

## مقاله خودآموزی

براساس تصویب اداره کل آموزش مددام جامعه پزشکی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به پاسخ‌دهندگان 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 مدرس مصدق<sup>۱</sup>، دکتر سید محمد حمود صدر بافقی<sup>۲</sup>، دکتر احمد نواب پور<sup>۳</sup>

#### چکیده

هپارین داروی ضد انعقادی است که از طریق فعالیت آنتی ترومیین III سبب غیرفعال شدن ترومیین و فاکتور Xa می‌شود. فارماکوتکنیک این دارو تحت تأثیر عوامل متعددی از جمله دوز و وسعت ترومبوآمبولیسم دارد. مانیتورینگ توسط اندازه‌گیری aPTT هر ۶ ساعت انجام می‌شود که می‌باشد ۱/۵-۲/۵ برابر میزان کنترل نگه داشته شود. هپارین عمدتاً جهت پیشگیری و درمان ترومبوآمبولی وریدی و آمبولی ربوی، 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 آلوپسی، استئوپرورز، ترومبوستیتوپنی و ترومبوز شود. سولفات پروتامین جهت خنثی کردن اثر هپارین بکار می‌رود. هپارین‌های با وزن مولکولی پایین دارای خواص فارماکوتکنیکی بهتری هستند و داروی انتخابی برای پیشگیری از ترومبوز وریدی ناشی از جراحی های مازور می‌باشد. این داروها اثر مهاری بیشتری روی Xa نسبت به ترومیین دارند و احتیاج به تست aPTT برای مانیتور آنها نمی‌باشد.

#### مقدمه

mekanisem‌های 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.<sup>(۱)</sup> جالب توجه است که «ویرشو» در قرن نوزدهم این عوامل را شرح داده که در بسیاری از موارد هنوز توضیحات وی به قوت خود باقی است.<sup>(۲)</sup> ترومبوزها در سیستم شریانی و وریدی تفاوت‌های ویژه‌ای دارند که قابل تأمل می‌باشند. ترومبوز

#### اهداف آموزشی

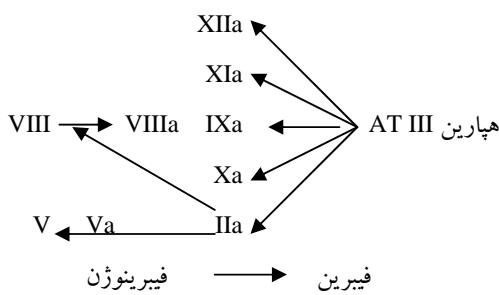
- آشنایی با ساختمان ترومبوزهای شریانی و وریدی
- آشنایی با مکانیسم عمل هپارین و رابطه دوز - پاسخ aPTT
- توجه به اهمیت مانیتورینگ aPTT
- شناخت موارد مصرف هپارین
- توجه به عوارض جانبی و موارد عدم مصرف هپارین
- آشنایی با هپارین‌های با وزن مولکولی پایین و مقایسه آنها با هپارین غیرشکسته شده

- عضو هیأت علمی گروه فارماکولوژی
  - 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 شدیدم تا مروری بر خواص فارماکولوژیکی این دارو و دوز آن و همچنین هپارین های با وزن مولکولی پایین (LMWHs) داشته باشیم .

**مکانیزم هپارین :** این دارو مخلوط هتروژنی از موکوبولی ساکاریدهای سولفاتی است که وزن مولکولی ۵۰۰۰-۳۰۰۰۰ III دالتون دارد . هپارین به لیزین (Lysine) در آنتی ترومیین (AT III) می پیوندد و سبب تغییر شکل آن به گونه ای می شود که از یک مهار کننده کند ترومبوز به یک مهار کننده 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 تمايل به پیوند با AT III می باشد<sup>(۱)</sup> .

