

## مقایسه دونوموگرام دوزینگ هپارین بعد از دریافت استرپتوکیناز

منیره مدرس مصدق<sup>۱\*</sup>، سید محمود صدر بافقی<sup>۲</sup>، منصور رفیعی<sup>۳</sup>، سیده مهدیه نماینده<sup>۴</sup>، سید علی صدر بافقی<sup>۵</sup>

### چکیده

مقدمه: از آنجا که داروهای ترمبولیتیک مانند استرپتوکیناز می‌توانند سبب انسداد مجدد عروق گردند، لذا پس از مصرف این داروها، از داروهای ضد انعقادی نظیر هپارین استفاده می‌شود. به دلیل غیر قابل پیش‌بینی بودن فارماکوکنتیک هپارین، نوموگرام‌های متعددی برای دوزینگ هپارین پیشنهاد شده است. هدف از این مطالعه مقایسه دو نوموگرام هپارین در بیماران با انفارکتوس میوکارد حاد (AMI) بعد از دریافت استرپتوکیناز بود.

روش بررسی: این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی، تصادفی و یک‌سو کور بود. ۱۱۳ بیمار با AMI، ۴ ساعت بعد از درمان با استرپتوکیناز به طور تصادفی در یکی از دو گروه قرار گرفتند. گروه ۱، (n=۵۰) انفوزیون اولیه‌ای با ریت ۱۷ U/Kg/hr و بولوس ۸۰ U/kg دریافت کردند. در گروه ۲، (n=۵۳) انفوزیون هپارین با ریت ۱۲ U/Kg/hr و ماکزیمم ۹۰ U/hr شروع گردید و بولوس اولیه ۶۰ U/kg با ماکزیمم ۴۰۰ U بود. aPTT (Activated Partial Tromboplastin Time) هر ۶ ساعت یکبار تا حداقل ۴۸ ساعت اندازه‌گیری می‌گردید و براساس هر نوموگرام ریت انفوزیون به گونه‌ای تنظیم می‌شد تا aPTT در دامنه درمانی (۷۰-۴۶ s) قرار گیرد. نتایج: افراد دو گروه از لحاظ دموگرافیک شبیه هم بودند. زمان گذشتن aPTT از آستانه درمانی برای گروه‌های ۱ و ۲ به ترتیب ۱۱/۱۲ ± ۵/۵۵ hr و ۸/۰۰ ± ۳/۸۱ hr بود (P=۰/۰۰). در ۱۲ ساعت اولیه، درصد افرادی که در دامنه مطلوب قرار داشتند در دو گروه به ترتیب ۵۶/۰٪ و ۳۰/۱۹٪ بود (P=۰/۰۰). همچنین مدت زمانی که افراد در گروه ۱ طی ۲۴ و ۴۸ ساعت اولیه در دامنه درمانی قرار داشتند به ترتیب ۱۴/۴۰ ± ۶/۴۲ و ۲۷/۴۸ ± ۹/۹۰ ساعت بود، در حالی که این اعداد برای گروه ۲ به ترتیب ۹/۷۴ ± ۳/۰۸ و ۹/۴۲ ± ۲۱/۰۶ بودند (P=۰/۰۰، P=۰/۰۰). میزان تغییرات در ریت هپارین در گروه ۱ به طور معنی‌داری کمتر از گروه ۲ بود. نتیجه‌گیری: با توجه به اینکه با نوموگرام ۱، اشخاص سریعتر به دامنه درمانی می‌رسند، مدت زمان بیشتری در دامنه درمانی قرار دارند و همچنین نیاز به تغییر در ریت هپارین کمتر است، نوموگرام ۱ بر ۲ ارجحیت دارد.

واژه‌های کلیدی: هپارین، استرپتوکیناز، دوز، نوموگرام

۱- مربی گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

۲-۳- استاد گروه قلب و عروق، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

۴- اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

۵- رزیدنت قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

\* (نویسنده مسئول): تلفن: ۹۸۹۱۳۳۵۳۱۵۱۹، پست الکترونیکی: mo\_modares@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۵/۱

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۱۲/۹

## مقدمه

موفقیت داروهای ترمبولیتیک مانند استرپتوکیناز بستگی به ایجاد تعادل بین اثرات فیبرینولیتیکی و تحریک انعقادی (procoagulant activity) آنها دارد. در واقع استرپتوکیناز بعد از ترمبولیز سبب تحریک ترومبین متصل به فیبرین شده که ماده ترمبوژنیک و محرک قوی پلاکتی است (۱،۲). بنابراین استرپتوکیناز ممکن است خود مجدداً سبب انسداد عروق گردد. در نتیجه، داروهای ضدانعقادی نظیر هپارین می‌توانند از این امر جلوگیری نمایند. هپارین علاوه بر اثرات ضدانعقادی، دارای اثرات فیزیولوژیکی و متابولیکی نظیر مهار رشد ماهیچه‌های صاف عروق و جلوگیری از آسیب سلولی توسط گلبول‌های سفید است. در نتیجه، این دارو اثر محافظتی روی قلب بعد از ایسکمی دارد (۱).

