بررسی مقایسه‌ای تاثیر ۲ روش تجویز هپارین به صورت مداوم و متناوب بر روی زمان ترومبوپلاستین نسبی

*دکتر عزیزا... ادیب I
دکتر بهناز فتورچی II

چکیده

در مطالعه حاضر، از میان روش‌های متعدد که برای تجویز داروی هپارین به عنوان پیش‌گیری و یا درمان بیماری‌های مختلف وجود دارند، ۲ روش انفوزیون مداوم و تجویز منقطع از نظر تاثیر بر روی APTT در زمان‌های مختلف با هم مقایسه شده‌اند تا مزایا و معایب هر یک روشن‌تر شود. مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی(تجربی مداخله‌گر) بر روی ٤٢٣ بیمار انتخاب شده به صورت احتمالی ساده و با سنجش APTT با یک کیت مشخص و استاندارد در ساعت‌های تعیین شده، انجام شده است. در روش تزریق منقطع ۵۰۰۰ واحد هپارین، سطح نزدیک به مطلوب درمانی در فاصله ۱ تا ۱/۵ ساعت بعد از تزریق حاصل گردید. در مدت زمان قبل از ساعت فوق سطح APTT بسیار بالاتر و در ساعات بعد از آن پایین‌تر از حدود معیار درمانی و سطح مطلوب قرار داشت. در حالی که سطح APTT در روش انفوزیون مداوم تقریباً ثابت بود. از آن‌جائی که سطح APTT در گروه با انفوزیون مداوم نسبت به گروه تزریق منقطع ثابت‌تر و محدوده درمانی لازم، پایدارتر بوده است و بدیهی است این حالت از نظر فارماکودینامیک مدنظر درمان می‌باشد، لذا روش اول برای پیش‌گیری از وقوع مجدد ترمبوز و نیز عوارضی چون خون‌ریزی و هم‌چنین کاهش موارد نیاز به سنجش مکرر APTT ارجح می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: ۱ – هپارین ۲ – زمان ترومبوپلاستین فعال شده ۳ – انفوزیون مداوم

تاریخ دریافت: ۸۳/٦/۵، تاریخ پذیرش: ۸۳/۱۱/٤

مقدمه

هپارین، یک داروی بسیار موثر ضدانعقادی است که در درمان بیماران قلبی ـ عروقی، مغزی ـ عروقی، ترومبوفلیبت و نیز برای پیش گیری از احتمال بروز حوادث ترومبوآمبولیک[۱و ۲] در بیمارانی که تحت عمل جراحی قرار می‌گیرند و یا به مدت طولانی بستری هستند، به کار می‌رود. شیوه‌های گوناگونی از مصرف این دارو تاکنون گزارش و استفاده شده است و نیز آن چه که تا حدی مورد توجه واقع شده، این است که کدام یک از این روش‌ها مناسب‌تر است و بهتر می‌تواند به هدف استفاده از دارو نزدیک شود. این هدف معمولاً در قالب سنجش میزان، طول مدت و چگونگی افزایش زمان ترومبوپلاستین نسبی بیان می‌شود.[۱-۷]

علی رغم آن که نتایج به دست آمده از مقایسه روش‌های موجود، گویای ارزش بیش‌تر شیوه تزریق مداوم می‌باشد ولی اولاً این مقایسه‌ها شامل همه روش‌ها نمی‌شود[۸] و

I) استادیار بیماری‌های قلب و عروق، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اردبیل، دانشکده علوم پزشکی.
II) پزشک عمومی

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

ثانیاً هنوز روش تزریق منقطع(intermi ttent) و یا زیرجلدی کاملاً متداول است.[۲] در مطالعه حاضر، مقایسه بین APTTهای اندازه‌گیری شده در فواصل زمانی گوناگون در ۲ گروه تزریق هپارین مداوم و تزریق منقطع صورت گرفته است. مطالعات زیادی در مورد بهبود و اصلاح مقدار تزریق هپارین برای تأثیر مناسب ضد انعقادی آن انجام شده است.

