مقاله پژوهشی
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
جلد چهارم، شماره اول، زمستان ۱۳۸۳

بروز ترومبوسیتوپنی ناشی ازهپارین، در دو روش تجویز داخل وریدی در بیماران با سندرم حاد کرونری

حسین نوق[1*]، علی خدادادی‌زاده[2]، مهدی عارف[3]، علی اسماعیلی‌ندیمی[1]

دریافت: ۱۳۸۳/۲/۳۱ بازنگری: ۱۳۸۳/۱۱/٦ پذیرش: ۱۳۸۳/۱۲/۱۰

خلاصه

سابقه و هدف: هپارین داخل وریدی درمان مؤثری برای بیماران با سندرم حاد کرونری می‌باشد و به دو روش بولوس ۶ ساعته و یا انفوزیون وریدی مداوم قابل تجویز می‌باشد. ترومبوسیتوپنی ناشی از تزریق هپارین بین ۳۰-۰ درصد گزارش شده است که بروز آن در روش‌های مختلف تجویز هپارین متفاوت می‌باشد. این مطالعه، جهت تعیین بروز ترومبوسیتوپنی در دو روش مختلف تجویز هپارین داخل وریدی در بیماران بستری شده در سی‌سی‌یو بیمارستان علی‌ابن‌ابیطالب (ع) رفسنجان انجام شد.

مواد وروش‌ها: این مطالعه کارآزمایی بالینی روی ۶۴ بیمار (۳۵ مرد و ۲۹ زن) با میانگین سنی ۶±۵۲ سال با سندرم حاد کرونری بستری شده در بخش سی‌سی‌یو که به طور تصادفی ساده به دو گروه تقسیم شدند انجام شد. ۳۲ نفر انفوزیون مداوم هپارین (گروه A) و ۳۲ نفر هپارین به صورت بولوس ۶ ساعته وریدی دریافت نمودند (گروه B). ۴ بیمار (۲ مرد و ۲ زن) از گروه هپارین بولوس و یک بیمار از گروه انفوزیون وریدی به علت زمان بستری کمتر از ۲۴ ساعت از مطالعه حذف شدند. دوز هپارین بر اساس وزن بدن و سپس با اندازه‌گیری زمان پروترومبین فعال شده درحدود ۱/۵ تا ۲ برابر زمان کنترل تنظیم شد. در هر دو گروه پلاکت‌های خون قبل از شروع هپارین و روز سوم بعد از تجویز هپارین و هم‌چنین روز هفتم پس از بستری اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: تفاوت معنی‌داری بین دو گروه A و B از نظر سن و جنس، تجویز متوسط هپارین روزانه، مدت زمان درمان با هپارین، متوسط میزان کلی هپارین و داروهای مصرفی وجود نداشت. میانگین پلاکت در گروه A، ۲۰±۲۱۰ هزار در میلی‌متر مکعب و در گروه B، ۱۸±۲۰۸ هزار در میلی‌مترمکعب بود که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. در گروه انفوزیون مداوم هپارین یک مورد (۳/۱درصد) ترومبوسیتوپنی دیده شد، اما در روش هپارین بولوس ۶ ساعته وریدی ۴ مورد ترومبوسیتوپنی (۱۴/۸ درصد) مشاهده شد که با $p<0/05$ این اختلاف معنی‌دار بود.

نتیجه‌گیری: ترومبوسیتوپنی ناشی از تجویز هپارین در روش انفوزیون مداوم هپارین کمتر از روش بولوس ۶ ساعته وریدی می‌باشد، بنابراین روش انفوزیون مداوم در بیماران با سندرم حاد کرونری که نیاز به درمان با هپارین دارند، توصیه می‌شود.

واژه‌های کلیدی: ترومبوسیتوپنی، سندرم حاد کرونری، انفوزیون وریدی هپارین، بولوس هپارین

۱*- استادیار قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان (نویسندهٔ مسئول)

تلفن: ۰۳۹۱-۸۲۲۰۰۲۴، فاکس: ۰۳۹۱-۵۲۲۸۴۹۷، پست الکترونیکی: hnough@ yahoo.com

۲- مربی و عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

۳- دانشجوی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-12]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1384.4.1.1.9]

