مقایسه تاثیر هپارین زیرجلدی و داخل وریدی در مبتلایان به آنژین صدری ناپایدار

دکتر سید محمود سیدی *

خلاصه:

سابقه و هدف: با توجه به شیوع بیماری‌های قلبی و عروقی بویژه بیماری آنژین صدری ناپایدار و پیش‌آگهی شناخته شده و قابل کنترل آن و نظر به تناقض‌های موجود در مورد روش تجویز هپارین، به منظور مقایسه تاثیر هپارین زیرجلدی و داخل وریدی ، این تحقیق در مبتلایان به آنژین صدری ناپایدار مراجعه کننده به بیمارستان شهید بهشتی کاشان طی سال ۱۳۷۴ انجام گرفت.

مواد و روشها: تحقیق به روش کارآزمایی بالینی (Clinical trial) بر روی ۱۰۰ بیمار در دو گروه هپارین زیرجلدی و داخل وریدی صورت پذیرفت. بیماران به طور تصادفی و مشابه سازی شده به گروههای تجربی (زیرجلدی) و شاهد (وریدی) تقسیم و تاثیر دو روش با اثرات درمانی تعداد حملات درد، ایسکمی مخفی و عوارض را با مرگ و میر ، مورد انفارکتوس میوکارد و خون‌ریزی شدید در یک پی‌گیری حداقل ۵ روز بررسی و با آزمون χ^2 قضاوت قرار گرفت.

یافته‌ها: تحقیق بر روی تعداد ۵۰ نفر در گروه تجربی و ۵۰ نفر در گروه شاهد که به لحاظ سن، جنس ، فشار خون بالا، (NS)دیابت ، هیپرلیپیدمی ، مصرف سیگار مشابه بودند ، انجام گرفت. حملات درد در روزهای مختلف بعد از درمان در گروهها مشابه بوده و در کل در گروه درمانی وریدی ۱۵/۶ درصد و در گروه زیرجلدی ۱۴ درصد مشاهده گردید ایسکمی مخفی در گروه هپارین زیرجلدی کمتر از گروه هپارین وریدی بوده ولی اختلاف آن به لحاظ آماری معنی‌دار نیست. مرگ و میر وجود نداشته، در هر گروه ۲ مورد انفارکتوس میوکارد و در بیماران هپارین وریدی یک مورد خون‌ریزی شدید وجود داشت.

نتیجه گیری: هپارین زیرجلدی همانند هپارین داخل وریدی اثرات درمانی دارد. تحقیقات بیشتر به خصوص برای بررسی نتایج آن با استفاده از آنژیوگرافی و اسکن را توصیه می‌نماید.

واژگان کلیدی : هپارین ، آنژین صدری ، زیرجلدی، داخل وریدی، انفارکتوس میوکارد

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی کاشان ، بخش قلب و عروق

مقدمه

بیماری‌های درد قلبی یکی از بیماری‌های شایع به خصوص در سنین بالا می‌باشد که از بین آنها بیماری عروق کرونر شایع‌ترین نوع بیماریهای قلبی است و سالانه مرگ و میر زیادی به بار می‌آورد به طوری که در دومین علت مرگ و میر در سطح جهان را بیماریهای قلبی تشکیل می‌دهد و در مردان بعد از ۳۵ سالگی و در زنان بعد از ۴۵ سالگی ، اولین علت مرگ و میر می‌باشد (۱). در بین بیماری‌های عروق کرونر بیماری آنژین صدری ناپایدار با شیوع زیاد و مرگ و میر و بیماری زایی فراوان آن از جمله ۵۷۰ هزار مورد در سال ۱۹۹۱ در آمریکا و عامل ۳/۱ میلیون روز بستری و نیز درمان‌پذیر بودن نسبی آن از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۲). عوارض این بیماری بالقوه خطرناک قلبی،انفارکتوس حادمیوکاردومرگ می‌باشد که با به کار بردن درمان مقتضی تا حدود زیادی می‌توان از این عوارض جلوگیری کرد. از درمان‌های اصلی بیماری آنژین صدری ناپایدار،استراحت مطلق،استفاده از اکسیژن،ایجادمحیط آرام،دادن‌آرام‌بخش،استفاده‌از نیترات‌ها ، بتابلوکرها ، آنتاگونیستهای کلسیم ، آسپیرین و هپارین است (۱).

