

ماهنامه داخلی دارو و عوارض دارویی

شماره ۱۲۵ خرداد ۱۴۰۳

NO: 125 May 2024

بخش مراقبت‌های دارویی
پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی
مرکز آموزشی، پژوهشی، درمانی سل و بیماری‌های ریوی دکتر مسیح دانشوری
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی



ماهنامه علمی، آموزشی دارو و عوارض دارویی
بخش مراقبت‌های دارویی

فهرست:

استرس اکسیداتیو در آمبولی حاد ریوی: نقش‌های نوظهور
و پیامدهای درمانی

تهیه و تنظیم:

دکتر فرزانه داستان

دکتر محمد کاظم پور دیزجی

دکتر سها سلگی

دکتر ریحانه میردهقان

صفحه آرایی:

مهدی رضایی





استرس اکسیداتیو در آمبولی حاد ریوی: نقش های نوظهور و پیامدهای درمانی

چکیده:

استرس اکسیداتیو، عدم تعادل بین گونه های فعال اکسیژن بدن و مکانیسم های دفاعی آنتی اکسیدانی است. استرس اکسیداتیو در ایجاد چندین بیماری قلبی عروقی مانند فشار خون ریوی، آترواسکلروز و دیابت نقش دارد. تعداد فزاینده ای از مطالعات، نقش بالقوه استرس اکسیداتیو در پاتوژنز آمبولی ریه را پیشنهاد کرده اند. نشانگرهای زیستی استرس اکسیداتیو در آمبولی ریوی نیز مورد بررسی قرار گرفته است، مانند متالوپروتئینازهای ماتریکس، دی متیل آرژینین نامتقارن^۱ و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت. در این مقاله، به طور جامع برخی از مکانیسم های استرس اکسیداتیو و نشانگرهای زیستی در ایجاد آمبولی حاد ریوی و درمان های مرتبط بر اساس استرس آنتی اکسیدانی، برای کشف استراتژی های درمانی مؤثر برای آمبولی حاد ریوی خلاصه شده است.

مقدمه:

ترومبوآمبولی ریوی^۲ (PTE) یک فرآیند پاتولوژیک است که در آن لخته های خونی جدا شده و شریان ریوی یا شاخه های آن را مسدود می کنند. در اثر این انسداد آناتومیک و انقباض عروق هیپوکسیک، در صورتی که بیش از ۳۰ تا ۵۰ درصد از کل سطح مقطع بستر شریان ریوی توسط ترومبوآمبولی مسدود شود مقاومت عروق ریوی^۳ (PVR) و فشار شریان ریوی^۴ (PAP) افزایش می یابد.

افزایش ناگهانی PVR منجر به اتساع بطن راست و اختلال در عملکرد بطن راست می شود. اتساع بطن راست منجر به خم شدن سپتوم بین بطنی به سمت چپ و کاهش برون ده قلبی می شود که به افت فشار خون سیستمیک و بی ثباتی همودینامیک منجر میشود. بی ثباتی همودینامیک شامل ایست قلبی، شوک انسدادی یا افت فشار خون مداوم است که آمبولی حاد ریوی^۵ (APE) پرخطر را مشخص می کند. بر این اساس، بیماران با همودینامیک پایدار به دو دسته خطر کم و متوسط طبقه بندی می شوند. شواهد اختلال عملکرد بطن راست یا افزایش سطح تروپونین قلبی حاکی از خطر مرگ زودرس متوسط است.

1- Asymmetric Dimethylarginine
2- Pulmonary Thromboembolism (PTE)
3- Peripheral Vascular Resistance (PVR)
4- Pulmonary Artery Pressure (PAP)
5- Acute Pulmonary Embolism (APE)



با توجه به دستورالعمل های انجمن قلب و عروق اروپا^۶ 2019 (ESC) برای تشخیص و مدیریت آمبولی حاد ریوی، شروع ضد انعقاد بدون تاخیر در بیماران با احتمال بالینی بالا یا متوسط APE توصیه می شود. تمام بیماران مبتلا به APE باید حداقل به مدت ۳ ماه با داروهای ضد انعقاد درمان شوند. هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH) یا فونداپارینوکس اغلب در میان داروهای ضد انعقاد تزریقی استفاده می شود.

