

مقاله پژوهشی

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

بروز ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین، در دو روش تجویز داخل وریدی در بیماران با سندروم حاد کرونری

حسین نوق^{۱*}، علی خدادادیزاده^۲، مهدی عارف^۳، علی اسماعیلی‌نديمی^۱

پذیرش: ۱۳۸۳/۱۲/۱۰

بازنگری: ۱۳۸۳/۱۱/۶

دریافت: ۱۳۸۳/۲/۳۱

خلاصه

سابقه و هدف: هپارین داخل وریدی درمان مؤثری برای بیماران با سندروم حاد کرونری می‌باشد و به دو روش بولوس ۶ ساعته و یا انفوژیون وریدی مداوم قابل تجویز می‌باشد. ترومبوسیتوپنی ناشی از تزریق هپارین بین ۰-۳۰ 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 علی‌ابطال (ع) رفسنجان انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه کارآزمایی بالینی روی ۶۴ بیمار (۳۵ مرد و ۲۹ زن) با میانگین سنی 52 ± 6 سال با سندروم حاد کرونری بستری شده در بخش سی‌سی‌یو که به طور تصادفی ساده به دو گروه تقسیم شدند انجام شد. ۳۲ نفر انفوژیون 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 انفوژیون 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 در حدود 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، 210 ± 20 هزار در میلی‌متر مکعب و در گروه B، 208 ± 18 هزار در میلی‌متر مکعب بود که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. در گروه انفوژیون مداوم هپارین یک مورد (۱/۳ درصد) 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 انفوژیون مداوم هپارین کمتر از روش بولوس ۶ ساعته وریدی می‌باشد، بنابراین روش انفوژیون مداوم در بیماران با سندروم حاد کرونری که نیاز به درمان با هپارین دارند، توصیه می‌شود.

واژه‌های کلیدی: ترومبوسیتوپنی، سندروم حاد کرونری، انفوژیون وریدی هپارین، بولوس هپارین

^۱- استادیار قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان (نویسنده مسئول)

تلفن: ۰۳۹۱-۸۲۲۰۰۴۴، فاکس: ۰۳۹۱-۵۲۲۸۴۹۷، پست الکترونیکی: hnough@yahoo.com

۲- مریبی و عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

۳- دانشجوی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

مقدمه

می‌باید، اما نوع شدید واکنش با واسطه اینمی بوده که آنتی‌بادی علیه نثوانی‌ژن 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، هیرورودین و یا بیوآلرادین شروع شود. به طور کلی بیماران تحت درمان با هر نوع هپارین که دچار کاهش پلاکت یا ترومبووز 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 و گذرا 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 حواծ ترومبوتیک می‌شوند [۱۷، ۱۸، ۱۵، ۶]. ترومبوسیتوپنی ناشی از تزریق هپارین به مواردی گفته می‌شود که ۲ بار یا بیشتر شمارش پلاکتی کمتر از ۱۵۰۰۰ 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 ترومبوسیتوپنی 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 انفوژیون مداوم هپارین که هزینه بیشتری از قبیل مصرف میکروست در بردارد و روش بولوس وریدی ۶ ساعته انجام شده است و هم‌چنین تعیین بروز ترومبوسیتوپنی نوع یک مدنظر می‌باشد که عمدتاً در هفته اول تجویز ایجاد می‌شود.