کمپلکس هپارین و III AT سبب خیر فعل اشدن فاکتورهای IIa (ترومیین) ، Xa ، IXa ، XIIa می شود<sup>(۴)</sup> . از میان این فاکتورها ، ترومیین و فاکتور Xa نسبت به این کمپلکس حساس تر هستند . قابل ذکر است که مهار ترومیین بوسیله هپارین AT III حدود ده برابر بیشتر از مهار فاکتور Xa است . هپارین توسط مهار ترومیین نه تنها از ساخته شدن فیبرین جلوگیری به عمل می آورد بلکه مانع فعل اشدن فاکتورهای VII و VIII نیز می گردد<sup>(۴)</sup> . هپارینی که کمتر از ۱۸ ساکارید داشته باشد ، قادر به مهار ترومیین نیست ولی چنانچه دارای ردیف پتاساکارید لازم باشد می تواند فاکتور Xa را مهار می سازد (شکل ۱) .



شکل ۱: اثر کمپلکس هپارین ATIII روی فاکتورهای خونی

شریانی غالباً در نتیجه فرآیند صدمه به جدار رگ بوجود می آید که از مثالهای بارز آن می توان به آتروسکلروز و هموسیستیمی اشاره نمود . این حالت با چسبندگی پلاکت به سطح آسیب دیده و تشکیل هسته پلاکتی و فیرینی آغاز می شود<sup>(۲)</sup> . چسبندگی ، (Secretion) ، تجمع (Aggregation) و ترشح (Adhesion) پلاکت ها در محل آسیب دیده جداری شریان بوسیله محركهایی مانند ADP ، ترومباکسن A<sub>2</sub> ، سروتونین ، ترومیین و بعضی از مواد ادرنرژیک تشید می گردد و منجر به افزایش فراخوانی پلاکت ها می شود<sup>(۱)</sup> .

ترومبوز شریانی در ابتدا تحت شرایط High Shear Stress شروع می شود . فاکتور فون ویلبراند برای چسبندگی پلاکت ضروری است . لخته های شریانی عمدها شامل توده های بهم چسبیده پلاکتی است و مقادیر کمی فیرین و گلوبولهای 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 .

هیبر تانسیون ، جریان فون توربولانس (گردابی) و افزایش ویسکوزیته فاکتورهای مهمی در ایجاد ترومبوز شریانی هستند و می توانند وضعی نظری مرگ ناگهانی ، انفارکتوس میوکارد (MI) ، آنژین ، کاردیومیوپاتی ، آریتمی و سکته مغزی داشته باشند<sup>(۳)</sup> . 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 تشید می شود . لخته های وریدی توسط شبکه های ینبرینی که حاوی گلوبولهای 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<sup>(۲)</sup> . هر چند پلاکتها در تشکیل هر لخته ای شرکت می نمایند ولی در لخته شریانی نقش اساسی را به عهده دارند . از این رو ، داروهای ضد پلاکتی بطور کلی برای پیشگیری یا درمان ترومبوآمبولی وریدی مصرف نمی شود<sup>(۱)</sup> . ولی داروهای ضد انعقادی 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<sup>(7)</sup> . علاوه کلیرانس هپارین بستگی به وسعت ترومبوآمبولیسم نیز دارد و نیمه عمر آن با وسعت ترومبوز کاهش می‌یابد.

#### دوزاره و مانیتورینگ

خطر خونریزی ناشی از هپارین با افزایش دوز و مصرف همزمان با داروهای ترومبوولیتیک و آنتاگونیست II<sub>b</sub>/II<sub>a</sub> GP 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 پلاسمما و سلولهای آندوتیال می‌باشد .

activated Partial Thromboplastin Time ( aPTT) کنترل و مانیتورینگ اثر دارو بکار می‌رود ، هر چند این تست نیز عاری از محدودیتها و مشکلات نمی‌باشد . aPTT به اثر مهاری هپارین روی ترومبین و فاکتورهای Xa و XIa حساس است. این تست باید تقریباً ۶ ساعت بعد از دوز بولوس (Bolus) و شروع انفوژیون اندازه گیری شود و همچنان در ۴۸ ساعت اول هر ۶ ساعت اندازه گیری شود . دوز هپارین می‌بایست بر اثر نتایج این تست تنظیم گردد. در دوزینگ متناوب (Intermittent) نیز ، aPTT باید هر ۴-۶ ساعت مانیتور گردد. این زمان ۴-۵ برابر نیمه عمر هپارین می‌باشد و در نتیجه هپارین به سطح ثابت درمانی رسیده است . زمانی که دو تست متواالی در دامنه درمانی قرار داشته باشد دیگر احتیاج به تغییر دوز نیست و از آن پس می‌توان aPTT را روزی یک دفعه اندازه گیری نمود<sup>(8)</sup> .

