

## بررسی مقایسه‌ای تأثیر داروی هپارین به دو روش تزریق وریدی متناوب و انفوزیون مداوم با پمپ سرنگ، بر نتایج APTT و عوارض احتمالی در بیماران سندرم کرونری

علی صانعی پور<sup>۱</sup>، مجتبی راد<sup>۲</sup>، یاسر تبرایی<sup>۴</sup>، مصطفی راد<sup>\*۳</sup>

۱. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشجوی کارشناسی ارشد پرستاری مراقبت‌های ویژه، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.
۲. مربی، کارشناس ارشد پرستاری مراقبت‌های ویژه، مرکز تحقیقات سلامت سالمندان، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.
۳. مربی، کارشناسی ارشد آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.
۴. استادیار، دکترای پرستاری، مرکز تحقیقات سلامت سالمندان، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.

### چکیده

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۵/۱۱  
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۴/۲۹

**زمینه** بیماری ایسکمیک قلبی در اکثر مناطق جهان اولین علت مرگ زودرس به‌شمار می‌رود. یکی از درمان‌های اصلی بیماران با سندرم کرونری حاد استفاده از داروهای ضدانعقاد است. هدف این مطالعه مقایسه تأثیر دو روش تزریق وریدی متناوب و انفوزیون مداوم بر APTT بیماران سندرم کرونری حاد است.

**روش کار** کارآزمایی بالینی روی ۶۰ نفر از بیماران انتخاب‌شده به‌روش تصادفی در بیمارستان نیشابور سال ۱۳۹۶ انجام شد. برای جمع‌آوری داده‌ها از پرسش‌نامه اطلاعات دموگرافیک و چک‌لیست ثبت APTT استفاده شد. گروه تزریق وریدی متناوب هر ۳ ساعت، ۲۵۰۰ واحد هپارین و گروه انفوزیون ۱۰۰۰ واحد بر ساعت انفوزیون مداوم هپارین دریافت کردند و APTT کنترل شد. تحلیل داده‌های پژوهش با نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ انجام شد و سطح معناداری کمتر از پنج‌صدم در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها** میانگین APTT در مرحله اول گروه تزریق وریدی متناوب  $11/17 \pm 4/8$  و در گروه انفوزیون مداوم  $8/86 \pm 3/87$  بود. در مرحله هشتم گروه تزریق وریدی متناوب  $8/14 \pm 5/03$  و در گروه انفوزیون مداوم  $14/09 \pm 5/07$  بود. آزمون تی مستقل اختلاف معناداری را بین دو گروه نشان نداد ( $P > 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری** با توجه به همسانی نتایج در دو روش، می‌توان از روش تزریق متناوب به‌جای انفوزیون مداوم وریدی استفاده کرد. این روش محدودیت کمتری برای بیمار ایجاد می‌کند و بارکاری پرستاران به‌دلیل عدم نیاز به ست کردن پمپ سرنگ، آماده کردن سرم هپارینه و خاموش کردن آلارم‌ها کمتر می‌شود.

### کلیدواژه‌ها:

هپارین، داخل وریدی، انفوزیون، سندرم کرونری حاد.

\* نویسنده مسئول: مصطفی راد

نشانی: مرکز تحقیقات سلامت سالمندان، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران

دورنگار:

تلفن: ۰۵۱۴۴۰۱۸۳۲۲

رایانه: Mostafarad633@yahoo.com

شناسه ORCID: 0000-0002-8590-5348

شناسه ORCID نویسنده اول: 0000-0001-9133-8370

مجله علمی - پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دوره ۲۶، شماره ۳، مرداد و شهریور ۱۳۹۸، ص ۳۷۳-۳۸۱

آدرس سایت: <http://jsums.medsab.ac.ir> رایانه: [journal@medsab.ac.ir](mailto:journal@medsab.ac.ir)

شاپای چاپی: ۱۶۰۶-۷۴۸۷

## ۱. مقدمه

شود. همچنین اثر ضدانعقادی آن با تأخیر ۱ تا ۲ ساعت همراه است؛ به همین دلیل امروزه از این روش کمتر استفاده می‌شود [۹].

در بیماران با آنژین ناپایدار و یا ترومبوآمبولیسم، دوز هپارین به‌گونه‌ای تنظیم می‌شود که غلظت سرمی آن به ۰/۴-۰/۲ واحد بر میلی‌لیتر برسد و سطح آنتی فاکتور Xa در حدود ۰/۷-۰/۳ واحد بر میلی‌لیتر باشد. چون اندازه‌گیری سطح هپارین با مشکلاتی همراه است (APTT)<sup>۵</sup>، مانیتور می‌شود. APTT باید ۱/۵-۲/۵ برابر کنترل نگه داشته شود [۱۰-۱۱]. طبق شواهد چنانچه APTT از ۱/۵ برابر کنترل در ۲۴ ساعت اولیه فراتر نرود، احتمال عود ترومبوآمبولی وریدی به‌دلیل عدم مهار کافی ترومبین ۱۵ برابر می‌شود [۱۲]. پروتکل‌های متفاوتی برای دوزینگ هپارین پیشنهاد شده؛ ولی پروتکلی که براساس وزن بدن بیمار است، مقبولیت بیشتری دارد [۷]. بنابراین چنانچه اثر فوری دارو مد نظر باشد، باید به‌صورت داخل وریدی داده شود [۱۳-۱۴]. در بیماران قلبی دو شیوه تزریق وریدی وجود دارد: یکی به‌صورت تزریق متناوب و دیگری به‌صورت انفوزیون پس از رقیق کردن است که آن نیز با دستگاه پمپ سرم، پمپ سرنگ و یا به‌روش بدون پمپ و با میکروست و تنظیم دستی انجام می‌شود [۱۵-۱۶].

نتایج مطالعه ادیب و همکاران [۸] با عنوان بررسی مقایسه‌ای تأثیر دو روش تجویز هپارین به‌صورت مداوم و متناوب بر روی زمان ترومبولیستین نسبی نشان داد در روش انفوزیون مداوم، در مقایسه با تزریق متناوب، معیار مناسب درمانی حاصل شد و از نظر آماری تفاوت معناداری بین دو روش مشاهده شد؛ بنابراین روش انفوزیون مداوم تأثیر بیشتر و بهتری بر APTT داشته است.