تروموسیتوپنی 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 سی‌سی یو تجویز می‌شود. بیماران با سندرم حاد کرونری با بالا رفتن پایدار قطعه ST در الکتروکاریوگرام کاندیدا درمان برقراری مجدد جریان خون (به صورت تجویز داروی ترومبوولیتیک یا به صورت اقدام مکانیکی) می‌باشند، اما بیماران با سندرم حاد کرونری بدون بالارفتن قطعه ST باید درمان جدی با داروهای ضد ترومیین، ضد پلاکت و ضد آنژین دریافت کنند؛ بنابراین بیماران به صورت معمول تحت درمان با هپارین و آسپرین و داروهای ضد آنژین قرار می‌گیرند [۱۶، 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 انفوژیون مداوم وریدی و یا به روش تجویز دوزهای بولوس متناوب وریدی مورد استفاده قرار می‌گیرد. در هر دو روش تنظیم دوز با اندازه‌گیری زمان پروترومومبین فعال شده (Aptt) در حدود ۱/۵-۲ ۱/۵ برابر کنترل یا تقریباً ۵۰-۷۰ ثانیه صورت می‌گیرد [۲، ۱۶]. عوارض متعددی ناشی از تجویز هپارین وجود دارد، شایع‌ترین عارضه خونریزی می‌باشد. عوارض دیگری شامل پوکی استخوان، آلوپیسی، کاهش آلدوسترون و واکنش‌های افزایش حساسیتی نیز دارد؛ اما ترومبوسیتوپنی عارضه شدید هپارین است [۱، ۶، ۹، ۱۶].

تروموسیتوپنی 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

کنترل برسد و سپس روزانه Aptt اندازه‌گيری شد [۱۶]. از همه بيماران در زمان بستري آزمون‌های انعقادي شامل زمان پروترومبین (PT)، زمان خونریزی (BT) انجام و Aptt، شمارش سلول‌های خونی و پلاکت اندازه‌گيری شد و سپس در روز اول پس از شروع هپارین، روز سوم و روز هفتم شمارش پلاکتی با دستگاه كولتر T890 ساخت آمریكا انجام شد.

معيار ما جهت تعبيين ترومبوسيتوپني شامل موارد زير بود:

- ۱- هرگونه کاهش پلاکتی کمتر از ۱۵۰۰۰ در هر ميلی‌متر مکعب خون، ۲- هرگونه کاهش به ميزان ۵۰ درصد در تعداد پلاکت‌ها؛ بنابراین معیارهای فوق جهت تعبيين ترومبوسيتوپني نوع خفيف که عمدتاً چند روز اول شروع درمان اتفاق می‌افتد به کار برده شد. همچنان پرسشنامه‌ای حاوی اطلاعاتی از قبيل جنس، سن، ميزان هپارین دریافتی در طی مدت بستري، تعداد روزهای دریافت هپارین و تشخيص بيماران (آنثرين صدری ناپايدار، انفاركتوس بدون موج Q) از تمامی بيماران تكميل گردید. ۳۲ بيمار در گروه A و ۳۲ بيمار نيز در گروه B قرار گرفتند. ۴ بيمار از گروه B و يك بيمار از گروه A به علت زمان بستري کمتر از ۲۴ ساعت از مطالعه حذف شدند. در نهايit ۳۱ بيمار (۱۷ مرد و ۱۴ زن) در گروه هپارين انفوزيون (A) و ۲۸ بيمار (۱۵ مرد و ۱۳ زن) در گروه بولوس ۶ ساعته (B) بررسی شدند.

اطلاعات جمع‌آوري شده در برنامه SPSS آناليز و اختلاف بين دو گروه در مورد متغيرهای پيوسته با استفاده از آزمون آماری t student غير جفت و با مقدار p دو طرفه و مقاييسه بين نسبتها توسط آزمون کاياسکوار و آزمون فيشر انجام شد و مقدار p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

در اين مطالعه ۵۹ بيمار با ميانگين سنی 52 ± 6 سال (۲۲ مرد و ۲۷ زن) بررسی شدند، ۳۱ نفر (۱۴ زن و ۱۷ مرد) در گروه انفوزيون مداوم هپارين (گروه A) و ۲۸ نفر (۱۳ زن و ۱۵ مرد) در گروه هپارين بولوس ۶ ساعته وريدي (گروه B) قرار گرفتند. ويژگي‌های بيماران مورد مطالعه شامل سن، جنس، تعداد پلاکت‌ها در زمان بستري، داروهای مصرفی، تشخيص بيماران، دوز و ميزان دریافتی هپارين در جدول ۱ نشان داده شده است. از نظر آماری اختلاف معنی‌داری بين اين شاخص‌ها