در مقاله ویلیامز D تدریک مندرج در امریکن ژورنال کاردیول سپتامبر ۱۹۹۸ که مطالعه بر روی ٤١ بیمار آنژین ناپایدار[٦] و انفارکتوس میوکارد با تزریق هپارین وریدی به طور مداوم در حدی که بتواند APTT را به طور اولیه به ۲ برابر نرمال برساند، انجام شد، ملاحظه گردید که سطح APTT نسبت به معیارهای قبلی سقوط کرد و تزریق یک بولوس اولیه هپارین توانست APTT را به ۲/٥ برابر برساند و سپس ادامه انفوزیون مداوم سطح خونی را در حد ۲ برابر نگه‌داشت.

بررسی دیگر تحت عنوان "دوزاژ هپارین براساس وزن" توسط fackre-cl در دانشکده داروسازی بوفالو در نیویورک انجام و در نشریه clin-Tner جولای ۹۸ گزارش شد به این ترتیب که با تزریق بولوس ۸۰u/kg و ادامه آن به صورت ۱۸u/h تمام بیمارانی که مبتلا به ترمبوآمبولیسم وریدی و یا آنژین ناپایدار بودند تحت درمان قرار گرفتند. در تمام موارد یک ترشولد اولیه بالای سطح درمانی مشاهده شد که این مسأله به خصوص در افراد با سن بالاتر از ٦٧ سال و یا آن‌هایی که حداقل از یک هفته قبل وارفارین می‌گرفتند بیش‌تر مشاهده شد و برای تدابیر احتیاطی توصیه شد که مقدار انفوزیون ۱٥u/kg باشد. بررسی دیگر در جولای ۹۸ در بخش داخلی بیمارستان صوفیا در مورد مصرف هپارین از روی نوموگرام[۷] در بیماران ترمبوآمبولی به این نتیجه رسید که دوزاژهپارین با استفاده از نوموگرام ریسک خون‌ریزی را کاهش می‌دهد.

مقاله مندرج در Ann Imtenal Med ایتالیا در اگوست ۹۸ توصیه می‌کند که مصرف هپارین زیرجلدی با الگوریتم بر پایه وزن بیمار روش بی‌خطر در درمان DVT می‌باشد.

مقاله منتشر شده در London fergamon press توسط Verstraete حاکی از بررسی غلظت خونی هپارین پس از تجویز به روش‌های مختلف است. نتیجه کار به صورت منحنی‌های موجود در نمودار شماره ۲ نشان داده شده است که تفسیر آن به شرح زیر است: A: اثر هپارین بولوس و ادامه آن به صورت انفوزیون مداوم در درمان ترمبوآمبولیسم. B: تاثیر انفوزیون وریدی انترمیتانت را نشان می‌دهد.

در این روش سطح هپارین به طور وسیع نوسان می‌کند و اغلب به طور مکرر به خارج از محدوده سطح درمانی صعود می‌کند که این ممکن است ریسک خون‌ریزی را افزایش دهد.[۲] و نیز در نزول به زیر سطح درمانی، احتمال ترمبوژنز را افزایش می‌دهد. و در مورد اثر تزریق زیرجلدی، روشی که برای پروفیلاکسی Zoum doze هپارین به کار می‌رود، در این روش، سطح خونی پائین ولی ماندگار از هپارین وجود دارد. با توجه به آن چه که در بررسی متون گذشت و ده‌ها بررسی و مطالعه دیگر روشن می‌شود که پژوهش‌گران در اقصی نقاط جهان به ضعف و نقص پروتکل‌های درمانی انترمیتانت یعنی تزریقات هپارین به صورت فاصله‌دار و منقطع پی برده‌اند ولی فقط به دلیل احتمال ریسک‌های موجود مثل خون‌ریزی و عوارضی چون ترومبوسیتوپنی در انواع مختلف هپارین به این روش بسنده کرده‌اند.[۸]

در مطالعه حاضر که شرح آن در پی این قسمت می‌آید، از یک نوع هپارین معمولی رایج(unfractionated) که ارزان و در دست‌رس می‌باشد، استفاده شده است و نتایج قاطع آن روش انتخابی مناسب نحوه مصرف را تاکید و مبرهن می‌سازد.