در بیماران با آنژین ناپایدار و یا ترومبوآمبولیسم دوز هپارین به گونه‌ای تنظیم می‌شود که غلظت سرمی آن به ۰/۲-۰/۴ U/ml برسد و سطح آنتی فاکتور Xa در حدود ۰/۳-۰/۷ U/ml باشد . چون اندازه گیری سطح هپارین با مشکلاتی همراه است ، چنانچه قبل اشاره گردید aPTT مانیتور می‌شود . aPTT باید حدوداً ۱/۵-۲/۵ 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 آندوتیال 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<sup>(5)</sup> . همچنین ، هپارین سبب آزاد کردن لیپوپروتئین لیپاز از سلولهای آندوتیلیوم عروق می‌گردد ، اینمی سلولی را کاهش می‌دهد و روی متابولیسم تیروکسین و الداسترون اثر می‌گذارد<sup>(2)</sup> .

#### فارماکوکنیتیک

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 ۱-۲ ساعت همراه است<sup>(6)</sup> . بنابراین چنانچه اثر فوری دارو مورد نظر باشد ، باید به صورت IV داده شود . هپارین می‌تواند به چندین پروتئین پلاسمما و پروتئین آزاد شده از پلاکتها و سلولهای آندوتیال 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 فارماکوکنیتیک آن تحت تأثیر این هتروژنیتی متفاوت می‌باشد . به طوری که هپارین با وزن مولکولی بالا سریعتر از LMWHs از گردش خون خارج می‌شود و در نتیجه اثر تجمعی با ، LMWHs مشاهده می‌گردد . هپارین در سیستم ریکولواندوتیال 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 فراینده ای افزایش باید و رابطه

MI، و برای درمان بیماران با آژین ناپایدار و یا MI مفید است اگرچه هپارین برای پیشگیری از ترومبوز حاد بعد از ترومبوولیز کرونری مصرف می‌شود ، مفید بودن آن در این مورد زیر سوال است . در اینجا خلاصه شواهد دلایل مصرف یا عدم مصرف هپارین را در چند مورد بررسی می‌نماییم .

درمانی aPTT را عمدتاً ۸۵-۵۵، ۴۰-۶۵ و ۶۰-۸۵ ثانیه ذکر نموده‌اند<sup>(۱۱، ۱۰۹)</sup>.

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

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 . 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<sup>(۱۲)</sup> . هم‌اکنون این پروتکل با کمی تغییرات مورد استفاده قرار می‌گیرد . یکی از این برنامه‌های درمانی در جدول (۱) آمده است<sup>(۱۱)</sup>.

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

۱۸ U/kg/hr

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

\* دوز انفوژیون باید از نزدیکترین ضرب ۲۵ گرد شود .

#### موارد مصرف بالینی

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

#### 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٪ به ۰٪ کاهش دهد<sup>(۱۵)</sup> . دوز

صرف تواند آسپرین و هپارین می‌تواند MI و مرگ و میر قلبی را به میزان ۳۳٪ نسبت با آسپرین به تنها ای کاهش دهد<sup>(۲۰)</sup>. وقتی دسته جدید داروهای آنتاگونیست Iamofiban/GPII<sub>b</sub>/III<sub>a</sub> مانند: Tirofiban با هپارین مقایسه شد، معلوم گردید که این داروها به تنها ای مؤثرتر از هپارین نیستند و می‌باشد با هپارین داده شوند تا جواب مورد قبول حاصل گردد<sup>(۲۱، ۲۲)</sup>.

