

مقاله خود آموزی

بر اساس تصویب اداره کل آموزش مداوم جامعه پزشکی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به پاسخ دهندگان پرسشهای مطرح شده در این مقاله ۲ امتیاز به متخصصین جراحی عمومی، بیماریهای قلب و عروق، جراحی استخوان و مفاصل و پزشکان عمومی تعلق می‌گیرد.

هپارین

دکتر منیره مدرس‌مصدق^۱، دکتر سید محمود صدر بافقی^۲، دکتر احمد نواب پور^۳

چکیده

هپارین داروی ضد انعقادی است که از طریق فعالیت آنتی ترومبین III سبب غیرفعال شدن ترومبین و فاکتور Xa می‌شود. فارماکوکنتیک این دارو تحت تأثیر عوامل متعددی از جمله دوز و وسعت ترومبوآمبولیسم دارد. مانیتورینگ توسط اندازه‌گیری aPTT هر ۶ ساعت انجام می‌شود که می‌بایست ۲/۵-۱/۵ برابر میزان کنترل نگه داشته شود. هپارین عمدتاً جهت پیشگیری و درمان ترومبوآمبولی وریدی و آمبولی ریوی، پیشگیری از ترومبوز مورال بعد از MI و برای درمان بیماران با آنژین ناپایدار و MI مفید است. مهمترین عارضه آن خونریزی است و می‌تواند سبب آلپسی، استئوپروز، ترومبوسیتوپنی و ترومبوز شود. سولفات پروتامین جهت خنثی کردن اثر هپارین بکار می‌رود. هپارین‌های با وزن مولکولی پایین دارای خواص فارماکوکنتیکی بهتری هستند و داروی انتخابی برای پیشگیری از ترومبوز وریدی ناشی از جراحی‌های ماژور می‌باشد. این داروها اثر مهارتی بیشتری روی Xa نسبت به ترومبین دارند و احتیاج به تست aPPT برای مانیتور آنها نمی‌باشد.

مقدمه

مکانیسم‌های طبیعی ضد انعقاد در خون سبب خنثی کردن حوادث پیش - انعقادی (Precoagulation) می‌گردند. فعال شدن بیش از حد سیستم‌های انعقادی منجر به افزایش انعقادپذیری و تولید لخته می‌شود. همچنین اختلالات در جداره رگها، تغییر در سرعت و عبور جریان خون و نیز تغییرات در فاکتورهای انعقادی، مکانیسم‌های اصلی تشکیل دهنده لخته هستند^(۱). جالب توجه است که «ورشو» در قرن نوزدهم این عوامل را شرح داده که در بسیاری از موارد هنوز توضیحات وی به قوت خود باقی است^(۲). ترومبوزها در سیستم شریانی و وریدی تفاوت‌های ویژه ای دارند که قابل تأمل می‌باشند. ترومبوز

اهداف آموزشی

- ۱- آشنایی با ساختمان ترومبوزهای شریانی و وریدی
- ۲- آشنایی با مکانیسم عمل هپارین و رابطه دوز - پاسخ
- ۳- توجه به اهمیت مانیتورینگ aPTT
- ۴- شناخت موارد مصرف هپارین
- ۵- توجه به عوارض جانبی و موارد عدم مصرف هپارین
- ۶- آشنایی با هپارین‌های با وزن مولکولی پایین و مقایسه آنها با هپارین غیرشکسته شده

۳- عضو هیأت علمی گروه فارماکولوژی

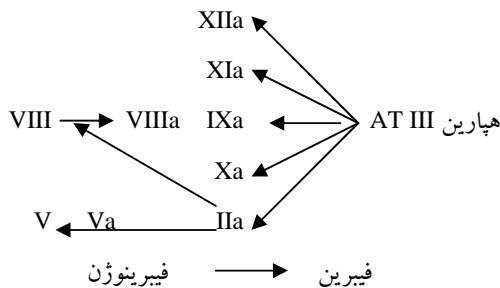
۲- دانشیار گروه بیماریهای قلب و عروق

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد

جان هزاران انسان ایفاء کند. با توجه به اهمیت این دارو و از آنجا که در سالهای اخیر در دوزینگ این دارو تغییراتی ایجاد شده است، بر آن شدیم تا مروری بر خواص فارماکولوژیکی این دارو و دوز آن و همچنین هپارین های با وزن مولکولی پایین (LMWHs) داشته باشیم.

مکانیسم هپارین: این دارو مخلوط هتروژنی از موکوپولی ساکاریدهای سولفاتی است که وزن مولکولی ۳۰۰۰۰-۵۰۰۰۰ دالتون دارد. هپارین به لیزین (Lysine) در آنتی ترومبین III (AT III) می پیوندد و سبب تغییر شکل آن به گونه ای می شود که از یک مهارکننده کند ترومبوز به یک مهارکننده سریع آن مبدل می شود. در واقع، فعالیت AT III در حضور هپارین ۱۰۰۰ برابر می گردد. تنها یک سوم از هپارین تجاری فعال است و بقیه فاقد تمایل به پیوند با AT III می باشد^(۱).

کمپلکس هپارین و AT III سبب غیر فعال شدن فاکتورهای IIa (ترومبین)، Xa، IXa، XIa، XIIa می شود^(۴). از میان این فاکتورها، ترومبین و فاکتور Xa نسبت به این کمپلکس حساس تر هستند. قابل ذکر است که مهار ترومبین بوسیله هپارین-AT III حدود ده برابر بیشتر از مهار فاکتور Xa است. هپارین توسط مهار ترومبین نه تنها از ساخته شدن فیلرین جلوگیری به عمل می آورد بلکه مانع فعال شدن فاکتورهای V و VIII نیز می گردد^(۴). هپارینی که کمتر از ۱۸ ساکارید داشته باشد، قادر به مهار ترومبین نیست ولی چنانچه دارای ردیف پنتاساکارید لازم باشد می تواند فاکتور Xa را مهار می سازد (شکل ۱).



شکل ۱: اثر کمپلکس هپارین ATIII روی فاکتورهای خونی

شیرانی غالباً در نتیجه فرآیند صدمه به جدار رگ بوجود می آید که از مثالهای بارز آن می توان به آتروسکلروز و هموستیسمی اشاره نمود. این حالت با چسبندگی پلاکت به سطح آسیب دیده و تشکیل هسته پلاکتی و فیبرینی آغاز می شود^(۲). چسبندگی، (Adhesion)، تجمع (Aggregation) و ترشح (Secretion) پلاکت ها در محل آسیب دیده جداری شریان بوسیله محرکهای مانند ADP، ترومباکسن A₂، سروتونین، ترومبین و بعضی از مواد ادرنرژیک تشدید می گردد و منجر به افزایش فراخوانی پلاکت ها می شود^(۱).