همچنین نتایج تحقیق یدالهی و همکاران [۹] با عنوان مقایسه اثربخشی تزریق هپارین به دو شیوه انفوزیون مداوم و دوزهای متعدد وریدی بر وضعیت انعقادی پس از جراحی عروق محیطی گویای آن است که تجویز دوزهای متعدد هپارین برتری بیشتری بر انفوزیون هپارین در جلوگیری از ترومبوز بعد از عمل جراحی داشته است.

در مطالعات انجام‌شده، اثر هپارین بر APTT در یک بیماری یا اختلال به‌صورت مجزا ارزیابی نشده؛ بلکه اثر هپارین بر میزان APTT در بیماری‌های مختلف در یک گروه و با هم مورد سنجش قرار گرفته است. این تفاوت دوزها می‌تواند نتیجه تفاوت در باند شدن هپارین با فبرین و نیز تفاوت حجم لخته در وریدهای عمقی پا با عروق ریز کرونر باشد [۱۰]. به

باوجود پیشرفت‌هایی در تشخیص و درمان انفارکتوس میوکارد، در چند دهه گذشته هنوز این بیماری از مشکلات مهم پیش‌روی نظام سلامت در کشورهاست [۱]؛ به‌طوری که در ایالات متحده آمریکا سالیانه بیش از ۱ میلیون نفر با تشخیص انفارکتوس قلبی بستری می‌شوند و حدود یک‌سوم آن‌ها دچار حوادث منجر به مرگ می‌گردند [۲]. اگر از بیماری‌های عروق کرونر و عوارض آن پیش‌گیری شود، امید به زندگی ۷ سال افزایش می‌یابد [۳]. حدود ۷۲٪ از تمام مرگ‌های جهان در سال ۲۰۱۶ ناشی از بیماری‌های مزمن غیرواگیر بوده است. در بین بیماری‌های غیرواگیر مزمن، بیماری ایسکمیک قلبی در اکثر مناطق جهان اولین علت مرگ زودرس تلقی می‌شود و علت ۹/۴۸ میلیون مرگ در سال ۲۰۱۶ بوده که نسبت به سال ۲۰۰۶ حدود ۱۹٪ افزایش داشته است [۴]. در سال ۲۰۱۶، این بیماری باعث بیش از ۲۵٪ از کل مرگ‌ومیر (معادل بیش از ۹۰ هزار مرگ) بوده است. به عبارت دیگر، از هر ۴ مورد مرگ در ایران، ۱ مورد از بیماری ایسکمیک قلبی ناشی می‌شود و این نسبت در زنان و مردان تفاوتی ندارد [۲].

آسیب ایسکمیک میوکارد ناشی از انسداد توسط لخته در یک یا تعداد بیشتری از شریان‌های کرونر است [۵]. یکی از درمان‌های اصلی بیماران با سندرم کرونری حاد، استفاده از داروهای ضدانعقاد مانند هپارین است [۶]. به‌دلیل در معرض ترومبوز بودن عروق کرونر در آنژین ناپایدار و انفارکتوس میوکارد بدون افزایش قطعه ST (NSTEMI)<sup>۱</sup> و تبدیل آن به انفارکتوس میوکارد با افزایش قطعه ST (STEMI)<sup>۲</sup> می‌توان به‌دنبال آن وقوع عوارضی مانند آریتمی خطرناک ناشی از ایسکمی شدید، نارسایی قلبی و ایست قلبی را احتمال داد. در مواردی که انفارکتوس میوکارد (MI)<sup>۳</sup> اتفاق می‌افتد، بعد از دریافت استرپتوکیناز و یا حین مداخله کرونری از طریق پوست (PCI)<sup>۴</sup> به‌عنوان پروفیلاکسی از انسداد مجدد، هپارین قابل استفاده است [۷].

هپارین را می‌توان به دو صورت داخل وریدی (IV) و زیرجلدی (SC) تزریق کرد. تزریق SC دارای فراهمی زیستی کمتری است [۸] و قسمتی از دوز داده‌شده وارد جریان سیستمیک خون می‌شود. از این رو باید دوز اولیه بالاتری داده

1. Non ST Elevation Myocardial Infraction
2. ST Elevation Myocardial Infraction
3. Myocardial Infraction
4. Percutaneous Coronary Intervention

5. Activated Partial Thromboplastin Time

ACS که دربرگیرنده اختلالات STEMI- NONSTEMI و آنژین ناپایدار است، در بیمارستان ۲۲ بهمن نیشابور ۱۳۹۷ انجام شد (شکل ۱). معیارهای ورود به مطالعه شامل ابتلا به سندرم کرونری حاد، رضایت آگاهانه و کتبی جهت شرکت در مطالعه و محدوده سنی ۵۰-۷۵ سال، و معیارهای خروج از مطالعه شامل داشتن سابقه زخم‌های خون‌ریزی‌دهنده غیرقابل دسترس به‌خصوص در دستگاه گوارش، وجود خون‌ریزی‌های فعال همراه با دیسکرازی خونی یا تمایل به خون‌ریزی مانند هموفیلی، وجود بیماری کبدی منجر به اختلالات انعقادی، وجود موارد مشکوک به خون‌ریزی داخل جمجمه، وجود ترومبوفلیبیت چرکی، وجود جراحات زخمی باز و یا از بین رفتن وسیع پوست، وجود آندوکاردیت تحت حاد، وجود نارسایی پیشرفته کلیوی، وجود فشار خون بالای ۱۶۰/۹۰ مقاوم به درمان، داشتن عمل جراحی مغز چشم و یا طناب نخاعی در چند ماه اخیر، داشتن INR بیشتر از ۳/۵ و پلاکت زیر ۱۰۰ هزار در لیتر، داشتن APTT بیشتر از ۱۰۰ بود. همچنین معیارهای خروج حین پژوهش عبارت بودند از: عدم تمایل به همکاری، ایجاد عوارض ناشی از هپارین مانند ترومبوسیتوپنی، افت هموگلوبین و هماتوکریت، خون‌ریزی گوارشی و واکنش‌های حساسیتی، بالا بودن میزان بیش از حد APTT (بیش از ۲/۵ برابر میزان نرمال) و ثابت ماندن آن بعد از کاهش دوز تزریقی، افت هموگلوبین بیشتر از ۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر به‌دنبال مصرف هپارین.