#### MI حاد

مطالعاتی که در زمینه اثر هپارین در MI حاد وجود دارد مربوط به زمانی است که داروهای ترومبولیتیک استفاده نمی‌شوند و یا مصرف آسپرین به صورت روئین توصیه نمی‌شود. در آن مطالعات، مفید بودن هپارین مشاهده می‌گردید ولی هم اکنون در این گونه موارد داروهای ترومبولیتیک و آسپرین داروهای انتخابی به شمار می‌روند. دوز متوسط هپارین (U ۱۲۵۰۰ زیر جلدی هر ۱۲ ساعت) می‌تواند 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 می‌شد ولی مطالعات اخیر این مورد مصرف هپارین را زیر سؤال برده‌اند. 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 سه در هزار و سکته مغزی از ۱۰ در هزار به ۱ در هزار کاهش می‌یابد<sup>(۲۳)</sup>.

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

پایین هپارین همچنین در پیشگیری از ترومبوآمبولیسم وریدی در افراد با MI و سایر بیماریهای خطرناک دیگر مؤثر است. Halkin و همکارانش در مطالعه‌ای 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 می‌دهد<sup>(۲۴)</sup>. دوز پایین هپارین برای پیشگیری از ترومبوز وریدی عمیق (DVT) بعد از جراحی لگن خاصه مفید است ولی با این وجود میزان ترومبوز در این گونه موارد باز هم به مقدار زیادی میزان ترومبوز در این گونه موارد باز هم به مقدار زیادی (%) ۳۰٪ – ۲۰٪ بالا است.

#### بیماری شربان کرونری

ترومبولیز کرونری در پاتوژن آنژین ناپایدار، MI حاد و مرگ قلبی نقش مهمی دارد. در بسیاری از بیماران، هپارین می‌تواند علاطم ناشی از ترومبوز را در سندروم کرونری حاد کاهش دهد ولی با وجود داروهای جدیدتر، هپارین به عنوان داروی آنتی ترومبولیتیک مصرف نمی‌شود. این دارو می‌تواند به همراه آسپرین برای بعضی از اشخاص با ایسکمی قلبی حاد، همراه با ترومبولیتیکها در بیمارانی که الگوی MI آنها در حال تغییر است (Evolving MI) و با داروهای آنتاگونیست (Evolving GPII<sub>b</sub>/III<sub>a</sub>) در آنژین ناپایدار و آثروپلاستی بکار رود<sup>(۲۵)</sup>.

#### 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 تنها و یا با آسپرین می‌تواند به طور قابل ملاحظه‌ای در پیشگیری از MI حاد ناشی از آنژین ناپایدار مؤثر واقع شود<sup>(۲۰، ۱۹، ۱۸)</sup>.

Theroux و همکارانش آسپرین (دو دفعه در روز) را با انفوژیون مداوم هپارین مقایسه نمودند<sup>(۱۸)</sup>. در گروهی که هپارین دریافت می‌گردند، کشنده و غیرکشنده به میزان قابل توجهی ( $P < 0.005$ ) کمتر از گروه دیگر بود. در مقابل، مطالعه RISC نتوانست ارجحیت هپارین بر آسپرین را ثابت نماید<sup>(۱۹)</sup>. جمع‌آوری و آنالیز نتایج از مطالعات گوناگون میان آن است که

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 فاکتورهایی که استوکلاست 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<sup>(۱)</sup>. ترومبوسیتوپنی ناشی از واکنش آنتی‌ژن-آنتی‌بادی معمولًا 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 داشته اند ممکن است زودتر از ۵ روز نیز دیده شود. این عارضه با LMWHs ایجاد نمی‌شود<sup>(۲)</sup>.

برای جلوگیری از عوارض ناشی از ترومبوسیتوپنی، پلاکتها باید مرتب شمارش شوند و چنانچه کاهش بیش از ۵٪ در آنها مشاهده شد، حتی اگر مقدار آنها بیش از  $10^9 \times 150$  باشد، هپارین باید قطع گردد<sup>(۳)</sup>. 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 بلا فاصله قطع شود و Lepirudin جایگزین آن گردد<sup>(۴)</sup>. نشان داده شده که تنها قطع هپارین در کسانی که دچار ترومبوز ثانوی شده اند در کوتاه مدت مفید است و در هفته متعاقب آن ترومبوز شدید اتفاق می‌افتد. از این رو حتماً هفته متعاقب آن ترومبوز شدید اتفاق می‌افتد. از این رو حتماً Hirudin Lepirudin که یک فرآورده ژنتیکی است باید شروع

Tissue Plaminogen می‌تواند در کاهش مرگ و میر مؤثر باشد، البته احتمال بروز خونریزی بیشتر خواهد بود<sup>(۵)</sup>.