با وجود این که تجویز هپارین به عنوان درمان ضروری این بیماران محسوب می‌گردد امّا در مورد اثرات درمانی و عوارض تجویز زیرجلدی و داخل وریدی تناقض شدیدی وجود دارد، زیرا در بعضی از کتاب‌های مرجع هپارین وریدی را توصیه نمودند (۱،۳) و در بعضی از کتب مرجع دیگر و نیز بعضی مقالات سال‌های اخیر، هپارین زیرجلدی را به عنوان جایگزین روش داخل وریدی پیشنهاد می‌کنند (۴،۵،۶). مساله مهم عوارض انواع اشکال هپارین از جمله خون‌ریزی از ۶ تا ۳۳ درصد می‌باشد و در یک مطالعه گزارش گردیده در کسانی که هپارین وریدی مداوم گرفته‌اند نسبت به کسانی که متناوب هپارین دریافت داشته‌اند میزان خون‌ریزی به نسبت ۹ به ۱ بوده و اگر در مواقع بروز خون‌ریزی شدید پروتامین سولفات وریدی استفاده گردد، علاوه بر خنثی کردن اثر هپارین تاثیر ضد انعقادی داشته و خود عوارض شناخته شده‌ای برجای می‌گذارد (۷). از این رو به منظور مقایسه تاثیر هپارین‌زیرجلدی و داخل وریدی، این تحقیق بر روی مبتلایان به آنژین صدری ناپایدار مراجعه کننده به بیمارستان شهید بهشتی کاشان سال ۱۳۷۴ انجام گرفت.

مواد و روشها

پژوهش حاضر با روش کارآزمایی بالینی (Clinical trial) با نمونه‌گیری مراجعه مستمر (Sequentic) بر روی ۱۰۰ نفر صورت پذیرفت. تشخیص و پذیرش بیماران مطابق استاندارد بود (۱). نمونه‌های مورد مطالعه مبتلایان به آنژین صدری ناپایدار در سنین کمتر از ۷۵ سال ، در شش هفته اخیر انفارکتوس میوکارد نداشته، دارای هیپرتانسیون شدیدکنترل نشده نبوده، ترومای وسیع یا جراحی اخیر نداشته ، برای درمان با هپارین منع مصرفی وجود ندارد و در بخش‌های اورژانس و CCU بستری بودند. بیماران بر حسب مراجعه مشابه سازی گردیده و از نظر سن و جنس ، به طور تصادفی به دو گروه شاهد و مورد تقسیم شدند. ابتدا ۵۰۰۰ واحد هپارین داخل وریدی به طور اولیه به هر دو گروه تزریق گردید. سپس در روش زیرجلدی ۵۰۰۰ واحد هر ۸ ساعت و در روش داخل وریدی ۵۰۰۰ واحد هر ۶ ساعت یا ۱۰۰۰ واحد در ساعت هپارین تزریق شد و PTT روزانه ساعت ۵ بعدازظهر برای کنترل بررسی می‌گردید تا هدف رساندن PTT به ۱/۵ تا ۲ برابر طبیعی شود. در صورت لزوم دوزها تغییر می‌کرد درمان‌های ضد درد قلبی همراه شامل آسپیرین (روزانه یک عدد) ، ایزوسورباید دی نیترات ۱۰ میلی‌گرم هر ۸ ساعت یا بیشتر و در صورت نبودن منع