مقدمه

ترومبوسیتوپنی عارضه جدی و نادر درمان با هپارین می‌باشد که اغلب موارد با هپارین مختلط دیده می‌شود [۵،۷،۸] و موارد کمی هم با هپارین با وزن مولکولی کم ایجاد می‌شود [۲۰]. ترومبوسیتوپنی در حدود ۰/۹ در صد بیماران بستری که هپارین دریافت می‌کنند دیده می‌شود و عامل مهمی در ناخوشی و مرگ و میر بیماران می‌باشد [۲۱]. تجویز هپارین در بیماران با سندرم حاد کرونری بدون بالا بودن قطعه ST در الکتروکاریوگرام به صورت معمول در بخش‌های سی‌سی‌یو تجویز می‌شود. بیماران با سندرم حاد کرونری با بالا رفتن پایدار قطعه ST در الکتروکاردیوگرام کاندیدا درمان برقرای مجدد جریان خون (به صورت تجویز داروی ترومبولیتیک یا به صورت اقدام مکانیکی) می‌باشند، اما بیماران با سندرم حاد کرونری بدون بالارفتن قطعه ST باید درمان جدی با داروهای ضد ترومبین، ضد پلاکت و ضد آنژین دریافت کنند؛ بنابراین بیماران به صورت معمول تحت درمان با هپارین و آسپرین و داروهای ضد آنژین قرار می‌گیرند [۱،۱۱،۱۲،۱۶]. تجویز هپارین در فاز حاد بیماری وقوع انفارکتوس حاد میوکارد را کاهش می‌دهد [۱۱،۱۵].

سندرم حاد کرونری بدون بالا رفتن قطعه ST عمدتاً شامل بیماران با آنژین صدری ناپایدار و بیماران با انفارکتوس میوکارد بدون موج Q می‌باشد. تجویز هپارین در این بیماران به صورت انفوزیون مداوم وریدی و یا به روش تجویز دوزهای بولوس متناوب وریدی مورد استفاده قرار می‌گیرد. در هر دو روش تنظیم دوز با اندازه‌گیری زمان پروترومبین فعال شده (Aptt) در حدود ۲-۱/۵ برابر کنترل یا تقریباً ۷۰-۵۰ ثانیه صورت می‌گیرد [۲،۱۶]. عوارض متعددی ناشی از تجویز هپارین وجود دارد، شایع‌ترین عارضه خونریزی می‌باشد. عوارض دیگری شامل پوکی استخوان، آلوپسی، کاهش آلدوسترون و واکنش‌های افزایش حساسیتی نیز دارد؛ اما ترومبوسیتوپنی عارضه شدید هپارین است [۱،۶،۹،۱۶].

ترومبوسیتوپنی ناشی از تجویز هپارین به دو نوع خفیف (نوع یک) و شدید (نوع دو) تقسیم می‌شود. نوع خفیف‌گذرا و غیرایمنی می‌باشد و به علت تأثیر مستقیم هپارین بر تجمع پلاکت‌ها تعداد پلاکت‌ها معمولاً به ۵۰ تا ۱۰۰ هزار کاهش می‌یابد، اما نوع شدید واکنش با واسطه ایمنی بوده که آنتی‌بادی علیه نئوآنتی‌ژن فاکتور ۴ پلاکتی تشکیل می‌شود این بیماران مستعد به ترومبوآمبولی هستند و در این نوع باید هپارین قطع شود و درمان با ضد انعقادهایی مانند دانا پاروئید، هیرودین و یا بیوآلرادین شروع شود. به طور کلی بیماران تحت درمان با هر نوع هپارین که دچار کاهش پلاکت یا ترومبوز بدون توجیه و یا مقاومت به هپارین شوند باید از نظر آنتی‌بادی وابسته به هپارین بررسی شوند [۲۱]. در نوع خفیف معمولاً کاهش پلاکت‌ها در طی ۵ روز اول شروع هپارین ممکن است ایجاد شود، که خوش‌خیم وگذرا می‌باشد و شمارش پلاکتی معمولاً بعد از قطع هپارین به سمت طبیعی شدن پیش می‌رود.

به طور کلی تقریباً ۵۰ درصد بیماران با ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین دچار حوادث ترومبوتیک می‌شوند [۵،۶،۱۷،۱۸]. ترومبوسیتوپنی ناشی از تزریق هپارین به مواردی گفته می‌شود که ۲ بار یا بیشتر شمارش پلاکتی کمتر از ۱۵۰۰۰۰ در میلی‌لیتر مکعب باشد یا کاهش ۵۰ درصد در شمارش پلاکتی ۵ روز یا بیشتر بعد از شروع هپارین یا هر زمانی بعد از شروع هپارین در بیمارانی که در طی ۸ هفته گذشته هپارین دریافت کرده‌اند ایجاد شود [۱۳]. شیوع ترومبوسیتوپنی گذرا در ۲۵ درصد و ترومبوسیتوپنی شدید در ۵ درصد بیماران گزارش شده است [۵].

