

مقایسه اثر بخشی تزریق هپارین به دو شیوهی انفوزیون مداوم و دوزهای متعدد وریدی بر وضعیت انعقادی پس از جراحی عروق محیطی

دکتر عنایت یدالهی^۱، دکتر علی اکبر بیگی^۲

خلاصه

مقدمه: ترومبوآمبولی پس از اعمال جراحی از عوارض مهم با مرگ و میر و عوارض بالا می‌باشد. در حال حاضر، هپارین جهت پیش‌گیری از بروز این عوارض به کار می‌رود. در این مطالعه اثر دو روش انفوزیون مداوم با انفوزیون دوزهای متعدد وریدی بر وضعیت انعقادی پس از عمل جراحی عروق محیطی مقایسه شد.

روش‌ها: این کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده بر روی ۱۲۰ بیمار که تحت عمل جراحی عروق محیطی قرار گرفتند در بیمارستان الزهرای (س) اصفهان انجام شد. بیماران به صورت تصادفی تحت درمان با انفوزیون مداوم هپارین (۷۵۰ واحد به ازای هر کیلوگرم در ۲۴ ساعت) یا درمان با دوزهای متعدد هپارین (۱۵۰ واحد به ازای هر کیلوگرم هر ۴ ساعت) قرار گرفتند. PTT (Partial thromboplastin time) در گروه انفوزیون مداوم هر ۶ ساعت و در گروه دوزهای متعدد ابتدا ده دقیقه پس از تزریق و سپس یک دقیقه قبل از تزریق دوز بعدی هپارین چک می‌شد. شمارش پلاکتی، هموگلوبین، هماتوکریت، و خون‌ریزی به صورت دقیق مانیتور شد.

یافته‌ها: دو گروه مورد مطالعه از نظر سن، جنس، بیماری‌های زمینه‌ای و فراوانی انجام جراحی‌های بزرگ یکسان بودند. ترومبوز در ۱۸/۳ درصد بیماران گروه انفوزیون مداوم و ۳/۳ درصد بیماران گروه دوزهای متعدد مشاهده شد ($P < 0/008$). در ۲۰ درصد بیماران گروه انفوزیون مداوم و در ۶/۶ درصد بیماران گروه دوزهای متعدد، PTT بیشتر از ۵۸/۵ ثانیه بود ($P < 0/029$). ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین و خون‌ریزی فعال در هیچ یک از بیماران مشاهده نگردید و افت هماتوکریت تنها در ۱ مورد (۱/۶ درصد) در هر گروه دیده شد.

نتیجه‌گیری: تجویز دوزهای متعدد هپارین برتری بیشتری نسبت به انفوزیون هپارین در جلوگیری از ترومبوز بعد از عمل جراحی عروق محیطی داشت. انجام مطالعات بیشتر با پی‌گیری طولانی‌تر و حجم نمونه‌ی مناسب قبل از توصیه به استفاده از این شیوهی درمان با هپارین پیشنهاد می‌شود.

واژگان کلیدی: هپارین، ترومبوز، ترومبوآمبولی، عوارض، جراحی.

مقدمه

تا ۱۲ در هر ۱۰۰۰۰ نفر است و با افزایش سن افزایش می‌یابد (۱). امروزه استفاده از داروهای پروفیلاکتیک جهت جلوگیری از ترومبوآمبولی در بیماران پس از اعمال جراحی کاربرد بسیاری پیدا کرده است ولی کماکان بسیاری از بیماران با خطر بالای حوادث ترومبوآمبولی بعد از عمل جراحی مواجه هستند (۲). با وجود این که درصد قابل توجهی از موارد آمبولی ریه می‌توانند بی‌علامت باشند، باز هم مرگ و میر ناشی از

ترومبوآمبولی وریدی (Venous thromboembolism یا VTE) که شامل ترومبوز ورید عمقی (DVT یا Deep vein thrombosis) و آمبولی ریوی (Pulmonary embolism یا PE) می‌شود، عارضه‌ای با مرگ و میر و ناخوشی قابل توجه به دنبال اعمال جراحی می‌باشد (۱). VTE یک عارضه‌ی شایع در بیماران بستری در بیمارستان می‌باشد که شیوع آن بین ۵

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دستیاری به شماره ۳۹۰۱۲۰ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

^۱ دستیار، گروه جراحی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲ دانشیار، گروه جراحی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

روش‌ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده بود که در سال ۱۳۸۸ در بخش جراحی بیمارستان الزهرا (س) اصفهان انجام شد. بیمارانی که تحت عمل جراحی عروق محیطی قرار گرفته بودند، در صورت عدم ابتلا به وضعیت‌های افزایش دهنده‌ی خطر انعقاد (Hypercoagulability)، واسکولیت و مصرف آنتی‌کوآگولان خوراکی وارد مطالعه شدند.