ترومبوز شیرانی در ابتدا تحت شرایط High Shear Stress شروع می شود. فاکتور فون ویلبراند برای چسبندگی پلاکت ضروری است. لخته های شیرانی عمدتاً شامل توده های بهم چسبیده پلاکتی است و مقادیر کمی فیبرین و گلبولهای سفید و قرمز در آن وجود دارند این لخته ها منجر به انسداد کامل یا ناقص جریان خون و ایجاد دنباله ای (Tail) از لخته قرمز می گردند.

هیپرتانسیون، جریان فون توربولانت (گردابی) و افزایش ویسکوزیته فاکتورهای مهمی در ایجاد ترومبوز شیرانی هستند و می توانند وضعی نظیر مرگ ناگهانی، انفارکتوس میوکارد (MI)، آتژین، کاردیومیوپاتی، آریتمی و سکته مغزی داشته باشند^(۳).

در مقابل، جدار رگ در ترومبوز وریدی غالباً از نظر هیستولوژیک نرمال می باشد و فاکتورهای انعقادی بیرونی نقش اساسی بر عهده دارند. این نوع ترومبوز تحت شرایط کاهش سرعت و رکود گردش خون ایجاد یا تشدید می شود. لخته های وریدی توسط شبکه های ینبرینی که حاوی گلبولهای قرمز فراوانی هستند، مشخص می گردد. در این توده شکننده و شل، «لخته قرمز»، پلاکت های و لکوسیتها نیز وجود دارند عارضه اصلی ترومبوزهای وریدی، آمبولی به سیستم ریوی (PE) است^(۲). هر چند پلاکتها در تشکیل هر لخته ای شرکت می نمایند ولی در لخته شیرانی نقش اساسی را به عهده دارند. از این رو، داروهای ضد پلاکتی بطور کلی برای پیشگیری یا درمان ترومبوآمبولی وریدی مصرف نمی شود^(۱). ولی داروهای ضدانعقادی می توانند در هر دو مورد بکار روند. بنابراین هپارین به عنوان یک داروی ضد انعقاد می تواند نقش مهمی در نجات

مستقیم بین دوز و غلظت مشاهده نمی‌شود. بنابراین تغییر در دوز باید با احتیاط صورت پذیرد^(۷). بعلاوه کلیرانس هپارین بستگی به وسعت ترومبوآمبولیسم نیز دارد و نیمه عمر آن با وسعت ترومبوز کاهش می‌یابد.

دوزاژ و مانیتورینگ

خطر خونریزی ناشی از هپارین با افزایش دوز و مصرف همزمان با داروهای ترومبولیتیک و آنتاگونیست $GP II_b/III_a$ افزایش می‌یابد. همچنین جراحات و نواقص همودینامیکی می‌توانند این خطر را افزایش دهند. مانیتورینگ درمان با هپارین ضروری است زیرا پاسخ اشخاص متفاوت است و تابع عواملی مانند وزن بدن، دامنه ترومبوز و چسبندگی به پروتئین های پلاسما و سلولهای آندوتلیال می باشد.

activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) برای کنترل و مانیتورینگ اثر دارو بکار می‌رود، هر چند این تست نیز عاری از محدودیتها و مشکلات نمی‌باشد. aPTT به اثر مهارى هپارین روی ترومبین و فاکتورهای Xa و XIa حساس است. این تست باید تقریباً ۶ ساعت بعد از دوز بولوس (Bolus) و شروع انفوزیون اندازه‌گیری شود و همچنان در ۴۸ ساعت اول هر ۶ ساعت اندازه‌گیری شود. دوز هپارین می‌بایست بر اثر نتایج این تست تنظیم گردد. در دوزینگ متناوب (Intermittent) نیز، aPTT باید هر ۶-۴ ساعت مانیتور گردد. این زمان ۵-۴ برابر نیمه عمر هپارین می‌باشد و در نتیجه هپارین به سطح ثابت درمانی رسیده است. زمانی که دو تست متوالی در دامنه درمانی قرار داشتند دیگر احتیاج به تغییر دوز نیست و از آن پس می‌توان aPTT را روزی یک دفعه اندازه‌گیری نمود^(۸).

در بیماران با آنژین ناپایدار و یا ترومبوآمبولیسم دوز هپارین به گونه ای تنظیم می‌شود که غلظت سرمی آن به $0.4-0.2$ U/ml برسد و سطح آنتی فاکتور Xa در حدود $0.7-0.3$ U/ml باشد. چون اندازه‌گیری سطح هپارین با مشکلاتی همراه است، چنانچه قبلاً اشاره گردید aPTT مانیتور می‌شود. aPTT باید حدوداً $2.5-1.5$ برابر کنترل نگه داشته شود. میزان کنترل در هر بیمارستان بر اساس بیمارانی که ناراحتی قلبی - عروقی ندارند، بدست می‌آید مطالعات مختلف دامنه

هپارین همچنین می‌تواند به پلاکتها بچسبد و سبب مهار تجمع آنها گردد. در واقع خونریزی ناشی از هپارین می‌تواند به علت واکنش بین هپارین و پلاکتها و سلولهای اندوتلیال ایجاد شود که ارتباطی با اثرات ضد انعقادی این دارو ندارد. علاوه بر اثرات ضد انعقادی، هپارین می‌تواند سبب افزایش نفوذپذیری دیواره عروق و کاهش فعالیت استئوبلاست و فعال کردن استئوکلاست شود که از لحاظ کلینیکی دارای اهمیت است^(۵). همچنین، هپارین سبب آزاد کردن لیپوپروتئین لیپاز از سلولهای آندوتلیوم عروق می‌گردد، ایمنی سلولی را کاهش می‌دهد و روی متابولیسم تیروکسین و الداسترون اثر می‌گذارد^(۲).

فارماکوکینتیک

هپارین را می‌توان به دو صورت زیر جلدی (SC) و داخل وریدی (IV) تزریق نمود. تزریق SC دارای فراهمی زیستی کمتری است و تنها قسمتی از دوز داده شده وارد جریان سیستمیک می‌گردد. از این رو باید دوز اولیه بالاتری داده شود. همچنین اثر ضد انعقادی آن با تأخیر ۲-۱ ساعت همراه است^(۶). بنابراین چنانچه اثر فوری دارو مورد نظر باشد، باید به صورت IV داده شود. هپارین می‌تواند به چندین پروتئین پلاسما و پروتئین آزاد شده از پلاکتها و سلولهای اندوتلیال پیوند بخورد که سبب کاهش اثر آن می‌شوند. یکی از دلایل تفاوت افراد در پاسخ به هپارین و یا مقاومت در برابر آن به میزان پیوند این دارو به پروتئین ها برمی‌گردد. از آنجا که هپارین یک داروی هتروژن است فعالیت ضد انعقادی و فارماکوکینتیک آن تحت تأثیر این هتروژنیسیته متفاوت می‌باشد. به طوری که هپارین با وزن مولکولی بالا سریعتر از LMWHs از گردش خون خارج می‌شود و در نتیجه اثر جمعی با LMWHs مشاهده می‌گردد. هپارین در سیستم رتیکولواندوتلیال کبد متابولیزه می‌شود و متابولیت های آن از طریق کبد دفع می‌شوند.