ضد انعقاد فوری و درمان ترومبولیتیک سیستمیک برای APE با ریسک بالا توصیه می شود. علاوه بر این، پشتیبانی همودینامیک و تنفسی، فیلترهای ورید اجوف، خونرسانی مجدد مکانیکی و جراحی آمبولکتومی نیز راه هایی برای درمان APE بسته به شرایط هستند. در حالی که درمان ضد انعقاد در کاهش عود مؤثر است، با خطر سالانه ۱-۲ درصد خونریزی گسترده همراه است.

استرس اکسیداتیو به عدم تعادل بین گونه های فعال اکسیژن^۷ (ROS) و مکانیسم های دفاعی آنتی اکسیدانی در بدن اشاره دارد. مقدار معینی از ROS در میتوکندری، امروزه از نظر بیولوژیکی در انواع سیستم های فیزیولوژیکی از جمله سازگاری با هیپوکسی، اتوفاژی، ایمنی، تمایز، و طول عمر ضروری شناخته شده است، در حالی که تولید بیش از حد ROS منجر به آسیب به لیپیدها، پروتئین ها و DNA می شود.

در سال های اخیر، استرس اکسیداتیو در بیماری های عروقی مانند فشار خون ریوی (PH)، آترواسکلروز و دیابت یافت شده است. علاوه بر این، اختلال عملکرد میتوکندری، التهاب و استرس اکسیداتیو نیز با فشار خون مزمن ترومبوآمبولیک ریوی^۸ (CTEPH) و همچنین CTEPH غیر قابل عمل یا درمان نشده مرتبط است. به طور مشابه، بسیاری از مطالعات ارتباط عمیقی بین استرس اکسیداتیو و شروع و توسعه آمبولی حاد ریوی پیدا کرده اند. یک مطالعه اخیر نشان داد که PE^۹ منجر به افزایش سطح آلبومین اصلاح شده با ایسکمی^{۱۰} (IMA) شد که به دنبال شدت یافتن PE سطح آن نیز افزایش یافت. به همین ترتیب، محصولات پروتئین اکسیداسیون پیشرفته^{۱۱} (AOPPs) یا همان پروتئین هایی که توسط استرس اکسیداتیو آسیب دیده اند، ممکن است به عنوان نشانگرهای بالینی در ارزیابی شدت APE در بالین استفاده شوند. استرس اکسیداتیو می تواند متابولیسم میتوکندری را تغییر دهد و تولید سلول های اندوتلیال شریان ریوی و عملکرد عضلات صاف را از طریق تعدیل مسیرهای انتقال سیگنال تنظیم کند. این بررسی، مروری بر مکانیسم های احتمالی استرس اکسیداتیو در پاتوژنز APE و داروهای بالقوه ای که برای درمان APE با هدف قرار دادن استرس اکسیداتیو استفاده می شوند، ارائه می کند.

6- European Society of Cardiology

7- Reactive Oxygen Species (ROS)

8- Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH)

9- Pulmonary Embolism

10- Ischemia-modified Albumin

11- Advanced Oxidation Protein Products



استرس اکسیداتیو و سیستم آنتی اکسیدانی:

سوپراکسید (O_2^-) و پراکسید هیدروژن (H_2O_2) گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) اصلی هستند که در تنظیم متابولیسم سلولی نقش دارند. وقتی اکسیژن مولکولی یک الکترون به دست آورد، سوپراکسید به وجود می‌آید. این فرآیند توسط سیستم‌های تولیدکننده ROS که عمدتاً حاوی آنزیم‌های دخیل در زنجیره تنفسی میتوکندری هستند، از جمله نیکوتین آمیدآدنین دی نوکلئوتید فسفات اکسیداز (NOX)، نیتریک اکسید سنتاز (NOS) و گزانتین اکسیداز اجرا می‌شود. اکسیدازهای NOX1 و NOX2 منابع اصلی ROS در دیواره شریان در هایپرکلسترولمی هستند و به استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد اندوتلیال کمک می‌کنند.

