مقاله دونوموگرام دوزیگ هیارین بعد از دریافت استرپتکیناز

نیمه مدرس مصدق ۱، سید محمود صدریافتقی ۲، منصور رفیعی ۳، سیده مهدمه نمادنده ۴، سید علی سعیدی ۵

چکیده

مقدمه: این مطالعه به طور تصادفی از ۵۰۰ نفر به گروه نمونه‌گیری از بیماران تزریق ریت‌افشاد و سه گروه نمونه‌گیری حذف شدند. هدف از این مطالعه مقایسه دونوموگرام هیارین در بیماران با ویروس‌پاتوکسی میوکاردیه (AMI)

بعد از دریافت استرپتکیناز بود.

روش بررسی: این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی، تصمیم و یکسوم کور بود. ۱۱۳ بیمار با AMI ۴ ساعت بعد از درمان با استرپتکیناز طور تصادفی در یکی از ۳ گروه قرار گرفتند. گروه ۱ (n=۲۰۰) به طور تصادفی از بیماران تزریق ریت‌افشاد و سه گروه نمونه‌گیری حذف شدند. هدف از این مطالعه مقایسه دونوموگرام هیارین در بیماران با ویروس‌پاتوکسی میوکاردیه (AMI)

نتایج: افراد در بین گروه‌های مشابه هم به روش aPTT (Activated Partial Tromboplastin Time) تیپ دانستند. متوسط مقادیر aPTT در دو گروه تیپ A و B برابر بود. 

نتیجه‌گیری: با توجه به این‌که بر اساس نتایج بیماران در بین گروه‌های مشابه هم به روش aPTT (Activated Partial Tromboplastin Time) تیپ دانستند. 

واژه‌های کلیدی: هیارین، استرپتکیناز، دونوموگرام

1- مربی گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران
2- استاد گروه قلب و عروق، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران
3- ایپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران
4- پزشک قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران
5- مربی گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

mo_modares@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۱۲/۳
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۵/۱
مقدمه
موافقیت داروهای ترموپلیتیک مانند استروکتناز با سطح به ایجاد عادلانه بین اثرات فیبرولیتیک و ترکیب انعقادی (procoagulant activity) آنها دارد. در واقع استروکتناز بکار می‌رود برای دادن یک سبد ترکیب ترومبینی متصل به فیبرین شده که ماده ترموپلیتیک و محکر قوی پلاگتی است (1). نیاز به استروکتنازیاکین ممکن است خود مجدد سبب ایجاد عروق گردید. در نتیجه، داروها ضرر بالا دارند که نظر هیچ یک می‌تواند از این امر جلوگیری نماید. هیپرین علاوه بر اثرات ضرر بالا، دارای اثرات گیرنده‌ای و مطلوبی نیز دارد. نواحی تجدیدی سطح عروق و جلوگیری از اسپس لوله توسط انسولین ممکن است. در نتیجه، این داروها مورد مطالعه قرار گرفتند (1).

نکته قابل توجه در مورد هیپرین، فیبرولیتیک سطح انتقالی است که به عنوان پیشوردن سلول‌های انوکتیلیک فاکتور ۵ پلاگتی ویلکت‌ها و وجود می‌آید. در نتیجه، پیشین بیمار در طی دوام ضروری یا زمان نسبی ترمومایتیک تا باید aPTT بی‌زاده باشد. از راهی مناسب پایش آن aPTT باید افزایشی یا کاهشی شود. از جمله مواردی که افزایش aPTT را به وجود می‌آورد، موارد ترومبینی مانند aPTT باید کمتر از ۳ می‌باشد. این داروها در سطح مطلوب پایش قرار گرفته و همچنین از جمله این داروها می‌توان به aPTP اشاره کرد.