دفع هپارین با وزن مولکولی بالا توسط دو مکانیسم اشباع‌پذیر و غیر اشباع‌پذیر صورت می‌گیرد. چون دفع اشباع‌پذیر نقش مهمی در دفع هپارین ایفا می‌کند، با افزایش دوز این دارو، نیمه عمر آن می‌تواند به میزان فزاینده ای افزایش یابد و رابطه

درمانی aPTT را عمدتاً ۸۵-۵۵، ۶۵-۴۰ و ۸۵-۶۰ ثانیه ذکر نموده‌اند (۱۱،۱۰،۹).

در سطوح بالای هپارین مانند کسانی که جراحی بای پاس (Bypass) نموده‌اند، aPTT کمک چندانی نمی‌تواند انجام دهد، در این موارد Activated Clotting Time (ACT) اندازه‌گیری می‌گردد و باید بیش از ۳۵۰ - ۳۰۰ ثانیه باشد (۲).

شواهد نشان دهنده این امر هستند که چنانچه aPTT از ۱/۵ برابر کنترل در ۲۴ ساعت اولیه فراتر نرود، احتمال عود ترومبوآمبولی وریدی به دلیل عدم مهار کافی ترومبین ۱۵ برابر می‌شود (۸). به علاوه چنانچه ترومبین به فیرین متصل گردد، غلظت‌های بسیار بالای هپارین برای مهار ترومبین مورد نیاز است.

پروتکل‌های متفاوتی برای دوزینگ هپارین پیشنهاد شده است که پروتکل Raschke و همکارانش که بر اساس وزن بدن بیمار است مقبولیت بیشتری در کشورهای امریکای شمالی پیدا کرده است (۱۲). هم‌اکنون این پروتکل با کمی تغییرات مورد استفاده قرار می‌گیرد. یکی از این برنامه‌های درمانی در جدول (۱) آمده است (۱۱).

جدول ۱: میزان دوزینگ هپارین (IV) دوز بولوس U/kg ۸۰ و بعد

۱۸ U/kg/hr

اPTT (ثانیه)	دوز بولوس	تغییر در میزان انفوزیون
<۳۵	۸۰ U/kg	افزایش به مقدار ۴ U/kg/hr
۳۵-۴۵	۴۰ U/kg	افزایش به مقدار ۳ U/kg/hr
۴۵-۶۰	۴۰ U/kg	افزایش به مقدار ۲ U/kg/hr
۶۰-۸۵	-	بدون تغییر ۱۸ U/kg/hr
۸۵-۱۱۰	-	کاهش به مقدار ۲ U/kg/hr
>۱۱۰	-	یک ساعت توقف انفوزیون و کاهش به مقدار ۴ U/kg/hr

* دوز انفوزیون باید از نزدیکترین ضریب ۲۵ گرد شود.

موارد مصرف بالینی

هپارین جهت پیشگیری و درمان ترومبوز وریدی و آمبولی ریوی (PE)، پیشگیری از ترومبوز مورال (Mural) بعد از

MI، و برای درمان بیماران با آتژین ناپایدار و یا MI مفید است اگر چه هپارین برای پیشگیری از ترومبوز حاد بعد از ترومبولیز کرونری مصرف می‌شود، مفید بودن آن در این مورد زیر سؤال است. در اینجا خلاصه شواهد دلایل مصرف یا عدم مصرف هپارین را در چند مورد بررسی می‌نمایم.

درمان ترومبوآمبولیسم وریدی

مطالعات تصادفی نشان داده‌اند که هپارین در درمان ترومبوز وریدی و PE می‌تواند مثر ثمر واقع شود (۱۳)، در این که کدام طریق مصرف هپارین (زیر جلدی، انفوزیون یا متناوب) بهتر است، نمی‌توان اظهار نظر قطعی نمود، ولی آنالیز مطالعات گوناگون که جمعاً ۱۵۰۰۰ بیمار را در برمی‌گرفته‌اند، نشان داده‌اند که با دادن دوز بولوس ۵۰۰۰U و ادامه درمان با ۳۵۰۰۰ - ۳۲۰۰۰ واحد در روز، میزان عود ترومبوز وریدی ۴/۵٪، خونریزی شدید ۱/۹٪، عود ترومبوآمبولی کشنده ۷/۰٪ و خونریزی وخیم ۲/۰٪ است (۱۴). دوز اولیه بخصوص برای هپارین زیر جلدی بسیار مهم است چون چنانچه دوز به مقدار کافی نباشد، پاسخ مناسب در طی ۲۴ ساعت اول بدست نمی‌آید. دوز پیشنهادی برای هپارین زیر جلدی ۱۷۵۰۰U می‌باشد. بعضی از بررسی‌ها نشان داده‌اند که مصرف ۵ روز هپارین اثر یکسانی با مصرف ۱۰ روز آن دارد (۱۵،۵). واضح است که تزریق هپارین در دوره درمانی کوتاهتر مزیت‌هایی از قبیل کاهش زمان بستری و خطر ترومبوسیتوپنی دارد و برای بسیاری از بیماران با ترومبوآمبولیسم وریدی مناسب است ولی برای اشخاص با PE ماژور و یا ترومبوز وریدی وسیع در Iliofemoral باید درمان برای زمان طولانی‌تری ادامه داشته باشد (۱۵،۵).

پیشگیری از ترومبوآمبولیسم وریدی

در بیمارانی که در معرض خطر ترومبوآمبولیسم وریدی ناشی از بیماری یا جراحی قرار دارند، می‌توان ۵۰۰۰ واحد هپارین را هر ۸ یا ۱۲ ساعت در زیر جلد تزریق نمود. گزارش شده است که این دوز پایین می‌تواند خطر ترومبوآمبولیسم وریدی و PE کشنده را از ۷/۰٪ به ۲/۰٪ کاهش دهد (۱۵). دوز

پایین هپارین همچنین در پیشگیری از ترومبوآمبولیسم وریدی در افراد با MI و سایر بیماریهای خطرناک دیگر مؤثر است. Halkin و همکارانش در مطالعه ای که روی ۱۳۵۸ بیمار بالای ۴۰ سال انجام دادند، گزارش نمودند که هپارین میزان مرگ و میر این گونه بیماران را در بیمارستان به میزان ۳۱٪ کاهش می دهد^(۱۶). دوز پایین هپارین برای پیشگیری از ترومبوز وریدی عمیق (DVT) بعد از جراحی لگن خاصره مفید است ولی با این وجود میزان ترومبوز در این گونه موارد باز هم به مقدار زیادی (۳۰٪ - ۲۰٪) بالا است.