بیماران با شواهد خون‌ریزی فعال و غیر قابل کنترل، پلاکت کمتر از ۱۰۰۰۰۰ یا بیش از ۴۰ درصد کاهش نسبت به قبل از شروع هپارین، INR بیشتر از ۳/۵ و یا افت هموگلوبین بیش از ۲ گرم در دسی‌لیتر از مطالعه خارج می‌شدند. این مطالعه توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأیید و از بیماران پس از توضیح مراحل و اهداف مطالعه رضایت‌نامه‌ی کتبی گرفته شد.

پس از ثبت اطلاعات دموگرافیک و سابقه‌ی پزشکی از بیماران به عنوان نمونه‌ی اولیه PTT (Partial thromboplastin time)، (Prothrombin time) PT، هموگلوبین و هماتوکریت چک شد و بیماران به کمک جدول اعداد تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم شدند و تحت درمان با انفوزیون مداوم هپارین به مقدار ۷۵۰ واحد به ازای هر کیلوگرم در ۲۴ ساعت یا تزریق متعدد هپارین با دوز ۱۵۰ واحد به ازای هر کیلوگرم هر ۴ ساعت قرار گرفتند. قبل از عمل و تزریق هپارین برای تمام بیماران (Circulation Verification Council) CVC دولومنه تعبیه گردید که یک لاین آن تنها برای خون‌گیری استفاده می‌شد. جهت جلوگیری از اختلال در نتایج خون‌گیری بعدی، CVC پس از خون‌گیری هپارینه می‌شد و معادل حجم داخل لومن آسپیره و

این بیماری بالا و حدود ۳۰ درصد است (۳-۴). طبق مطالعه‌ی صفوی و همکاران در تهران، بروز ترومبوآمبولی در بیماران بستری در بیمارستان ۹ در ۱۰۰۰۰ و مرگ و میر آمبولی ریوی ۱۱ درصد بود (۵). در بین بیماران با خطر بالا، نمی‌توان بیمارانی را که به سمت ایجاد ترومبوآمبولی پیش می‌روند از قبل تشخیص داد و در نتیجه پروفیلاکسی در این بیماران توصیه می‌شود (۱). مطالعات متعدد نشان داده است که در بیماران بالای ۴۰ سال که تحت عمل جراحی قرار می‌گیرند و اقدامات پیش‌گیری کننده‌ی ترومبوآمبولی دریافت می‌کنند، شانس آمبولی کشنده‌ی ریوی کمتر از ۱ درصد است (۶). از این رو، در برخورد با ترومبوآمبولی، پیش‌گیری از تشخیص و درمان اهمیت بیشتری پیدا کرده است. در عین حال، طبق برخی گزارش‌ها و همچنین گزارش‌های مربوط به تحقیقات انجام شده در ایران، برای درصد کمی از بیماران پس از اعمال جراحی از اقدامات پیش‌گیری کننده‌ی ترومبوآمبولی استفاده می‌شود (۷-۸، ۵).

شیوه‌های متعددی برای پیش‌گیری از ترومبوآمبولی وجود دارد که شامل استفاده از هپارین Unfractionated با دوز پایین، هپارین با وزن مولکولی کم (Low molecular weight heparin یا LMWH)، وارفارین، استفاده از باند الاستیک و کمپرس فشاری متناوب می‌شوند. با این وجود، کماکان نتایج متناقضی در خصوص اثربخشی و نحوه‌ی استفاده از این داروها وجود دارد (۹). هدف از انجام این مطالعه، مقایسه‌ی اثربخشی دو روش انفوزیون مداوم هپارین و تزریق دوزهای متعدد وریدی هپارین در پیش‌گیری از عوارض ترومبوآمبولیک پس از عمل جراحی عروق محیطی بود.