مواد و روش‌ها

در اين مطالعه کارآزمایي باليني ۶۴ بيمار با سندروم حاد کرونري که در سال ۱۳۸۰ در بيمارستان علىابن‌ابيطالب (ع) رفسنجان بستري شدند مورد بررسی قرار گرفتند. روش نمونه‌گيری تصادفي آسان بوده و كليه بيمارانی که با نظر متخصص قلب و عروق با تشخيص سندروم حاد کرونري بدون بالا بودن قطعه ST در بخش سی‌سی‌يو بستري شده و ممنوعيت دريافت هپارين نداشته مورد مطالعه قرار گرفته و به طور تصادفي ساده در يكى از دو گروه قرار گرفتند. حجم نمونه با توجه به شيع حدود ۲۵ درصد ترموبوسيتوپني گذرا و با در نظر گرفتن آلفا مساوی ۰/۱ و قدرت ۸۰ درصد (بـتا مساوی ۰/۲) محاسبه شده است. سندروم حاد کرونري بدون بالا رفتن قطعه ST به گروه بيماراني اطلاق می‌شود که عاليم تيپيك ايسمكمي ميوکارد را داشته، ولی بالا رفتن قطعه ST الکتروکارديوگرام را ندارند [۱۶]. بيماران در بدو بستري به طور تصادفي به دو گروه A (بيماراني که روی درمان هپارين به روش انفوزيون وريدي) و گروه B (بيماراني که روی درمان با هپارين به روش دوزهای متناوب وريدي ۶ ساعته) تقسيم شدند. بيماراني که منع مصرف داشته و بيماران با شمارش پلاکتی کمتر از ۱۵۰۰۰ در زمان بستري از مطالعه حذف شدند و همچنان بيماراني که لزوم مصرف دارويی غير از آسيبرين، نيترات، بتابلوکر (پروپرانولول يا اتنولول) و كلسيم بلوكر (نيفديپين يا ديلتيازيم) و يا كاپتوپريل را داشتند از مطالعه حذف شدند.

در گروه A هپارين به روش انفوزيون با دوز ۶۰ واحد به ازاي هر كيلوگرم وزن بدن به صورت يك جا و سپس ۱۲ واحد به ازاي هر كيلوگرم وزن بدن در ساعت شروع شد و ۶ ساعت پس از شروع هپارين Aptt اندازه‌گيری شد و سپس هر ۶ ساعت Aptt اندازه‌گيری شد تا با تنظيم دوز به محدوده ۱/۵ تا ۲ برابر کنترل برسد و بعد از آن روزانه يکبار اندازه‌گيری شد [۱۳، ۱۶].

در گروه B هپارين به صورت دوز يك جا ۷۰ واحد به ازاي هر كيلوگرم وزن بدن و سپس هر ۶ ساعت ۷۰ واحد به ازاي هر كيلوگرم وزن بدن شروع شد و Aptt در فاصله زمانی بين دو دوز اندازه‌گيری شد تا با تنظيم دوز به ميزان ۱/۵ تا ۲ برابر

دریافت هپارین در جدول ۲ نشان داده شده است. با انجام آزمون آماری اختلاف نسبت، میزان بروز ترومبوسیتوپنی در دو گروه تفاوت معنی داری داشت و در گروه دریافت هپارین به روش بولوس ۶ ساعته وریدی به طور معنی داری بیشتر از گروه در یافته کننده هپارین به روش انفوزیون مداوم بود ($p=0.02$). رابطه معنی داری بین بروز ترومبوسیتوپنی و سن، جنس، مقدار و مدت دریافت هپارین و تشخیص بیماری وجود نداشت.