بیماری شریان کرونری

ترومبوز کرونری در پاتوژنز آنژین ناپایدار، MI حاد و مرگ قلبی نقش مهمی دارد. در بسیاری از بیماران، هپارین می تواند علائم ناشی از ترومبوز را در سندرم کرونری حاد کاهش دهد ولی با وجود داروهای جدیدتر، هپارین به عنوان داروی آنتی ترومبوتیک مصرف نمی شود. این دارو می تواند به همراه آسپرین برای بعضی از اشخاص با ایسکمی قلبی حاد، همراه با ترومبولیتیکها در بیماران که الگوی MI آنها در حال تغییر است (Evolving MI) و با داروهای آنتاگونیست GPIIb/IIIa در آنژین ناپایدار و آنژیوپلاستی بکار رود^(۱۷).

آنژین ناپایدار و Non-Qwave MI (NQW-MI)

در چندین مطالعه دوسوکور و راندوم اثر درمان کوتاه مدت هپارین در آنژین ناپایدار و NQW-MI بررسی شده است. هپارین به تنهایی و یا با آسپرین می تواند به طور قابل ملاحظه ای در پیشگیری از MI حاد ناشی از آنژین ناپایدار مؤثر واقع شود^(۲۰،۱۹،۱۸).

Theroux و همکارانش آسپرین (دو دفعه در روز) را با انفوزیون مداوم هپارین مقایسه نمودند^(۱۸). در گروهی که هپارین دریافت می کردند، MI کشنده و غیر کشنده به میزان قابل توجهی ($P < 0.005$) کمتر از گروه دیگر بود. در مقابل، مطالعه RISC نتوانست ارجحیت هپارین بر آسپرین را ثابت نماید^(۱۹). جمع آوری و آنالیز نتایج از مطالعات گوناگون مبین آن است که

مصرف توأم آسپرین و هپارین می تواند MI و مرگ و میر قلبی را به میزان ۳۳٪ نسبت با آسپرین به تنهایی کاهش دهد^(۲۰). وقتی دسته جدید داروهای آنتاگونیست GPIIb/IIIa مانند: Iamofiban و Tirofiban با هپارین مقایسه شد، معلوم گردید که این داروها به تنهایی مؤثرتر از هپارین نیستند و می بایست با هپارین داده شوند تا جواب مورد قبول حاصل گردد^(۲۲،۲۱).

MI حاد

مطالعاتی که در زمینه اثر هپارین در MI حاد وجود دارد مربوط به زمانی است که داروهای ترومبولیتیک استفاده نمی شدند و یا مصرف آسپرین به صورت روتین توصیه نمی شد. در آن مطالعات، مفید بودن هپارین مشاهده می گردید ولی هم اکنون در این گونه موارد داروهای ترومبولیتیک و آسپرین داروهای انتخابی به شمار می روند. دوز متوسط هپارین (۱۲۵۰۰U زیر جلدی هر ۱۲ ساعت) می تواند وقوع ترومبوز مورال را به میزان ۵۸٪ تا ۷۲٪ کاهش دهد.

ترومبولیز کرونری

در گذشته، هپارین به عنوان یک داروی مناسب جهت ترومبولیز کرونری محسوب می شد ولی مطالعات اخیر این مورد مصرف هپارین را زیر سؤال برده اند. بررسی ۲۶ مطالعه که در آنها آسپرین به هپارین افزوده شده بود، نشان داد که در ترومبولیز کرونری میزان مرگ و میر از ۱۳۵ در هزار به ۵ در هزار و انفارکتوس مجدد از ۱۵ در هزار به ۵ در هزار و سکتة مغزی از ۱۰ در هزار به ۱ در هزار کاهش می یابد^(۲۳).

بطور کلی، استفاده از هپارین بستگی به نوع دارو ترومبولیتیک داده شده و وجود یا عدم وجود ریسک فاکتورهای مختلف برای آمبولی دارد. بطوری که مصرف همزمان هپارین با استرپتوکیناز و آسپرین نه تنها اثر قابل توجهی در کاهش مرگ و میر و سکتة مغزی ندارد، بلکه امکان خونریزی نیز افزایش می یابد. تقریباً همین نتایج با مصرف هپارین با (APSAC) Anisolyated Plasminogen - Streptokinase Activating Complex مشاهده شده است. در مقابل هپارین با Activator (t-PA)

Tissue Plaminogen می‌تواند در کاهش مرگ و میر مؤثر باشد، البته احتمال بروز خونریزی بیشتر خواهد بود^(۱).

آنژیوپلاستی کرونری

چون احتمال ترومبوز انسدادی متعاقب آنژیوپلاستی وجود دارد، معمولاً هپارین به میزان ۱۷۵-۱۰۰ U/kg و یا ۱۰۰۰۰U به صورت IV بولوس داده می‌شود و پس از آن به طور مداوم ۱۵-۱۰ U/kg/hr تزریق می‌گردد. تست اندازه‌گیری برای این مورد زمان انعقاد فعال شده (ACT) می‌باشد که باید ۳۵۰-۳۰۰ ثانیه نگاه داشته شود. در صورتی که از Abciximab و آسپیرین نیز استفاده می‌شوند، دوز بولوس هپارین باید ۷۰U/kg باشد و بعد هپارین به صورت متناوب تزریق گردد به طوری که ACT بالاتر از ۲۰۰ ثانیه باشد^(۵) در کسانی که آسپیرین همراه تیکلوپیدین مصرف می‌نمایند، احتیاج به انفوزیون هپارین بعد از آنژیوپلاستی وجود ندارد. برای درمان آنژین پایدار که در طی شش ماه پس از آنژیوپلاستی پدید می‌آید، هپارین داروی انتخابی نمی‌باشد. Doucet و همکارانش نشان دادند که نیتروگلسیرین تزریقی به مقدار قابل توجهی مفیدتر از هپارین و پلاسبو می‌باشد و استفاده و یا عدم استفاده از هپارین تفاوت چندانی در نتیجه نهایی ندارد^(۲۴).