شیوع تروموسیتوپنی در روش‌های مختلف تجویز هپارین متفاوت گزارش شده است، به طوری که در روش هپارین زیر جلدی شیوع ترومبوسیتوپنی کمتر از سایر شرایط گزارش شده است [۳] اما این که آیا ترومبوسیتوپنی در روش تجویز وریدی ۶ ساعته هزینه کمتری برای بیمار دارد بیشتر از روش تجویز وریدی مداوم باشد مورد بحث می‌باشد؛ بنابراین مطالعه حاضر جهت تعیین بروز ترومبوسیتوپنی در زمان بستری در دو روش مختلف تجویز هپارین داخل وریدی یعنی روش انفوزیون مداوم هپارین که هزینه بیشتری از قبیل مصرف میکروست در بردارد و روش بولوس وریدی۶ ساعته انجام شده است و هم‌چنین تعیین بروز ترومبوسیتوپنی نوع یک مدنظر می‌باشد که عمدتاً در هفته اول تجویز ایجاد می‌شود.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-12]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1384.4.1.1.9]

مواد وروش‌ها

در این مطالعه کارآزمایی بالینی ۶۴ بیمار با سندرم حاد کرونری که در سال ۱۳۸۰ در بیمارستان علی‌ابن‌ابیطالب (ع) رفسنجان بستری شدند مورد بررسی قرار گرفتند. روش نمونه‌گیری تصادفی آسان بوده و کلیه بیمارانی که با نظر متخصص قلب و عروق با تشخیص سندرم حاد کرونری بدون بالا بودن قطعه ST در بخش سی‌سی‌یو بستری شده و ممنوعیت دریافت هپارین نداشته مورد مطالعه قرار گرفته و به طور تصادفی ساده در یکی از دو گروه قرار گرفتند. حجم نمونه با توجه به شیوع حدود ۲۵ درصد ترومبوسینوپنی گذرا و با در نظر گرفتن آلفا مساوی ۰/۱و قدرت ۸۰ درصد (بتا مساوی۰/۲) محاسبه شده است. سندرم حاد کرونری بدون بالا رفتن قطعه ST به گروه بیمارانی اطلاق می‌شود که علایم تیپیک ایسکمی میوکارد را داشته، ولی بالا رفتن قطعه ST الکتروکاردیوگرام را ندارند [۱۶]. بیماران در بدو بستری به طور تصادفی به دو گروه A (بیمارانی که روی درمان هپارین به روش انفوزیون وریدی) و گروه B (بیمارانی که روی درمان با هپارین به روش دوزهای متناوب وریدی ۶ ساعته) تقسیم شدند. بیمارانی که منع مصرف داشته و بیماران با شمارش پلاکتی کمتر از ۱۵۰۰۰۰ در زمان بستری از مطالعه حذف شدند و هم‌چنین بیمارانی که لزوم مصرف دارویی غیر از آسپرین، نیترات، بتابلوکر (پروپرانولول یا اتنولول) و کلسیم بلوکر (نیفدیپین یا دیلتیازیم) و یا کاپتوپریل را داشتند از مطالعه حذف شدند.

در گروه A هپارین به روش انفوزیون با دوز۶۰ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت یک جا و سپس ۱۲ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در ساعت شروع شد و ۶ ساعت پس از شروع هپارین Aptt اندازه‌گیری شد و سپس هر ۶ ساعت Aptt اندازه‌گیری شد تا با تنظیم دوز به محدودهٔ ۱/۵ تا ۲ برابر کنترل برسد و بعد از آن روزانه یکبار اندازه‌گیری شد [۱۳،۱۶].

در گروه B هپارین به صورت دوز یک‌جا ۷۰ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و سپس هر ۶ ساعت ۷۰ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن شروع شد و Aptt در فاصله زمانی بین دو دوز اندازه‌گیری شد تا با تنظیم دوز به میزان ۱/۵ تا ۲ برابر کنترل برسد و سپس روزانه Aptt اندازه‌گیری شد [۱۶]. از همه بیماران در زمان بستری آزمون‌های انعقادی شامل زمان پروترومبین (PT)، زمان خونریزی (BT) انجام و Aptt، شمارش سلول‌های خونی و پلاکت اندازه‌گیری شد و سپس در روز اول پس از شروع هپارین، روز سوم و روز هفتم شمارش پلاکتی با دستگاه کولتر T۸۹۰ ساخت آمریکا انجام شد.