### آنژیوپلاستی کرونری

چون احتمال ترومبوز انسدادی متعاقب آنژیوپلاستی وجود دارد، معمولاً هپارین به میزان ۱۰۰-۱۷۵ U/kg و یا ۱۰۰۰ به صورت IV بولوس داده می‌شود و پس از آن به طور مداوم ۱۰-۱۵ U/kg/hr تزریق می‌گردد. تست اندازه گیری برای این مورد زمان انعقاد فعل شده (ACT) می‌باشد که باید ۳۰۰-۳۵۰ ثانیه نگاه داشته شود. در صورتی که از Abciximab و آسپرین نیز استفاده می‌شوند، دوز بولوس هپارین باید ۷۰ U/kg باشد و بعد هپارین به صورت متناظر تزریق گردد به طوری که ACT بالاتر از ۲۰۰ ثانیه باشد<sup>(۶)</sup> در کسانی که آسپرین همراه یکلوبیدین مصرف می‌نمایند، احتیاج به انفوزیون هپارین بعد از آنژیوپلاستی وجود ندارد. برای درمان آنژین پایدار که در طی شش ماه پس از آنژیوپلاستی پدیدید می‌آید، هپارین داروی انتخابی نمی‌باشد. Doucet و همکارانش نشان دادند که نیتروگلیسرین تزریقی به مقدار قابل توجهی مفیدتر از هپارین و پلاسیو می‌باشد و استفاده و یا عدم استفاده از هپارین تفاوت چندانی در نتیجه نهایی ندارد<sup>(۷)</sup>.

### فیبریلاسیون دهلیزی

برای پیشگیری از سکته ایسکیک و آمبولیسم سیستمیک در بیماران با ریسک بالا مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی غیردریچه‌ای، وارفارین داروی انتخابی است. در این مورد هپارین به عنوان یک جانشین وارفارین به شمار می‌آید<sup>(۸)</sup>.

### عارض جانبی هپارین

مهمنترین عارضه هپارین، خونریزی است (۰.۵-۰.۷٪) 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 آلرژی برگشت‌پذیر یا طولانی مدت با این دارو گزارش شده است<sup>(۹)</sup>.

راهنما برای دوزینگ پروتامین بکار روند<sup>(۱)</sup>.

هپارین های با وزن مولکولی پایین (LMWHs) از هپارین های تجارتی به دست می آیند و اندازه مولکولی آنها حدود یک سوم هپارین غیرشکسته شده (Unfractionated Heparin – UFH) می باشد . وزن مولکولی بین ۱۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ دالتون دارند. از آنجا که روش های دپولیمرازسیون گوناگونی برای ساخته شدن این داروها بکار برده می شود ، در نتیجه خواص ضد انعقادی و فارماکوکنیکی آنها با هم متفاوند و نمی توانند بجای هم مورد استفاده قرار گیرند. تعدادی از داروهایی که در این گروه قرار دارند عبارتند از : Danaparoid و Tinzaparin ، Dalteparin و Enoxaparin Nadroparin . در ابتدا مزیتهای گوناگونی برای این داروها متصور می شد ، اما بعد از ثابت شدن که عده مزیت آنها خواص فارماکوکنیکی قابل پیش بینی آنها و عدم احتیاج به اندازه گیری مرتب aPTT می باشد . در واقع LMWHs به علت وزن مولکولی پایین به میزان کمتری به پروتئین های پلاسمای پیوند می خورند و در نتیجه ارتباط بین دوز و اثر آنها بیشتر قابل پیش بینی است. بعلاوه دارای نیمه عمر طولانی تری هستند و می توان آنها را دفعه و حتی یک دفعه در روز تجویز نمود . همچنین فراهمی زیستی (Bioavailability) بهتری نسبت به UFH دارند و در نتیجه بیشتر جذب می شوند. از آنجا که تمایل کمتر برای پیوستن به فاکتور ۴ پلاکتها دارند ، کمتر موجب به ترموبوستیونی می شوند . همچنین به دلیل کاهش تمایل پیوند LMWHs به استنبولاست نسبت به UFH ، کمتر موجب استثوپرور می شوند و بالاخره زمان بستری شدن در بیمارستان با LMWHs کوتاهتر است<sup>(۵)</sup>.

