شیوع ترومبوسیتوپنی ناشی از تجویز هپارین با دوز درمانی در بیماران قلبی بستری شده در بیمارستان شهید بهشتی کاشان در سال ۱۳۷۸

دکتر سیدامیرحسین امامی [۱]،دکتر کسری کبیری [۱] دکتر سیدمحمود سیدی [۱]
محسن تقدسی [۲]،سید غلامعباس موسوی [۳]

خلاصه

سابقه و هدف:

با توجه به استفاده گسترده هپارین وتناقض هایی که در مورد شیوع ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین در مطالعات مختلف وجود دارد، این تحقیق به منظور تعیین فراوانی این عارضه هپارین در تعدادی از بیماران بستری شده در بخش قلب بیمارستان شهید بهشتی شهرستان کاشان صورت پذیرفت.

مواد و روشها:

این مطالعه از نوع توصیفی بوده بر روی ۴۰۰ بیمار انجام گرفت. جهت بیمارانی که با تشخیص بیمار قلبی برای مصرف هپارین با دوز درمانی انتخاب شده بودند ،شمارش سلولی انجام گرفته ترومبوستوپنی نداشته اند مورد مطالعه قرار گرفتند. بیمارانی که در بدو امر ترومبوسیتوپنی داشتند از مطالعه خارج گردیدند. سپس تا انتهای مدت هپارین درمانی به طور یک روز درمیان از بیماران شمارش سلولی اخذ و بروز ترومبوسیتوپنی بررسی گردید.

یافته ها:

از ۴۰۰ مورد بررسی ،۶۷ درصد مرد و ۳۳ درصد زن و ۶۵ درصد مبتلا به آنژین صدری و ۳۵ درصد مبتلا به ترومبوسیتوپنی نشد.

نتیجه و توصیه ها:

به نظر می رسد که برخلاف نتایج بعضی مطالعات قبلی که شیوع ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین را تا ۳۰ درصد ذکر کرده اند. این عارضه ،عارضه ای شایع نمی باشد. از این رو ترس از این عارضه و ارزیابی روزانه پلاکت ها برای ردیابی آن که در برخی مطالعات توصیه شده و برای بیمار و کارکنان پرهزینه و پرزحمت می باشد، ضروری نیست.

واژگان کلیدی: هپارین – ترومبوسیتوپنی

۱-دانشگاه علوم پزشکی کاشان – گروه داخلی
۲-دانشگاه علوم پزشکی کاشان – دانشکده پرستاری و مامایی
۳- دانشگاه علوم پزشکی کاشان – دانشکده بهداشت

مقدمه:

HIT (Heparin induced thrombocitopen) ترومبوسیتوپنی است که به دنبال تجویز هپارین اتفاق می افتد .شیوع این عارضه در آمارهای مختلف از صفر تا ۳۰ درصد گزارش شده است (۱،۲،۳،۴). در صورت وقوع این عارضه به خصوص در شمارش پلاکتی کمتر از ۵۰،۰۰۰ در میکرولیتر باید دارو را قطع کرد و منتظر افزایش پلاکت ها در روزهای آینده بود و گاهی برای کمک به رفع این عارضه از IVIg استفاده می شود (۵،۶،۷) .در صورت عدم قطع هپارین ، ترومبوسیتوپنی وخیم رخ خواهد داد و نکته دیگر این که این ترومبوسیتوپنی بر خلاف دیگر انواع ترومبوسیتوپنی می تواند با عوارض ترومبوآمبولیک خطرناک و حتی قطع عضو همراه باشد که این ترومبوها بعضی اوقات سیری کشنده را طی می کنند(۷) .با توجه به تناقض های مذکور

مواد و روشها:

پژوهش حاضر با روش توصیفی بر روی ۴۰۰ بیمار ان قلبی دارای آنژین صدری ناپایدار و یا انفارکتوس میوکارد و واجد شرایط دریافت هپارین با دوز درمانی انجام گرفت .این تعداد بر اساس احتمال عارضه ۳۰ درصد ،اطمینان ۹۵ درصد و میزان خطای ۴/۵ درصد تعیین شد .در روز اول بستری و سپس طی مدت هپارین درمانی به صورت یک روز درمیان شمارش پلاکتی ارزیابی گردید . بیماران حداقل یک روز و لااقل ۲۰،۰۰۰ واحد هپارین دریافت نموده اند که هپارین مصرفی از نوع گاوی و غیر منقسم بوده است .جهت بررسی شمارش پلاکتی ۲ سی سی خون سیتراته از بیماران اخذ و شمارش پلاکتی توسط دستگاه COBAS انجام می گرفت ودر صورت تعداد پلاکت کمتر از ۱۰۰،۰۰۰ در میکرولیتر ، ترومبوسیتوپنی اطلاق می گردید و در ضمن معیار قراردادی برای ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین شمارش پلاکتی کمتر از ۱،۰۰۷،۰۰۰ در میکرولیتر (۸) و تایید کننده این است که ترومبوسیتوپنی به طور حتم ناشی از هپارین بوده ، افزایش تعداد پلاکت در چند روز آینده پس از قطع دارو است .