یافته‌ها

حین انجام مطالعه، تعداد ۱۴۵ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند که از این تعداد ۱۵ نفر واجد شرایط ورود به مطالعه نبودند و ۱۰ نفر برای شرکت در مطالعه رضایت ندادند. در نهایت اطلاعات ۱۲۰ بیمار در دو گروه ۶۰ نفری مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. اطلاعات دموگرافیک بیماران در جدول ۱ آورده شده است. همان طور که مشاهده می‌شود بین دو گروه تفاوت معنی‌داری در سن، جنس و انجام عمل جراحی بزرگ وجود نداشت. فراوانی $PTT < 58/5$ ، ترومبوز و میانگین PTT در گروه انفوزیون مداوم به طور معنی‌داری نسبت به گروه تزریق دوز متعدد هپارین بیشتر بود. میانگین روزهای بستری در بیمارستان بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت. ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین و خون‌ریزی فعال در هیچ یک از بیماران مشاهده نگردید و افت هماتوکریت تنها در ۱ نفر در هر گروه دیده شد.

دور ریخته می‌شد. پس از اطمینان از عدم تغییر شاخص‌های PTT در اثر ماندگاری نمونه‌ها، تمامی نمونه‌های مورد نیاز در طی ۲۴ ساعت یک جا جمع‌آوری و به آزمایشگاه ارسال شد. در طول درمان با هپارین صرف‌نظر از نوع تزریق، هموگلوبین، شمارش پلاکتی و هماتوکریت به صورت دقیق مانیتور شد. PTT در گروه انفوزیون مداوم هر ۶ ساعت و در گروه تزریق دوزهای متعدد ابتدا ده دقیقه پس از تزریق جهت اطمینان از دریافت دوز مناسب هپارین و اثر مناسب آن و Overdose نشدن بیمار و سپس یک دقیقه قبل از تزریق دوز بعدی هپارین، چک می‌شد. پس از جمع‌آوری اطلاعات، نتایج با آزمون‌های آماری Student-t برای متغیرهای کمی و χ^2 برای متغیرهای کیفی در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc, Chicago, IL) تحلیل گردید؛ سطح معنی‌دار آماری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

جدول ۱. مقایسه‌ی خصوصیات دموگرافیک و پیامدهای درمان بین دو گروه مورد مطالعه

مقدار P	گروه دوز متعدد	گروه انفوزیون مداوم	
۰/۵۹۵	۶۷/۲ ± ۱۴/۰	۶۵/۵ ± ۲۰/۴	سن (سال)
			جنس
۰/۲۰۷	۴۶ (۷۶/۶)	۴۱ (۶۸/۳)	زن
	۱۴ (۲۳/۳)	۱۹ (۳۱/۶)	مرد
۰/۱۷۹	۳۷ (۶۱/۶)	۳۱ (۵۱/۶)	عمل ماژور
۰/۰۲۹	۴ (۶/۶)	۱۲ (۲۰)	$PTT < 58/5$
۰/۳۰۹	۳ (۵)	۱ (۱/۶)	$PTT > 120$
۰/۰۰۸	۷۷/۳ ± ۹/۴	۷۲/۴ ± ۱۰/۶	میانگین PTT (ثانیه)
-	۰	۰	ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین
-	۰	۰	خون‌ریزی فعال
-	۱ (۱/۶)	۱ (۱/۶)	افت هماتوکریت
۰/۲۵۳	۶/۳ ± ۴/۳	۷/۱ ± ۳/۳	بستری در بیمارستان (روز)
۰/۰۰۸	۲ (۳/۳)	۱۱ (۱۸/۳)	ترومبوز

بحث

به دنبال عمل جراحی عارضه‌ی مهم تهدید کننده‌ی حیات ترومبوز و به دنبال یا مستقل از آن آمبولی ریوی می‌باشد که با مرگ و میر و ناخوشی بالا همراه است. برای ایجاد ترومبوز سه عامل استاز جریان خون، صدمه اندوتلیال و افزایش انعقادپذیری نقش عمده را بازی می‌کنند. در اکثریت موارد مهم ترین نقش را افزایش انعقادپذیری خون ایفا می‌کند، ولی متعاقب فرایندهای جراحی و در بیماران ترومایی، استاز و آسیب آندوتلیال نیز نقش مهمی دارند. بیشترین احتمال بروز ترومبوز و آمبولی ریوی در بیماران سالخورده‌ای است که تحت یک عمل جراحی بزرگ قرار گرفته‌اند یا بدخیمی داشته، یا ناتوان از حرکت باشند و یا سابقه‌ای از آمبولی ریوی قبلی داشته باشند (۳، ۱). بدین ترتیب، پیش‌گیری از ترومبوز و آمبولی ریوی در بیمارانی که تحت عمل جراحی قرار می‌گیرند اهمیت بسزایی دارد (۹). در مقایسه‌ی اثربخشی تزریق هپارین به دو شیوه‌ی انفوزیون مداوم و تزریق دوزهای متعدد وریدی، نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز هپارین به صورت دوزهای متعدد وریدی برتری بیشتری نسبت به انفوزیون مداوم هپارین در حفظ PTT در محدوده‌ی مورد نظر برای پیش‌گیری از ترومبوز و همچنین در کاهش احتمال ترومبوز بعد از عمل جراحی داشت.