علی‌رغم وجود داروهای جدید نظیر enoxaprin، هپارین غیر شکسته شده (UFH) هنوز هم در درمان و پیشگیری از بیماری‌های ترمبوآمبولیک نقش اساسی را ایفا می‌کند (۲). در واقع مصرف مناسب این دارو می‌تواند نتایجی مشابه با داروهای جدیدتر از لحاظ ایمنی و کارایی داشته باشد (۳).

نکته قابل توجه در مورد هپارین، فارماکوکنتیک متغیر آن است که به علت پیوند خوردن با سلول‌های اندوتلیال، فاکتور ۴ پلاکتی و پلاکت‌ها بوجود می‌آید (۴،۵). در نتیجه، پایش بیمار در طی درمان ضروری است. یکی از راه‌های متداول پایش، اندازه‌گیری aPTT یا زمان نسبی ترمبوپلاستین فعال شده می‌باشد. این تست توانایی کمپلکس هپارین-آنتی‌ترومبین را در مهار کردن ترومبین، فاکتور ۱۰ و بعضی دیگر از آنزیم‌های انعقادی می‌سنجد. از جمله مزایای این تست ارزان، ساده و سریع بودن آن است (۲).

مطالعات کلینیکی نشان داده‌اند که پایین بودن aPTT نسبت به سطح درمانی در ۲۴ ساعت اول درمان، رابطه مستقیمی با عود ترمبوآمبولیسم دارد (۶). همچنین بیمارانی که در ۱۲ ساعت اولیه به aPTT در دامنه درمانی برسند، تا یک ماه بعد کمترین احتمال مرگ و میر را دارند. باید در نظر داشت که چنانچه aPTT فراتر از سطح مطلوب باشد احتمال بروز خونریزی، انفارکتوس مجدد، و مرگ بیشتر خواهد بود (۷).

متاسفانه در بسیاری از موارد اثر ضد انعقادی مطلوب در ۲۴ ساعت اولیه به دست نمی‌آید که می‌تواند ناشی از تجویز دوز براساس تجربه باشد. در این دوزینگ تجربی، معمولاً فارماکوکنتیک هپارین در نظر گرفته نمی‌شود و یا به دلیل ترس از عوارض جانبی دارو، دوزهای پایین‌تر از دوز مورد نیاز به بیمار داده می‌شود.

از آنجا که وزن بیمار از عوامل تعیین‌کننده در تاثیر و کارایی هپارین است (۸)، در سال‌های اخیر چندین نوموگرام دوزینگ بر اساس وزن بیمار پیشنهاد شده‌اند که بسیار کم‌خطرتر و ایمن‌تر از دوزینگ تجربی هستند و بیمار سریع‌تر به دامنه مطلوب درمانی می‌رسد (۹،۱۰). بنابراین استاندارد درمان هپارین استفاده از این نوموگرام‌ها است. این گونه نوموگرام‌ها علاوه بر کمک به سرعت عکس العمل فرد به دارو و کاهش از احتمال عود ترمبوآمبولیسم، موجب می‌شوند تا از بروز مشکلات مربوط به فارماکوکنتیک متغیر هپارین نیز جلوگیری شده و در نتیجه احتمال عوارض جانبی از قبیل خونریزی کاهش یابد. چون ارزیابی این نوموگرام‌ها بعد از دریافت ترمبولیتیک‌ها کمتر صورت گرفته است، هدف این مطالعه مقایسه دونوموگرام دوزینگ هپارین در بیماران بعد از استفاده از استرپتوکیناز می‌باشد. به طوریکه بتواند در محاسبه دوز مورد نیاز بیماران به پزشکان کمک کند.

## روش بررسی

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی، تصادفی و یک سو کور بود. بعد از دریافت تایید از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید صدوقی یزد، تمام بیمارانی که در بخش CCU بیمارستان‌های سیدالشهدا و افشار یزد بستری بودند و بعد از دریافت استرپتوکیناز احتیاج به تزریق هپارین داشتند در این مطالعه شرکت داده شدند با این شرط که فرم رضایت‌نامه توسط بیمار و یا یکی از نزدیکان وی که از لحاظ قانونی حق امضاء داشت، امضاء شده باشد.

افرادی که در این مطالعه وارد نمی‌شدند عبارت بودند از: افراد دارای سن کمتر از ۱۸ سال، داشتن خونریزی فعال، سابقه

نتایج حاصل از آن برای آنها توجیه گردید. بیماران به صورت تصادفی در یکی از دو گروه وارد می‌شدند و اطلاعات دموگرافیک آنها جمع‌آوری می‌گردید. در گروه اول، دوز دریافتی هپارین براساس نوموگرام پیشنهادی Raschke و همکاران بود با این تفاوت که ریت (rate) آغازین هپارین براساس تجربه پزشکان مجری طرح ۱۷U/Kg/hr بود (جدول ۱) (۱۰).

ترمبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT) پلاکت کمتر از  $10^9 \times 10^9/L$  و دریافت هپارین برای مدت کمتر از ۴۸ ساعت. لازم به ذکر است چنانچه هنگام بازبینی میزان انفوزیون هپارین متوجه می‌شدیم که نوموگرام به صورت مناسبی مورد استفاده قرار نگرفته است آن بیمار از مطالعه حذف می‌گردید. قبل از شروع مطالعه، روش و هدف از انجام این تحقیق برای پرسنل پرستار شاغل در بخش CCU توضیح داده شد و اهمیت

جدول ۱: نوموگرام مورد استفاده در گروه (۱۰)

میزان تغییر در ریت انفوزیون	بولوس	aPTT (ثانیه)
↑ ۴ U/kg/hr	۸۰ U/kg	<۳۵
↑ ۲ U/kg/hr	۴۰ U/Kg	۳۵-۴۵
-	-	۴۶-۷۰
↓ ۲U/kg/hr	-	۷۱-۹۰
↓ ۳ U/kg/hr	توقف انفوزیون به مدت یکساعت	>۹۰

ریت آغازین هپارین: ۱۷ U/kg/hr و بولوس ۸۰ U/Kg

دوزینگ در گروه دوم براساس نوموگرام پیشنهادی انجمن قلب آمریکا برنامه‌ریزی شد (جدول ۲) (۱۱).

جدول ۲: نوموگرام مورد استفاده در گروه (۱۱)

میزان تغییر در ریت انفوزیون	بولوس	aPTT (ثانیه)
↑ ۲ U/kg/hr	۲۰۰۰ U	<۳۵
↑ ۲ U/kg/hr	۴۰ U/Kg	۳۵-۴۵
-	-	۴۶-۷۰
↓ ۱U/kg/hr	-	۷۱-۸۰
↓ ۲U/kg/hr	توقف انفوزیون به مدت نیم ساعت	۸۱-۹۰
↓ ۳ U/kg/hr	توقف انفوزیون به مدت یکساعت	>۹۰

ریت آغازین هپارین/۱۲ U/kg

ثانیه بود، که ۱/۵-۲/۵ برابر نرمال آزمایشگاه بیمارستان‌های فوق‌الذکر است. بعد از گرفتن نمونه خون در زمان معین، نمونه سریعاً به آزمایشگاه منتقل شده و پزشک و پرستار نتایج آزمایش را در اسرع وقت دریافت و تغییرات لازم در ریت انفوزیون هپارین براساس نوموگرام مورد استفاده انجام می‌گرفت. دوزها براساس وزن واقعی محاسبه می‌گردید و جهت سهولت در کار، ریت انفوزیون به مضربی از ۵۰ یا ۱۰۰ گرد می‌شد. لازم به ذکر است، بیماران به طور

در این نوموگرام چاق بودن افراد در نظر گرفته شده و ریت اولیه هپارین ۱۲ U/kg/hr با ماکزیمم ۹۰۰ U بود. زمان شروع انفوزیون هپارین ۴ ساعت بعد از مصرف استریتوکیناز بود. در بیماران در گروه ۱، بولوس معادل ۸۰U/kg و در گروه ۲ بولوس اولیه ۶۰U/kg با ماکزیمم ۴۰۰۰U بود. aPTT قبل از مصرف هپارین و بعد از آن هر ۶ ساعت تا ۴۸ ساعت اندازه‌گیری می‌شد. هدف اولیه، نگه‌داشتن aPTT در دامنه ۴۶-۷۰

گرفته شد.

### نتایج

از اردیبهشت ۱۳۹۰ تا مهر ۱۳۹۱ بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد حاد (AMI) که احتیاج به استرپتوکیناز و داروی ضد انعقاد بعد از آن داشتند در این طرح وارد شدند در انتهای مطالعه با توجه به خروج بعضی از بیماران به دلیل عدم رعایت دقیق نومیوگرام‌ها، نتایج ۵۰ بیمار در گروه ۱ و ۵۳ بیمار در گروه ۲ قابل اطمینان تشخیص داده شد و مورد بررسی قرار گرفت. مشخصات دموگرافیک اشخاص در دو گروه شبیه به هم بود و تفاوت چشمگیری مابین آنها مشاهده نشد (جدول ۳).

مداوم توسط پرستاران و پزشکان معالج از جهت پاسخدهی و بروز عوارض جانبی احتمال پایش می‌شدند.