### فارماکولوژی LMWHs

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

گردد . در این گونه موارد ، وارفارین استفاده نمی شود چون احتمال افزایش خطر گانگرین وجود دارد و بعد از آن که شمارش پلاکتها به بالاتر از  $100 \times L$  رسید ، وارفارین را می توان 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<sup>(۶)</sup>.

### ختنی کودن اثر هپارین

برای برگشت اثر ضد انعقادی بیش از حد هپارین ، اولین اقدام قطع مصرف آن می باشد . چنانچه خونریزی شدید مشاهده گردید ، از سولفات پروتامین استفاده می گردد . پروتامین یک پروتئین قلایابی است که در اسپرم بعضی از گونه های ماهی یافت می شود . هر چند که خود این دارو خواص ضد انعقادی دارد ولی چنانچه با هپارین که یک ماده اسیدی است داده شود ، نمک پایداری تشکیل می شود که قادر در خواص انعقادی هر دو دارو است . پروتامین سریع اثر می کند . اثر هپارین را در طی ۵ دقیقه پس از تزریق (IV) حتی می نماید و اثرش تا ۲ ساعت بعد باقی می ماند . تقریباً هر ۱mg پروتامین سولفات حدود ۹۰-۱۱۵ واحد هپارین را ختنی می سازد . از آنجا که هپارین سریع از گردد خون خارج می شود ، دوز مورد نیاز پروتامین با گذشت زمان کاهش می باید . مثلاً چنانچه پروتامین ۳۰ دقیقه پس از هپارین داده شود ، دوز مورد نیاز به نصف کاهش می باید . پروتامین از طریق IV و آهسته در طی ۱۰ دقیقه تزریق می گردد و حداکثر دوز آن ۵۰mg می باشد . تست های انعقادی می توانند به عنوان

مطالعات نشان داده اند که تفاوت قابل ملاحظه ای بین LMWHs و UFH برای کاهش خطر MI، عود آنژین و مرگ و میر قلبی - عروقی پس از آنژین ناپایدار یا NQW-MI وجود ندارد ولی هر دو دسته در کوتاه مدت تأثیر چشمگیری دارند<sup>(۲۵)</sup>. تنها در مورد Enoxaparin گزارش شده است که می تواند بهتر از هپارین در این موارد عمل کند<sup>(۲۶)</sup>. نشان داده شده است که ۱ mg/kg SC به این داروی Enoxaparin که هر ۱۲ ساعت به بیماران مبتلا به آنژین ناپایدار یا NQW-MI داده شود، بیش از هپارین سبب کاهش میزان مرگ و میر، MI و عود آنژین هم در کوتاه مدت و هم در بلند مدت می شود. بطوري 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 می رسد که Enoxaparin در این موارد بهتر از سایر LMWHs اثر می کند ولی برای اثبات برتری این دارو احتیاج به مطالعاتی است که مستقیماً این دارو را با سایر داروهای گروه مذکور مقایسه نماید. در جلوگیری از Restenosis بعد از آنژیوپلاستی شریانی مؤثر هستند و همچنین آسپرین در درمان سکته ایسکمیک حاد در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی بهتر از این داروها عمل می کند<sup>(۵)</sup>. بطوري خلاصه می توان اظهار داشت که LMWHs به اندازه UFH مؤثر وامن هستند و احتیاج به مانیتور کمتری دارند. بعلاوه چون این داروها زیر جلدی تزریق می شوند، بیمار زودتر از بیمارستان ترخیص می شود.