تا به حال شیوه‌ی مصرف هپارین در پیش‌گیری از ترومبوآمبولی به ۳ روش تزریق منقطع ۵۰۰۰ واحد وریدی روزانه ۴ تا ۶ بار، تزریق مداوم وریدی (انفوزیون) و تزریق زیرجلدی ۵۰۰۰ واحد، هر ۱۲ ساعت بود. گزارش‌های کمی در مورد مقایسه‌ی تجویز هپارین به صورت مداوم و متناوب در پیش‌گیری از حوادث ترومبوآمبولیک متعاقب اعمال جراحی

موجود است. در مطالعه‌ی دکتر ادیب و همکاران بر روی ۴۲۳ بیمار، در روش تزریق منقطع ۵۰۰۰ واحد هپارین، سطح نزدیک به مطلوب درمانی APTT (Activated partial thromboplastin time) در فاصله‌ی ۱ تا ۱/۵ ساعت بعد از تزریق حاصل گردید. در مدت زمان قبل از ساعت فوق سطح APTT بسیار بالاتر و در ساعت بعد از آن پایین تر از حدود معیار درمانی و سطح مطلوب قرار داشت. در حالی که سطح APTT در گروه با انفوزیون مداوم نسبت به گروه تزریق منقطع ثابت تر و محدوده‌ی درمانی لازم، پایدارتر بوده است. با توجه به این نتایج، روش تزریق دوز منقطع برای پیش‌گیری از وقوع ترومبوز و نیز عوارضی چون خون‌ریزی و همچنین کاهش موارد نیاز به سنجش مکرر ارجح می‌باشد (۱۰).

برتری تزریق دوز متعدد هپارین بر انفوزیون مداوم در پیش‌گیری از ایجاد ترومبوز از چند دیدگاه قابل توجیه است. یک مورد این که انفوزیون هپارین با مشکلاتی همراه است که از جمله این مشکلات می‌توان به تعویض دیر هنگام سرم‌های تمام شده‌ی حاوی هپارین اشاره کرد که در فاصله‌ی تعویض سرم‌ها سطح سرمی هپارین افت می‌کند و با توجه به نیمه عمر کوتاه هپارین شاید بتواند در فرایند آنتی کوآگولانی اثرگذار باشد. از طرفی چون در گروه تزریق دوز متعدد، هپارین به صورت بولوس به بیماران داده می‌شود، این عامل کم‌رنگ تر می‌شود. از علل دیگری که می‌تواند این پدیده را توجیه کند شاید به خواص بیولوژیکی هپارین مربوط باشد که البته این موضوع نیاز به پژوهش بیشتری دارد. مسأله‌ی مهم دیگر، شیوه‌ی نگهداری هپارین می‌باشد. این امکان وجود دارد که در مواردی که بیمار انفوزیون هپارین دریافت می‌کند به علت نگهداری

متعدد هپارین برتری بیشتری نسبت به انفوزیون هپارین به منظور جلوگیری از ترومبوز بعد از عمل جراحی عروق محیطی دارد و در این روش PTT در محدوده‌ی مطلوب نیز بیشتر حاصل می‌شود. بنابراین می‌توان این شیوه‌ی درمان با هپارین را به منظور جلوگیری از ترومبوز بعد از عمل جراحی در بیماران بستری مستعد استاز خون به کار گرفت. در عین حال، انجام مطالعات بیشتر با پی‌گیری طولانی‌تر و حجم نمونه‌ی مناسب پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی

از پرسنل محترم بخش جراحی بیمارستان الزهرا (س) اصفهان برای همکاری در اجرای این طرح و همچنین، از دکتر حمیدرضا شمشکی برای انجام آنالیز داده‌ها و ویرایش این گزارش سپاسگزاریم.

در دمای محیط، دارو مقداری از خواص خود را از دست بدهد؛ در حالی که وقتی بیماران دارو را به صورت بولوس دریافت می‌کنند دارو بلافاصله از محل نگهداری برداشته شده، تزریق می‌گردد.