دو نومیوگرام مذکور از جهت ذیل با هم مقایسه شدند: زمان رسیدن اشخاص به aPTT مطلوب ۷۰-۴۶ ثانیه، تعداد تغییرات در ریت انفوزیون در طی ۲۴ و ۴۸ ساعت بعد از شروع هپارین جهت رسیدن به سطح مطلوب، درصد بیماران در دامنه زیردرمانی (under-therapeutic)، درمانی و فرادمانی (supra-therapeutic)، درصد زمانی که در سطح مطلوب بودند و بالاخره ریت هپارین در طی ۱۲ ساعت نهایی.

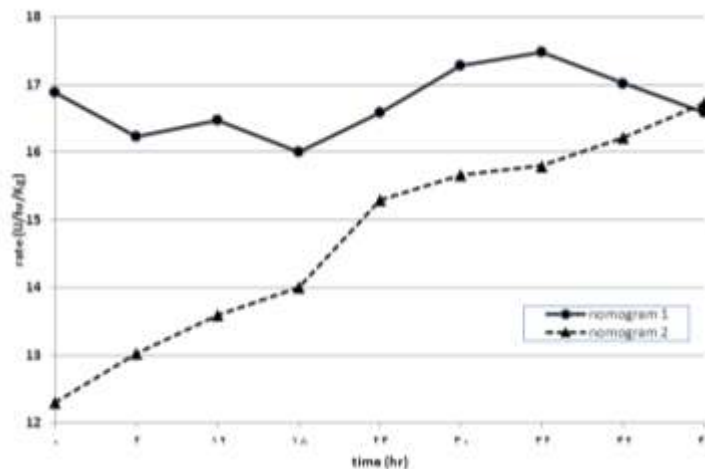
داده‌ها توسط ANOVA، t-test، chi-square و با استفاده از spss آنالیز شدند.  $p\text{-Value} \leq 0/05$  به عنوان تفاوت معنی‌دار در نظر

جدول ۳: خصوصیات دموگرافیک بیماران شرکت‌کننده در هر گروه

مشخصات	گروه ۱	گروه ۲	p-value
تعداد بیماران (n)	۵۰	۵۳	۰/۳
جنس (n(%))			۰/۲
مرد	۴۲(۸۴)	۴۵(۸۵)	
زن	۸(۱۶)	۸(۱۵)	
سن (سال) (SD± میانگین)	۶۱/۱۴±۹/۵۳	۵۶/۹۴±۱۰/۸۱	۰/۴۳
وزن (Kg) (SD± میانگین)	۷۰/۲۴±۱۰/۹۷	۶۹/۶۴±۱۳/۳۰	۰/۱۹
aPTT اولیه (ثانیه) (SD± میانگین)	۴۱/۹۴±۱۱/۱۶	۴۵/۹۲±۱۲/۹۷	۰/۳۹

است. میانگین ریت هپارین به طور کلی در طی ۴۸ ساعت در این دو گروه به طور معنی‌داری متفاوت بود (نمودار ۱).

بولوس اولیه در گروه ۱، معادل  $۵۱۶۳/۶۴ \pm ۶۵۵/۸۹$  U و در گروه ۲ معادل  $۴۹۶/۹۱ \pm ۳۹۲۳/۷۱$  U بود ( $p=0/00$ ). شکل ۱ نشان‌دهنده میانگین ریت انفوزیون در این دو گروه



نمودار ۱: تغییر ریت انفوزیون هپارین بر حسب زمان در دو گروه

جدول ۴: مقایسه نتایج به دست آمده در دو گروه

p.Value	گروه ۲ (SD±میانگین)	گروه ۱ (SD±میانگین)	
۰/۰۰۰	۹/۷۴ ± ۳/۰۸	۱۴/۴۰ ± ۶/۴۲	زمانی که اشخاص در طی ۲۴ ساعت در دامنه درمانی بوده‌اند(ساعت)
۰/۰۰۰	۲۱/۰۶ ± ۹/۴۲	۲۷/۴۸ ± ۹/۹۰	زمانی که اشخاص در طی ۴۸ ساعت در دامنه درمانی بوده‌اند(ساعت)
۰/۰۲۲	۱۶/۰۳ ± ۲/۷۹	۱۷/۲۳ ± ۳/۲۸	میانگین ریت هپارین در طی ۴۸ ساعت (U/kg/hr) (با احتساب بولوس‌ها)
۰/۲۸۹	۱۶/۵۹ ± ۵/۱۲	۱۷/۰۶ ± ۳/۳۳	میانگین ریت هپارین در طی ۱۲ ساعت آخر (U/kg/hr)
۰/۰۰۳	۱/۸۰ ± ۱/۰۷	۱/۸۰ ± ۰/۶۳	تعداد تغییرات در ریت انفوزیون در طی ۲۴ ساعت
۰/۰۱۳	۴/۳۸ ± ۱/۶۷	۳/۶۰ ± ۱/۴۲	تعداد تغییرات در ریت انفوزیون در طی ۲۴ ساعت

رو دو گروه در این ساعت نیز با هم مقایسه شدند. افراد با سطح زیر دامنه درمانی، در دامنه درمانی و فراتر از آن در گروه ۱ به ترتیب معادل ۱۰/۱۰٪، ۵۶/۱۰٪، ۳۴/۱۰٪ و در گروه ۲ نیز معادل ۵۲/۸۳٪، ۳۰/۱۹٪، و ۱۶/۹۸٪ بود (p=۰/۰۰۰).