فیبرینولیتیک‌ها

برای پیشگیری از سکنه ایسکمیک و آمبولیسم سیستمیک در بیماران با ریسک بالا مبتلا به فیبرینولیتیک‌ها دهلیزی غیردریچه‌ای، وارفارین داروی انتخابی است. در این مورد هپارین به عنوان یک جانشین وارفارین به شمار می‌آید^(۵).

عوارض جانبی هپارین

مهمترین عارضه هپارین، خونریزی است (۷٪-۵٪) که می‌توان با انتخاب دوز صحیح و مانیتور بیمار، این عارضه را کاهش داد. خطر خونریزی در خانمهای مسن و بیماران با نارسایی کلیوی بیشتر است. افزایش ریزش مو و آلویسی برگشت‌پذیر یا طولانی مدت با این دارو گزارش شده است^(۱).

همچنین احتمال بروز حساسیت با هپارینی که از حیوانات تهیه می‌شود، زیاد است. از عوارض دیگر این دارو می‌توان به استئوپنی اشاره نمود که در نتیجه پیوند هپارین به سلولهای استئوبلاست و افزایش ترشح فاکتورهای استئوکلاست را فعال می‌سازد، بوجود می‌آید. در طولانی مدت، هپارین می‌تواند سبب استئوپروز و شکستگی خودبخود شود. هپارین می‌تواند در بیش از ۲۵٪ از بیماران موجب ترومبوسیتوپنی موقت گردد و در ۵٪ افراد سبب ترومبوسیتوپنی شدید شود. کاهش خفیف پلاکتها در ۵ روز اولیه درمان ممکن است به علت افزایش تجمع پلاکتها توسط هپارین باشد که امری گذرا و بدون خطر است. ولی در تعداد کمی از بیماران ترومبوسیتوپنی توسط آنتی‌بادیها ایجاد می‌شود و می‌تواند منجر به ترومبوز گردد. هپارین با فاکتور ۴ پلاکت پیوند می‌خورد و آنتی‌بادی تولید شده با آنها باند می‌گردد. این کمپلکس به رسپتور FC در پلاکتها پیوند می‌خورد و موجب تجمع پلاکتها و ترومبوآمبولیسم پارادوکسیکال می‌شود^(۱). ترومبوسیتوپنی ناشی از واکنش آنتی‌ژن - آنتی‌بادی معمولاً در طی ۱۵-۵ روز پس از شروع درمان با هپارین مشاهده می‌شود ولی در کسانی که در طی سه ماه قبل از هپارین دریافت داشته‌اند ممکن است زودتر از ۵ روز نیز دیده شود. این عارضه با LMWHs ایجاد نمی‌شود^(۱).

برای جلوگیری از عوارض ناشی از ترومبوسیتوپنی، پلاکتها باید مرتب شمارش شوند و چنانچه کاهش بیش از ۵۰٪ در آنها مشاهده شد، حتی اگر مقدار آنها بیش از $10^9 \times 150$ باشد، هپارین باید قطع گردد^(۵). ضایعات پوستی در محل تزریق نیز می‌توانند نشان‌دهنده شواهد ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین باشد

چنانچه بر اساس شواهد بالینی به این نتیجه رسیدید که ترومبوز توسط هپارین ایجاد شده است و بیمار در خطر ترومبوز قرار دارد، هپارین باید بلافاصله قطع شود و Lepirudin جایگزین آن گردد^(۵). نشان داده شده که تنها قطع هپارین در کسانی که دچار ترومبوز ثانوی شده‌اند در کوتاه مدت مفید است و در هفته متعاقب آن ترومبوز شدید اتفاق می‌افتد. از این رو حتماً Lepirudin که یک فرآورده ژنیتیکی Hirudin است باید شروع

گردد. در این گونه موارد، وارفارین استفاده نمی‌شود چون احتمال افزایش خطر گانگرن وجود دارد و بعد از آن که شمارش پلاکتها به بالاتر از $10^9 \times 10^9/L$ رسید، وارفارین را می‌توان به Lepirudin افزود.

موارد منع مصرف

هپارین نباید در افراد با سابقه حساسیت، هموفیلی، تهدید به سقط، آنوریسم مغزی، خونریزی فعال و غیرقابل کنترل، فشار خون بسیار بالا و غیر قابل کنترل استفاده شود.

موارد احتیاط

در اشخاص با آسم، بیحسی موضعی یا انسداد ناحیه کمر، زایمان اخیر، نارسایی کلیه، زخم معده، مادران شیرده، دیابت شدید، پرتو درمانی اخیر، سل فعال، نارسایی کبد و فشار خون خفیف تا متوسط باید با احتیاط مصرف گردد.^(۶)

خشنی کردن اثر هپارین

برای برگشت اثر ضد انعقادی بیش از حد هپارین، اولین اقدام قطع مصرف آن می‌باشد. چنانچه خونریزی شدید مشاهده گردید، از سولفات پروتامین استفاده می‌گردد. پروتامین یک پروتئین قلبی است که در اسپرم بعضی از گونه‌های ماهی یافت می‌شود. هر چند که خود این دارو خواص ضد انعقادی دارد ولی چنانچه با هپارین که یک ماده اسیدی است داده شود، نمک پایدار تشکیل می‌شود که فاقد در خواص انعقادی هر دو دارو است. پروتامین سریع اثر می‌کند. اثر هپارین را در طی ۵ دقیقه پس از تزریق (IV) حتی می‌نماید و اثرش تا ۲ ساعت بعد باقی می‌ماند. تقریباً هر ۱mg پروتامین سولفات حدود ۹۰-۱۱۵ واحد هپارین را خنثی می‌سازد. از آنجا که هپارین سریع از گردش خون خارج می‌شود، دوز مورد نیاز پروتامین با گذشت زمان کاهش می‌یابد. مثلاً چنانچه پروتامین ۳۰ دقیقه پس از هپارین داده شود، دوز مورد نیاز به نصف کاهش می‌یابد. پروتامین از طریق IV و آهسته در طی ۱۰ دقیقه تزریق می‌گردد و حداکثر دوز آن ۵۰mg می‌باشد. تستهای انعقادی می‌توانند به عنوان

راهنما برای دوزینگ پروتامین بکار روند.^(۱)

هپارین‌های با وزن مولکولی پایین (LMWHs)

