و شوک septic از ۲۰ سال گذشته رویه 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 sever sepsis و septic shock تصویب شده است پروتئین C فعال شده نوترکیب انسانی (RhApc) است (۱). علی رغم پیشرفت هایی که در مراقبه های ویژه ایجاد شده است، میزان مرگ و میر ناشی از sepsis شدید براساس اطلاعات جمع آوری شده از ICU های آمریکا ۳۰-۵۰٪ است. پس از تولید آنتی بیوتیکها اولین پیشرفت چشمگیر در درمان sepsis شدید ناشی از درمان جدید با RhApc می باشد (۲).

اختلالی که در مسیر pr.c ایجاد می شود نقش اساسی در پاتوزنر sepsis دارد. تجویز RhApc می تواند این مکانیسم ضد انعقادی را تصحیح کرده و از تولید ترومین و ایجاد ترومیوز در عروق ریز پیشگیری کند و از طرفی می تواند پاسخ التهابی را هم تعديل نماید. در تمامی بیماران مبتلا به sepsis مسیرهای مختلف التهابی فعال شده و منجر به افزایش سطح سایتوکین ها و کموکین های التهابی در خون، فعال شدن سلوشهای 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 دستکت کرد تا تعیرات شدیدتر همراه افت سطح پلاکت و افزایش زمان clotting time (CT) 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 انعقاد 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 پاتوزن sepsis و اختلال ارگان مربوط داشته باشد. شواهد کافی وجود دارد که فعالیت ناکافی مسیر prc در sepsis منجر به بی‌نظمی‌هایی در انعقاد می‌گردد (۵).

هرماه با کوفاکتور pr.c عمل می‌کند و می‌تواند از طریق پروتولیز 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 تهایی منجر به تسريع 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 نجربه با انعقاد و التهاب هنوز روشن نیست. در بیماران مبتلا به sepsis در تمامی سطوح خود دچار اشکالاتی می‌شود. در ابتدا سطح پلاسمایی prc زایموزن پائین یا بسیار پائین است. که به دلیل تولید ناقص، مصرف یا تخریب توسط آنزیمهای پروتولیتیک از قبیل الاستاز نو تروفیلی می‌باشد (۸). قابل ملاحظه‌ای ناشی از سایتوکین‌های پیش التهابی مثل IL1, TNF در ترومبوامدویں 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 پلاسما حدود ۱۶٪ از pr.s در اتصال با pr تنظیم کننده کمپلمن (C4bisp) می‌باشد. افزایش سطح C4bBp در پلاسما که به عنوان یک واکنش دهنده فاز حاد در التهاب بالا می‌رود، منجر به نقص prs 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).

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، در حالیکه تمامی حیوانات گروه کنترل مردند (۱۲). تأثیرات مثبت مشابهی در خرگوشهای مبتلا به شوک ناشی از اندوتولکسین منگوکوک 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 sever sepsis تجویز pr.c فعال شده نوترکیب انسانی (RhApc) منجر به بهبود قابل ملاحظه‌ای در خونرسانی میکروواسکولار می‌گردد (۱۴). بر عکس در مدل‌های بابون بلوک مسیر pr.c توسط Ab های مونوکلولال منجر به مرگ در مدل‌های مبتلا به باکتریمی شد (۱۰). APC همچنین می‌تواند از طریق مهار کننده فعل کننده پلاسمینوژن نوع ۱ (مهار کننده فیرینولیتیک)، فیرینولیز را هم تحت تأثیر قرار دهد. در مدل‌های D1e رت، نشان داده شده که APC سبب بلوک فعالیت مهار کننده فعل کننده پلاسمینوژن شده و مشاهدات دیگر ثابت کردند که APC توانایی افزایش لیز لخته را در محیط In vivo دارد (۱۵). در مطالعات (۱۶)، بیماران septic که با APC درمان شده بودند در مقایسه با گروه دریافت کننده دارونما از نظر میزان 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 مداخله ای شامل بیماران مبتلا به sever sepsis (۱۷) ثابت کرد که بیماران مبتلا به اختلال انعقادی شدید ناشی از sepsis بیشترین سود را از درمان با RhApc می‌برند. کاهش خطر منتبه 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 تعديل کننده التهاب در sepsis از آنجا شکل گرفت که دیده شد بلوک کردن مسیر prm در بابون‌ها 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 تائید کرده‌اند (۱۹). مطالعات Invitro نشان می‌دهد که اتصال APC به مونوپست‌ها 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 اندوتوكسین 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 ژئی سلولها را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۲۴). ترکیب APC-EPCR خود به تنها یکی می‌تواند از سطح غشای سلولی وارد هسته سلول شده و در میزان تظاهر ژئی 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 فعل شدن گیرنده پروتئاز فعل شده (PAR1) گردد و از این طریق پاسخ سایتوکین‌های التهابی را تحت تأثیر قرار دهد (۲۵). آپوپتوزیس را در سلولهای اندوتیال 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 است (۲۷).

در مقابل مطالعات بسیار زیادی که در زمینه اثرات تسبیت RhAPC انجام شده است (۲۸ و ۲۹) مطالعات اندکی هم وجود دارد که RhAPC را مؤثر ندانسته و حتی معتقدند که سبب افزایش عوارض می‌شود. به عنوان مثال در متا آنالیزی 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 متا آنالیز تردیدهایی را در خصوص فایده استفاده بالینی از RhAPC مطرح کرد. در این مطالعه همچنین اشاره شده که استفاده از ضد انعقاد به عنوان ادجوانی 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 optic، نارسایی چند ارگان و APACHE II ≥ 25 (۲۸)). در مورد دوز استفاده از این دارو هم برنارد و همکارانش (۲) در مطالعه مداخله‌ای تصادفی خود از RhAPC با دوز ۲۴ Mgr/kg/h 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 نکردند (۳/۵ درصد مقابله ۲٪ در گروه دارونما). میزان دوز مصرفی این دارو در کتابهای مرجع (۱) هم ۲۴ 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 sever sepsis, RHAPC. Ginekol pol. 2005, NOV, 76(11): 913-20
- 3) Lerim,...: Disseminated intravascular coagulation. N Eng j med. 1999; 341: s86.
- 28) Rphillip D,... : Recombinant Activated protein C : 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.