احتمال در دامنه مطلوب قرار گرفتن با نوموگرام ۱ تقریباً ۱/۸ برابر نوموگرام ۲ بود. همچنین رسیدن به سطح مطلوب در ۲۴ ساعت اولیه در جهت کاهش عود ترمبوآمبولیسم نقش اساسی را ایفا می‌کند، لذا بیماران دو گروه در این مقطع نیز مقایسه گردیدند. در گروه ۱، به ترتیب معادل ۴۰/۱۰٪ و ۵۰/۱۰٪ و ۱۰/۱۰٪ زیر دامنه درمان، در دامنه درمانی و فراتر از آن بودند و این در صدها برای گروه ۲ به ترتیب معادل ۴۱/۵۱٪، ۴۵/۲۸٪ و ۳۱/۱۲٪ محاسبه گردید که از لحاظ آماری تفاوت چندانی ندارند (p=۰/۸۳).

در گروه ۱، بعد از ۴۸ ساعت ۱۲/۱۰٪ زیر دامنه درمانی، ۷۶/۱۰٪ در دامنه مطلوب و ۱۲/۱۰٪ سطوح aPTT بالاتر از سطح درمانی داشتند. در حالی که در گروه ۲ در همین زمان، ۳۹/۶۲٪ زیر دامنه درمانی، ۴۹/۰۶٪ در دامنه مطلوب و ۱۱/۳۲٪ در سطوح فرادمانی قرار داشتند (p=۰/۰۴). به عبارت دیگر در این زمان، احتمال در دامنه مطلوب قرار گرفتن با گروه ۱ نزدیک ۱/۴۳ برابر گروه ۲ بود. نمودار ۲ بطور واضح نشان می‌دهد که در تمام ۴۸ ساعت تعداد افراد با aPTT در دامنه مطلوب در گروه ۱ بیشتر از گروه ۲ می‌باشد.

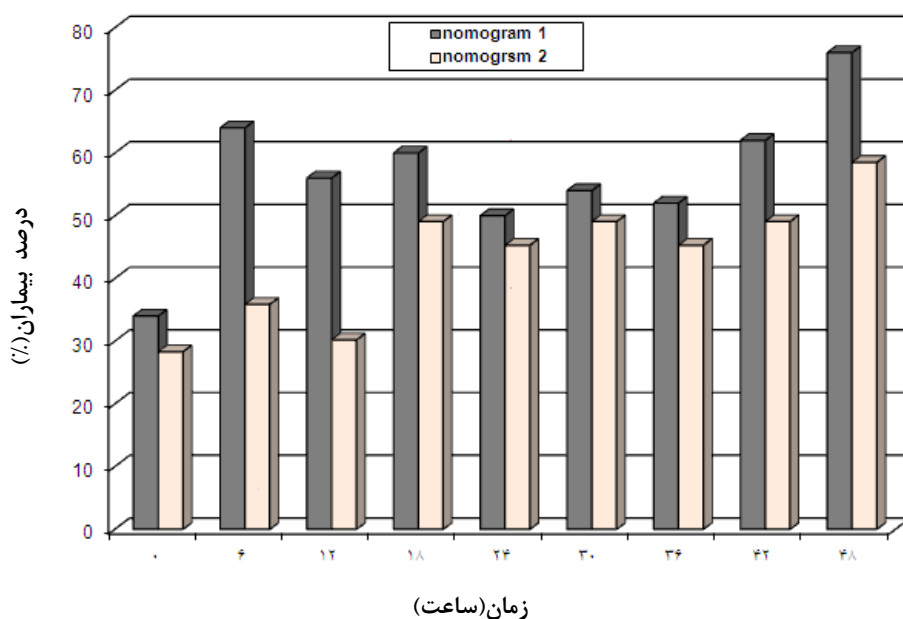
ولی در مدت ۱۲ ساعت آخر میانگین ریت در دو گروه مشابه هم بود. شایان ذکر است که بولوس‌های داده شده در طی این مدت نیز در محاسبه این میانگین در نظر گرفته شده است.