پس از اخذ رضایت‌نامه آگاهانه کتبی از هریک از واحدهای پژوهش، افرادی که دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند، به صورت تخصیص تصادفی با استفاده از بلوک‌های جایگشتی چهارتایی در دو گروه سی‌نفره انتخاب شدند.

ابزار گردآوری داده‌ها در این مطالعه شامل فرم اطلاعات دموگرافیک، چک‌لیست ثبت APTT در ساعت‌های مختلف از زمان شروع هپارین، چک‌لیست عوارض احتمالی هپارین، ترازوی دیجیتال سکا جهت سنجش وزن بیماران، وسایل لازم جهت انجام آزمایش APTT مانند محلول ترومبوپلاستین، کرنومتر و دستگاه بن‌ماری بود.

آزمایش‌های CBC، INR، PTT و PT چک شد تا عوارض احتمالی هپارین مورد پایش قرار گیرد. یک گروه از بیماران هپارین را به‌صورت تزریق مستقیم وریدی متناوب، هر ۳ ساعت به میزان ۲۵۰۰ واحد دریافت کردند و هر ۶ ساعت نمونه جهت کنترل APTT ارسال شد. اگر APTT بیشتر از ۱۰۰ ثانیه شد، یک دوز زده نمی‌شد؛ ولی دوزهای بعدی به همین روش تکرار گردید و مجدداً APTT کنترل شد.

همین دلیل در این مطالعه جهت دقت بیشتر، فقط بیماران سندرم حاد کرونری (ACS)<sup>۱</sup> مطالعه شده‌اند تا تعمیم‌پذیری نتایج - با توجه به اینکه اثر هپارین را در موارد درگیری و انسداد شریان‌های کرونر مورد سنجش قرار می‌دهیم - دقیق‌تر از مطالعات دیگر باشد.

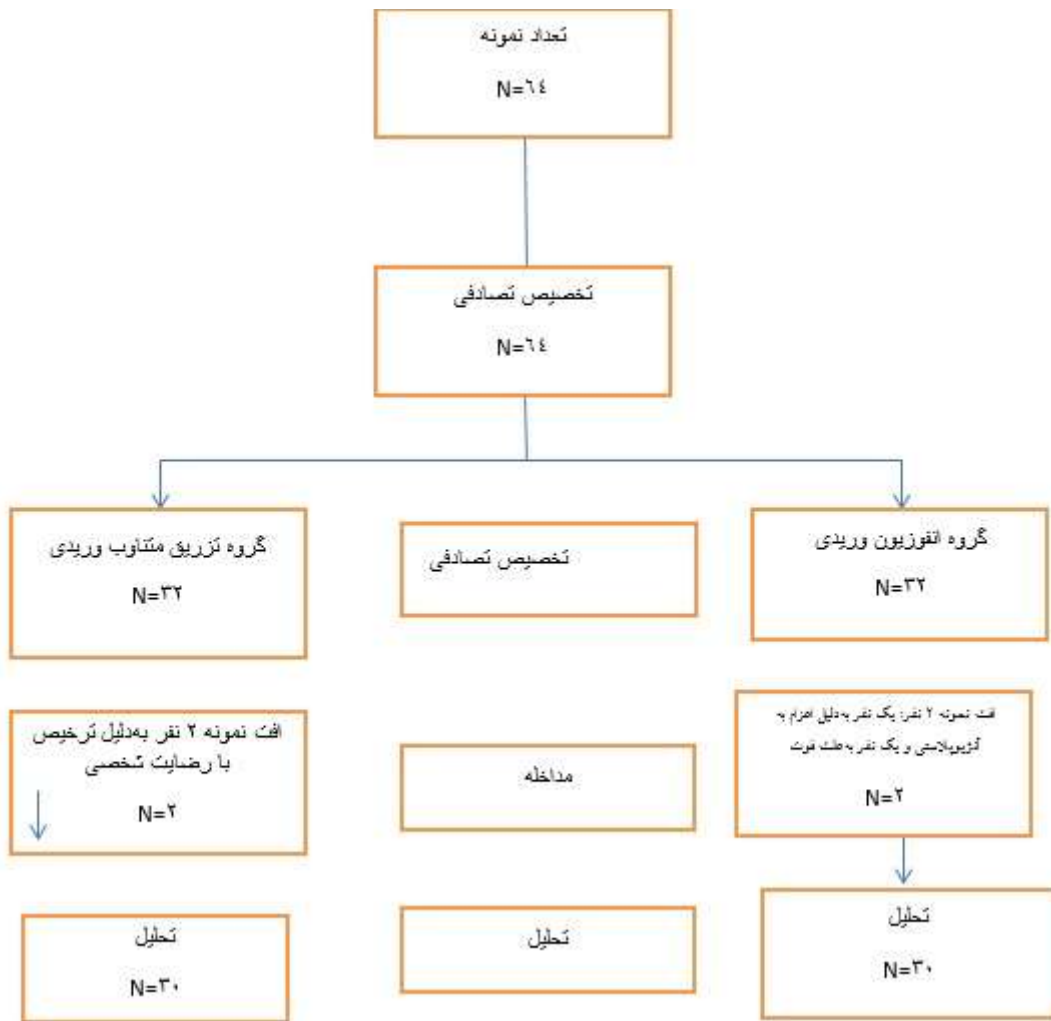
با توجه به فراوانی مصرف هپارین غیرتجزیه‌شده به‌دلیل صرفه اقتصادی و کاربردهای فراوان و متنوع آن و نیز افزایش مشکلات عروق کرونر و پایین آمدن سن بیمارانی که دچار ACS می‌شوند، ضرورت و اهمیت تحقیق بیشتر در این زمینه آشکار می‌شود؛ زیرا در تحقیقات مختلف نتایج ضدونقیضی به‌دست آمده: در بعضی از مقالات انفوزیون مداوم، و در بعضی دیگر تزریق متناوب جهت تأثیر بهتر با توجه به کنترل APTT توصیه شده است. در مقالات و پژوهش‌های مختلفی که مطالعه شد، در روش انفوزیون مداوم، میزان هدررفت و باقی‌ماند سرم هپارینه در ست سرم و اکستنشن تیوب محاسبه نشده بود و این مقدار حدود یک‌پنجم کل حجم سرم در هر نوبت، یعنی حدود ۶ هزار واحد هپارین در شبانه‌روز - که جزو دستور دارویی پزشک براساس وزن است - انفوزیون نمی‌شود و این می‌تواند در نتیجه APTT تأثیر بگذارد و آن را پایین‌تر نشان دهد. علاوه بر آن در سایر مطالعات، مشخص نبوده که روش انفوزیون با چه وسیله‌ای انجام شده است؛ زیرا با پمپ‌های الکترونیکی با توجه به نیاز کمتر به کنترل، به‌دلیل داشتن آلارم‌های مختلف، از این نظر دقت در میزان انفوزیون بیشتر از تنظیم دستی و بدون پمپ است.