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

حدوای ای و شگهای بایه سماران در دو گروه مورد مطالعه

مقدار p	گروه B تزریق هپارین بولوس ۶ ساعته وریدی		گروه A (انفوژیون مداوم هپارین)	گروه ویژگی‌های بیماران
	تزریق هپارین بولوس ۶ ساعته وریدی	انفوژیون مداوم هپارین		
NS	۵۲±۶	۵۲±۶	سن (سال) متوسط ± انحراف معیار	
NS	(٪۴۸/۱)۱۳	(٪۴۳/۶)۱۴ (درصد)	جنس (زن)	
NS	۲۰.۸±۱.۸	۲۱.۰±۲.۰	پلاکت‌ها در زمان بستره (ml/تعداد × ۱۰۰۰) ± انحراف معیار	
NS	۲۰۰۰±۴۰۰۰	۲۴۰۰۰±۴۰۰۰	تجویز هپارین (دوز متوسط روزانه بر حسب واحد ± انحراف معیار)	
NS	۳/۸	۴	روزهای درمان با هپارین (روز)	
NS	۵۷±۸	۶۱±۹	متوسط Aptt (ثانیه)	
NS	۹۶۰۰۰	۱۰۰۰۰۰	متوسط میزان کلی هپارین (واحد)	
NS	۱۷(٪۶۲/۹)	۱۹(٪۵۹/۳)	تشخیص آنژین ناپایدار	
NS	۱۰(٪۳۷/۱)	۱۳(٪۴۰/۷)	تشخیص آنفارکتوس بدون موج Q	
NS	۲۷(٪۱۰۰)	۳۲(٪۱۰۰)	درمان با نیترات	
NS	۲۵(٪۹۲/۶)	۳۱(٪۹۶/۸)	درمان با بتا بلوکر	
NS	۱۳(٪۴۸/۱)	۱۵(٪۴۶/۸)	درمان با کلسیم بلوکر	
NS	۲۷(٪۱۰۰)	۳۲(٪۱۰۰)	درمان با آسپرین	
NS	۶(٪۲۲/۲)	۷(٪۲۱/۸)	درمان با مهارکنندهای آنزیوتانا نسبین	

Ns: اختلاف معنی دار نیست.

جدول ۲: ویژگی های نمونه های دارای ترومبوستیونپنی (۵ مورد) بعد از درمان با هپارین

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

۴ مورد (۱۴/۱ درصد) تروموبیوسیتوپنی در گروه دریافت کننده هیارین به روش بولوس ۶ ساعته و ۱ مورد (۳/۱ درصد) در گروه انفوژیون مداوم هیارین. میزان پرور تروموبیوسیتوپنی در دو گروه معنی دار است ($p=0.02$)

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که بروز ترموبوسيتوبني ناشي از هپارين 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 انفوژيون مداوم (۳/۱ درصد) می‌باشد. در مطالعه هيرش و همكاران شيوع ترموبوسيتوبني را در روش انفوژيون مداوم ۶/۸ درصد و در روش تجویز هپارين به صورت بولوس متناوب ۱۴/۲ درصد و در روش زير جلدی ۴/۱ درصدگزارش کردند [۹]. در اين مطالعه شيوع ترموبوسيتوبني در روش انفوژيون مداوم به طور قابل توجهی کمتر از روش بولوس متناوب بود که هم جهت با نتایج مطالعه ما می‌باشد. بروز ترموبوسيتوبني با روش هپارين بولوس متناوب در هر دو مطالعه يکسان می‌باشد. ولی بروز ترموبوسيتوبني با روش انفوژيون مداوم هپارين در مطالعه ما کمتر بود که شايد به علت دوز کمتر هپارين مصرفی در مطالعه ما باشد.

در مطالعه هيدريچ و همكاران روي ۱۶۲ بيمار داخلی با ميانگين سنی ۶۷/۵ سال که روی درمان هپارين بودند شيوع ترموبوسيتوبني را به طور متوسط ۱۳ درصد گزارش کردند که شامل ۱۰ درصد نوع يك يا خفيف ترموبوسيتوبني و ۳ درصد ۲۶۷ نوع دو بود [۱۰]. در مطالعه ورما و همكاران که روی ۵۰ بيمار بستري در بخش سیسي یو و ICU که هپارين دريافت می‌کردند انجام شد، شيوع ترموبوسيتوبني را ۱ درصد گزارش کردند [۲۲]. ويتبگ و همكاران که بروز ترموبوسيتوبني را روی ۵۰ بيمار بستري شده در بخش سیسي یو با هپارين زير جلدی به مقدار کم (۵۰۰۰ واحد هر ۱۲ ساعت) بررسی کردند، گزارش نمودند در طی ۱۵ روز هيج بيمار ترموبوسيتوبني پيدا نکردند. تمام بيماران حداقل به مدت سه روز هپارين دريافت کردند [۲۳]. بنابراین بروز ترموبوسيتوبني با مقدار هپارين و روش تجویز هپارين ارتباط دارد، چنان که در مطالعه حاضر نيز بروز ترموبوسيتوبني با روش تجویز هپارين ارتباط دارد و در روش تجویز هپارين به صورت انفوژيون مداوم کمتر از روش تجویز متناوب وریدی می‌باشد.