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

دارد<sup>(۵)</sup>. از آنجا که LMWHs کمتر موجب مهار ترومبوین می شوند، در نتیجه اثر کمتری روی aPTT دارند. نکته قابل توجه آن است که اثر آنها روی aPTT با کاهش وزن مولکولی شان کاهش می یابد.

#### موارد مصرف LMWHs

صرف یک دفعه در روز LMWHs به صورت SC به اندازه دوز پایین UFH که دو یا سه دفعه در روز داده می شود برای پیشگیری از ترومبوز وریدی در بیماران با ریسک بالا که تحت عمل جراحی قرار می گیرند، مؤثر است. هم اکنون، داروی انتخابی برای جلوگیری از ترومبوز وریدی در جراحی های مازور ارتوبپدی به حساب می آیند و خطر خونریزی با آنها کم و قابل مقایسه با دوز پایین هپارین یا وارفارین است<sup>(۵)</sup>. در مقایسه با پلاسبو (دارونما)، LMWHs می توانند 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 جراحی های عمومی مؤثر می باشند. زمانی که Enoxaparin با چندین تروما مقایسه گردید، احتمال ترومبوز به میزان قابل ملاحظه ای در گروهی که Enoxaparin دریافت می داشتند کمتر بود ولی خونریزی بیشتری در این گروه مشاهده شد<sup>(۲۵)</sup>. زیر جلدی LMWHs 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

#### References

- 1- Hambleton J , O'Reilly RA . *Drugs used in disorders of coagulation* . In : *Basic and clinical pharmacology* . 8th edit. Katzang , SG (Editor) New York : Lange Medical Books/ Mc Graw – Hill . 2001 : 564-580.
- 2- 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, FuslerV . *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 . Burnian 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- aPTT به مهار چه فاکتورهایی حساس است؟
  - ب- Xla ، Xa ، IVa
  - ج- XIa ، IXa ، VIIa
- ۲- در کدامیک از موارد زیر داروهای ضد پلاکتی چندان مفید نمی‌باشد؟
- الف- ترومباکسن A2
  - ب- PGI<sub>2</sub>
  - ج- ADP
- ۳- در کدامیک از موارد زیر داروهای ضد پلاکتی کدام اثربار است؟
- الف- ترومبوآمبولیسم وریدی
  - ب- آمبولیسم شریانی
  - ج- سکته مغزی
- ۴- مکانیسم هپارین کدام است؟
- الف- افزایش آزاد شدن لوکوتربین‌ها
  - ب- کاهش فعالیت ADP
  - ج- افزایش فعالیت آنتی ترومبوین III
  - د- اثر آناتاگونیستی روی GPIIb / IIIa
- ۵- هپارین‌های با وزن مولکولی پایین، کدام فاکتور را بیشتر مهار می‌سازد؟
- الف- Xa
  - ب- Iia
  - ج- IIIa
  - د- IVa
- ۶- چند درصد از هپارین، فعال می‌باشد؟
- الف-٪ ۲۰
  - ب-٪ ۳۳
  - ج-٪ ۵۵
  - د-٪ ۸۲
- ۷- 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
- ۸- پیوستن به پروتئین‌های پلاسما
- ۹- باید چند ساعت بعد از دوز بولوس اندازه گیری گردید و در چه دامنه‌ای 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
- 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 فعل شده (ACT) در کدامیک از موارد زیر استفاده می‌شود؟
- الف- آنزیوپلاستی کرونری
  - ب- فیریلاسیون 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- لیپرودین
- 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 ترومبوین

- ۱۴- مهمترین مزیت *LMWHs* بر هپارین خیرشکسته شده کدام است؟

الف- اثر سریعتر داشتن  
ب- ارزانتر بودن

۱۵- خواص فارماکوکنیکی قابل پیش‌بینی

الف- تغییرات خاصه قرارگیرد جهت پیشگیری از ترمومبوامبولیسم 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

۱۶- برای خنثی نمودن اثر هپارین از چه دارویی استفاده می‌شود؟

الف- لیپرو دین  
ب- پروتامین  
ج- ویتامین K  
د- اناکسپارین

۱۷- برای فردی به وزن ۷۲ کیلوگرم مقدار ۱۳۰۰ واحد هپارین در ساعت توزیع می‌شود، جواب تست *aPTT*، ۴۰ ثانیه است دوز او چگونه باشد؟

الف- باید تغییر یابد  
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.