بنابراین با توجه به نتایج ضدونقیض در مطالعات مختلف و نیز تفاوت در روش کار و دقت بیشتر در این مطالعه، صرفه‌جویی اقتصادی مخصوصاً در روش تزریق متناوب، و صرفه‌جویی در زمان و کاهش کار پرسنل پرستاری، این مطالعه با هدف بررسی مقایسه‌ای اثر داروی هپارین به دو روش تزریق وریدی متناوب و انفوزیون مداوم با پمپ سرنگ بر نتایج APTT و عوارض احتمالی در بیماران سندرم کرونری حاد بیمارستان ۲۲ بهمن نیشابور انجام شد.

## ۲. مواد و روش‌ها

این مطالعه کارآزمایی بالینی مصوب معاونت پژوهش دانشگاه علوم پزشکی سبزوار با کد کارآزمایی بالینی IRCT20170822035849N4 است که در ابتدا به‌روش نمونه‌گیری در دسترس براساس معیارهای پژوهش و سپس با تخصیص تصادفی بر روی ۶۰ نفر بیمار بستری‌شده با تشخیص

1. Acute Coronary Syndrom



شکل ۱. مراحل نمونه‌گیری و طراحی مطالعه

تزریق متناوب در هر بار هپارین با حداقل ۲ سی‌سی آب مقطر رقیق می‌شد تا کمترین میزان دارو در مسیر آنژیوکت هدر رود. فرمول اندازه‌گیری میزان نیاز هپارین براساس وزن و گایدلاین‌های انجمن قلب آمریکا و انجمن قلب اروپا بود. در هر ۲ روش، ۴ بار در روز APTT چک شد. APTT باید به ۱/۵ تا ۲/۵ برابر میزان نرمال، یعنی حدود ۵۰ تا ۷۰ ثانیه برسد. عوارض احتمالی مربوط به استفاده از هپارین (مانند انواع خون ریزی زیر پوستی، هماچوری، خون‌ریزی لثه‌ها، استفراغ خونی یا قهوه‌ای‌رنگ، ملنا، هماشزی، احتمال خون‌ریزی مغزی با توجه به کاهش سطح هشجاری و علائم نروژوژیک، ترومبوسیتوپنی و حساسیت) در هر ۲ روش، در چک‌لیست عوارض احتمالی ثبت گردید تا در صورت نیاز، هپارین قطع کامل یا موقت شود و یا کاهش دوز داده شود. ولی با توجه به درنظر گرفتن معیارهای ورود و خروج، در هر دو روش عارضه

در گروه دوم روش انفوزیون با پمپ سرنگ، ابتدا ۶۰ واحد بر کیلوگرم (حدود ۵ هزار واحد) به صورت بلوس وریدی تزریق شد و سپس ۱۲ واحد بر کیلوگرم بر ساعت (حدود ۱۰۰۰ واحد بر ساعت) به صورت انفوزیون مداوم انجام شد و هر ۶ ساعت APTT کنترل گردید. اگر APTT بیشتر از ۱۰۰ ثانیه می‌شد، برای ۱ ساعت انفوزیون قطع می‌شد و بعد مجدد ادامه می‌یافت. در هر ۲ روش، به مدت ۴۸ ساعت از زمان شروع، آزمایش APTT هر ۶ ساعت کنترل و اطلاعات در چک‌لیست بررسی APTT مربوط به بیمار ثبت شد. نحوه تهیه نمونه خون جهت PTT این‌گونه بود که ۱/۸ سی‌سی از خون بیمار را در لوله مخصوص که حاوی ۰/۲ سی‌سی سیترات بود، پس از گذاشتن در آن چند بار به صورت غلتان در کف دست تکان می‌دادند تا خون با سیترات داخل لوله مخلوط شود و بعد به آزمایشگاه ارسال می‌شد. در روش

ای دیده نشد.

برای جمع‌آوری داده‌ها از پرسش‌نامه اطلاعات دموگرافیک، چک‌لیست ثبت APTT و چک‌لیست عوارض احتمالی هیپارین استفاده شد. پرسش‌نامه‌ها شامل پرسش‌نامه اطلاعات دموگرافیک و پرسش‌نامه انتخاب نمونه‌های پژوهش بود که دربرگیرنده معیارهای ورود و خروج است. جهت تعیین اعتبار علمی پرسش‌نامه دموگرافیک از روش روایی محتوایی استفاده شد. بدین منظور پرسش‌نامه مورد استفاده در اختیار ۱۰ نفر از اعضای هیئت علمی و متخصصان قلب قرار گرفت و نظرات اصلاحی و پیشنهادی آن‌ها جمع‌آوری و اعمال شد.

جهت تعیین پایایی لوله آزمایش APTT و ویال محلول ترومبوپلاستین APTT-XL از روش آزمون و آزمون مجدد استفاده شد؛ بدین صورت که از ۴ نفر از افراد مورد مطالعه، ۲ نمونه خون هم‌زمان و هم‌حجم جهت APTT تهیه و با نام‌های متفاوت به آزمایشگاه منتقل شد. برای تعیین پایایی افراد انجام‌دهنده و ابزار مربوطه، در ۲ نوبت و با فاصله زمانی مشخص نمونه‌ها در آزمایشگاه چک شد که بین دو نمونه‌ارسالی تفاوت معناداری مشاهده نشد.