همچنين در مطالعه حاضر بروز ترموبوسيتوبني رابطه معنی‌داری با سن افراد نداشت که اين موضوع شايد به علت کم بودن ميانگين سنی بيماران در اين مطالعه نسبت به مطالعات قبلی می‌باشد. متوسط سنی ۵۲±۶ سال بود. در مطالعه ما از هپارين با منشاء ريه گاوی استفاده شد که مطالعه انجام شده توسط اشمي و همكاران نشان دادند که بروز ترموبوسيتوبني ناشي از هپارين با هپارين‌هاي مختلف منشاء خوکي و گاوی تفاوتی نمي‌كند [۱۹]؛ بنابراین نوع هپارين مصرف شده در مطالعه ما اهميت زياطي در بروز ترموبوسيتوبني ندارد، از طرفی در بيماران مورد مطالعه هيج موردي از ترموبوسيتوبني نوع شديد مشاهده نشد که مي‌تواند ناشي از کمبودن حجم نمونه در ارتباط با شيوع کمتر اين نوع باشد و در ضمن اين نوع معمولاً تأخيري ايجاد می‌شود.

در مجموع نتایج پژوهش حاضر نشان داد که در بيماران با سندروم حاد کرونري که نياز به تجویز هپارين داخل وریدی با دوز درمانی دارند، تجویز هپارين به صورت انفوژيون مداوم

تشکر و قدردانی

این پژوهش به عنوان طرح تحقیقاتی مصوب شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان بوده، لذا بدین وسیله از مسئولان ذیربیط قدردانی و تشکر به عمل می‌آید همچنین از زحمات جناب آقای دکتر کساپی در جمع آوری نمونه‌ها و از جناب آقای دکتر احمدی به خاطر آنالیز آماری قدردانی می‌شود در ضمن از پرسنل آزمایشگاه علی‌اين‌ايطالب (ع) خصوصاً جناب آقای دکتر رهمنا 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, tandem C, Sabbion P, Eichler P, et al: The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohort study. *Blood*, 2003; 101(8): 2955-9.
- [4] Glazier RL, Crowell EB: Randomized prospective trial of continuous vs intermittent heparin therapy. *JAMA*, 1976; 236(12): 1365-7.
- [5] Hambelton J, O'Reilly 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 Biol*, 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, Bechstein B, Birkenmaier M, Dressler S, et al: Heparin induce thrombocytopenia 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, Winterell S: Laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia and monitoring of alternative anticoagulation. *Clin Diagn Lab Immunol*., 2003; 10(5):731-40.
- [14] Mulcom ID, Wigmore 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.

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 انفوژیون مداوم وریدی کمتر از روش بولوس متناوب می‌باشد [۴]. بنابراین توصیه می‌شود که تجویز هپارین به این بیماران به صورت انفوژیون مداوم وریدی باشد.

- [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, Levine GN: 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 discontinuation 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.

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

H. Nough MD^{1*}, A. Khodadadi Zadeh MSc², M. Aref³, A. Esmaeli Nadimi MD¹

1- Assistant 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 administered either by 6 hours bolus intravenous injection or continuous infusion. 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 received 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 ($210000 \pm 20000/\text{mm}^3$) compare to group B ($208000 \pm 18000/\text{mm}^3$).

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 bolus 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