معیار ما جهت تعیین ترومبوسیتوپنی شامل موارد زیر بود: ۱- هرگونه کاهش پلاکتی کمتر از ۱۵۰۰۰۰ در هر میلی‌متر مکعب خون، ۲- هرگونه کاهش به میزان ۵۰ درصد در تعداد پلاکت‌ها؛ بنابراین معیارهای فوق جهت تعیین ترومبوسیتوپنی نوع خفیف که عمدتاً چند روز اول شروع درمان اتفاق می‌افتد به کار برده شد. هم‌چنین پرسش‌نامه‌ای حاوی اطلاعاتی از قبیل جنس، سن، میزان هپارین دریافتی در طی مدت بستری، تعداد روزهای دریافت هپارین و تشخیص بیماران (آنژین صدری ناپایدار، انفارکتوس بدون موج Q) از تمامی بیماران تکمیل گردید. ۳۲ بیمار در گروه A و ۳۲ بیمار نیز در گروه B قرار گرفتند. ۴ بیمار از گروه B و یک بیمار از گروه A به علت زمان بستری کمتر از ۲۴ساعت از مطالعه حذف شدند. در نهایت ۳۱ بیمار (۱۷ مرد و ۱۴ زن) در گروه هپارین انفوزیون (A) و ۲۸ بیمار (۱۵ مرد و ۱۳ زن) درگروه بولوس ۶ ساعته (B) بررسی شدند.

اطلاعات جمع‌آوری شده در برنامه SPSS آنالیز و اختلاف بین دو گروه در مورد متغیرهای پیوسته با استفاده از آزمون آماری t student غیر جفت و با مقدار p دو طرفه و مقایسه بین نسبت‌ها توسط آزمون کای‌اسکوار و آزمون فیشر انجام شد و مقدار p کمتر از ۰/۰۵معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

در این مطالعه ۵۹ بیمار با میانگین سنی ۶±۵۲ سال (۳۲ مرد و ۲۷ زن) بررسی شدند، ۳۱ نفر (۱۴ زن و ۱۷ مرد) در گروه انفوزیون مداوم هپارین (گروه A) و ۲۸ نفر (۱۳ زن و ۱۵ مرد) در گروه هپارین بولوس ۶ ساعته وریدی (گروه B) قرار گرفتند. ویژگی‌های بیماران مورد مطالعه شامل سن، جنس، تعداد پلاکت‌ها در زمان بستری، داروهای مصرفی، تشخیص بیماران، دوز و میزان دریافتی هپارین در جدول ۱ نشان داده شده است. از نظر آماری اختلاف معنی‌داری بین این شاخص‌ها

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-12]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1384.4.1.1.9]

در دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت. هم‌چنین بین پلاکت‌های دو گروه در زمان بستری از نظر آماری اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. ۴ مورد ترومبوسیتوپنی (۱۴/۸ درصد) در گروه دریافت کننده هپارین به روش بولوس ۶ ساعته وریدی و یک مورد ۳/۱ درصد ترومبوسیتوپنی در گروه دریافت کننده هپارین به روش انفوزیون مداوم مشاهده شد که ویژگی‌های هر ۵ مورد شامل تفکیک سن، جنس، تعداد پلاکت‌های اندازه‌گیری شده، میزان دریافت و تعداد دوزهای دریافت هپارین درجدول ۲ نشان داده شده است. با انجام آزمون آماری اختلاف نسبت، میزان بروز ترومبوسیتوپنی در دو گروه تفاوت معنی‌داری داشت و در گروه دریافت هپارین به روش بولوس ۶ ساعته وریدی به طور معنی‌داری بیشتر از گروه در یافت کننده هپارین به روش انفوزیون مداوم بود (p=۰/۰۲). رابطه معنی‌داری بین بروز ترومبوسیتوپنی و سن، جنس، مقدار و مدت دریافت هپارین و تشخیص بیماری وجود نداشت.

