

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

حسین نوق<sup>۱\*</sup>، علی خدادادی زاده<sup>۲</sup>، مهدی عارف<sup>۳</sup>، علی اسماعیلی ندیمی<sup>۱</sup>

پذیرش: ۱۳۸۳/۱۲/۱۰

بازنگری: ۱۳۸۳/۱۱/۶

دریافت: ۱۳۸۳/۲/۳۱

### خلاصه

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

**مواد و روش ها:** این مطالعه کارآزمایی بالینی روی ۶۴ بیمار (۳۵ مرد و ۲۹ زن) با میانگین سنی  $52 \pm 6$  سال با سندرم حاد کرونری بستری شده در بخش سی سی یو 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 اندازه گیری زمان پروترومبین فعال شده در حدود ۱/۵ تا ۲ برابر زمان کنترل تنظیم شد. در هر دو گروه پلاکت های خون قبل از شروع هپارین و روز سوم بعد از تجویز هپارین و هم چنین روز هفتم پس از بستری اندازه گیری شد.

**یافته ها:** تفاوت معنی داری 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،  $210 \pm 20$  هزار در میلی متر مکعب و در گروه B،  $208 \pm 18$  هزار در میلی متر مکعب بود که از نظر آماری اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود نداشت. در گروه انفوزیون مداوم هپارین یک مورد (۳/۱ 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 معنی دار بود.

**نتیجه گیری:** ترومبوسیتوپنی ناشی از تجویز هپارین در روش انفوزیون مداوم هپارین کمتر از روش بولوس ۶ ساعته وریدی می باشد، بنابراین روش انفوزیون مداوم در بیماران با سندرم حاد کرونری که نیاز به درمان با هپارین دارند، توصیه می شود.

**واژه های کلیدی:** ترومبوسیتوپنی، سندرم حاد کرونری، انفوزیون وریدی هپارین، بولوس هپارین

\*- استادیار قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان (نویسنده مسئول)

تلفن: ۰۲۴-۸۲۲۰۰۲۴-۰۳۹۱، فاکس: ۰۳۹۱-۵۲۲۸۴۹۷، پست الکترونیکی: [hnoogh@yahoo.com](mailto:hnoogh@yahoo.com)

۲- مربی و عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

۳- دانشجوی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

## 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 الکتروکاردیوگرام 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 بالا رفتن 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 [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 پرترومبین 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، آلپوسی، کاهش آلدوسترون و واکنش‌های افزایش حساسیتی نیز دارد؛ اما ترومبوسیتوپنی عارضه شدید هپارین است [۱۶،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، هیرویدین و یا بیوالرآدین 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 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 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 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 روش مختلف تجویز هپارین داخل وریدی یعنی روش انفوزیون مداوم هپارین که هزینه بستری 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.

## مواد و روش‌ها

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 ۰/۱ و قدرت ۸۰ درصد (بتا مساوی ۰/۲) 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]. بیمارانی که بدون 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 بیمارانی 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 (نیفیدپین یا دیلتازیم) و یا کاپتوپریل را داشتند از مطالعه حذف شدند.

در گروه A هپارین به روش انفوزیون با دوز ۶۰ 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 محدوده 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 بیمارانی 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 بیمارانی (آنژین صدری ناپایدار، انفارکتوس بدون موج Q) از تمامی بیمارانی 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 ۲۴ ساعت 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) در گروه 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 ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## نتایج

در این مطالعه ۵۹ بیمار با میانگین سنی  $52 \pm 6$  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 بیمارانی مورد مطالعه شامل سن، جنس، تعداد پلاکت‌ها در زمان بستری، داروهای مصرفی، تشخیص بیمارانی، دوز و میزان دریافتی هپارین در جدول ۱ نشان داده شده است. از نظر آماری اختلاف معنی‌داری بین این شاخص‌ها

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 دریافت 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. هم چنین بین پلاکت های دو گروه در زمان بستری از نظر آماری اختلاف معنی داری 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 ویژگی های هر ۵ مورد شامل تفکیک سن، جنس، تعداد پلاکت های اندازه گیری شده، میزان دریافت و تعداد دوزهای

جدول ۱: ویژگی های پایه بیماران در دو گروه مورد مطالعه

مقدار p	گروه B تزریق هپارین بولوس ۶ ساعته وریدی	گروه A (انفوزیون مداوم هپارین)	گروه ویژگی های بیماران
NS	۵۲±۶	۵۲±۶	سن (سال) متوسط ± انحراف معیار
NS	۱۳(۴۸/۱)	۱۴(۴۳/۶) درصد	جنس (زن)
NS	۲۰۸±۱۸	۲۱۰±۲۰	پلاکت ها در زمان بستری (تعداد × ۱۰۰۰ ± انحراف معیار)
NS	۲۰۰۰۰±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 مهارکننده های آنژیوتانسین

NS: اختلاف معنی دار نیست.

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

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

۴ مورد (۱۴/۸ درصد) ترومبوسیتوپنی در گروه دریافت کننده هپارین به روش بولوس ۶ ساعته و ۱ مورد (۳/۱ درصد) در گروه انفوزیون مداوم هپارین. میزان بروز ترومبوسیتوپنی در دو گروه معنی دار است ( $p=0/02$ )

## 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 متناوب ۱۴/۲ درصد و در روش زیر جلدی ۴/۱ درصد گزارش 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 تجویز 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 وریدی (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 ۱۳ نفر). اما نتیجه‌گیری نهایی دو مطالعه مشابه می‌باشد که بروز ترومبوسیتوپنی همراه با هپارین در روش تجویز انفوزیون مداوم هپارین کمتر از 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  $52 \pm 6$  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

## 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.

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.

## 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 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, 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 monitoring 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.
- [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, Ducaffé 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.