(LMWHs) از هپارین‌های تجارتي به دست می‌آیند و اندازه مولکولی آنها حدود یک سوم هپارین غیرشکسته شده (Unfractionated Heparin - UFH) می‌باشد. وزن مولکولی بین ۱۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ دالتون دارند. از آنجا که روشهای دپولیمرازیون گوناگونی برای ساخته شدن این داروها بکار برده می‌شود، در نتیجه خواص ضد انعقادی و فارماکوکنتیکی آنها با هم متفاوتند و نمی‌توانند بجای هم مورد استفاده قرار گیرند. تعدادی از داروهایی که در این گروه قرار دارند عبارتند از: Daltepain، Enoxaparin، Tinzaparin و Danaparoid و Nadroparin. در ابتدا مزیت‌های گوناگونی برای این داروها متصور می‌شد، اما بعدها ثابت شد که عمده مزیت آنها خواص فارماکوکنتیکی قابل پیش بینی آنها و عدم احتیاج به اندازه‌گیری مرتب aPTT می‌باشد. در واقع LMWHs به علت وزن مولکولی پایین به میزان کمتری به پروتئین‌های پلاسما پیوند می‌خورند و در نتیجه ارتباط بین دوز و اثر آنها بیشتر قابل پیش‌بینی است. بعلاوه دارای نیمه عمر طولانی تری هستند و می‌توان آنها را دو دفعه و حتی یک دفعه در روز تجویز نمود. همچنین فراهمی زیستی (Bioavailability) بهتری نسبت به UFH دارند و در نتیجه بیشتر جذب می‌شوند. از آنجا که تمایل کمتری برای پیوستن به فاکتور ۴ پلاکتها دارند، کمتر موجب به ترومبوسیتونی می‌شوند. همچنین به دلیل کاهش تمایل پیوند LMWHs به استئوبلاست نسبت به UFH، کمتر موجب استئوپروز می‌شوند و بالاخره زمان بستری شدن در بیمارستان با LMWHs کوتاهتر است.^(۵)

فارماکولوژی LMWHs

این داروها مانند UFH، سبب افزایش اثر AT III می‌شوند، ولی چون از ۱۸ پولی سارکارید تشکیل شده‌اند و در نتیجه کوتاهتر از UFH هستند قادر نیستند ترومبین را به همان میزان فاکتور Xa مهار سازند. در واقع نسبت مهار ترومبین: فاکتور Xa بین ۲:۱ تا ۴:۱ است که بستگی به اندازه مولکولی آنها

دارد^(۵). از آنجا که LMWHs کمتر موجب مهار ترومبین می‌شوند، در نتیجه اثر کمتری روی aPTT دارند. نکته قابل توجه آن است که اثر آنها روی aPTT با کاهش وزن مولکولی‌شان کاهش می‌یابد.

موارد مصرف LMWHs

مصرف یک دفعه در روز LMWHs به صورت SC به اندازه دوز پایین UFH که دو یا سه دفعه در روز داده می‌شود برای پیشگیری از ترومبوز وریدی در بیماران با ریسک بالا که تحت عمل جراحی قرار می‌گیرند، مؤثر است. هم‌اکنون، داروی انتخابی برای جلوگیری از ترومبوز وریدی در جراحی‌های ماژور ارتوپدی به حساب می‌آیند و خطر خونریزی با آنها کم و قابل مقایسه با دوز پایین هپارین یا وارفارین است^(۵). در مقایسه با پلاسیبو (دارونما)، LMWHs می‌توانند خطر بروز ترومبوز را در اینگونه موارد حدود ۷۰٪ کاهش دهد. در آرتروپلاستی لگن خاصره، این داروها بیش از آسپرین، هپارین و دکستران مؤثر هستند. همچنین LMWHs به اندازه دوز پایین هپارین (UFH) برای پیشگیری از ترومبوز وریدی در مجروحان و در جراحی‌های عمومی مؤثر می‌باشند. زمانی که Enoxaparin با هپارین برای پیشگیری از ترومبوز وریدی در مجروحان ناشی از چندین تروما مقایسه گردید، احتمال ترومبوز به میزان قابل ملاحظه‌ای در گروهی که Enoxaparin دریافت می‌داشتند کمتر بود ولی خونریزی بیشتری در این گروه مشاهده شد^(۲۵). LMWHs زیر جلدی که بر اساس وزن بدن تنظیم شده باشند به اندازه UFH در درمان ترومبوز وریدی و PE مؤثر هستند بدون آنکه نیازی به مانیتور مرتب aPTT وجود داشته باشد. بعضی از

مطالعات نشان داده اند که تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین LMWHs و UFH برای کاهش خطر MI، عود آئزین و مرگ و میر قلبی - عروقی پس از آئزین ناپایدار یا NQW-MI وجود ندارد ولی هر دو دسته در کوتاه مدت تأثیر چشمگیری دارند^(۲۵). تنها در مورد Enoxaparin گزارش شده است که می‌تواند بهتر از هپارین در این موارد عمل کند^(۲۶). نشان داده شده است که ۱ mg/kg SC داروی Enoxaparin که هر ۱۲ ساعت به بیماران مبتلا به آئزین ناپایدار یا NQW-MI داده شود، بیش از هپارین سبب کاهش میزان مرگ و میر، MI و عود آئزین هم در کوتاه مدت و هم در بلند مدت می‌شود. بطوری که اثرات مفید آن پس از گذشت یکسال بیش از UFH بوده ولی احتمال بروز خونریزی با این دارو بیشتر از هپارین است، به نظر می‌رسد که Enoxaparin در این موارد بهتر از سایر LMWHs اثر می‌کند ولی برای اثبات برتری این دارو احتیاج به مطالعاتی است که مستقیماً این دارو را با سایر داروهای گروه مذکور مقایسه نماید. LMWHs در جلوگیری از Restenosis بعد از آئزیوپلاستی شریانی مؤثر هستند و همچنین آسپرین در درمان سکته ایسکمیک حاد در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی بهتر از این داروها عمل می‌کند^(۵). بطور خلاصه می‌توان اظهار داشت که LMWHs به اندازه UFH مؤثر و امن هستند و احتیاج به مانیتور کمتری دارند. بعلاوه چون این داروها زیر جلدی تزریق می‌شوند، بیمار زودتر از بیمارستان ترخیص می‌شود.

مهمترین مشکل با این داروها، گران بودن آنها نسبت به هپارین می‌باشد که با انجام ندادن تست aPTT و کاهش زمان بستری، شاید قیمت بالای آن تا حدودی خنثی گردد.

References

- Hambleton J , O'Reilly RA . *Drugs used in disorders of coagulation* . In : *Basic and clinical pharmacology* . 8th edit. Katzung , SG (Editor) New York : Lange Medical Books/ Mc Graw – Hill . 2001 : 564-580.
- Greenberg CS, Orther CL. *Blood coagulation and fibrinolysis*. In: Wintrobe's clinical hematology, 10 th edit. :Lee RG, Forester J, et al. (Editors). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 1999: 684-764.