برای سم زدایی و خنثی سازی ROS انباشته شده، سلول‌های اندوتلیال عروقی مجهز به یک سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی شامل آنزیم‌های آنتی اکسیدانی مانند سوپراکسید دسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT)، گلوتاتیون پراکسیداز (GPx) و ترکیبات آنتی اکسیدانی غیر آنزیمی مثل گلوتاتیون (GSH) هستند تا به حفظ یک حالت ردوکس درون سلولی ثابت کمک کنند.

نشانه‌های زیستی مرتبط با ROS در APE :

شواهد مربوط به نشانه‌های زیستی استرس اکسیداتیو در بیماران یا مدل‌های حیوانی مبتلا به APE به طور جداگانه در پاراگراف‌های زیر بررسی می‌شود.

MMP-9:

متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMPs) شامل گروهی از بیش از ۲۰ آنزیم وابسته به روی هستند که در بازسازی چندین جزء ماتریکس خارج سلولی نقش دارند. در طی یک پاسخ التهابی، تردد لکوسیت‌ها از طریق موانع بافتی، از جمله غشای پایه، تنها در صورتی امکان پذیر است که این سلول‌ها به آنزیم‌هایی مجهز باشند که می‌توانند ماتریکس خارج سلولی^{۱۲} را بازسازی کنند. بنابراین MMP‌ها مولکول‌های مؤثر سلول‌های التهابی هستند. افزایش سطح MMP-9 ارتباط نزدیکی با APE دارد، در حالی که افزایش سطح MMP-2 در بطن راست بیماران APE یافت نمی‌شود. داکسی‌سایکلین، یک مهارکننده غیراختصاصی MMP، تخریب پروتئین میوکارد بطنی مرتبط با MMP-9 و تولید ROS میوکارد در APE را مهار کرد، آسیب بطن راست ناشی از APE را کاهش داد، از نازک شدن بطن راست و بزرگ شدن آن تا حدی جلوگیری کرد و باعث کاهش مرگ و میر شد.



Tempol یک پاک‌کننده ROS است که سطوح ROS و MMP-9 را در بطن راست مدل‌های APE کاهش می‌دهد. علاوه بر این، به طور پیشگیرانه و درمانی mPAP^{۱۳} و شاخص مقاومت عروق ریوی را کاهش می‌دهد. سیلدنافیل یک مهارکننده خاص فسفو دی استراز ۵ مسیر cGMP^{۱۴} است که آسیب پراکسیداسیون لیپیدی ناشی از APE را کاهش می‌دهد. سیلدنافیل همودینامیک را بهبود می‌بخشد و فعالیت MMP-2 و MMP-9 را در مدل خرگوش PTE حاد کاهش می‌دهد و ترکیب استیل سیستئین با کاهش ترشح نوتروفیل و مصرف ۸-ایزوپروستین، عملکرد سیلدنافیل را افزایش می‌دهد. آتورواستاتین استرس اکسیداتیو ناشی از APE و نشت پروتئین را در آلوئول‌ها کاهش می‌دهد، فعال شدن MMP را مهار می‌کند و از PH مرتبط با APE با یا بدون سیلدنافیل جلوگیری می‌کند. غلظت خاصی از نیتريت در ترکیب با سیلدنافیل PH ناشی از APE را معکوس کرد، مقاومت عروق ریوی را کاهش داد، MMP-9 و سطوح نشانگر استرس اکسیداتیو بالا تیوباربیتوریک اسید را مهار کرد. همانطور که قبلاً ذکر شد، آسیب بافتی در APE با ROS و MMP های ترشح شده توسط نوتروفیل‌ها مرتبط است و مطالعات اولیه نشان داد که MMP-9 ROS را فعال می‌کند و این دو با یکدیگر هم‌افزایی می‌کنند تا این آسیب بافتی را تشدید کنند.