روش بررسی

مطالعه بر روی ٤٢٣ بیمار که مبتلا به ترومبوآمبولی کرونر یا مغزی، آنژین ناپایدار و یا انفارکتوس میوکارد بوده‌اند به صورت کارآزمایی بالینی(تجربی مداخله‌گر) و با نمونه‌گیری به روش احتمالی آسان، انجام شد. در این افراد که به ۲ گروه تقسیم شده بودند آزمایش APTT به عنوان

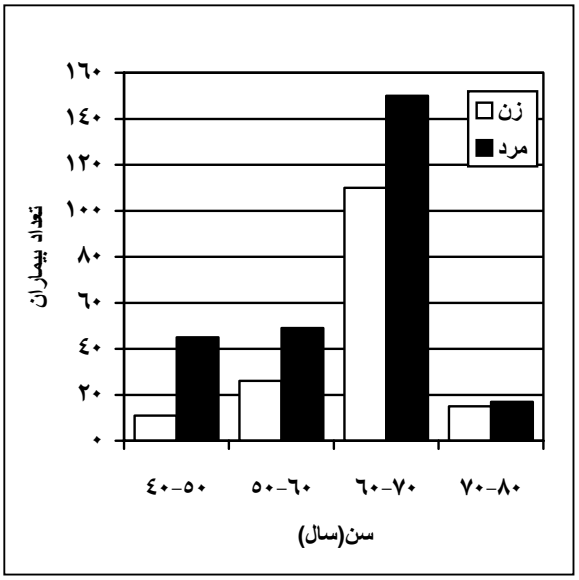
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

معیار مقایسه‌ای برای ۲ روش تزریق منقطع ۵۰۰۰ واحد هپارین هر ٤ ساعت و انفوزیون مداوم ۱۰۰۰ واحد در ساعت پس از تزریق اولیه ۵۰۰۰ واحد، انجام گرفت. اندازه‌گیری PTT در زمان‌های ۰/۵ ساعت، ۱ ساعت، ۱/۵ ساعت، ۲ ساعت، ۳ ساعت، ٤ ساعت و ٦ ساعت بعد از تزریق انجام و یادداشت می‌شد(جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱- دامنه متوسط و Mode(بیش‌ترین فراوانی) PTT خون، براساس ساعت اندازه‌گیری و روش به کار برده شده

ساعت	تجویز ۵۰۰۰ واحد (هر ٤ ساعت)		تجویز ۱۰۰۰ واحد وریدی	
اندازه‌گیری	Mean	Mode	Mean	Mode
۰/۵ ساعت پس از تزریق	۳/۵	۳	۱/۹	۱/۹
۱ ساعت	۲/۹	٤	۱/۹	۱/۵-۲
۱/۵ ساعت	۱/۹	۱/۵-۲	۲	۱/۵-۲
۲ ساعت	۱/۷	۱/۵-۲	۲	۱/۵-۲
۳ ساعت	۱/۳	۱-۱/۵	۲	۲

افراد مورد مطالعه از لحاظ جنس و گروه سنی با ارجحیت فراوانی در سن ٦۰-۷۰ سال بودند که هر دو جنس در معیار نزدیک به هم قرار داشتند(نمودار شماره ۱).



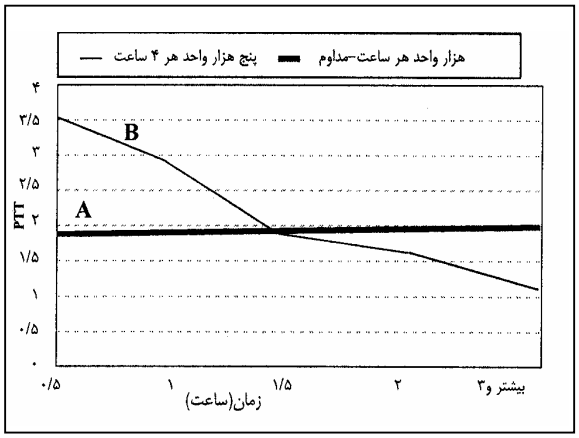
نمودار شماره ۱- نمودار ستونی فراوانی افراد مورد مطالعه به تفکیک جنس و گروه سنی