- 3- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ , et al. *The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes*, part I. N Engl J Med. 1992; 326: 242–250.
- 4- Rosenberg RD, Bauer KA. *The heparin-antithrombin system: a natural anticoagulant mechanism. In: Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. 3rd ed. Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, editors. Philadelphia, JB Lippincott Co; 1994: 837–860.
- 5- Hirsh J , Anand , Halperin J, Fusler V . *Guide to anticoagulant therapy : Heparin : A statement for healthcare professionals from the American Heart Association*. Circulation . 2001 ; 103 : 2995-3019.
- 6- Hirsh J , Wakentin TE , Shaughness SG , et al. *Heparin and low – molecular – weight heparin mechanisms of action Pharmacokinetics , dosing , Monitoring , efficacy and safety Chest* . 2001 ; 119 (1 suppl) : 64S – 94S.
- 7- Facts and comparison , 55 th edition . Burnihan TH , Short RM(eds). St . louis : Wolters kluwer company , 2001 : 175-178.
- 8- Schlicht JR , Sunyecz L , Weber RJ , et al. *Reevaluation of a weight – based heparin dosing nomogram : Is institution – spesific modification necessary?* Ann phamacother.1997;31: 1454-90
- 9- Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, et al . *Optimal therapeutic level of heparin therapy in patients with verous thrombosis* . Arch Intern Med. 1992; 152 : 1589-1595.
- 10- Brill-Edwards P, Ginsberg JS , Johnston M , et al. *Establishing a therapeutic range for heparin therapy*. Ann Intern Med . 1993 ; 119 : 104-109.
- 11- Brown G , Dodek P. *An evaluation of empiric VS. Nomogram – based dosing of heparin in an intensive care Unit* . Crit care Med . 1997; 25(9) : 1534-1538.
- 12- Raschke RA, Gollihare B, Peirce JC. *The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline*. Arch Intern Med. 1996; 156: 1645–1649.
- 13- Brandjes DP, Heijboer H , Buller HR , et al. *Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal vein thrombosis*. N Engl J Med. 1992; 327: 1485–1489.
- 14- Gould MK , Dembitzer AD, Doyle RL, et al. *Low molecular weight heparins compared with unfractionated heparin for the treatment of acute deep venous thrombosis: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Ann Intern Med. 1999; 130: 800–809.
- 15- Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, et al. *Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis*. N Engl J Med. 1990; 322: 1260–1264.
- 16- Halkin H, Goldberg J, Modan M, et al. *Reduction of mortality in general medical inpatients by low-dose heparin prophylaxis*. Ann Intern Med. 1982; 96: 561–565.
- 17- Collins R, Peto R, Baigent C, et al. *Aspirin, heparin, and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction*. N Engl J Med. 1997; 336: 847–860.
- 18- Theroux P, Waters D, Qiu S, et al. *Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina*. Circulation. 1993; 99: 2045–2048.
- 19- The RISC Group. *Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease*. Lancet. 1990; 336: 827–830.
- 20- Oler A, Whooley MA, Oler J, et al. *Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with*

- unstable angina: a meta-analysis*. JAMA. 1996; 276: 811-815.
- 21- A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina: Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. N Engl J Med. 1998; 228: 1498-1505.
- 22- International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina: the PARAGON Investigators: Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network. Circulation. 1998; 97: 2386-2395.
- 23- Collins R, MacMahon S, Flather M, et al. *Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomised trials*. BMJ. 1996; 313: 652-659.
- 24- Doucet S, Malekianpour M, Theroux P, et al. *Randomized trial comparing intravenous nitroglycerin and heparin for treatment of unstable angina secondary to restenosis after coronary artery angioplasty*. Circulation. 2000; 101: 955-961.
- 25- Klein W, Buchwald A, Hillis S, et al. *Comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease: Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease Study (FRIC)*. Circulation. 1997; 96: 61-68.
- 26- Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. *For the TIMI-11B Investigators. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B Trial*. Circulation. 1999; 100: 1593-1601.

سؤالات خودآموزی هپارین

- ۱- تمام موارد زیر سبب افزایش فراخوانی پلاکتها به محل آسیب دیده عروق می‌شود بجز:
- الف- ترومباکسن A2 ب- PGI₂
- ج- ADP د- سروتونین
- ۲- در کدامیک از موارد زیر داروهای ضد پلاکتی چندان مفید نمی‌باشند؟
- الف- ترومبوآمبولیسم وریدی ب- آمبولیسم شریانی
- ج- سکته مغزی د- ترومبوزهای داخل قلبی
- ۳- مکانیسم هپارین کدام است؟
- الف- افزایش آزاد شدن لوکوترین‌ها ب- کاهش فعالیت ADP
- ج- افزایش فعالیت آنتی ترومبین III د- اثر آنتاگونیستی روی GPIIb / IIIa
- ۴- هپارین‌های با وزن مولکولی پایین، کدام فاکتور را بیشتر مهار می‌سازد؟
- الف- Xa ب- Iia
- ج- IIIa د- IVa
- ۵- چند درصد از هپارین، فعال می‌باشد؟
- الف - ۲۰٪ ب- ۳۳٪
- ج- ۵۵٪ د- ۸۲٪
- ۶- یکی از دلایل مهم پاسخ ناکافی بعضی از افراد به دوز معمول هپارین کدام است؟
- الف - عدم وجود رسپتور ب- دفع سریع هپارین
- ج- عدم جذب دارو د- پیوستن به پروتئین‌های پلاسما
- ۷- aPTT باید چند ساعت بعد از دوز بولوس اندازه‌گیری گردد و در چه دامنه ای باید نگاه داشته شود؟
- الف- ۴ ساعت، ۱-۲ برابر کنترل ب- ۶ ساعت، ۱/۵-۲/۵ برابر کنترل
- ج- ۸ ساعت، ۱/۵-۲/۵ برابر کنترل د- ۱۰ ساعت، ۱-۲ برابر کنترل
- ۸- aPTT به مهار چه فاکتورهایی حساس است؟
- الف- Ixa ، Iva ، IIa ب- XIa ، Xa ، IVa
- ج- Xia ، Xa ، IIa د- XIa ، IXa ، VIa
- ۹- کدامیک از گزینه های زیر در مورد درمان ترومبوآمبولیسم وریدی توسط هپارین صحیح است؟
- الف- دوز اولیه نقش بسیار مهمی را ایفاء می نماید.
- ب- در تمام بیماران مصرف ۵ روز و ۱۰ روز هپارین اثر یکسانی دارد.
- ج- مصرف زیر جلدی در این موارد ارجح است.
- د- هپارین سبب کاهش میزان عود آمبولی نمی شود.
- ۱۰- بیماری دچار آنژین ناپایدار است، کدام داروها را برای درمان او در نظر خواهید گرفت؟
- الف - Ticlopidine و Abciximab ب- هپارین و آسپرین
- ج- Eptifibatide و هپارین د- آسپرین و Ticlopidine
- ۱۱- تست زمان انعقاد فعال شده (ACT) در کدامیک از موارد زیر استفاده می‌شود؟
- الف - آنژیوپلاستی کرونری ب- فیبرینولیتیک دهلیزی
- ج- آنژین ناپایدار د- ترومبوآمبولیسم ریوی
- ۱۲- خانمی بعد از چند روز هپارین دچار ترومبوز جدیدی شده است، داروی انتخابی برای درمان وی کدام است؟
- الف - وارفارین ب- آسپرین
- ج- استرپتوکیناز د- لیبرودین
- ۱۳- تشکیل ترومبوز در زمان مصرف هپارین مربوط به کدام حالت است؟
- الف - زیاد بودن دوز هپارین ب- افزایش چسبندگی پلاکتها
- ج- تولید ناکافی آنتی ترومبین د- افزایش چسبندگی پلاکتها