یافته‌ها

از ۴۰۰ فرد مورد بررسی ،۶۷ درصد مرد و ۳۳ درصد زن با میانگین سنی ۶۲ سال بودند .۶۵ درصد بیماران مبتلا به آنژین صدری و ۳۵ درصد مبتلا به انفارکتوس میوکارد بوده اند .مدت درمان با هپارین ۲/۷ ± ۶/۵ روز واز حداقل یک روز تا حداکثر ۱۹ روز متغیر بود .بیشتر بیماران (نما) به مدت ۶ روز هپارین دریافت داشته اند (جدول۱). در نهایت ،مشاهده گردید که هیچ یک از بیماران تحت بررسی مبتلا به ترومبوسیتوپنی نشدند .

جدول ۱ – توزیع بیماران دریافت کننده هپارین برحسب تعداد روزهای دریافت هپارین

فراوانی / تعدادروزهای تجویز هپارین	تعداد	درصد	درصدتجمعی
۱	۲	۰/۵	۰/۵
۲	۴	۱	۱/۵
۳	۳۴	۸/۵	۱۰
۴	۶۲	۱۵/۵	۲۵/۵
۵	۵۷	۱۴/۳	۳۹/۸
۶	۶۹	۱۷/۳	۵۷/۱
۷	۵۵	۱۳/۸	۷۰/۹
۸	۴۸	۱۲	۸۲/۹
۹	۲۲	۵/۶	۸۸/۵
۱۰	۱۹	۴/۸	۹۳/۳
۱۱	۸	۲	۹۵/۳
۱۲	۸	۲	۹۷/۳
۱۳	۳	۰/۷	۹۸
۱۴	۳	۰/۷	۹۸/۷
۱۵	۲	۰/۵	۹۹/۲
۱۶	۱	۰/۲	۹۹/۴
۱۷	۱	۰/۲	۹۹/۶
۱۸	۱	۰/۲	۹۹/۸
۱۹	۱	۰/۲	۱۰۰
جمع	۴۰۰	۱۰۰	۱۰۰

میانگین شمارش پلاکت ها بر اساس نوع بیماری و روزها هپارین درمانی در جدول (۲) ارایه گردیده و نشان می دهد که متوسط شمارش پلاکتی با نوع بیماری قلبی و روزهای هپارین درمانی ارتباط خاصی ندارد .در ضمن ،بیمار UA که به مدت ۱۳ روز یا بیشتر تحت هپارین درمانی بوده باشد ،در این مطالعه وجود نداشت .

جدول ۲- میانگین تعداد پلاکت ها بر حسب نوع بیماری قلبی و روزهای هپارین درمانی

متوسط شمارش پلاکت(µl / تعداد)	UA	MI
روز اول	۱۸۷۰۰۰	۲۵۳۰۰۰
روز سوم	۲۰۶۰۰۰	۲۱۷۰۰۰
روز پنجم	۲۳۷۰۰۰	۲۳۳۰۰۰
روز هفتم	۲۱۶۰۰۰	۲۰۷۰۰۰
روز نهم	۲۲۰۰۰۰	۲۲۷۰۰۰
روز یازدهم	۲۴۰۰۰۰	۲۵۵۰۰۰
روز سیزدهم*	-	۲۲۰۰۰۰
روز پانزدهم*	-	۲۱۹۰۰۰
روز هفدهم*	-	۲۳۲۰۰۰
روز نوزدهم*	-	۲۶۳۰۰۰

بحث

این مطالعه نشان داد که میزان ترومبوسیتوپنی به دنبال هپارین درمانی با دوز بالا صفر درصد بوده است .از تحقیقاتی که آمارهای مشابه داشته اند ، یک تحقیق بر روی ۳۱۷۱ بیمار مبتلا به آنژین صدری و انفارکتوس میوکارد است که به مدت۲ روز هپارین دریافت کرده اند ولی هیچ یک دچار ترومبوسیتوپنی نشده اند که خود محقق علت احتمالی آن رامدت کوتاه درمان دانسته است(۵) . مطالعه دیگر توسط Columbus Investigators در ۱۰۲۱ بیمار مبتلا به ترومبوز وریدهای عمیقی بوده که تا ٦ روز هپارین دریافت کرده اند ولی هیچ بیماری دچار کاهش تعداد پلاکت نشده است (۹) .مطالعه دیگری با نتایج مشابه توسط Cines بوده که فراوانی صفر درصد (تا ۳۰ درصد) برای ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین را تایید کرده است (۲) .اما از طرفی ،مطالعاتی دیگر نیز موجود هستند که فراوانی قابل توجهی را حتی تا ۳۰ درصد برای ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین متذکر شده اند (۳،۸، ۱۰) که مغایر با نتایج تحقیق ما و تحقیقات مشابه که بدانها اشاره گردید می باشد. لازم به ذکر است که در تفسیر و توجیه آماری حاصل میزان بروز ترومبوستوپنی به دنبال هپارین درمانی وابسته به فاکتورهای زیر است (۱۳،۱۲،۱۱،۱۰) .