مصرف قرص پروپرانولول (انیدرال) ۲۰ میلی‌گرم هر ۸ ساعت تجویز گردید. بیماران ۳ روز به دستگاه مانیتور قلبی وصل شدند و ۵ روز هپارین گرفتند و تغییرات الکتروکاردیوگرافی و حملات درد بیمار هر ۲۴ ساعت از روی وضعیت ایسکمی قلبی بیمار ثبت گردید. اثر درمانی دو روش بر میزان ایسکمی میوکارد مخفی و تعداد حملات درد بررسی شد. ایسکمی مخفی با دستگاه الکتروکاردیوگرام به وسیله متخصص قلب و عروق تعیین گردید. عوارض دو روش براساس مرگ و میر، انفارکتوس میوکارد ، خون‌ریزی شدید بررسی و ثبت شد. به علاوه خصوصیات سن ، جنس ، فشار خون بالا، ابتلا به دیابت ، هیپرلیپیدمی ، مصرف سیگار مبتلایان بررسی و در همان فرم‌اطلاعاتی درج گردید.

بیماران حداقل ۵ روز پی‌گیری شدند ، داده‌های فرم اطلاعاتی طبقه بندی، استخراج و با آزمون χ^2 مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته‌ها

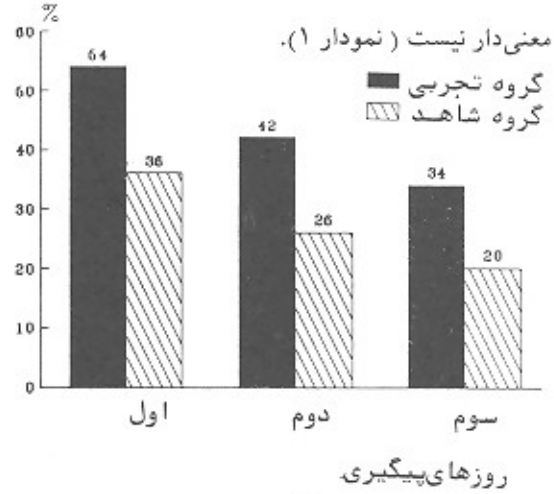
در این تحقیق ۱۰۰ نفر مورد مطالعه قرار گرفتند که تعداد ۵۰ نفر در گروه هپارین زیرجلدی (گروه تجربی) و ۵۰ نفر هپارین داخل وریدی (گروه شاهد) دریافت داشته‌اند. در گروه شاهد ۲۲ نفر (۴۴ درصد) و در گروه تجربی ۲۳ نفر (۴۶ درصد) از بیماران مرد بودند. سن بیماران گروه شاهد ۸/۷±۶۳/۲ سال و افراد گروه تجربی ۹/۸±۶۲/۴ سال بود. در گروه شاهد ۲۷ نفر (۵۴ درصد) و در گروه تجربی ۲۶ نفر (۵۲ درصد) فشار خون بالا و دیابت به ترتیب در ۲۸ و ۲۶ درصد و هیپرلیپیدمی در گروه شاهد ۳۰ درصد و در گروه تجربی ۲۶ درصد ملاحظه گردید. در گروه شاهد ۱۶ درصد و در گروه تجربی ۱۸ درصد سیگاری بودند. به این ترتیب دیده می‌شود که بین دو گروه از نظر عوامل تاثیرگذار روی ایسکمی میوکارد وجود نداشته و یا لااقل اختلاف ناچیز بین دو گروه به لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

وضعیت درد در گروههای درمانی هپارین زیرجلدی و وریدی و برحسب روزهای مختلف پی‌گیری در جدول (۱) ارایه گردیده و نشان می‌دهد که در تمام روزهای مورد بررسی وجود دارد. در گروههای درمانی با هم مساوی بوده و یا اختلاف ناچیز آنها به لحاظ آماری معنی‌دار نبود و طی ۵ روز پی‌گیری در بیماران دریافت کننده هپارین وریدی ۱۵/۶ درصد و در بیماران دریافت کننده هپارین زیرجلدی ۱۴ درصد درد وجود داشت و آزمون χ^2 نشان داد که این اختلاف ناچیز آنها به لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