- ۵- دوز بولوس U ۵۰۰۰ و ادامه زمان با ۳۰۰۰۰-۲۰۰۰۰۰ واحد در روز
- ۱۴- مهمترین مزیت LMWHs بر هپارین غیرشکسته شده کدام است؟
- الف- اثر سریعتر داشتن
ب- ارزاتر بودن
ج- خواص فارماکوکنتیک قابل پیش بینی
د- مهار کردن بیشتر ترومبین
- ۱۶- برای خشی نمودن اثر هپارین از چه دارویی استفاده می‌شود؟
- الف- لیپرودین
ب- پروتامین
ج- ویتامین K
د- اناکساپارین
- ۱۷- برای فردی به وزن ۷۲ کیلوگرم مقدار ۱۳۰۰ واحد هپارین در ساعت توزیع می‌شود، جواب تست aPTT، ۴۰ ثانیه است دوز او چگونه باید تغییر یابد؟
- الف- نباید تغییری در دوز داده شود.
ب- باید به میزان ۳۰۰ واحد در ساعت افزایش داده شود.
ج- باید به میزان ۱۵۰ واحد در ساعت کاهش داده شود.
د- به میزان ۲۰۰ واحد در ساعت افزایش داده شود.
- ۱۵- فردی قرار است تحت جراحی لگن خاصره قرار گیرد جهت پیشگیری از ترومبوز آمبولیسم وریدی، چه دوزی از هپارین پیشنهاد می‌شود؟
- الف- U ۱۷۵۰۰ زیر جلدی هر ۸ تا ۱۲ ساعت
ب- دوز بولوس U ۵۰۰۰ و ادامه درمان به ۳۵۰۰-۳۲۰۰ واحد در روز
ج- U ۵۰۰۰ زیر جلدی هر ۸ تا ۱۲ ساعت

پاسخنامه

الف	ب	ج	د	الف	ب	ج	د
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

محل مهر نظام پزشکی متقاضی

شرایط دریافت گواهی شرکت در برنامه خودآموزی

- ۱- پاسخ صحیح به حداقل ۸۰ درصد از سؤالات مربوطه
 - ۲- تکمیل فرم ثبت نام به طور کامل و خوانا
 - ۳- به ازای هر ۲ امتیاز خودآموزی مبلغ ۱۰۰۰۰ ریال برای پزشکان عمومی و ۲۰۰۰۰ ریال برای متخصصین در نظر گرفته شده است که پاسخ دهندگان می بایست مبلغ فوق را به حساب جاری ۹۰۰۹۲ بانک ملی شعبه بلوار شهید صدوقی یزد واریز نموده و فیش آنرا به همراه پاسخنامه و فرم ثبت نام به دفتر آموزش مداوم ارسال نمایند.
- *ضمناً خواهشمند است پاسخنامه را به همراه فرم ثبت نام حداکثر تا تاریخ ۱۳۸۳/۱۰/۳۰ به آدرس: یزد: میدان شهید باهنر - ساختمان شماره ۲ دانشگاه - معاونت آموزشی - دفتر آموزش مداوم ارسال فرمایید.

بسمه تعالی
 جمهوری اسلامی ایران
 وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
 معاونت آموزشی - اداره کل آموزش مداوم جامعه پزشکی
درخواست ثبت نام

عنوان خود آموزی: **هیپارین**

سازمان برگزار کننده: **مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد - تابستان ۱۳۸۳**

۱۰- سال دریافت آخرین مدرک تحصیلی:	۱- نام خانوادگی: _____ نام: _____
۱۱- محل فعالیت: _____ الف) استان محل فعالیت: _____ ب) شهر محل فعالیت: _____ ج) محل فعالیت: _____ شهر <input type="checkbox"/> روستا <input type="checkbox"/> بخش <input type="checkbox"/>	۳- شماره شناسنامه: _____ ۴- صادره از: _____ ۵- جنس: _____ مرد <input type="checkbox"/> زن <input type="checkbox"/>
۱۲- نوع فعالیت: الف) <input type="checkbox"/> هئیت علمی ب) <input type="checkbox"/> آزاد ه) <input type="checkbox"/> قراردادی ج) <input type="checkbox"/> رسمی و) <input type="checkbox"/> طرح	۶- تاریخ تولد: ۷- شماره نظام پزشکی: _____ لطفاً کلیه مدارک تحصیلی و سال اخذ آن را به ترتیب تکمیل نمایید. ۸- مدرک تحصیلی: _____ ۹- سال اخذ: _____ الف) لیسانس در رشته: _____ ب) فوق لیسانس در رشته: _____ ج) دکترا در رشته: _____ د) تخصص در رشته: _____ ه) فوق تخصص در رشته: _____ و) دکترا (Ph.D) در رشته: _____ ز) سایر مدارک: _____
د) <input type="checkbox"/> بیمه‌بانی ز) <input type="checkbox"/> پیام آور ۱۳- آدرس پستی:	۱۵- امضاء متقاضی: _____ ۱۶- تاریخ: _____ ۱۷- مهر: _____
۱۴- شماره تلفن: _____ ۱۸- امضاء مسئول و مهر محل برگزاری: _____	کد پستی: _____

لطفاً در این قسمت چیزی ننویسید

کد برنامه: | | | | | | | | | | کد سازمان برگزارکننده: _____

۳	۳	۱	۱	۱	۵	۱	۰	۰	۶
تاریخ خاتمه				۲					امتیاز
تاریخ صدور									تاریخ شروع
									شماره گواهینامه:

توجه مهم: خواهشمند است متقاضیان محترم فرم را به دقت و با خط خوانا تکمیل نمایند و حتما از مهر استفاده نمایند.