جدول ۱: ویژگی‌های پایه بیماران در دو گروه مورد مطالعه

گروه / ویژگی‌های بیماران	گروه A (انفوزیون مداوم هپارین)	گروهB تزریق هپارین بولوس ۶ ساعته وریدی	مقدار p
سن (سال) متوسط ± انحراف معیار	۵۲± ۶	۵۲± ۶	*NS*
جنس (زن)	۱۴(۴۳/۶ درصد)	۱۳(۴۸/۱٪)	NS
پلاکت‌ها در زمان بستری (ml/تعداد×۱۰۰۰±انحراف معیار)	۲۱۰±۲۰	۲۰۸± ۱۸	NS
تجویز هپارین (دوز متوسط روزانه بر حسب واحد ± انحراف معیار)	۲۴۰۰۰±۴۰۰۰	۲۰۰۰۰± ۴۰۰۰	NS
روزهای درمان با هپارین (روز)	۴	۳/۸	NS
متوسط Aptt (ثانیه)	۶۱±۹	۵۷± ۸	NS
متوسط میزان کلی هپارین (واحد)	۱۰۰۰۰۰	۹۶۰۰۰	NS
تشخیص آنژین ناپایدار	۱۹(۵۹/۳٪)	۱۷(۶۲/۹٪)	NS
تشخیص آنفارکتوس بدون موج Q	۱۳(۴۰/۷٪)	۱۰(۳۷/۱٪)	NS
درمان با نیترات	۳۲(۱۰۰٪)	۲۷(۱۰۰٪)	NS
درمان با بتا بلوکر	۳۱(۹۶/۸٪)	۲۵(۹۲/۶٪)	NS
درمان با کلسیم بلوکر	۱۵(۴۶/۸٪)	۱۳(۴۸/۱٪)	NS
درمان با آسپرین	۳۲(۱۰۰٪)	۲۷(۱۰۰٪)	NS
درمان با مهارکننده‌های آنژیوتا نسین	۷(۲۱/۸٪)	۶(۲۲/۲٪)	NS

Ns: اختلاف معنی‌دار نیست.

جدول ۲: ویژگی‌های نمونه‌های دارای ترومبوسیتوپنی (۵ مورد) بعد از درمان با هپارین

موارد ترومبوسیتوپنی / ویژگی‌های بیماران	۱	۲	۳	۴	۵
سن (سال)	۵۸	۶۰	۷۰	۶۳	۷۲
جنس	زن	مرد	مرد	مرد	زن
پلاکت نوبت اول (پایه) (ml/تعداد)	۲۱۸×۱۰۰۰	۳۱۲×۱۰۰۰	۲۴۱×۱۰۰۰	۵۲۵×۱۰۰۰	۳۱۸×۱۰۰۰
پلاکت نوبت دوم (روز دوم بستری) (ml/تعداد)	۲۱۱×۱۰۰۰	۳۱۴×۱۰۰۰	۲۴۲×۱۰۰۰	۲۴۸×۱۰۰۰	۳۳۰×۱۰۰۰
پلاکت نوبت سوم (روز هفتم ml/تعداد)	۷۸×۱۰۰۰	۸۴×۱۰۰۰	۱۱۲×۱۰۰۰	۸۳×۱۰۰۰	۹۰×۱۰۰۰
تعداد روزهای دریافت هپارین	۴	۳	۵	۵	۴
تشخیص	آنژین ناپایدار	آنژین ناپایدار	انفارکتوس بدون موج Q	آنژین ناپایدار	انفارکتوس بدون موج Q
روش تجزیه هپارین	بولوس ۶ ساعته وریدی	بولوس ۶ ساعته	بولوس ۶ ساعته وریدی	انفوزیون مداوم وریدی	بولوس ۶ ساعته وریدی

٤ مورد (١٤/٨ درصد) ترومبوسیتوپنی در گروه دریافت کننده هپارین به روش بولوس ٦ ساعته و ١ مورد (٣/١ درصد) در گروه انفوزیون مداوم هپارین. میزان بروز ترومبوسیتوپنی در دو گروه معنی‌دار است (p=٠/٠٢)

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-12]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1384.4.1.1.9]

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که بروز ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین با روش تجویز هپارین داخل وریدی تفاوت می‌کند و بروز آن در روش تجویز هپارین به صورت دوزهای بولوس ۶ ساعته وریدی (۱۴/۸ درصد) به طور قابل توجهی بالاتر از روش تجویز هپارین به صورت انفوزیون مداوم (۳/۱ درصد) می‌باشد. در مطالعه هیرش و همکاران شیوع ترومبوسیتوپنی را در روش انفوزیون مداوم ۶/۸ درصد و در روش تجویز هپارین به صورت بولوس متناوت ۱۴/۲ درصد و در روش زیر جلدی ۴/۱ درصدگزارش کردند [۹]. در این مطالعه شیوع ترومبوسیتوپنی در روش انفوزیون مداوم به طور قابل توجهی کمتر از روش بولوس متناوب بود که هم جهت با نتایج مطالعه ما می‌باشد. بروز ترومبوسیتوپنی با روش هپارین بولوس متناوب در هر دو مطالعه یکسان می‌باشد. ولی بروز ترومبوسیتوپنی با روش انفوزیون مداوم هپارین در مطالعه ما کمتر بود که شاید به علت دوز کمتر هپارین مصرفی در مطالعه ما باشد.