روش بررسی
این مطالعه از نظر اکائولوژی بالینی، تصادفی و یک سو کور بود. بعد از دریافت تایید از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید صدوقی برز، تمام بیماران که در بخش بیمارستان‌های سیلیان، کرج و اصفهان زندگی می‌کردند و بعد از دریافت استروکتناز احتمال به ترکیب هیپرین داشتند در این مطالعه شرکت دادند و به این شرط که فرم رضایت نامه می‌تواند با یا از نژادیکان و یا از لاحق قانون حق تهیه، امضای گذشته باشد. افراد که در این مطالعه مورد نظر نیستند عبارت بودند از:

افرادی که در این مطالعه وارد نمی‌شوند بودند از:

افراد دارای سر کمتر از ۸ سال، داشتن خونریزی فعال، سابقه دوره بیست و سوم، شماره هفتم، مهر ۱۳۹۴

مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید صدوقی برز
نتایج حاصل از آن برای آنها توجه گردید. بیماران به صورت تصادفی در گروه وارد می‌شدند و اطلاعات دموگرافیک آنها جمع‌آوری می‌گردید. درگروه اول، دوز دریافتی هیبراین براساس نوموگرام پیشنهادی Raschke و همان‌کسان بود. درگروه دوم (جدول 1). با این تفاوت که ریت افزایش هیبراین براساس تجربه پزشکان مجرى طرح اول 17U/Kg/hr (جدول 1).

جدول 1: نوموگرام مورد استفاده در گروه (1)

<table>
<thead>
<tr>
<th>میزان تغییر در ریت انوفوزیون</th>
<th>پایوس (نامه)</th>
<th>aPTT</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>↑ 4 U/kg/hr</td>
<td>80 U/kg</td>
<td>&lt;25</td>
</tr>
<tr>
<td>↑ 2 U/kg/hr</td>
<td>40 U/kg</td>
<td>25-45</td>
</tr>
<tr>
<td>↓ 2U/kg/hr</td>
<td></td>
<td>45-70</td>
</tr>
<tr>
<td>↓ 3 U/kg/hr</td>
<td></td>
<td>71-90</td>
</tr>
<tr>
<td>ذخیره انوفوزیون به مدت یکساعت</td>
<td></td>
<td>&gt; 90</td>
</tr>
</tbody>
</table>

ریت آغازین هیبراین: 80 U/kg/hr

دوزینی در گروه دوم براساس نوموگرام پیشنهادی انجام گرفت.

جدول 2: نوموگرام مورد استفاده در گروه (2)

<table>
<thead>
<tr>
<th>میزان تغییر در ریت انوفوزیون</th>
<th>پایوس (نامه)</th>
<th>aPTT</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>↑ 4 U/kg/hr</td>
<td>2000 U</td>
<td>&lt; 25</td>
</tr>
<tr>
<td>↑ 2 U/kg/hr</td>
<td>400 U/Kg</td>
<td>25-70</td>
</tr>
<tr>
<td>↓ 1 U/kg/hr</td>
<td></td>
<td>71-90</td>
</tr>
<tr>
<td>↓ 3 U/kg/hr</td>
<td></td>
<td>&gt; 90</td>
</tr>
<tr>
<td>ذخیره انوفوزیون به مدت یکساعت</td>
<td></td>
<td>&gt; 90</td>
</tr>
</tbody>
</table>

ریت آغازین هیبراین: 12 U/kg/hr

در آین نوموگرام چاپی بودن افراد در نظر گرفته شده و ریت اولیه هیبراین 12 با ماکزیمم U 900 بود. زمان شروع انوفوزیون هیبراین 4 ساعت بعد از مصرف اینوتوکینز بود. در بیماران در گروه 1 پایوس معادل 80 U/kg و در گروه 2 پایوس معادل 60 U/kg اولیه انوفوزیون aPTT قبل از مصرف هیبراین و بعد از آن 4 ساعت 64 ساعت از از مصرف هیبراین. هدف اولیه، نگهداری می‌شده aPTT در دامنه 40-70 در دامنه 1392 مهر، شماره هفتم، دوره پیست و وسوم.

مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی برد
نمودار 1: تغییر ریت انتفروزیون هیپآرین بر حسب زمان در دو گروه

جدول 3: خصوصیات دموگرافیک بیماران شرکت کننده در هر گروه

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>گروه 1</th>
<th>گروه 2</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>p-value</td>
<td>0/3</td>
<td>0/4</td>
</tr>
<tr>
<td>تعداد بیماران</td>
<td>65</td>
<td>54</td>
</tr>
<tr>
<td>جنس (%)(n)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>مرد</td>
<td>42(64)</td>
<td>32(59)</td>
</tr>
<tr>
<td>زن</td>
<td>23(35)</td>
<td>22(41)</td>
</tr>
<tr>
<td>سن (سال) (میانگین±SD)</td>
<td>45±9/53</td>
<td>46±9/53</td>
</tr>
<tr>
<td>وزن (کیلوگرم) (میانگین±SD)</td>
<td>64±10/97</td>
<td>64±10/97</td>
</tr>
<tr>
<td>aPTT (انیمیا) (میانگین±SD)</td>
<td>45±9/53</td>
<td>45±9/53</td>
</tr>
</tbody>
</table>

پژوهش اولیه در گروه 1، معادل U19/67 496/20 ± 129/32 بود (p=0/0). شکل 1 نشان دهنده میانگین ریت انتفروزیون در این دو گروه است. میانگین ریت هیپآرین به طورکلی در طی 48 ساعت در این دو گروه به طور معنی داری متغیر بود (نموند 1).
جدول 4: مقایسه دو روش درمانی در بیماران که با گروه ۱ و گروه ۲ مشابه هم بوده و در مدت ۱۲ ساعت آخر گروه ۱ به دو گروه زیره درمانی، در دامنه درمانی و فراز آن در گروه ۱ به ترتیب مقدار ۱/۴۰۰ ± ۴/۳۷ که در گروه ۲ به ترتیب مقدار ۱/۴۰۰ ± ۴/۳۷ (p=۰/۰۰۲) که با دقت‌های مناسب تحت بررسی قرار داشت. ابتدا در دامنه مطلوب قرار گرفتن یا نبودن ۱۸/۵ برابر نمودن گروه بوده و همچنین رشد به سطح مطلوب در ۲۴ ساعت اولیه در جهت کاهش عبور آنزیم‌های انجام نمی‌شود. اما در تناوب افزایش گروه ۲ به مقدار ۱/۴۰۰ ± ۴/۳۷ و در گروه ۱ به ترتیب مقدار ۱/۴۰۰ ± ۴/۳۷ (p=۰/۰۰۲) با دقت‌های مناسب تحت بررسی قرار داشت. ابتدا در دامنه مطلوب قرار گرفتن یا نبودن ۱۸/۵ برابر نمودن گروه بوده و همچنین رشد به سطح مطلوب در ۲۴ ساعت اولیه در جهت کاهش عبور آنزیم‌های انجام نمی‌شود. اما در تناوب افزایش گروه ۲ به مقدار ۱/۴۰۰ ± ۴/۳۷ و در گروه ۱ به ترتیب مقدار ۱/۴۰۰ ± ۴/۳۷ (p=۰/۰۰۲) با دقت‌های مناسب تحت بررسی قرار داشت. ابتدا در دامنه مطلوب قرار گرفتن یا نبودن ۱۸/۵ برابر نمودن گروه بوده و همچنین رشد به سطح مطلوب در ۲۴ ساعت اولیه در جهت کاهش عبور آنزیم‌های انجام نمی‌شود. اما در تناوب افزایش گروه ۲ به مقدار ۱/۴۰۰ ± ۴/۳۷ و در گروه ۱ به ترتیب مقدار ۱/۴۰۰ ± ۴/۳۷ (p=۰/۰۰۲) با دقت‌های مناسب تحت بررسی قرار داشت. ابتدا در دامنه مطلوب قرار گرفتن یا نبودن ۱۸/۵ برابر نمودن گروه بوده و همچنین رشد به سطح مطلوب در ۲۴ ساعت اولیه