:ADMA

دی‌متیل‌آرژنین نامتقارن^{۱۵} (ADMA) در انواع بافت‌ها وجود دارد و با اختلال عملکرد سلول‌های اندوتلیال و چندین بیماری مزمن همراه است. در داخل سلول، ال‌آرژنین توسط پروتئین آرژنین‌متیل‌ترانسفرازها (PRMTs) تجزیه می‌شود و برای تولید ADMA هیدرولیز می‌شود که به نوبه خود توسط دی‌متیل‌آرژنین‌دی‌متیل‌آمین هیدرولاز (DDAH) به سیترولین تجزیه می‌شود. ADMA می‌تواند تولید NO را با مهار NOS کاهش دهد که منجر به آسیب سلول‌های اندوتلیال می‌شود. در یک مطالعه دیگر مربوط به PTE، سطح ADMA در بیماران به طور قابل توجهی بالاتر از جمعیت سالم بود و پس از ۱ ماه درمان به طور قابل توجهی کاهش پیدا نکرد. علاوه بر این، سطح اینترلوکین ۶ در بیماران PTE به طور قابل توجهی بالاتر از گروه کنترل بود، که نشان می‌دهد ADMA ممکن است در فرآیندهای استرس اکسیداتیو و التهابی دخیل باشد و تداوم یک پاسخ التهابی را در بیماران PTE برای مدتی پس از آن تأیید می‌کند. با این حال، مطالعات متناقضی در مورد ارتباط بین ترومبوز ورید عمقی و ADMA وجود دارد. برخی از مطالعات عدم ارتباط بین ADMA و ترومبوز ورید عمقی را یافته‌اند.

13- Mean Pulmonary Artrial Pressure (mPAP)

14- Cyclic Guanosine monophosphate (cGMP)

15- Asymmetric dimethylarginine

**HSP90:**

پروتئین شوک حرارتی (Heat Shock Protein) یک پروتئین بسیار حفاظت شده در موجودات زنده است و در محافظت از سلول در هنگام استرس ارگانسمی نقش دارد. یک مطالعه مورد شاهدهی نشان داد که غلظت سرمی HSP90 و HPS27 در بیماران مبتلا به APE به طور قابل توجهی بالاتر از افراد سالم بود و با (PaO_2/SaO_2) ارتباط منفی داشت، که نشان می‌دهد HSP90 و HSP27 ممکن است با هیپوکسی در APE همراه باشد. هنگامی که سلول‌های اندوتلیال عروق ورید ناف انسان با پلاسمای بیماران PTE حاد انکوبه شدند، mRNA HSP90 به طور قابل توجهی افزایش یافت، که با فعال کردن eNOS باعث افزایش انتشار NO شد و بیان HSP90 در بیماران PTE به مدت ۳۰ دقیقه وجود داشت. علاوه بر این، ژلدانامایسین بازدارنده HSP90 افزایش cGMP را سرکوب کرد و سنتز NO مهار شد. این یافته ارتباط مستقیم بین HSP90 و فعال سازی eNOS را نشان می‌دهد.

هموسیستئین (Hcy):

هموسیستئین (Hcy) محصول واسطه متابولیسم متیونین است و یک ریسک فاکتور مستقل برای بیماری‌های سیستم قلبی عروقی است. در سال‌های اخیر، سطح Hcy در بیماران مبتلا به آمبولی ریه بیشتر از افراد عادی است و یک ریسک فاکتور برای ایجاد VTE است. سطوح بالای Hcy باعث آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال می‌شود و باعث فعال سازی میتوکندری می‌شود. علاوه بر این، سطوح بالای Hcy باعث مهار فعالیت سیتوکروم اکسیداز (COX)، کاهش بیان COX17، افزایش سطح ROS داخل سلولی و القای آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال می‌شود. فولیک اسید می‌تواند این اثرات Hcy را کاهش دهد. برای جلوگیری از آمبولی ریه، ممکن است نظارت بر سطح Hcy خون مهم باشد.