هنگام شروع (Baseline)، در گروه ۱، ۳۳ نفر (۶۶٪) دارای aPTT کمتر از ۴۶ ثانیه بودند و در گروه ۲ نیز، ۳۴ نفر (۶۴٪) aPTT کمتر از سطح مطلوب داشتند (p=۰/۱۳۲). زمان گذشتن از آستانه درمانی برای گروه ۱، ۸/۰۰ ± ۳/۸۱ ساعت و برای گروه ۲ نیز ۱۱/۱۲ ± ۵/۵۵ ساعت بود (p=۰/۰۰۵).

همانطور که در جدول ۴ مشاهده می‌شود زمانی که اشخاص در طی ۲۴ و ۴۸ ساعت اولیه دامنه درمانی ۷۰-۴۶ ثانیه قرار داشتند برای گروه ۱ بیشتر بود. به عبارت دیگر درصد بیشتری از بیماران در گروه ۱ به سطح مطلوب مورد نظر دست یافتند. همچنین تعداد تغییرات در ریت هپارین در طی ۲۴ و ۴۸ ساعت به طور معنی‌داری در گروه ۱ کمتر از گروه ۲ بود (جدول ۴).

در گروه ۱، علاوه بر اندازه‌گیری aPTT قبل از شروع، ۴۰۰ مورد اندازه‌گیری aPTT بعد از شروع هپارین انجام گرفت که (۶۳/۲۵٪) ۲۵۳ مورد آن در دامنه مطلوب ۷۰-۴۶ ثانیه قرار داشت و در گروه ۲، ۴۲۴ اندازه‌گیری انجام شد که کمتر از نیمی از آنها یعنی (۴۵/۲۸٪) ۱۹۲ مورد در دامنه درمانی بودند (p=۰/۰۰۲).

از آنجا که مطالعات متعدد نشان داده‌اند که رسیدن به سطح درمانی در ۱۲ ساعت اول حائز اهمیت ویژه‌ای است (۱۲)، از این



نمودار ۲: درصد بیماران در دامنه درمانی در دو گروه، ۴۸ ساعت بعد از شروع انفوزیون هیپارین (دامنه درمانی به aPTT ما بین ۴۶ و ۷۰ ثانیه اطلاق می‌شود)

### بحث و نتیجه‌گیری

داده شده که مصرف زود هنگام و دوز بالای هیپارین منجر به خونریزی بیشتر و حتی سکنه مغزی خواهد شد (۱). در مطالعه حاضر نیز زمان شروع انفوزیون هیپارین ۴ ساعت بعد از شروع استرپتوکیناز آغاز گردید.

در این مطالعه، زمان رسیدن به aPTT مطلوب برای گروه ۱ به صورت معنی‌داری کمتر بود که می‌تواند مبین آن باشد که احتمال عود ترمبوآمبولیسم و مرگ و میر با این گروه کمتر خواهد بود. زمان به دست آمده در این گروه شبیه به نتایج Folsta و همکاران (۱۷) و به میزان قابل توجهی کمتر از بعضی از مطالعات دیگر می‌باشد (۱۸).

۱۲ ساعت بعد از شروع درمان نیز تعداد بیشتری از افراد گروه ۱ در دامنه درمانی قرار داشتند. این موضوع از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است، چون به دفعات نشان داده شده که عدم رسیدن به aPTT مطلوب در طی این مدت منجر به افزایش احتمال انفارکتوس قلبی مجدد در طی ۳۰ روز آینده است (۱۲، ۱۸). قابل توجه است که درصد افراد در دامنه درمانی در گروه ۲ مشابه نتایج Cheng و همکاران بود (۱۲) ولی گروه ۱ مطالعه حاضر نتایج به مراتب بهتری از سایر تحقیقات مشابه داشته

مطالعات متعدد نشان داده‌اند که در مدت کوتاهی پس از استفاده از داروهای ترمبولیتیک، ساخت ترومبین شروع شده و سبب انسداد مجدد عروق میگردد (۱، ۹). در واقع مصرف هیپارین با استرپتوکیناز میزان مرگ و میر را از ۸/۸٪ به ۴/۶٪ کاهش می‌دهد (۱). در تمام کشورهای غربی پایش aPTT و یا آنتی‌فاکتور Xa در طول انفوزیون وریدی اجباری است (۱۳). مطالعات گوناگون نشان داده‌اند که نگاه داشتن aPTT در دامنه ۲/۵ - ۱/۵ برابر نرمال آزمایشگاه می‌تواند از عود ترمبوآمبولیسم و خونریزی‌های کم و وسیع جلوگیری نماید (۶، ۷، ۱۳). گزارش شده که استفاده از نوموگرام‌های بر اساس وزن واقعی بیمار برای دوزینگ هیپارین، برای رسیدن به این هدف بسیار موثر بوده و با بکار بستن آنها، بیماران سریع‌تر به دامنه درمانی می‌رسند و احتمال خونریزی به مراتب کمتر خواهد بود (۱۵، ۱۴، ۹).