در مطالعه هیدریچ و همکاران روی ۱۶۲ بیمار داخلی با میانگین سنی ۶۷/۵ سال که روی درمان هپارین بودند شیوع ترومبوسیتوپنی را به طور متوسط ۱۳ درصد گزارش کردند که شامل ۱۰ درصد نوع یک یا خفیف ترومبوسیتوپنی و ۳ درصد نوع دو بود [۱۰]. در مطالعه ورما و همکاران که روی ۲۶۷ بیمار بستری در بخش سی‌سی‌یو و ICU که هپارین دریافت می‌کردند انجام شد، شیوع ترومبوسیتوپنی را ۱ درصد گزارش کردند [۲۲]. ویت‌برگ و همکاران که بروز ترومبوسیتوپنی را روی ۵۰ بیمار بستری شده در بخش سی‌سی‌یو با هپارین زیر جلدی به مقدار کم (۵۰۰۰ واحد هر ۱۲ ساعت) بررسی کردند، گزارش نمودند در طی ۱۵ روز هیچ بیمار ترومبوسیتوپنی پیدا نکردند. تمام بیماران حداقل به مدت سه روز هپارین دریافت کردند [۲۳]. بنابراین بروز ترومبوسیتوپنی با مقدار هپارین و روش تجویز هپارین ارتباط دارد، چنان که در مطالعه حاضر نیز بروز ترومبوسیتوپنی با روش تجویز هپارین ارتباط دارد و در روش تجویز هپارین به صورت انفوزیون مداوم کمتر از روش تجویر متناوب وریدی می‌باشد.

در مطالعه مولکوم و همکاران که روی سه گروه بیمار انجام شده، ۱۳ بیمار با روش انفوزیون مداوم وریدی و به طور متوسط ۸ روز هپارین دریافت کردند که هیچ‌گونه ترومبوسیتوپنی در این گروه مشاهده نشد و ۳۸ بیمار و به طور متوسط ۹/۹ روز هپارین زیر جلدی دریافت کردند در این گروه نیز ترومبوسیتوپنی مشاهده نشد، ۲۶ بیمار هپارین به صورت بولوس متناوب وریدی ۴ ساعته و به طور متوسط ۸/۲ روز دریافت کردند که در این گروه یک نفر دچار ترومبوسیتوپنی شدید شد. بنابراین بروز ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین در این مطالعه کمتر از گزارش‌های قبلی بود [۱۴]، اما در مطالعه ما بروز ترومبوسیتوپنی همراه با هپارین در روش تجویز بولوس متناوب ورریدی (۱۴/۸ درصد) که بیشتر از مطالعه مولکوم بوده است، هم‌چنین بروز ترومبوسیتوپنی در روش تجویز انفوزیون مداوم هپارین بیشتر از مطالعه مولکوم بود که می‌تواند به دلیل بیشتر بودن جمعیت مورد مطالعه ما باشد (۲۲ نفر در مقابل ۱۳نفر). اما نتیجه‌گیری نهایی دو مطالعه مشابه می‌باشد که بروز ترومبوسیتوپنی همراه با هپارین در روش تجویز انفوزیون مداوم هپارین کمتراز روش بولوس متناوب وریدی می‌باشد.

هم‌چنین در مطالعه حاضر بروز ترومبوسیتوپنی رابطه معنی‌داری با سن افراد نداشت که این موضوع شاید به علت کم بودن میانگین سنی بیماران در این مطالعه نسبت به مطالعات قبلی می‌باشد. متوسط سنی ۶±۵۲ سال بود. در مطالعه ما از هپارین با منشاء ریه گاوی استفاده شد که مطالعه انجام شده توسط اشمیت و همکاران نشان دادند که بروز ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین با هپارین‌های مختلف منشاء خوکی و گاوی تفاوتی نمی‌کند [۱۹]؛ بنابراین نوع هپارین مصرف شده در مطالعه ما اهمیت زیادی در بروز ترومبوسیتوپنی ندارد، از طرفی در بیماران مورد مطالعه هیچ موردی از ترومبوسیتوپنی نوع شدید مشاهده نشد که می‌تواند ناشی از کمبودن حجم نمونه در ارتباط با شیوع کمتر این نوع باشد و در ضمن این نوع معمولاً تأخیری ایجاد می‌شود.