اطلاعات جمع‌آوری‌شده با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ و آزمون‌های آمار توصیفی و آزمون‌های تی مستقل، کای دو و آزمون دقیق فیشر در سطح معناداری  $P \leq 0/05$  تجزیه و تحلیل شد.

### ۳. یافته‌ها

در این مطالعه، ۶۰ بیمار در ۲ گروه سی‌نفره تزریق وریدی

جدول ۱. مقایسه توزیع فراوانی ریسک‌فاکتورهای بیماری کرونر در دو گروه تزریق متناوب وریدی و انفوزیون مداوم با سرنگ پمپ

عامل خطر	درصد	P-value
سابقه دیابت	۸	۰/۱۷
تزریق وریدی متناوب	(۰/۲۶۷)	
انفوزیون مداوم با پمپ سرنگ	۱۳	(۰/۴۳۳)
سابقه فشارخون	۲۴	۱
تزریق وریدی متناوب	(۰/۸۰)	
انفوزیون مداوم با پمپ سرنگ	۲۴	(۰/۸۰)
سابقه چربی خون	۱۵	۰/۲۹
تزریق وریدی متناوب	(۰/۵۰)	
انفوزیون مداوم با پمپ سرنگ	۱۱	(۰/۳۶۷)
سابقه آنژیوپلاستی	۸	۰/۵۷
تزریق وریدی متناوب	(۰/۲۶۷)	
انفوزیون مداوم با پمپ سرنگ	۱۰	(۰/۳۳۳)
ترومبوسیتوپنی	۲	۰/۱۴
تزریق وریدی متناوب	(۰/۶۷)	
انفوزیون مداوم با پمپ سرنگ	۷	(۰/۲۲۳)
میزان TPi	۱۴	۰/۶
تزریق وریدی متناوب	(۰/۴۶۷)	
انفوزیون مداوم با پمپ سرنگ	۱۲	(۰/۴۰)

متناوب و انفوزیون مداوم با پمپ سرنگ بررسی شدند. گروه تزریق وریدی متناوب شامل ۱۶ نفر (۰/۵۳/۳) مرد و ۱۴ نفر (۰/۴۶/۷) زن با میانگین سنی  $71/81 \pm 63/7$  و گروه انفوزیون مداوم با پمپ سرنگ شامل ۱۳ نفر (۰/۴۳/۳) زن و ۱۷ نفر (۰/۵۶/۷) مرد با میانگین سنی  $81/37 \pm 61/3$  بودند. هر ۲ گروه از نظر توزیع سنی ( $P = 0/2$ ) و جنسی ( $P = 0/79$ ) اختلاف معناداری نداشتند.

هر ۲ گروه از نظر سابقه دیابت، فشارخون، چربی خون و آنژیوپلاستی همسان بودند. هر ۲ گروه از لحاظ ترومبوسیتوپنی، میزان تروپونین I، مصرف OCP، مصرف قرص‌های آنتی‌کوآگولانت، کم‌خونی و میانگین شاخص توده بدنی نیز از نظر آماری مشابه بودند (جدول ۱).

جهت مقایسه ۲ گروه، به‌تفکیک زمان با توجه به نرمال بودن سطح نسبی ترومبوپلاستین، از آزمون تی مستقل استفاده شد. پس از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف که برای تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها به‌کار رفت و با توجه به  $P > 0/05$ ، آزمون معنادار نشد؛ یعنی توزیع داده‌ها نرمال بود. با توجه به نرمال بودن توزیع داده‌ها، از آزمون پارامتریک تی مستقل برای بررسی میانگین APTT در ۲ گروه تزریق متناوب و انفوزیون مداوم با پمپ سرنگ استفاده شد. با توجه به نتیجه، میانگین سطح نسبی ترومبوپلاستین در مرحله اول در گروه تزریق وریدی متناوب  $11/17 \pm 40/8$  و در گروه انفوزیون مداوم با پمپ سرنگ  $8/86 \pm 38/87$  بود.

۱	(/۶/۷)	۲	تزیق وریدی متناوب	مصرف OCP
	(/۳/۳)	۱	انفوزیون مداوم با پمپ سرنگ	
۰/۷۹	(/۵۶/۷)	۱۷	تزیق وریدی متناوب	مصرف آنتی کوآگولانت
	(/۶۰)	۱۸	انفوزیون مداوم با پمپ سرنگ	
۰/۵۷۳	(/۲۸)	۸	تزیق وریدی متناوب	مصرف دخانیات
	(/۴۲)	۱۰	انفوزیون مداوم با پمپ سرنگ	

واریانس‌ها مورد توجه قرار گرفت. در ادامه جهت تعیین اینکه آیا اختلاف معناداری بین ۲ گروه تزیق متناوب وریدی و انفوزیون مداوم با پمپ سرنگ وجود دارد یا نه، قسمت (2) Sig (tailed) مورد توجه قرار گرفت که به دلیل Sig (2tailed) = 0/461 در APTT1 و Sig (2tailed) = 0/823 در APTT8 اختلاف معناداری در میانگین متغیر وابسته APTT در ۲ گروه تزیق متناوب وریدی و انفوزیون مداوم وجود نداشت (جدول ۲).

در مرحله هشتم در گروه تزیق وریدی متناوب  $8/14 \pm$  و در گروه انفوزیون مداوم با پمپ سرنگ  $14/09 \pm$   $55/7$  بود.

پس از آزمون تی مستقل، با توجه به نتایج آزمون، جهت تعیین همسانی واریانس‌ها از یکی از فرض‌های تست تی مستقل که فرض همسانی واریانس‌هاست و تست لوین نام دارد، استفاده شد؛ به دلیل  $sig = 0/427$  در APTT1 و  $sig = 0/195$  در APTT8، نتایج هم‌ردیف قسمت همسانی

جدول ۲. مقایسه میانگین‌های زمان ترومبوپلاستین در اندازه‌گیری اول و اندازه‌گیری هشتم در ۲ گروه انفوزیون مداوم و تزیق متناوب وریدی

P- Value	انحراف استاندارد	میانگین APTT	تعداد	گروه
۰,۴۲۷	۸/۸۵	۳۸/۸۷	۳۰	انفوزیون مداوم
	۱۱/۱۷	۴۰/۸۰	۳۰	تزیق متناوب
۰,۸۲۳	۱۴/۰۹	۵۵/۷۰	۳۰	انفوزیون مداوم
	۸/۱۳	۵۵/۰۳	۳۰	تزیق متناوب

به‌گونه‌ای که روش انفوزیون مداوم تأثیر بیشتر و بهتری بر APTT داشته است.