GGT:

گاما گلوتامیل ترانسفراز (GGT) آنزیمی است که عمدتاً توسط کبد سنتز می‌شود و در کاتابولیسم خارج سلولی گلوپروتئین نقش دارد. GGT نقش برجسته‌ای در هموستاز تولید و بازیافت گلوپروتئین، سیگنال دهی التهابی و NO و بهبود استرس اکسیداتیو دارد. سطوح GGT با تعداد قسمت‌های شریان ریوی درگیر در APE افزایش می‌یابد و به طور قابل توجهی ارتباط دارد. افزایش GGT با اختلالات همودینامیک (هایپوتانسیون و تاکی کاردی) در بیماران مبتلا به APE همراه است. هنگامی که سطح خونی بیش از ۵۵ واحد در لیتر به عنوان حد تشخیص تعیین می‌شود، GGT در پیش بینی خطر مرگ زود هنگام ناشی از APE حساس است. با این حال، رابطه بیماری‌زایی بین GGT و APE هنوز مشخص نیست. یک مطالعه گذشته نگر طولانی مدت با حجم نمونه بزرگ نشان داد که GGT و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) نشانگرهای زیستی پیش‌آگهی



قابل اعتمادی در طول فالوآپ PH و CTEPH هستند. قدرت پیش بینی آنها با گلد استاندارد فعلی برای طبقه بندی ریسک در APE قابل مقایسه است. با این حال، GGT در ارگان های متعدد بدن توزیع می شود و یک فقدان ذاتی در اختصاصیت GGT وجود دارد.

:NLR

در یک مطالعه چند مرکزی آینده نگر، سطح خونی نسبت نوتروفیل/لنفوسیت در بیماران مبتلا به APE نسبت به بیماران بدون APE به طور قابل توجهی بالاتر بود. علاوه بر این، NLR به شدت با پیش آگهی مرگ و میر در بیماران مبتلا به APE ریسک کم و متوسط مرتبط بود، اما در بیماران APE با ریسک بالا یا متوسط رو به بالا ارتباط نداشت. این مطالعه NLR را با معیارهای ارزیابی میدانی سریع برای APE (مانند تروپونین قلبی I) ترکیب کرد تا یک فرمول امتیاز خطر مرتبط با اختلال عملکرد بطن راست برای پیش بینی اختلال عملکرد بطن راست و مرگ و میر ۳۰-روز در بیماران مبتلا به APE با دقت بیشتری ایجاد کند.

: FRAP و AOPP, IMA

IMA¹⁶ یک نوع تغییر یافته از آلبومین سرم است که تحت شرایط استرس اکسیداتیو تشکیل می شود. IMA با انواع بیماری ها مانند سندرم حاد کرونری، ایسکمی عضلات اسکلتی و ایسکمی مزانتریک حاد همراه است. مطالعات سلیمان و توردی و همکاران. نشان داد که سطح IMA در بیماران PE به طور قابل توجهی بالاتر از افراد سالم بود. علاوه بر این، سطوح IMA ممکن است برای تشخیص PE به عنوان یک مارکر تمایز برای حذف احتمال PE مفید باشد. با این حال، هنوز مطالعات بزرگتری مورد نیاز است. گلسرن و همکاران دریافتند که IMA می تواند برای ارزیابی شدت APE استفاده شود. در این مطالعه، سطوح AOPPs نیز در بیماران مبتلا به PE پرخطر به طور قابل توجهی بالاتر از گروه های متوسط و کم خطر بود. یکی دیگر از شاخص های این مطالعه، تعادل پرواکسیدان-آنتی اکسیدان (PAB)، از نظر آماری تفاوت معنی داری بین گروه های پرخطر و متوسط یا کم خطر نداشت. شاخص چهارم این مطالعه، قدرت آنتی اکسیدانی کاهنده آهن (FRAP)¹⁷ در بیماران APE به طور قابل توجهی بالاتر از گروه کنترل بود، اما تفاوت معنی داری در گروه های کم خطر و متوسط وجود نداشت. شاخص های بالا ممکن است پتانسیل حیاتی برای تشخیص و طبقه بندی ریسک APE داشته باشند.