جدول ۱ـ توزیع فراوانی نسبی وضعیت درد مبتلایان به آنژین صدری ناپایدار دریافت کننده هپارین وریدی و زیرجلدی به تفکیک روزهای پی‌گیری در بیمارستان شهید بهشتی کاشان طی سال ۱۳۷۵

روزها / درد / هپارین	اول		دوم		سوم		چهارم		پنجم		جمع	
	ندارد	دارد	ندارد	دارد	ندارد	دارد	ندارد	دارد	ندارد	دارد	ندارد	دارد
وریدی (شاهد n=۵۰)	۷۲	۲۸	۸۴	۱۶	۹۰	۱۰	۸۶	۱۴	۹۰	۱۰	۸۴/۴	۱۵/۶
زیرجلدی (تجربی n=۵۰)	۷۴	۲۶	۸۴	۱۶	۸۲	۱۸	۹۶	۴	۹۴	۶	۸۶	۱۴

میزان ایسکمی مخفی در سه روز مورد بررسی در بیماران دریافت کننده هپارین زیرجلدی کمتر از دریافت کنندگان هپارین وریدی بوده و آزمون χ^2 نشان داد که این اختلاف میزان بروز ایسکمی مخفی در گروههای مورد مطالعه بر حسب اتفاق بروز کرده و به لحاظ آماری معنی‌دار نیست (نمودار ۱).



نمودار ۱- توزیع وجود ایسکمی مخفی در ۱۰۰ بیمار مبتلا به آنژین صدری ناپایدار پس از دریافت هپارین وریدی و زیرجلدی در بیمارستان شهید بهشتی کاشان طی سال ۱۳۷۵

در هیچ یک از گروههای شاهد و تجربی مرگ و میر وجود نداشت. در گروه شاهد ۲ مورد و در گروه تجربی نیز ۲ مورد انفارکتوس میوکارد مشاهده گردید. در بیماران دریافت کننده هپارین وریدی یک مورد خون‌ریزی شدید دیده شد و در بیماران دریافت کننده هپارین زیرجلدی این عارضه وجود نداشت.

بحث

تحقیق نشان داد پس از استفاده از دو روش درمان هپارین زیرجلدی و داخل وریدی در مبتلایان به آنژین صدری ناپایدار به لحاظ حملات درد و بروز ایسکمی مخفی و انفارکتوس میوکارد و هم چنین عوارض خون‌ریزی مشابه بوده و باهم اختلافی ندارند. Gaston و همکاران در سال ۱۹۹۵ از ایتالیا گزارش کردند در یک مطالعه بر روی ۷۲ نفر بیماران آنژین صدری ناپایدار، اثرات درمانی و عوارض دو روش هپارین زیرجلدی و وریدی را مشاهده نکردند (۴) و دقیقاً یافته مشابه نتیجه این تحقیق را داشتند. علویان و همکاران نیز برای درمان آنژین صدری ناپایدار ، استفاده از هپارین زیرجلدی را توصیه نمودند (۶). بعضی کتب مرجع هپارین زیرجلدی را به عنوان روش سوم در درمان آنژین صدری ناپایدار پس از تزریق مداوم و هر ساعت هپارین داخل وریدی پیشنهاد می‌کند (۲) و بعضی از کتب مرجع دیگر هپارین زیرجلدی را به عنوان روش دوم پس از روش داخل وریدی توصیه می‌کنند (۴). استفاده از هپارین زیرجلدی می‌تواند سطح خونی ثابتی به وجود آورد (۲). در تمام کتب مرجع بیماری‌های قلب و داخلی، درمان استاندارد با دوز کم هپارین، روش زیر جلدی است (۱،۳). استفاده از هپارین زیرجلدی عوارض کمتر دارد و پی‌گیری بیمار در طول درمان آسان‌تر است(۲). کسانی که هپارین وریدی مداوم گرفته بودند نسبت به افرادی که متناوب هپارین گرفته‌اند نسبت خون‌ریزی ۹ به ۱ بود و علت افزایش خون‌ریزی در روش تجویز متناوب ، زیادتر بودن دوز آن است و اگر مقدار مصرف آن یکسان باشد خون‌ریزی نیز به نسبت اتفاق می‌افتد. استفاده از درمان با دوز کامل هپارین ۲ تا ۵ درصد ایجاد ترومبوسیتوپنی خفیف ۲ تا ۱۵ روز پس از تجویز دارو می‌کند که در این موارد باید درمان را ادامه داد (۷).