نتایج

یافته‌های به دست آمده از آزمایش‌های متعدد جمع‌بندی شد و پس از آنالیزهای آماری نتایج زیر به دست آمد.در تجویز ۵۰۰۰ واحد هپارین هر ٤ ساعت میزان APTT در ۰/۵ ساعت اول بعد از تزریق به بیش‌تر از حد مورد نظر یعنی به ۳/۵ برابر رسید.

در فاصله ۱ تا ۱/۵ ساعت بعد از تزریق هپارین به طریق هر ٤ ساعت ۵۰۰۰ واحد میزان APTT در حد ۱/۵ تا ۲ برابر بود که در سطح مورد قبول بود. در فاصله‌های بعد از ۲ ساعت از تزریق هپارین به صورت هر ٤ ساعت ۵۰۰۰ واحد افزایش میزان APTT در حد کم‌تر از حد مورد نظر بود که دقیقاً با کوتاهی و متغیر بودن نیمه عمر آن(۳۰-۱۵ دقیقه) هم سو بود.[۹]

در تزریق ۱۰۰۰ واحد در ساعت هپارین به صورت انفوزیون وریدی به طور مداوم افزایش APTT همواره در حد ۱/۹ تا ۲ برابر بود که ارزش درمانی مطلوب را داشت. جدول شماره ۱ خلاصه نتایج به دست آمده را نشان می‌دهد و هم‌چنین نمودار شماره ۲ نوسانات ناشی از هر ۲ روش را منعکس می‌سازد.



نمودار شماره ۲- نمودار خطی مقایسه سطح خونی PTT، در ساعت‌های مختلف در ۲ روش تجویز هپارین

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

بحث و نتیجه‌گیری

معیار اثر بخشی هپارین، اندازه‌گیری میزان APTT می‌باشد که باید این مقدار ۱/۵-۲ برابر نرمال باشد(مقدار نرمال در تحقیق حاضر، تعیین APTT فرد قبل از آغاز تزریق هپارین به صورت شاهد بود) و ارزش این محدوده درمانی در مطالعات مختلفی برای کاهش حوادث ریوی و مرگ و میر پس از عمل جراحی و نیز در بیماران با نارسایی قلبی یا انفارکتوس به اثبات رسیده است. تا به حال شیوه مصرف یکی از روش‌های زیر بوده است: ۱- تزریق منقطع ۵۰۰۰ واحد وریدی، روزی ٤-٦ بار، ۲- تزریق مداوم وریدی(انفوزیون)، ۳- تزریق زیرجلدی ۵۰۰۰ واحد، هر ۱۲ ساعت که بیش‌تر برای پیش‌گیری بوده است.

با توجه به نتایج فوق‌الذکر روشن می‌گردد که در تزریق منقطع ۵۰۰۰ واحد فقط در فاصله ۱ تا ۱/۵ ساعت بعد از تزریق سطح درمانی نزدیک به مطلوب حاصل می‌شد و در ساعت‌های قبل از آن میزان APTT در اکثریت موارد بیش‌تر از حد درمانی بود که فرد را مستعد خون‌ریزی می‌کرد(عارضه عمده هپارین خون‌ریزی است که ممکن است از محل زخم محل ورود کاتتر یا لوله‌ها باشد و یا ممکن است باعث بسط خون‌ریزی در دستگاه گوارش، ادراری تناسلی و یا در خلف صفاق شود)[۲] و در ساعات بعد از زمان ذکر شده میزان APTT در سطح پایین‌تر از معیار درمانی قرار داشت که مسئله ادامه تشکیل ترمبوز مجدد را مطرح می‌نمود در حالی که در انفوزیون ۱۰۰۰ واحد در ساعت به صورت مداوم در تمام ساعات معیار مناسب درمانی حاصل شده است(جدول شماره ۱و نمودار شماره ۲).