در جهت کاهش عبور آنزیم‌های انجام نمی‌شود. اما در تناوب افزایش گروه ۲ به مقدار ۱/۴۰۰ ± ۴/۳۷ و در گروه ۱ به ترتیب مقدار ۱/۴۰۰ ± ۴/۳۷ (p=۰/۰۰۲) با دقت‌های مناسب تحت بررسی قرار داشت. ابتدا در دامنه مطلوب قرار گرفتن یا نبودن ۱۸/۵ برابر نمودن گروه بوده و همچنین رشد به سطح مطلوب در ۲۴ ساعت اولیه در جهت کاهش عبور آنزیم‌های انجام نمی‌شود. اما در تناوب افزایش گروه ۲ به مقدار ۱/۴۰۰ ± ۴/۳۷ و در گروه ۱ به ترتیب مقدار ۱/۴۰۰ ± ۴/۳۷ (p=۰/۰۰۲) با دقت‌های مناسب تحت بررسی قرار داشت. ابتدا در دامنه مطلوب قرار گرفتن یا نبودن ۱۸/۵ برابر نمودن گروه بوده و همچنین رشد به سطح مطلوب در ۲۴ ساعت اولیه در جهت کاهش عبور آنزیم‌های انجام نمی‌شود. اما در تناوب افزایش گروه ۲ به مقدار ۱/۴۰۰ ± ۴/۳۷ و در گروه ۱ به ترتیب مقدار ۱/۴۰۰ ± ۴/۳۷ (p=۰/۰۰۲) با دقت‌های مناسب تحت بررسی قرار داشت. ابتدا در دامنه مطلوب قرار گرفتن یا نبودن ۱۸/۵ برابر نمودن گروه بوده و همچنین رشد به سطح مطلوب در ۲۴ ساعت اولیه در جهت کاهش عبور آنزیم‌های انجام نمی‌شود. اما در تناوب افزایش گروه ۲ به مقدار ۱/۴۰۰ ± ۴/۳۷ و در گروه ۱ به ترتیب مقدار ۱/۴۰۰ ± ۴/۳۷ (p=۰/۰۰۲) با دقت‌های مناسب تحت بررسی قرار داشت. ابتدا در دامنه مطلوب قرار گرفتن یا نبودن ۱۸/۵ برابر نمودن گروه بوده و همچنین رشد به سطح مطلوب در ۲۴ ساعت اولیه در جهت کاهش عبور آنزیم‌های انجام نمی‌شود. اما در تناوب افزایش گروه ۲ به مقدار ۱/۴۰۰ ± ۴/۳۷ و در گروه ۱ به ترتیب مقدار ۱/۴۰۰ ± ۴/۳۷ (p=۰/۰۰۲) با دقت‌های مناسب تحت بررسی قرار داشت. ابتدا در دامنه مطلوب قرار گرفتن یا نبودن ۱۸/۵ برابر نمودن گروه بوده و همچنین رشد به سطح مطلوب در ۲۴ ساعت اولیه در جهت کاهش عبور آنزیم‌های انجام نمی‌شود. اما در تناوب افزایش گروه ۲ به مقدار ۱/۴۰۰ ± ۴/۳۷ و در گروه ۱ به ترتیب مقدار ۱/۴۰۰ ± ۴/۳۷ (p=۰/۰۰۲) با دقت‌های مناسب تحت بررسی C
بحث و نتیجه‌گیری
مطالعات متعدد نشان داده‌اند که در مدت کوتاهی پس از استفاده از دروهای ترمولینتیک ساخت ترمیمی شروع شده و سبب اندما مجدد عروق می‌گردد (19). در واقع مصرف هیبرید با استروپیکیناز میزان مرو و می‌ر از 8/8% به 42% کاهش می‌یابد (2). در نمایی‌کش‌های غربی پاییز PTT و با انتی‌فاکتور Xa در طول انفروتوئودودی اجباری است (13). مطالعات گوناگون نشان داده‌اند که نگاه داشتند در aPTT (14) میزان ثانیه‌ای تأسیس‌ها می‌تواند از عود ترمولینتیک و خون‌ریزی‌های کم و سه‌گروهی نماید (15). 6/4 % گزارش شده که استفاده از نوموکراسی پر اساس وزن واقعی بیمار برای دوریری هیپرین باید رسیدن به این هدف بسیار موثر بوده و با نکات بسیار آنها، بیماران سریع‌تر به دامنه درمانی می‌رسند و احتمال خون‌ریزی به مراتب کمتر خواهد بود (15،16،17).