16- Ischemia-modified Albumin

17- Ferric Reducing Antioxidant Power (FRAP)

اثر ضد التهابی داروهای ضد انعقاد:

همانطور که در بخش مقدمه ذکر شد، استراتژی های درمان بسته به طبقه بندی ریسک متفاوت است. درمان ضد انعقاد و خونرسانی مجدد برای بیماران پرخطر APE ضروری است. زمانی که همودینامیک پایدار شد، می توان ضد انعقاد تزریقی را به داروهای خوراکی تغییر داد. نقطه زمانی تغییر شکل دارویی باید بر اساس قضاوت بالینی باشد. برای APE با خطر متوسط، ضد انعقاد وریدی یا خوراکی یک درمان مناسب است و درمان معمول خونرسانی مجدد اولیه به دلیل خطر بالای خونریزی کشنده توصیه نمی شود. بیماران کم خطر مبتلا به APE باید درمان ضد انعقادی را در بیمارستان یا در صورت ترخیص زودهنگام درمان خانگی دریافت کنند. تحقیقات قبلی نشان داده است که برخی از داروهای ضد انعقاد رایج از آسیب التهابی به اندام ها جلوگیری می کنند.

هپارین و مشتقات آن:

استفاده از هپارین در شرایط التهابی مانند سندرم حاد کرونری، بای پس قلبی ریوی و ترومبوفلیت موثر است. از نظر تئوری، هپارین قادر است با چندین مرحله از مهاجرت لکوسیت و خارج شدن آن به بافت هدف تداخل کند. انوکسپارین یکی از LMWHها است و اثر محافظتی قلبی آن در برابر دوکسوروبیسین از طریق سرکوب استرس اکسیداتیو، التهاب و آپوپتوز ثابت شده است. در خرگوش های مبتلا به APE، LMWH قادر به مهار واکنش التهابی موضعی است که به صورت کاهش سطح IL-13 ظاهر می شود.

DOACها:

در واقع، داروهای ضد انعقاد مستقیم خوراکی (DOACs)، مانند ریواروکسابان، دابیگاتران، آپیکسابان و ادوکسابان نه تنها اثر ضد انعقادی دارند، بلکه با التهاب نیز مبارزه می کنند. در واقع، آنها پلیوتروپیک هستند. مروری در مورد اثرات DOACs در سلول های اندوتلیال در شرایط آزمایشگاهی وجود دارد. تفاوت های بالقوه بین چهار دارو نیز مورد بحث قرار گرفته است. در مدل موش با آسیب قلبی، ریواروکسابان استرس اکسیداتیو قلبی، التهاب و واکنش پلاکتی را کاهش می دهد. مطالعه ای که روی سلول های اندوتلیال عروق ناف انسان انجام شد نشان داد که ریواروکسابان و دابیگاتران می توانند با مهار تولید ROS، ترمیم غیرمستقیم DNA را القا کنند. علاوه بر این، دابیگاتران ممکن است فعالیت آنتی اکسیدانی قوی تری نسبت به ریواروکسابان داشته باشد. اثرات ضد التهابی و آنتی اکسیدانی ریواروکسابان نیز در بیماران مبتلا به APE کشف شده است.



درمان های آنتی اکسیدانی برای APE:

داروهای آنتی اکسیدانی فهرست شده در زیر هنوز توسط گایدلاین ها توصیه نشده اند، با این حال، مطالعات در حال ظهور نقش درمانی آنها را در APE نشان داده اند. داروها و عصاره های گیاهی زیر برای درمان APE با هدف قرار دادن استرس اکسیداتیو موثر هستند.

استاتین ها:

آتورواستاتین و سیمواستاتین PH ناشی از APE را که با اثرات استرس آنتی اکسیدانی مرتبط بود، مهار کردند. این مهار بر سطوح فاکتورهای التهابی پایین دست تأثیر گذاشت و در نتیجه کاهش قابل توجهی در التهاب دیواره شریان ریوی و بافت و کاهش مقاومت عروق ریوی، mPAP و بار بطن راست ایجاد کرد. آتورواستاتین PH را کاهش داد، میزان بقای ۲۴ ساعته را بهبود بخشید و سطوح MMP-9 را در موش های مدل APE کاهش داد. استاتین ها پاسخ التهابی در رگ های خونی را با مهار مولکول های چسبندگی کاهش می دهند. یک متآنالیز نشان داد که استاتین ها همچنین ممکن است عود VTE را کاهش دهند.