زمان شروع انفوزیون هیپارین در کشورهای مختلف متفاوت است. بعضی همزمان با استرپتوکیناز و عده‌ای حتی تا ۱۲ ساعت بعد از آن شروع می‌نمایند. به طور متوسط ۴ ساعت بعد از ترمبولیتیک‌ها انفوزیون هیپارین آغاز می‌شود (۱۶). در واقع نشان

به علاوه تعداد تغییرات در ریت انفوزیون در گروه ۱ به نحو چشمگیری کمتر بود. این بدان معنی است که با به کار بستن نوموگرام ۱، فشار کمتری بر پرسنل پرستاری از لحاظ پایش به وجود می‌آید و نیاز به محاسبه میزان تغییر در ریت کمتر خواهد بود و در نتیجه احتمال خطا و اشتباه به حداقل کاهش خواهد یافت.

یکی از محدودیت‌هایی که این مطالعه با آن روبرو بود، خون‌گیری بیمار در ساعات بعد از نیمه شب و گرفتن جواب سریع از آزمایشگاه بود که با توجه به پرسنل CCU و آزمایشگاه مرتفع گردید ولی شاید در شرایط عادی تحقق این امر تا حدود زیادی مشکل باشد. به علاوه تعداد افرادی که در این طرح وارد شده‌اند محدود است و تعمیم آن به کل جامعه به دور از اشکال نیست.

علی‌رغم این مشکلات و محدودیت‌ها، بیماران با نوموگرام ۱ وضعیت مطلوب‌تری نسبت به گروه ۲ داشتند ولی مانند بسیاری از گزارش‌های غربی (۱۲،۱۳،۱۸) با وجود استفاده از نوموگرام وابسته به وزن، باز هم درصد قابل توجهی از بیماران در خارج از دامنه درمانی قرار می‌گیرند. باید یادآور شد که در صورت عدم رعایت این چنین نوموگرام‌هایی احتمال عود مجدد و یا خونریزی بیشتر خواهد بود.

است (۱۸،۱۹،۲۰). هرچند ۲۴ ساعت بعد از شروع هپارین تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ولی افراد در دامنه درمانی در گروه ۱ بیشتر بودند. همچنین بعد از ۴۸ ساعت،  $76/92\%$  بیماران گروه ۱ در دامنه مطلوب قرار داشتند که مشابه تحقیقی در آمریکا است (۲۱). ولی در گروه ۲ کمتر از نیمی از افراد یعنی  $45/28\%$  در این دامنه بودند ( $p < 0/05$ ). به طور کلی افراد گروه ۱ در طی ۲۴ و ۴۸ ساعت اولیه مدت زمان بیشتری دارای aPTT درمانی بوده‌اند.

قابل ذکر است که تعداد افراد زیر دامنه درمانی در هر دو گروه کمتر از مطالعات مشابه است (۱۲،۱۳،۲۱). به عبارت دیگر بیماران ما بهتر از بیماران غربی به این نوموگرام‌ها پاسخ داده‌اند. این اختلاف را شاید بتوان به تفاوت در بیماری زمینهای و تفاوت ژنتیکی انتساب داد. ولی Lee و همکاران گزارش داده‌اند که نوموگرام‌های هپارین در آسیای دور نتایج مشابه کشورهای غربی ایجاد کرده‌اند و شاید اختلاف نژادی چندان مطرح نباشد (۲۲).

نکته قابل توجه دیگر آن است که هر چند ریت آغازین این دو نوموگرام با هم تفاوت داشت ولی در نهایت به یکدیگر نزدیک شدند به گونه‌ای که میانگین ریت در ۱۲ ساعت آخر در هر دو گروه نزدیک  $17 \text{ U/Kg/hr}$  بود که با ریت شروع گروه ۱ یکسان است. این نتیجه نیز می‌تواند نشانگر آن باشد که نوموگرام ۱ دقیق‌تر بوده و پاسخ بیماران به آن بهتر است.

## References:

- 1-White HD, Yusuf S. *Issues Regarding the Use of Heparin Following Streptokinase Therapy*. J Thromb Thrombolysis. 1995;2(1):5-10.
- 2-Wang Y, Liu Q, Zhu J, Yuan Z, Ma X. *Procoagulant effects of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction*. Chin Med Sci J. 2002;17(1):36-9.
- 3-Lee MS, Menon V, Schappert J, Wilentz JR, Singh V, Hochman JS. *Establishing a new target range for unfractionated heparin for acute coronary syndromes*. J Thromb Thrombolysis 2004; 17(2):121-6.