در این مطالعه، در روش تزیق متناوب با تجویز ۵ هزار واحد هپارین در هر ۴ ساعت، میزان APTT در نیم، یک، یک‌ونیم، دو و سه ساعت بعد از تجویز اندازه‌گیری شد. در روش انفوزیون مداوم هر ساعت ۱۰۰۰ واحد هپارین انجام شد و کنترل APTT نیز مشابه روش تزیق متناوب انجام شد. در مطالعه حاضر، استفاده از داروی هپارین به دو روش تزیق متناوب (به‌صورت ۲۵۰۰ واحد هر ۳ ساعت) و انفوزیون مداوم وریدی با پمپ سرنگ (۶۰ واحد هپارین به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن) انجام شد. چک APTT هر ۶ ساعت در ۸ نوبت صورت گرفت. این تفاوت در نتایج مطالعه حاضر با یافته‌های مطالعات دیگر می‌تواند ناشی از روش تجویز هپارین در تزیق متناوب باشد که به‌شکل ۲۵۰۰ واحد هر ۳ ساعت انجام شد. این روش برگرفته از نیمه‌عمر داروی هپارین و نتایج مطالعات دیگر انتخاب شد [۸] تا هم از مفیدترین زمان اثر هپارین، یعنی همان ۳ ساعت اول، استفاده شود و هم اینکه با انتخاب دوز ۲۵۰۰ واحد، خطر عوارض احتمالی ناشی از

#### ۴. بحث و نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که بین میانگین سطح نسبی ترومبوپلاستین در مرحله اول و هشتم در ۲ گروه انفوزیون مداوم با پمپ سرنگ و تزیق وریدی متناوب اختلاف معناداری وجود نداشت؛ یعنی استفاده از هپارین به روش‌های انفوزیون مداوم و تزیق متناوب، نتایج تقریباً یکسانی از نظر تأثیر بر APTT داشته است و از نظر عوارض احتمالی، با توجه به رعایت دقیق معیارهای ورود و خروج، در هیچ‌کدام از بیماران ۲ گروه عوارض هپارین دیده نشد که می‌توان نتیجه گرفت هر ۲ گروه از نظر عوارض احتمالی هم یکسان بودند.

ادیب و همکاران [۸] در مطالعه خود با عنوان بررسی مقایسه ای تأثیر دو روش تجویز هپارین به‌صورت مداوم و متناوب بر زمان ترومبوپلاستین نسبی به نتایج متفاوتی با یافته‌های پژوهش حاضر رسیدند. به‌طوری که نتایج آن‌ها نشان داد در روش انفوزیون مداوم، در مقایسه با تزیق متناوب، معیار مناسب درمانی حاصل شد و از نظر آماری تفاوت معناداری بین دو روش مشاهده شد؛



اخیر به جای تزریق متناوب هر ۶ ساعت هیپارین از تزریق سه ساعته آن با نصف دوز قبلی استفاده شد تا تغییرات زمان ترومبولاستین کمتر باشد و از ثبات بیشتری برخوردار باشد.

#### ۴.۱. محدودیت‌های مطالعه

با توجه به افزایش مشکلات عروق کرونر و پایین آمدن سن بیماران که دچار ACS می‌شوند، یکی از قوت‌های این مطالعه بررسی اثر هیپارین بر APTT فقط در بیماران ACS است. همچنین در این پژوهش در روش انفوزیون مداوم از پمپ سرنگ استفاده شده است.

محدودیت عمده در مطالعه حاضر، عدم امکان مانیتورینگ لحظه‌به‌لحظه سطح APTT بود که با توجه به عدم همکاری بیماران با پرستاران در گرفتن نمونه‌ها و نیز بار اقتصادی زیاد، نمونه‌گیری هر ۶ ساعت انجام شد.

محدودیت دیگر در این مطالعه متفاوت بودن نسبی نحوه اندازه‌گیری APTT در پرسنل آزمایشگاه بود؛ چون در شیفت‌های مختلف افراد متفاوتی آزمایش را انجام می‌دادند و همسان‌سازی نحوه اندازه‌گیری با توجه به بروشور شرکت سازنده مایع ترومبولاستین انجام می‌شد و در اختیار پرسنل آزمایشگاه قرار می‌گرفت.

#### ۴.۲. نتیجه

در این پژوهش، با توجه به همسانی تقریبی نتایج در دو روش، می‌توان از روش تزریق متناوب (دوز تقریباً ۲۵۰۰ واحد هر ۳ ساعت) به جای انفوزیون مداوم وریدی استفاده کرد؛ زیرا روش تزریق متناوب وریدی در مقایسه با روش انفوزیون مداوم محدودیت کمتری برای بیمار ایجاد می‌کند و بیمار، مانند روش انفوزیون، وصل به پمپ سرنگ نیست و می‌تواند کارهای شخصی‌اش را انجام دهد و هرچه زودتر از حالت استراحت مطلق خارج شود. همچنین در روش تزریق متناوب، در مقایسه با انفوزیون مداوم، عوارض مربوط به کم‌حرکی مانند یبوست که می‌تواند عوارض قلبی بیمار مخصوصاً در بیماران ACS را تشدید کند، بسیار کمتر وجود دارد یا وجود ندارد. علاوه بر این، در روش انفوزیون مداوم به دنبال کمترین انسداد در مسیر انفوزیون، دستگاه آلارم می‌زند و این مخصوصاً در شب باعث بیداری بیماران و افزایش ناگهانی اضطراب و استرس آن‌ها و کم‌خوابی‌شان می‌شود؛ اما در روش تزریق متناوب، بارکاری پرستاران به دلیل عدم نیاز به ست کردن پمپ سرنگ، پمپ انفوزیون، آماده کردن سرم هیپارین و خاموش کردن آلارم‌ها و شارژ مجدد پمپ سرنگ کمتر می‌شود.