12 ساعت بعد از شروع درمان نیز تعداد بیشتری از افراد غروه ۱ در دامنه درمانی قرار داشتند. این موضوع از همیت‌های برخوردی است. جوان به دفعات نشان داده شده که عدم رسیدن به aPTT مطلوب در طی این مدت منجر به افزایش احتمال انفارکت قلبی محدّد در طی روز اول است (18،19). نتیجه است که درصد افراد در دامنه درمانی در غروه ۲ مشاهده نمایی است که درصد افراد در دامنه درمانی در غروه ۲ تا ۲/۰ درصد نسبت به غروه ۱ مطالعه حاضر نتیجه به مراتب بهتری از سایر تحقیقات مشابه داشته‌
به علاوه تعداد تغییرات در ریت انفوژین در گروه ۱ به نحو چشمگیری کمتر بود. این بدان معنی است که با کار بستن نوموگرام ۱، فشار کمتری بر پرسنل برتریاز از لحاظ پایش، وجود می‌آید و نیاز به محاسبه میزان تغییر در ریت کمتر خواهد بود و در نتیجه احتیاط کافی و انتباش به حداقل کاهش خواهد یافت.

یکی از محدودیت‌هایی که این مطالعه آن روبه‌رو بود، خون‌گیری بیمار در ساعت‌ها بعد از نیمه شب و گرفتگی جواب سریع از آزمایشگاه بود که با توجهی پرسر ول الکتری و آزمایشگاه مرتفع‌گردند و لی شاید در شرایط عمومی قبلاً این امر تا حدود زیادی مشکل باشد. به علاوه تعداد افرادی که در این طرح وارد شده‌اند محدود است و تعیین آن به جامعه به دور از اشکال نیست.

علاوه بر این مشکلات و محدودیت‌های، بایماران با نوموگرام ۱ وضعیت مطلوبی نسبت به گروه ۲ داشتند ولی مانند بسیاری از گزارش‌های غیر (۱۲،۱۳،۱۸) با وجود استفاده از نوموگرام وابسته به وزن، بازم درصد قابل توجهی از بیماران در خارج از دامنه درمانی قرار می‌گیرند. باید بیان شد که در صورت عدم رعایت این چنین نوموگرام‌هایی احتمال عود مجدد و یا خونریزی پیشتر خواهد بود.

استحکام (۱۶-۱۲-۱۸) هر ۱۱ ماه بعد از شروع هیبرین فیلوت در گروه ۱ به مدت ۳۶ ساعت در چندین مورد دارند. همچنین این گروه ۱ در دامنه محدود قرار داشتندکه مشابه محققی در آمریکا است (۲۱). ولی در گروه ۲ کمتر از نیمی از افراد یعنی در گروه ۱/۵۲۲۸ در طی ۲۴ و ۷۸ ساعت اولیه مدت زمان بیشتری دارای درمانی بودند.