۱۸- بالابودن سطح فاکتورهای انعقادی

## شرایط دریافت گواهی شرکت در برنامه خودآموزی

- پاسخ صحیح به حداقل ۸۰ درصد از سؤالات مربوطه
  - تکمیل فرم ثبت نام به طور کامل و خوانا
  - به ازای هر ۲ امتیاز خودآموزی مبلغ ۱۰۰۰۰ ریال بپذیرشکان عمومی و ۲۰۰۰۰ ریال برای متخصصین در گرفته شده است که پاسخ دهنده‌گان می‌بایست مبلغ فوق حساب جاری ۹۰۰۹۲ بانک ملی شعبه بلوار شهید صدوقی واریز نموده و فیش آنرا به همراه پاسخنامه و فرم ثبت نام دفتر آموزش مداوم ارسال نمایند.

\* خواهشمند است پاسخنامه را به همراه فرم ثبت نام حداکثر تا تاریخ ۱۰/۳۰/۱۳۸۳ به آدرس: یزد: میدان شهید باهنر - ساختمان شماره ۲ دانشگاه - معاونت آموزشی - دفتر آموزش مداموم ارسال فرمایید.

پاسختنائی									
الف ب ج د					الف ب ج د				
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-۲	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-۱
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-۴	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-۳
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-۶	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-۵
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-۸	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-۷
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-۱۰	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-۹
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-۱۲	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-۱۱
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-۱۴	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-۱۳
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-۱۶	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-۱۵
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-۱۷	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-۱۷

محل مهر نظام پزشکی مقاضی



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

عنوان خودآموزی: هپارین

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

<p>۱۰- سال دریافت آخرین مدرک تحصیلی</p> <p>۱۱- محل فعالیت:</p> <p>الف) استان محل فعالیت:</p> <p>ب) شهر محل فعالیت:</p> <p>ج) محل فعالیت:</p> <p>شهر</p> <p>روستا</p> <p>بنش</p>	<p>۲- نام:</p> <p>۳- شماره شناسنامه:</p> <p>۴- صادره از:</p> <p>۵- جنس:</p> <p>۶- تاریخ تولد:</p> <p>۷- شماره نظام پزشکی</p> <p>۸- مدرک تحصیلی:</p> <p>۹- سال اخذ:</p> <p>الف) لیسانس در رشته:</p> <p>ب) فوق لیسانس در رشته:</p> <p>ج) دکترا در رشته:</p> <p>د) تخصص در رشته:</p> <p>ه) فوق تخصص در رشته:</p> <p>و) دکترا (Ph.D) در رشته:</p> <p>ز) سایر مدارک:</p> <p>لطفاً کلیه ی مدارک تحصیلی و سال اخذ آن را به ترتیب تکمیل نمایید.</p>
<p>۱۲- نوع فعالیت: الف) هئیت علمی</p> <p><input type="checkbox"/> ب) آزاد</p> <p><input type="checkbox"/> ۱۳- قراردادی</p> <p><input type="checkbox"/> ۱۴- رس</p> <p><input type="checkbox"/> ۱۵- طرح</p> <p><input type="checkbox"/> ۱۶- پیمانی</p> <p><input type="checkbox"/> ۱۷- بیام آور</p> <p>۱۸- آدرس پستی</p> <p>کد پستی:</p> <p>۱۹- شماره تلفن:</p> <p>۲۰- امضاء مسئول و مهر محل برگزاری:</p>	
<p>۲۱- تاریخ:</p> <p>۲۲- مهر</p>	
<p>لطفاً در این قسمت چیزی ننویسید</p> <p>کد برنامه</p>	

لطفاً در این قسمت چیزی ننویسید

کد برنامه

۶	۰	۰	۱	۵	۱	۱	۳	۳	۳
امتی	ل	از	ا	۲					
تاریخ شروع									
شماره گواهینامه:									

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