با توجه به نتایج این مطالعه مدیران ارشد درمانی و مسئولان

هیپارین کمتر شود. در مطالعه ادیب و همکاران [۸] جامعه پژوهش را چندین اختلال قلبی، مغزی و عروقی به صورت مخلوط تشکیل می‌دهد؛ ولی در تحقیق حاضر جامعه مورد مطالعه فقط بیماران با سندرم کرونری حاد هستند.

نتایج این مطالعه با یافته‌های مقاله یدالهی و همکاران [۹] با عنوان مقایسه اثربخشی تزریق هیپارین به ۲ شیوه انفوزیون مداوم و دوزهای متعدد وریدی بر وضعیت انعقادی پس از جراحی عروق محیطی مغایرت داشت؛ بدین شرح که در این مطالعه تجویز دوزهای متعدد هیپارین برتری بیشتری بر انفوزیون هیپارین در جلوگیری از ترومبوز بعد از عمل جراحی داشته است. علت تفاوت در نتایج ممکن است این باشد که در مطالعه یدالهی و همکاران میزان دریافت هیپارین در گروه تحت درمان با انفوزیون مداوم ۷۵۰ واحد به‌ازای هر کیلوگرم در ۲۴ ساعت و یا روش دوم، یعنی درمان با دوزهای متعدد هیپارین (۱۵۰ واحد به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن هر ۴ ساعت) بود. نمونه PTT در گروه انفوزیون مداوم هر ۶ ساعت و در گروه دوزهای متعدد ابتدا ۱۰ دقیقه پس از تزریق و سپس ۱ دقیقه قبل از دوز بعدی هیپارین گرفته شده است؛ اما در مطالعه حاضر در روش تزریق متناوب براساس جدیدترین گایدلاین‌ها به صورت ۱۲ تا ۱۵ واحد هیپارین در کیلوگرم وزن بدن در ساعت انجام شد.

مطالعه اوو و همکاران [۱۷] که با هدف مقایسه تأثیر دو روش تزریق متناوب وریدی و انفوزیون وریدی هیپارین بر نتایج زمان لخته در بیماران تحت جراحی قطع راه هدایتی فرعی در فیبریلاسیون دهلیزی انجام شد، نشان داد که روش انفوزیون هیپارین برای حفظ زمان لخته فعال شده در محدوده مطلوب، مؤثرتر از روش تزریق متناوب است که نتایج آن با مطالعه حاضر همسو نیست. دلیل متفاوت بودن نتایج در این دو مطالعه شاید این باشد که در پژوهش اوو و همکاران، قبل از آزمایش، تمام بیماران وارفارین دریافت می‌کردند؛ به طوری که میزان INR آن‌ها به حدود ۲ تا ۳ می‌رسید و این دارو می‌تواند در نتایج آزمایش زمان ترومبولاستین تأثیر بگذارد [۱۸]. ایزدپناه و همکاران [۱۹] در مطالعه خود به مقایسه دو روش تزریق انفوزیون داخل وریدی هیپارین و تزریق زیر جلدی آن در بیماران بستری در آی‌سی‌یو به منظور جلوگیری از ایجاد ترومبوآمبولی پرداختند. در پژوهش آن‌ها گزارشی از ترومبوز و خون‌ریزی در بیماران دیده نشد؛ بنابراین نتایج مطالعه ایشان با مقاله حاضر همسو بود. با این اطلاعات به نظر می‌رسد تأثیر انفوزیون وریدی هیپارین مشابه تزریق هیپارین به صورت متناوب باشد؛ با وجود این، هانیس [۲۰] اعتقاد دارد روش انفوزیون وریدی از قابلیت اعتماد بالایی برخوردار است. منظور از قابلیت اعتماد حفظ زمان ترومبولاستین در محدوده مجاز و ثابت است. با این حال، در روش کار مطالعه

مقاله حاضر حاصل پایان‌نامه کارشناسی ارشد پرستاری مراقبت های ویژه با کد اخلاق IR.MEDSAB.REC.1396.35 و با کد کارآزمایی بالینی IRCT20170822035849N4 است. بر خود لازم می‌دانیم تا از زحمات مسئولان، استادان محترم و تمام بیماران بخش سی‌سی‌یو بیمارستان ۲۲ بهمن نیشابور که در این مطالعه ما را یاری نمودند و همچنین از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار قدردانی نماییم.

می‌توانند با کاربردی کردن پژوهش‌ها در رساندن محصولات تحقیق در بالین و به‌کار بردن و جایگزین کردن دوزها و روش‌های درمانی به‌دست‌آمده در پژوهش‌ها تلاش کنند.

کاربرد نتایج این پژوهش در بالین می‌تواند به ارتقای اثربخشی بالینی منجر شود که همان کاربرد بهترین دانش برگرفته از پژوهش روزآمد و تجربه، برای انجام فرایند صحیح بالینی و دستیابی به نتایج بالینی مطلوب برای بیمار است.