در مجموع نتایج پژوهش حاضر نشان داد که در بیماران با سندرم حاد کرونری که نیاز به تجویز هپارین داخل وریدی با دوز درمانی دارند، تجویز هپارین به صورت انفوزیون مداوم

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-12]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1384.4.1.1.9]

وریدی سالم‌تر به نظر می‌رسد زیرا بروز ترومبوسیتوپنی که عارضه شدید درمان با هپارین می‌باشد در این روش کمتر از روش بولوس متناوب وریدی می‌باشد و هم‌چنین از آنجایی که گزارش شده است که بروز عوارض هموراژیک نیز با روش انفوزیون مداوم وریدی کمتر از روش بولوس متناوب می‌باشد [۴]. بنابراین توصیه می‌شود که تجویز هپارین به این بیماران به صورت انفوزیون مداوم وریدی باشد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش به عنوان طرح تحقیقاتی مصوب شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان بوده، لذا بدین وسیله از مسئولان ذیربط قدردانی و تشکر به عمل می‌آید هم‌چنین از زحمات جناب آقای دکتر کسایی در جمع آوری نمونه‌ها و از جناب آقای دکتر احمدی به خاطر آنالیز آماری قدردانی می‌شود در ضمن از پرسنل آزمایشگاه علی‌ابن‌ابیطالب (ع) خصوصاً جناب آقای دکتر رهنما به خاطر همکاری در انجام آزمایشات تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

منابع

[1] Anand SS, Yusuf S, Pogue J, Ginsberg JS, Hirsh J, et al: Relationship of activated partial thromboplastin time to coronary events and bleeding in patients with acute coronary syndromes who receive heparin. *Circulation*, 2003; 107(23): 2884-8.

[2] Cannon CP, Fuster V: Thrombogenesis, Antithrombotic and thrombolytic therapy, in Hursts., the text book of heart, 10 th ed, MCGraw-Hill Co, London, 2001; pp: 1404-7.

[3] Girolami B, Prandoni P, Stefani PM, tanduo C, Sabbion P, Eichler P, et al: The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitali_ zed medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohort study. *Blood*, 2003; 101(8): 2955-9.

[4] Glazier RL, Crowell EB: Randomized prospect_ ive trial of continuous vs intermittent heparin therapy. *JAMA*, 1976; 236(12): 1365-7.

[5] Hambelton J, Oreilly RA: Drug used in disorders of coagulation, in katzung basic and clinical pharmacology, 8 th ed, McGraw-Hill Co, London. 2001; pp: 567-9.

[6] Harenberg J, Jorg I, Fenyvesi T: Heparin–induced thrombocytopenia:pathophysiology and new treatment options. *Pathophysiol Haemost Thromb*., 2002; 32(5-6): 289-94.

[7] Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V, et al: Guide to anticoagulant therapy: Heparin: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation,* 2001; 103(24): 2994-3018.

[8] Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V: Mechanism of action and pharmacology of unfractionated heparin. *Arterioscler Thromb Vasc Boil.*, 2001; 21(7): 1094-6.

[9] Hirsh J, Fuster V: Guide to anticoagulation therapy. Part 1: Heparin. American Heart Association. *Circulation,* 1994; 89(3): 1449-68.

[10] Hedrich H, SKahel K, Peninger G, Bechestin B, Birkenmaier M, Dressler S, et al: Heparin induce thpombocytopenia with unfractionated heparin. A prospective study of in patient treatment of internal medicine patients. *Med Klin(munich).,* 1998; 93(6): 343-6.

[11] Juergens CP, Semsarian C, Keech AC, Beller EM, Harris PJ: Hemorrhagic complication of intravenous heparin use. *Am J Cardiol.,* 1997; 80(2): 150-4.

[12] Liody WK, Faisal W, Betsy JV, Parrillo JE, James EC: Comparison of heparin therapy for <=48 hour to>48 hours in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.,* 1997; 79(9): 259-63.

[13] Leo A, Winteroll S: Laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia and monito_ ring of alternative anticoagulation. *Clin Diagn Lab Immunol.,* 2003; 10(5):731-40.