درمان مرتبط با NO:

استنشاق NO به تنهایی تأثیر قابل توجهی بر مصرف اکسیژن میتوکندری پلاکتی یا عملکرد پلاکتی در بیماران مبتلا به PE submassive ندارد.

تجمع پلاکتی را در شرایط آزمایشگاهی مهار می کند. علاوه بر این، گوانیلات سیکلاز محلول در پلاکت (sGC) توسط اکسیداسیون در طی PE غیر فعال می شود و پاسخ خود را به NO از دست می دهد. در یک مدل APE با ریسک متوسط در خوک ها، استنشاق NO یا ریوسیگوات مقاومت عروق ریوی را بدون کاهش فشار خون سیستمیک کاهش داد و همودینامیک را تا حدی بهبود بخشید.

NO استنشاقی در بیماران مبتلا به آمبولی ریوی با خطر متوسط تا بالا نتوانست تروپونین T و عملکرد بطن راست را در سطوح طبیعی حفظ کند، اما قادر به مهار هیپوکینزی بطن راست و اتساع بطن بود. نیلسون و همکاران. یک نیتريت آلی جدید ۲۱- پروپان دیول سنتز کردند که می تواند به عنوان یک تولید کننده NO عمل کند و به طور قابل توجهی افزایش مقاومت عروق ریوی ناشی از APE را بدون ایجاد تحمل یا عوارض جانبی قابل توجه کاهش دهد.



فلاونوئیدها:

فلاونوئیدها نقش قابل ستایشی در کاهش استرس اکسیداتیو در دیابت نوع ۲، کولیت ناشی از دینیتروبنزن سولفونیک اسید و بیماری آلزایمر دارند. علاوه بر این، آنها به عنوان آنتی اکسیدان هایی در نظر گرفته می شوند که سطوح ROS را کاهش می دهند و در نتیجه عملکرد پلاکت ها را مهار می کنند. دوز بالای بایکالین، که یک فلاونوئید طبیعی است، می تواند سطح

mPAP و فشار بطن راست را کاهش دهد و علائم PH را در موش های مدل APE بهبود بخشد. دوز معینی از بایکالین می تواند وضعیت هایپوکسیک ارگانسیم را اصلاح کند.

نوبیلین فلاونوئید دیگری است که با مهار فسفولیپاز C γ 2، پروتئین کیناز C و فسفوریلاسیون Akt در پروتئین کیناز MAPK تحریک شده با میتوزن در پلاکت های انسانی فعال شده با کلاژن مرتبط است. علاوه بر این، نوبیلین به طور قابل توجهی تحرک کلسیم داخل سلولی و تولید رادیکال هیدروکسیل را کاهش داد، که در نهایت منجر به مهار فعال شدن پلاکت شد. بنابراین، انتظار می رود که فلاونوئیدها داروهای جدیدی باشند.

رزرواترول:

رزرواترول یک ترکیب غیر فلاونوئیدی است که از نوعی گیاه ¹⁸Thuja استخراج می شود. رزرواترول اختلال عملکرد سلول های اندوتلیال شریان ریوی را بهبود می بخشد و CTEPH را کاهش می دهد که با کاهش استرس اکسیداتیو، فعال شدن پلاکت ها و التهاب پس از درمان همراه است. کشف شده که رزرواترول می تواند از آسیب قلبی ناشی از APE جلوگیری کند.

کورکومین:

کورکومین یک ترکیب پلی فنلی است که از زردچوبه استخراج می شود و دارای اثرات ضد التهابی و آنتی اکسیدانی است. کورکومین می تواند علائم موش های APE را بهبود بخشد، بیان اندوتلین-1 و ترومبوکسان B2 را مهار کند. علاوه بر این، کورکومین غلظت MMP-9 پلازما را برای بهبود همودینامیک و آسیب ریه در موش های مبتلا به APE کاهش می دهد..

Shuxuetong:

Shuxuetong ترکیبی تزریقی است که از زالو و کرم خاکی استخراج می شود و برای درمان انفارکتوس حاد مغزی استفاده می شود. یک مطالعه اخیر نشان داد که تزریق Shuxuetong می تواند به طور موثر mPAP و فشار بطن راست را در مدل های



حیوانی APE کاهش دهد. در مجموع، اثر محافظتی تزریق Shuxuetong در موش های مبتلا به APE ممکن است شامل آنتی اکسیدان، ضد التهاب و ضد آپوپتوز باشد.