## تشکر و قدردانی

## References

- [1]. Kim MC, Kini AS, Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA. Definitions of Acute Coronary Syndroms. Hurst's the heart. 11<sup>th</sup> ed. USA: Mc Grow-Hill Companies 2004; 1215-49.
- [2]. Haldong w, Amanuel A, Kalkim H, Cristiana A, Kaia MA, Foad Abd A, et al. Global, regional, and national under-5 mortality, adult mortality, age-specific mortality, and life expectancy, 1970-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet 2017; 390: 1084-1150.
- [3]. Schoenenberger AW, Radovanovic D, Windecker S, Iglesias JF, Pedrazzini G, Stuck AE, Erne P, AMIS Plus Investigators, Lessing P, Hess F, Simon R. Temporal trends in the treatment and outcomes of elderly patients with acute coronary syndrome. European heart journal 2016; 12; 37(16): 1304-11.
- [4]. Tofighyan T, Rad M, Taghizadeh A, Rakhshani MH; Prevalence of Cardiac Arrhythmia Disorders in Patients with Myocardial Infarction Admitted to CCU Ward in the Vasei Hospital of Sabzevar. Jundishapur. J Chronic Dis Care 2012; 1(2): 38-44. (persian)
- [5]. Cayla G, Cuisset T, Silvain J, Leclercq F, Manzo-Silberman S, Saint-Etienne C, Delarche N, Bellemain-Appaix A, Range G, El Mahmoud R, Carrié D. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. The Lancet. 2016 Oct 22; 388(10055):2015-22.
- [6]. Smythe MA, Priziola I, Dobesh PP, Wirth D, Cuker A, Wittkowsky AK. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. Journal of thrombosis and thrombolysis 2016 Jan 1; 41(1): 165-86.
- [7]. Gavura S, Bayliff CD, Kovacs MJ. Evaluation of a Heparin Nomogram in the Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. The Canadian Journal of Hospital Pharmacy 2018 May 15; 50(3).
- [8]. Adib A, Fatorchi B. Comparative Study of Continuous and Intermittent Administration of Heparin on APTT (Activated Partial Thromboplastin Time). Journal of Iran University of Medical Sciences 2005; 46(12): 243-48. (Persian)
- [9]. Yadolahi E, Beigi A. Comparison of the efficacy of heparin injection in two continuous infusion methods and multiple intravenous infusion, on coagulation status after vascular surgery. Journal of Isfahan Medical School 2010; 150(29): 1046-51. (Persian)
- [10]. Poortaghi S, Baghernia A, Golzari SE, Safavian A, Atri SB. The effect of home-based cardiac rehabilitation program on self efficacy of patients referred to cardiac rehabilitation center. BMC research notes 2013; 6(1): 287.
- [11]. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, Rothenbühler M, Gagnor A, Calabrò P, Garducci S, Rubartelli P, Briguori C, Andò G, Repetto A. Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes. New England Journal of Medicine 2015; 373(11): 997-1009.
- [12]. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, Jaffe AS, Ineid H, Kelly RF, Kontos MC, Levine GN. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology 2014; 64(24): e139-228.
- [13]. Savonitto S, Cavallini C, Petronio AS, Murena E, Antonicelli R, Sacco A, Steffenino G, Bonechi F, Mossuti E, Manari A, Tolaro S. Early aggressive versus initially conservative treatment in elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a randomized controlled trial. JACC: Cardiovascular Interventions 2012; 5(9): 906-16.
- [14]. Hansen KW, Sorensen R, Madsen M, Jensen JS, Mortensen PE, Lange T, Gislason GH, Galatius S. P1230 Association between early invasive management, secondary preventive medical therapy and long-term outcomes after acute coronary syndromes. European Heart Journal 2018; 39 (suppl-1): ehy565-P1230.
- [15]. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal 2016; 37(3): 267-315.
- [16]. Puymirat E, Aissaoui N, Cayla G, Lafont A, Riant E, Mennuni M, Saint-jean O, Blanchard D, Jourdain P, Elbaz M, Henry P. Changes in one-year mortality in elderly patients admitted with acute myocardial infarction in relation with early management. The American journal of medicine 2017; 130(5): 555-63.
- [17]. Oh YS, Kim SH, Kim TS, Shin WS, Kim JH, Jang SW, Lee MY, Rho TH. randomized comparison of continuous and intermittent heparin infusion during catheter ablation of atrial fibrillation. JACC: CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY 2016; 2 (3): 319-26.
- [18]. Hamam I, Daoud EG, Zhang J, et al. Impact of international normalized ratio and activated clotting time on unfractionated heparin dosing during ablation of atrial fibrillation. Circ Arrhythm Elec-trophysiol 2013; 6:491-96.
- [19]. Izadpanah M, Khalili H, Mohammadi M. Comparing safety of heparin as continuous intravenous infusion and multiple subcutaneous injections. Journal of comparative effectiveness research 2016; 5(1): 31-38.
- [20]. Haines DE. Heparin Bolus or Infusion: Can We Draw a Conclusion?. JACC: CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY 2016; 2 (3): 327-29.



## A Comparative Study on the Effect of Heparin on of Intermittent Intravenous Injection and Continuous Infusion with Syringe Pump on APTT Results and Possible Complications in Patients with Acute Coronary Syndrome

Ali Saneipour<sup>1</sup>, Mojtaba Rad<sup>2</sup>, Yaser Tabaraei<sup>3</sup>, Mostafa Rad<sup>4\*</sup>

1. Student Research Committee, Student of MSc Critical Care Nursing, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.
2. MSc of Critical Care Nursing, Iranian Research Center on Healthy Aging, School of Nursing and Midwifery, Sabzevar University of Medical Science, Sabzevar. Iran.
3. MSc of Biostatistics, School of public health, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.
4. Ph.D of Nursing, Assistant Professor, Iranian Research Center on Healthy Aging, Department of nursing, School of Nursing and Midwifery, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.

### Abstract

**Background** Ischemic heart disease is the first cause of early death in the world. One of the main treatments for patients with acute coronary syndrome is the use of anticoagulants. The aim of this study, The aim of this study was to compare effect of two methods of intermittent intravenous injection and continuous infusion on APTT in patients with ACS.

**Materials & Methods** Clinical trial was performed on 60 patients selected by random sampling in Neishabour Hospital in 2018. To data gathering were used the demographic information questionnaire, and APTT checklist. The intravenous injection group received 2500 units heparin every 3 hours and infusion group was given 1000 units per hour and APTT was controlled. Data analysis was done using SPSS-16 software and sinifiant level was considered to be less than 0.05.

**Results** Mean APTT level in first stage was  $40.8 \pm 11.17$  and  $38.87 \pm 8.86$  in intermittent intravenous injection and continuous infusion groups respectively. In the 8th stage, mean APTT level in intravenous injection group was  $55.03 \pm 8.41$  and in continuous infusion group was  $55.7 \pm 14.09$ . Independent t-test did not show a significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ).

**Conclusion** Regarding to approximation of the results in two methods, alternate injection method can be used instead of continuous intravenous infusion. This method creates less constraints for the patient and reduces the burden on nurses due to don't need setting pump syringe, serum heparin preparation, and alleviation of alarms.

**Received:** 2018/08/02  
**Accepted:** 2019/07/20

**Keywords:** Heparin, Intravenous, Infusion, Acute Coronary Syndrome.