[14] Mulcom ID, Wigmor TA, Steinbrecher UP: Heparin-associated thrombocytopenia low: frequency in 104 patients treated with heparin mucosal origin. *Can Med Assoc J.* 1979; 120(9): 1086-8.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-12]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1384.4.1.1.9]

[15] Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Montti C, D Angelo A, et al: Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT): Italian Study on Complications of Oral anticoagulant Therapy. *Lancet*, 1996; 348(9025): 423-8.

[16] Shfer AI, Alinadir M, LevineGN: Hemostasis, Thrombosis, Fibrinolysis and cardiovascular disease, in Brownwald, text book of heart disease, 6th ed, WB Sanders Co, New Yourk, 2001; pp: 2108-9, 1244-5.

[17] Shah MR, Spenser JP: Heparin-induce thrombocytopenia occurring after discontinuat_ ion of heparin. *J Am Board Fam Pract*., 2003; 16(2): 48-50.

[18] Spinler SA, Dager W: Overview of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Health Syst Pharm*., 2003; 60(suppl 5); 5-11.

[19] Schmitt BP, Adelman B: Heparin associated thrombocytopenia: a critical review and pooled analysis. *Am J Med Sci*., 1993; 305(4):208-15.

[20] Shuster TA, Silliman WR, Coats RD, Mureebe L, Silver D: Heparin induced thrombocytopenia: Twenty-nine years later. *J Vasc Surg*., 2003; 38(6): 1316-22.

[21] Shevalier G, Ducaffe G, Dasnoy D, Puppincx P: Heparin induced thrombocytopenia with aortic and renal thrombosis in a patients treated with low-molecular weight heparin. *Eur Vascular J Endovascular Surg*., 2004 (in press).

[22] Verma AK, Levine M, Shalansky SJ, Carter GJ, Kelton JG: Frequency of heparin induced thrombocytopenia in critical care patients. *Pharmacotherapy*, 2003; 23(6): 745-53.

[23] Weitberg AB, Spremull E, Cummings FJ: Effect of low-dose heparin on the platlet count. *South Med J.,* 1982 ;75(2);190-2.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-12]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1384.4.1.1.9]

Incidence of Thrombocytopenia Induced by Two Methods of Intravenous Heparin injection in Patients with Acute Coronary Syndrome.

H. Nough MD[1*], **A. Khodadadi Zadeh** MSc[2], **M. Aref** [3], **A. Esmaieli Nadimi** MD[1]

1- Assisstant Professor of Cardiology, University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

2- Academic Member, Dept. of Nursing, Faculty of Nursing Midwifery, University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

3- Pharm D Student, Faculty of Pharmacology, University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Background: Intravenous heparin is an effective treatment in patients with acute coronary syndrome, and administrered either by 6 hours bolus intravenus injection or continuous in fusion. Thrombocytopenia induced by heparin injection have been reported 0-30%, that is variable by different methods of heparin administration. This study was carried out to determine the incidence of thrombocytopenia in both methods of intravenous heparin administration in patients referred to CCU of Aliebn Abitaleb Hospital, Rafsanjan.

Materials and Methods: This clinical trial was carried out in 64 patient (35male and 29 female) with mean age of 52±6 years who admitted in CCU with acute coronary syndrome .

32 patients received continuous infusion (group A) and 32 patients recievd intermittent intravenous bolus injection of heparin every six hours (group B). Because of hospitalization duration of shorter than 24 hours, 4 patients (2 males and 2 females) from group B and 1 (male) from group A excluded from the study. Dosage of heparin adjusted based on body weight and Aptt measurement of 1.5-2 times of control levels. CBC and platelet count was done on the day of admission, 3 and 7 days after heparin administration.

Results: There were not significant differences between two groups for age, sex and total amounts of prescribed heparin. There were 4 (14.8%) cases with thrombocytopenia in-group B, and one cases (3.1%) in group A, this difference was significant statistically ($p<0.05$). There was no significant difference in platelet count in group A (210000±20000/mm^3) compare to group B (208000±18000/mm^3).

Conclusion: Thrombocytopenia induced by heparin, was significantly lower in continuous infusion of heparin compare to intermittent intravenous bolus injection. Therefore continuous infusion of heparin is recommended for patients with acute coronary syndrome who needs heparin therapy .

Key words: Thrombocytopenia, Acute coronary syndrome, Intravenous infusion of heparin, Heparin intravenous blous injection

**** Corresponding author:Tel: (0391)8220024, Fax:(0391)5228497, E-mail: hnough@ yahoo.com***

Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences and Health Services, 2005, 4(1): 9-16

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-12]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1384.4.1.1.9]