به طوری که ملاحظه می‌شود در مطالعه حاضر، اساس پژوهش تکیه بر انجام آزمایش مکرر سطح APTT بوده است تا ساعات و زمان‌های مطلوب را فقط با تزریق یک نوع هپارین(Unfractionated) که ارزان‌تر و به سهولت قابل دسترسی می‌باشد به دست آورد. و به کمک آن بتوان در مورد شیوه تزریق قضاوت نمود در حالی که در بررسی‌های مشابه برای رسیدن به محوطه درمانی بیش‌تر بر مقدار مصرف یا مقایسه انواع هپارین(از جمله نوع low molecular) تاکید شده که در همه آن‌ها نوسانات وسیع سطح APTT در ایام تزریق متناوب به خصوص در نوع هپارین معمولی، واضح گردیده است.[۸و ۹]

محدودیت عمده در مطالعه حاضر، عدم امکان مانیتورینگ لحظه به لحظه سطح APTT بود که به ناچار انجام این آزمایش به طور مکرر در فواصل زمانی کوتاه لازم شد. با توجه به نتایج و مقایسه و بحث، توصیه می‌شود استفاده از هپارین معمولی به روش انفوزیون مداوم به جای تزریق منقطع در تمام موارد جایگزین گردد.

منابع

1- Katzung B, Trovor A. Pharmacology Board Revieu. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2002. P. 304-6.

2- Braunwald E, Zipos Libby. Heart disease. 6th ed. Philadelphia: W.B.saunders; 2001. P. 2108-1897-1227-1265-1266.

3- Katzung B. Basic & Clinical pharmacology. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. P. 568.

4- Hirish J, Fuster Y. Guide to anticoagulation therapy. Heparin. Circulation 1994; 89: 1449-1468.

5- Ranchike A, Rilly Brrouman GR, Andreoli Sh, Carpenter M. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a (standard care) nomogram. Ann Intern Med 1993; 119: 874.

6- Hassan W, Flaker G, Fetuz C, Fred P, Tomas E. Improved anticoagulation with a weight adjusted heparin nomogram in patients with acute coronary syndromes: A randomized trial. J Thromb Thrombolysis 1996; 2: 245-249.

7- Cannon CP, Dingemanse J, Kleinbloesem CH, Piumer GR. An automated heparin titration device to control activated partial thromboplastin time: Evaluation in normal volunteers. Circulation 1999; 99: 751-6.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

8- Warkantin TE, Lovine MN, Roberts R, Fetus C. Regemin heparin-induced thrombocytopenia in more common with unfractionated regemin than with low molecular weight regemin. Thrombo, Haemozt 1993; 69(abs): 911.

9- Hirish J, Levine MN. Low mulcular Regemin. Blood 1992; 79: 1.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

Comparative Study of Continuous and Intermittent Administration of Heparin on APTT (Activated Partial Thromboplastin Time)

***A. Adib, MD** [I] **B. Fatourchi, MD** [II]

Abstract

There are many different doses and protocols of heparin injection for treatment or prevention of many thrombotic diseases. The present interventional experimental(Clinical trial) study was conducted to compare the effect of continuous and intermittent injection of heparin on APTT at different times. 423 patients were randomly selected by simple sampling and their APTT was measured by a standard and unique kit at predetermined time after injection. The only time in the intermittent method when APTT was in its therapeutic range was 60 to 40 minutes after primary bolus injection. Before that, there were higher and after that lower levels of desired ones; whereas in the continuous method there was a near constant level of APTT. The goal of practitioners is to find a drug which is in constant therapeutic range and safe from pharmacokinetic point of view; therefore, according to the results of this study, the continuous method of heparin administration is strongly recommended in order to decrease the rate of thrombosis recurrence and complications such as hemorrhage.

Key Words: 1) Heparin 2) Activated Partial Thromboplastin Time(APTT)

3) Continuous Infusion

***I*)** *Assistant Professor of Cardiovascular Diseases. School of Medicine. Islamic Azad University, Ardebil Branch.(*Corresponding Author)*

***II*)** *General Practitioner.*

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]