۱ – دوز هپارین مصرفی

۲ – مدت هپارین مصرفی

۳ _ نوع هپارین مصرفی

٤ – جمعیت مورد مطالعه

دوز هپارین مصرفی درتحقیق ما زیاد و به میزان حداقل ۲۰،۰۰۰ واحد روزانه بوده است و مدت مصرف هپارین نیز در بیماران ما قابل توجه بود به گونه ای که متوسط روزهای دریافت هپارین ۲/۷ ± ٦/٥ روز بوده ،٥٧/٤ درصد بیماران (۲۲۹نفر) بین۸-٥ روز و ۳۰ درصدبیماران (۱۱۷نفر) بیشتر از ۸ روز هپارین دریافت نموده اند که این آمار مطرح نمودن دوز کم هپارین یا مدت کوتاه هپارین درمانی را به عنوان علتی برای عدم وقوع ترومبوسیتوپنی در بیماران غیر منطقی می نماید . عامل دخیل دیگر در HIT ،نوع هپارین مصرفی است که بیشترین وقوع ترومبوسیتوپنی با هپارین گاوی (درمقایسه با خوکی) وهپارین غیر منقسم (در مقایسه با هپارین با وزن ملکولی پایین) می باشد . درتمامی بیماران ما هپارین مصرفی از نوع گاوی و درضمن غیر منقسم بوده است .با

توضیحات مذکور به نظر می رسد، تنها عامل احتمالی دخیل درعدم بروز ترومبوسیتوپنی در بیماران مورد بررسی ما فاکتور جمعیتی است .یعنی محدود بودن جمعیت مودر بررسی به بیماران قلبی درمحدوده سنی ۹۰-۳۰ سال و در یک جامعه محدود از نظر نژادی ممکن است عوامل موثر در عدم بروز ترومبوسیتوپنی به دنبال تجویزهپارین بوده باشند .

در نهایت ،توصیه می گردد تحقیقی در شرایط جمعیتی متنوع تر و با حجم نمونه بیشتر انجام می گیرد ولی بر اساس نتایج به دست آمده فعلی به نظر می رسد که برخلاف برخی مطالعات قبلی که شیوعی بالا برای HIT ذکر کرده اند ،این عارضه شایع نمی باشد و ترس از آن و ارزیابی روزانه پلاکت برای ردیابی آن که در برخی مطالعات توصیه شده (١٤) و برای بیمار و کارکنان بیمارستان پرهزینه و پرزحمت می باشد ،ضروری نیست .

References:

1- Benton RE, Gersh BJ.S Cardiology for the primary care provider : Heparin induced thrombocytopenia. Med J.1998;91:133-137.
2- Cines DB,Kaywin P,Bina M , Tomoski A.et al Hiparin associated thrombocytopenia .N Egl J Med .1980;303:788-795.
3- Chong BH. Increased expression of platelet IgG F.C reseptors in immune HIT. Blood. 1993;81:988-993.
4- King DJ, Kelton JG. Heparin associated thrombodytonpeia. Ann Inrtern Med.1989;100:535-540.
5- Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP. A comparison of LMWH with unfractioned heparin for unstable coronary Artery disease. N Engl J Med. 1997;337:447-452.
6- Cancio LC, Cohen DJ. Heparin Induced thrombocytopenia and thrombosis.J Am Coll Surg.1998;186(1):76-91.
7- Dulicek P, Chrobak L. Heparin Indced throbocytipenia.Vintr Lek. 1996;42(10):705-709.
8- Gearge JN. Thrombocytopenia due to enganced platelet destuction by Immunologic mechanism William,s Hematology 5th edition chapter 129,1995.
9- Colombus investigators. LMWH in the treatment of patients with venous thromboemblism. N Engl J Med.1997;337:652-657.
10-Amiral J, Peynavd. Generation of antibodies to heparin PF 4 Complexes without thrombocytopenia in patients treated with unfractioned heparin of LMWH. Am J Hematol.1996;52:90-95.
11-Warkentin TE. HIT in patients treated with LMWH and unfractioned heparin.332:1330-1335.
12-Benton RE, Gersh BJ. Cardiology for the primary care provider, HIT. Smed J.1998;91:133-134.
13-Warkentin TE. HIT Pathogenesis, Prognosis, Avoidance and Management. Drug safty. 1997;17:325-341.
14-Kelton JG. Tne clinical management of HIT. Semin Hematol. 1999; (suppl 1) :17-21.