قابل ذکر است که تعداد افراد در دامنی در هر دو گروه کمتر از مطالعات مشابه است (۱۱،۱۲). به عبارت دیگر بیماران ما هپر از بیماران غربی به این نوموگرامها بیش داده‌اند. این اختلاف را ممکن است دلیل بتوان به فاکتور معیاری زیست‌شناسی و فاکتور زیست‌شناسی انسانی داد. ولی تحقیق همکاران گزارش داده‌اند که نوموگرام‌های خیلی در آسیب‌پذیری بیماران، شاید اختلاف نزدیک جدید مطرح بیانشان (۲۲).

نتیجه قابل توجه دیگر آن است که هر چند ریت افزایش ان دو نوموگرام با هم فاکتور درست و در نهایت به یکدیگر نزدیک شدند. که نمونه‌هایی می‌باشند که نمونه ۱۷ U/Kg/hr هر دو گروه نزدیک‌کنی گروه ۱ به گروه ۲ داشتند. این دو گروه نزدیک‌کنی یکسان است. این تجربه نیز نیز می‌تواند نشانگر آن باشد که نوموگرام ۱ دقیق تر بوده و پاسخ بیماران به آن بهتر است.

References:


13- Chamuleau SA, de Winter RJ. Activated partial thromboplastin time (aPTT) monitoring to achieve therapeutic anticoagulation before and after introducing a nomogram for adjunctive heparin treatment with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Int J Cardiol. 1998;31;67(3):241-6.


Comparing Two Nomograms of Heparin Dosing after Receiving Streptokinase

Modares Mosadegh M(PhD), Sadr Bafghi SM(MD), Rafiei M(MD), Namayande SM(MD), Sadr Bafghi A(MD)

1Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran
2,3Department of Cardiovascular diseases, cardiovascular research center, Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran
4Department of Epidemiology, Cardiovascular research center, Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

Received: 28 Feb 2015 Accepted: 23 Jul 2015

Abstract

Introduction: Since thrombolytic drugs such as streptokinase could cause reocclusion, anticoagulants like heparin are utilized afterwards. Several nomograms have been recommended due to unpredictable pharmacokinetics of heparin. Therefore, this study aimed to compare two prevalent nomograms of heparin used in patients suffering from acute myocardial infarction (AMI) after receiving streptokinase.

Methods: In this single-blind randomized clinical trial, 113 patients with AMI were randomly assigned to one of the two nomogram groups four hours after receiving streptokinase. Patients in the group 1(n=50), received an initial infusion with rate of 17 U/Kg/hr and a bolus of 80 U/Kg. In Group 2(n=35), the initial rate of heparin (n= 53) was 12 U/Kg/hr with a maximum 900U/hr after a bolus of 60 U/Kg with a maximum of 4000 U. Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) was measured every 6 hours for at least 48 hours and infusion rate was adjusted based on each nomogram in order to maintain aPTT in the therapeutic level of 46-70 s.

Results: Patients in the two groups were homogenized in regard with their demographic characteristics. The time needed for aPTT to pass the infusion threshold for groups 1 and 2 were 8.00±3.81 hr and 11.12±5.55 hr, respectively (p=0.00). In the first 12 hours, percentages of patients, whose aPTT was reported in an appropriate therapeutic range were 56.0% and 30.19% for the two groups, respectively (p=0.00). Moreover, period of time that subjects in group 1 were in the therapeutic range in the first 24 and 48 hours was 14.40 ± 6.42 hrs and 27.48 ± 9.90 hrs, respectively. While these numbers for group 2 were 9.74±3.08 hrs and 21.06 ± 9.42 hrs, respectively (P=0.00, P=0.00). The changes in the heparin rate was reported significantly lower in group 1 compared to group 2.

Conclusion: The study findings revealed that nomogram 1 is preferred to nomogram 2, since patients in nomogram 1 reached the therapeutic range faster, stayed in this range for a longer period of time, and needed less change in the heparin rate.

Keywords: Dose; Heparin; Nomogram; Streptokinase

This paper should be cited as:

*Corresponding author: Tel:+989133531519, Email: mo_modares@yahoo.com