تحقیق نشان داد که در گروه بیماران دریافت کننده هپارین وریدی یک مورد خون‌ریزی شدید بروز کرد. در مواقع بروز خون‌ریزی شدید در اثر هپارین باید از پروتامین سولفات وریدی استفاده کرد. پروتامین ممکن است علاوه بر خنثی کردن اثر هپارین، اثر ضدانعقادی هم

داشته باشد. میزان تجویز آن یک میلی گرم به ازای هر ۱۰۰ واحد هپارین است. پروتامین را بیش از ۵۰ میلی گرم در ۱۰ دقیقه نباید مصرف کرد چون مصرف بیشتر آن باعث تنگی نفس، برافروختگی، برادیکاردی، هیپوتانسیون یا آنافیلاکسی شود (۷).

در یک جمع بندی قابل ذکر است که استفاده از هپارین زیرجلدی همانند داخل وریدی در کاهش ایسکمی میوکارد به دنبال آنژین صدری ناپایدار موثر است و چون این روش عوارض کمتری نسبت به روش وریدی دارد و پی‌گیری و کنترل آن بسیار آسانتر و بدون هزینه بستری می‌باشد می‌توان برای طولانی مدت از آن استفاده نمود و پیشنهاد می‌گردد جهت مطالعات بیشتر از آنژیوگرافی برای تعیین وضعیت عروق کرونر و از اسکن تالیوم برای تعیین وضعیت خون‌رسانی به عضله قلب استفاده شود و بالاخره کنترل PTT چندبار در روز انجام گیرد تا جواب قطعی سوال تحقیق به دست آید.

تشکر و قدردانی

از همکاران گرامی جناب آقای محسن اربابی به خاطر همکاری ایشان در مشاوره تحقیقاتی و از جناب آقای احمد ارشادی به خاطر خدمات ایشان در مشاوره آماری واز آقای دکتر حمیدرضا مسرور انترن سابق دانشکده پزشکی کاشان به خاطر زحمات ارزنده ایشان در کمک به جمع‌آوری داده و تدوین و تنظیم پایان‌نامه دوره دکتری پزشکی (MD) صمیمانه تقدیر و سپاسگزاری نموده، توفیق این عزیزان را از درگاه ایزد منان مسالت می‌نماید.

References:

1. Fauci A. Harrison's principle of internal medicine. 14th ed. New york: McGraw - Hill; 1994: 456-471.
2. Braunwald E. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 5th ed. Philadelphia WB Saunders; 1994: 583-594.
3. Hurst JW. Schlant RC. The heart. 8th ed. New york: McGraw - Hill; 1994: 231-243.
4. Hardman JG. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New york : McGraw - Hill; 1996: 715-728.

۵- علویان م (مترجم). اورژانس‌های طب داخلی . تظاهرات اصلی و درمان بیماری‌ها. چاپ اول. تهران: انتشارات اشارت ؛ ۱۳۷۴: ۲۷۳-۲۲۱.

6. Gaston C. Serneri N. Randomised comparison of subcutaneous heparin. intravenous heparin and aspirin in unstable angina. Lancet. 1995; 345: 1201-1204.

۷- مسرور ح. مقایسه اثر هپارین زیرجلدی و داخل وریدی در کاهش ایسکمی میوکارد در مبتلایان به آنژین صدری ناپایدار. پایان نامه جهت دریافت دکترای پزشکی. دانشگاه علوم پزشکی کاشان ؛ ۱۳۷۴ : ۳۵-۳۴.