مطالعه‌ی حاضر دارای برخی محدودیت‌ها نیز بود. این مطالعه فقط در بیماران تحت عمل جراحی عروق محیطی انجام شد و نتایج آن به طور کامل قابل تعمیم به سایر انواع جراحی‌ها نیست. همچنین، مدت زمان پی‌گیری بیماران و حجم نمونه برای دست‌یابی به یک نتیجه‌ی قطعی، به خصوص در مورد عوارض احتمالی، محدود بود و لازم است تا مطالعاتی با پی‌گیری طولانی‌تر و حجم نمونه‌ی بیشتر انجام شود.

نتیجه‌گیری

طبق نتایج این مطالعه به نظر می‌رسد تجویز دوزهای

References

- Ruppert A, Lees M, Steinle T. Clinical burden of venous thromboembolism. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(10): 2465-73.
- Muntz J. Duration of deep vein thrombosis prophylaxis in the surgical patient and its relation to quality issues. *Am J Surg* 2010; 200(3): 413-21.
- Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371(9610): 387-94.
- Comfere TB, Sprung J, Case KA, Dye PT, Johnson JL, Hall BA, et al. Predictors of mortality following symptomatic pulmonary embolism in patients undergoing noncardiac surgery. *Can J Anaesth* 2007; 54(8): 634-41.
- Safavi E, Zahedpour Anaraki MR, Firoozbakhsh Sh, Nikparvar Fard M. The study of diagnosed venous thromboembolism. *Tanaffos* 2003; 2(5): 15-22.
- Klatsky AL, Armstrong MA, Poggi J. Risk of pulmonary embolism and/or deep venous thrombosis in Asian-Americans. *Am J Cardiol* 2000; 85(11): 1334-7.
- Heydarnezhad H, Zendehtdel N, Kolahi S, Pirzeh A, Eslampanah Sh. Practice of deep vein thrombosis prophylaxis in teaching hospitals of Tabriz. *Tanaffos* 2003; 2(6): 31-7.
- Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov B, et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med* 2005; 352(10): 969-77.
- Muntz JE, Michota FA. Prevention and management of venous thromboembolism in the surgical patient: options by surgery type and individual patient risk factors. *Am J Surg* 2010; 199(1 Suppl): S11-S20.
- Adib A, Fatourchi B. Comparative study of continuous and intermittent administration of Heparin on APTT (Activated partial Thromboplastin time). *Journal of Iran University of Medical Science* 2005; 12(2): 243-8.

Continuous Infusion versus Intermittent Intravenous Heparin Injection Effect on Coagulation State after Peripheral Vascular Surgery

Enayat Yadollahi MD¹, Ali Akbar Beigi MD²

Abstract

Background: Thromboembolism is one of the major surgery complications with high rates of mortality and morbidity. We compared effects of two methods of heparin administration (continuous vs. intermittent) on coagulation state after peripheral vascular surgery.

Methods: This randomized clinical trial was conducted on 120 patients underwent peripheral vascular surgery in Alzahra University Hospital in Isfahan, Iran. Patients randomized to receive continuous (750 u/kg/24h, n = 60) or intermittent (150 u/kg/4h, n = 60) heparin infusion. In the continuous infusion group, PTT was checked every six hours, and in the intermittent group PTT was checked 10 min after each dose and then 1 min before the following dose. Platelets counts, hemoglobin, hematocrit, and bleeding were precisely monitored.

Findings: The two groups were similar in age, gender, concurrent disease, and type of surgery. Thrombosis was occurred in 18.3% and 3.3% of the patients in the continuous and intermittent heparin infusion groups respectively ($P < 0.05$). PTT greater than 58.5 s was seen in 20% of the patients in continuous group versus 6.6% of the patients in intermittent heparin infusion groups ($P < 0.029$). No cases of heparin induced thrombocytopenia or active bleeding was occurred, but decreasing in platelets counts was observed in one patient (1.6%) in each group.

Conclusion: The intermittent heparin infusion has better outcomes compared with continuous infusion in preventing thrombosis after peripheral vascular surgery. Future studies with larger sample sizes and longer follow-ups are required before recommendation of this strategy for prevention of thrombosis after surgeries.

Keywords: Complication, Heparin, Surgery, Thromboembolism, Thrombosis.

* This paper is derived from a specialty thesis No. 390120 in Isfahan University of Medical Sciences.

¹ Resident, Department of Surgery, School of Medicine And Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Associate Professor, Department of Surgery, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Enayat Yadollahi MD, Email: enayat_yadollahi@hotmail.com