نتیجه گیری:

^{۱۹}VTE سومین سندرم حاد قلبی عروقی در سراسر جهان پس از انفارکتوس میوکارد و سکته مغزی است که بار بیماری قابل توجهی را در سراسر جهان تحمیل می کند. استرس اکسیداتیو نقش غیر قابل جایگزینی در حفظ عملکردهای فیزیولوژیکی سلولی طبیعی دارد، اما ROS اضافی منجر به آسیب DNA و پراکسیداسیون لیپیدی می شود که بر ساختار و عملکرد سیستم قلبی عروقی تأثیر می گذارد. استرس اکسیداتیو نقش تنظیمی مهمی در سیستم قلبی عروقی، به ویژه در سلول های اندوتلیال عروقی و سلول های ماهیچه صاف دارد. ROS در چندین جنبه از پاتوژنز حاد PTE، مانند تغییرات در جریان خون استرس برشی، فعال شدن بیش از حد لکوسیت ها، و فرآیندهای دخیل در ایسکمی-پرفیوژن مجدد نقش دارد. فقدان جریان خون shear stress یک پاسخ آبخاری سیگنالینگ مکانیکی را القا می کند که باعث ایجاد ROS عظیم می شود، که در طول دوره خونرسانی مجدد با نشانگرهای استرس اکسیداتیو بالا بارزتر است. لکوسیت ها با سلول های اندوتلیال و پلاکت ها برای تشدید آسیب بافت میوکارد ناشی از استرس اکسیداتیو در APE در تعامل هستند و به عنوان تقویت کننده برای ترومبوز های جدید عمل می کنند. علاوه بر این، اکسید نیتریک یک گاز مهم در بافت های قلبی عروقی است و به طور جدایی ناپذیری با تولید بیش از حد ROS مرتبط است. نشانگرهایی مانند MMP-9 همراه با سایر نشانگرهای زیستی در بیماران مبتلا به APE افزایش یافته و ممکن است در تشخیص APE مفید باشند. ترکیبات درمانی استاندارد مانند ضد انعقادها اثرات ضد التهابی نشان داده اند. در خصوص خونریزی های تهدید کننده زندگی، برخی از داروها در اینجا خلاصه می شوند. برخی از عصاره های گیاهی برای کاهش التهاب دیواره شریان ریوی، بهبود همودینامیک و مهار آسیب بطن راست از طریق مکانیسم های استرس ضد اکسیداتیو یافت شده اند. همانطور که در بالا ذکر شد، فرآیند استرس اکسیداتیو نقش مهمی در APE و PH ناشی از آن دارد. با این حال، بیشتر شواهد ذکر شده از آزمایشات حیوانی یا آزمایشگاهی مشتق شده است.

همانطور که در بالا ذکر شد، فرآیند استرس اکسیداتیو نقش مهمی در APE و PH القایی آن دارد. با این حال، بیشتر شواهد ذکر شده از آزمایش های حیوانی یا آزمایشگاهی مشتق شده اند و کاوش های عمیق مکانیسم های استرس اکسیداتیو در گردش خون ریوی برای توسعه استراتژی های درمانی مؤثرتر مورد نیاز است. به علاوه، آیا اثر درمانی آنتی اکسیدان ها کافی است؟ که این موضوع نیاز به کاوش بیشتر دارد.



منبع:

- Yang, Jingchao et al. "Oxidative stress in acute pulmonary embolism: emerging roles and therapeutic implications." *Thrombosis journal* vol. 22,1 9. 12 Jan. 2024, doi:10.1186/s12959-023-00577-1



بخش مراقبت‌های دارویی

بیمارستان مسیح دانشوری، خیابان شهید باهنر، انتهای دارآباد

تلفن: ۲۷۱۲۳۰۰۰-۲۰۶۶-۲۲۲۷

تلفن مستقیم ۲۶۱۰۹۵۰۳