- 4-Bernardi E, Piccioli A, Oliboni G, Zuin R, Girolami A, Prandoni P. *Nomograms for the administration of unfractionated heparin in the initial treatment of acute thromboembolism--an overview*. *ThrombHaemost* 2000; 84(1):22-6.
- 5-Hirsh J, Raschke R. *Heparin and low-molecular-weight heparin: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy*. *Chest J* 2004;126(3 Suppl):188-203S.
- 6-Haines ST, Zeolla M, Witt DM. *Venous Thromboembolism*. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy: A Pathophysiological Approach*. 6th ed. New York: McGraw-Hill Companies, Inc.; 2005:373-413.
- 7-Prandoni P, Carnovali M, Marchiori A; Galilei Investigators. *Prandoni P, Carnovali M, Marchiori A; Galilei Investigators. Subcutaneous adjusted-dose unfractionated heparin vs fixed-dose low-molecular-weight heparin in the initial treatment of venous thromboembolism*. *Arch Intern Med* 2004; 164(10):1077-83.
- 8- Gilchrist IC, Berkowitz IC, Thompson TD, Califf RM, Granger CB. *Heparin dosing and outcome in acute coronary syndromes: The GUSTO-IIb Experience*. *Am Heart J* 2002; 144(1):73-80.
- 9- Lee MS, Wali AU, Menon V, Berkowitz SD, Thompson TD, Califf RM, Topol EJ, Granger CB, Hochman JS. *The determinants of activated partial thromboplastin time, relation of activated partial thromboplastin time to clinical outcomes, and optimal dosing regimens for heparin treated patients with acute coronary syndromes: a review of GUSTO-IIb*. *J Thromb Thrombolysis* 2002; 14(2):91-101.
- 10- Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. *The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram*. *Ann Intern Med* 1993;119(9):874-81.
- 11-Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. *2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee*. *Circulation* 2008;15;117(2):296-329.
- 12-Cheng S, Morrow DA, Sloan S, Antman EM, Sabatine MS. *Predictors of Initial Nontherapeutic Anticoagulation With Unfractionated Heparin in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction*. *Circulation* 2009;119(9):1195-202.
- 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.



- 14- ModaresMosadegh M, Sadr Bafghi SM. *Comparison of two nomograms of unfractionated heparin in patients with acute coronary syndrome*. Acta Med Iran. 2013 Mar 16;51(2):87-93.
- 15-Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, et al. *Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes*. JAMA. 2005 Dec 28;294(24):3108-16.
- 16-Berdan LG, Kleiman NS, Woodlief LH, Harrington RA, Granger CB, Califf RM. *Physicians' Use of Heparin Following Thrombolytic Therapy: An International Perspective*. J Thromb Thrombolysis. 1997;4(3/4):415-23.
- 17-Folstad J, Caron MF, Nguyen I, White CM. *Assessment of weight-based versus standard dosing of heparin in patients with unstable angina*. J Clin Pharm Ther. 2001;26(4):283-6.
- 18-Shalaev SV, Shava VP, Petrik ES, Pushnikova MA, Zhuravleva TD. *Deviation of activated partial thromboplastin time from optimal level after 12 hours of intravenous infusion of unfractionated heparin - an independent predictor of recurrence and unfavorable 30-day prognosis in patients with myocardial infarction*. Kardiologia. 2005;45(10):27-30.
- 19-Gerlach AT, Folino J, Morris BN, Murphy CV, Stawicki SP, Cook CH. *Comparison of heparin dosing based on actual body weight in non-obese, obese and morbidly obese critically ill patients*. Int J Crit Illn Inj Sci. 2013;3(3):195-99.
- 20- Smith ML, Wheeler KE. *Weight-based heparin protocol using antifactor Xa monitoring*. Am J Health Syst Pharm. 2010 Mar 1;67(5):371-4.
- 21-Gunnarsson PS1, Sawyer WT, Montague D, Williams ML, Dupuis RE, Caiola SM. Arch Intern Med. *Appropriate use of heparin*. Empiric vs nomogram-based dosing. 1995 13;155(5):526-32.
- 22-Lee CH, Tan E, Wong HB, Tay E, Tan HC. *Impact of different Asian ethnic groups on correlation between heparin dose, activated clotting time and complications in percutaneous coronary intervention*. Int J Cardiol. 2008;28;130(3):500-2.

## 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)

<sup>1</sup> Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

<sup>2,3</sup> Department of Cardiovascular diseases, cardiovascular research center, Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

<sup>4</sup> Department of Epidemiology, Cardiovascular researcher center, Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

<sup>5</sup> Department of Cardiovascular diseases, 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  $8.00 \pm 3.81$  hr and  $11.12 \pm 5.55$  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  $14.40 \pm 6.42$  hrs and  $27.48 \pm 9.90$  hrs, respectively. While these numbers for group 2 were  $9.74 \pm 3.08$  hrs and  $21.06 \pm 9.42$  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:**

Modares Mosadegh F, Sadr Bafghi M, Rafiei M, Namayande M, Sadr Bafghi A. *Comparing Two Nomograms of Heparin Dosing after Receiving Streptokinase*. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2015; 23(7): 640-49.

\*Corresponding author: Tel: +989133531519, Email: mo\_modares@yahoo.com