

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

۹۶۸۱۷



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی  
استان قزوین

پایان نامه جهت اخذ درجه دکترای پزشکی عمومی

عنوان:

مقایسه اثر هپارین با وزن ملکولی کم و هپارین معمولی  
در بیماران مبتلا به سندرم های حاد کرونری

استاد راهنما:

سرکار خانم دکتر سیما سیاح

استاد آماری:

جناب آقای دکتر سعید آصف زاده

نگارش:

شیرین شجاعی - مینا کدخدازاده

شماره پایان نامه: ۶۴۰ مهرماه ۱۳۸۶

۹۶۵۱۷

میز اطلاعات مرکز علمی و پژوهشی  
سازمان اسناد و کتابخانه ملی

۱۳۸۷ / ۱۲ / ۲

## تقدیم به پدر و مادرم

که بی دریغ و بی منت ، دو دهه از گرانبها ترین سالهای عمرشان را برای آبیاری میوه های زندگیشان با نگرانی سپری کردند و امروز که قرار بود ثمره عمرشان به بار بنشیند ، دست تقدیر و سرنوشت ، در آخرین ماه تلاش هفت ساله ام ، پدرم را ، که پیمودن راه صحیح زندگی را با تدبیر و درایت و با صبر و بی صدا به من آموخت ، از من گرفت ، تا حتی نتوانم ذره ای از محبت و مردانگیش را جبران کنم ، روحش شاد.

و مادر بزرگوارم که تمام آمال و آرزوهایش در موفقیت و خوشبختی فرزنداناش معنا گرفت و با فداکاری و ایثار وجود خود ، روشنای مسیر ناهموار زندگیمان گردید و چه مسئولیت سنگینی بر دوش ما نهاد .

## و تقدیم به همسر مهربانم

که دستم را برای گذر از طوفان پر تلاطم جوانی گرفت ، تا امروز این باشم .

تقدیم به

پدر و مادر مهربان  
و  
همسر فداکارم

مینا کد خدا زاده

## تشکر و سپاسگذاری

خدای مهربان را سپاس می‌گوییم که ما را در راه ادامه تحصیل یاری نمود. وظیفه خود می‌دانیم که از بزرگوارانی که ما را در انجام این پایان نامه یاری رساندند، سپاس و قدردانی کنیم. هرچند که در این چند خط نمی‌توان لطف این بزرگواران را پاسخ گفت.

سرکار خانم **دکتر سیما سیاح**، که در مراحل مختلف این پایان نامه از راهنمایی‌ها و تلاش‌های ارزشمندشان بهره‌مند بوده‌ایم و نکات علمی بسیاری از ایشان آموختیم.

جناب آقای **دکتر سعید آصف زاده**، که با نظراتشان ما را در تکمیل این پایان نامه یاری رساندند.

جناب آقای **بیگدلو** و جناب آقای **طاہر خانی** که از همکاران با تجربه و دلسوز پرستاری هستند و در انجام این پایان نامه کمک‌های شایانی به ما نمودند.

و با تشکر از تمامی اساتید دلسوز و بزرگواری که در طی سالهای تحصیلمان به ما آموختند که همیشه بیماران را جزئی از خانواده خود بدانیم و دردشان را با خود تقسیم کنیم.

## فهرست

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۱	مقدمه
۳	بیان مسأله
۵	بازنگری منابع
۵	کلیات سندرم های حاد کرونری
۸	درمان های U.A و NSTEMI
۱۱	درمان های STEMI
۱۶	توضیحات کلی در مورد LMWH
۱۹	اهداف
۲۰	فرضیات
۲۱	روش مطالعه
۲۱	روش کار
۲۱	نوع مطالعه
۲۱	روش نمونه گیری
۲۱	روش تجزیه و تحلیل داده ها
۲۱	روش اجرا
۲۲	ملاحظات اخلاقی
۲۳	تعریف واژه ها
۲۴	یافته ها
۳۳	بحث
۳۹	نتیجه گیری
۴۰	منابع
۴۲	ضمیمه ۱ - فرم پرسشنامه

## مقدمه

سپاس ایزدی را سزد که به هر سو نظر کنی ، آیتی بینی ، قادری که هستی را با باش ، بودن داد ، عزیزی که انسان را امانتدار عالم و تمامی مخلوقات را تسخیر انسان ، انسان که خود اراده کرد قرار داد ، یکتایی که هر چیز از اوست و همه چیز به سوی او ...

بیماریهای عروق کرونر ، علت اصلی مرگ و میر در اکثر کشورهای صنعتی از جمله ایالات متحده امریکا می باشد . به علاوه این بیماری ها منجر به شیوع قابل توجه موربیدیتی ، ناتوانی و کاهش تولید می شوند و علت عمده صرف هزینه های بهداشتی هستند . طیف بالینی بیماری های عروق کرونر از ایسکمی خاموش تا آنژین مزمن پایدار ، آنژین ناپایدار ، انفارکتوس حاد میوکارد ، کاردیومیوپاتی ایسکمیک و مرگ ناگهانی قلبی متفاوت است . (۱)

هر ساله در ایالات متحده تقریباً  $\frac{1}{3}$  میلیون نفر با NSTEMI و U.A و ۴۰۰۰۰۰ بیمار با STEMI حاد در بیمارستان پذیرش می شوند . این در حالیست که در ایالات متحده ، سالانه تقریباً ۶۵۰۰۰۰ بیمار دچار AMI جدید شده و ۴۵۰۰۰۰ نفر AMI راجعه را تجربه می کنند . میزان مرگ و میر زود هنگام (۳۰ روزه) ناشی از AMI تقریباً ۳۰٪ است و بیش از نیمی از این موارد مرگ، پیش از رسیدن فرد به بیمارستان اتفاق می افتد . اگرچه میزان مرگ و میر بعد از پذیرش در بیمارستان به حدود ۳۰ در صد در طی دو دهه اخیر کاهش یافته است ، از هر ۲۵ بیماری که از بیمارستان ترخیص می شوند ، یک نفر در طی سال اول بعد از انفارکتوس جان می سپارد . میزان بقا خصوصاً در بیماران مسن (بیش از ۷۵ سال) کاهش چشمگیری دارد . (۲)

AMI مضرات اقتصادی ، روانی واجتماعی قابل توجهی را به دنبال دارد . در USA ضرر اقتصادی ناشی از AMI در سال ۱۹۹۶ ، سالانه به حدود ۳۰ میلیون دلار رسیده ، به طوریکه هزینه مراقبت از یک بیمار مبتلا به AMI در سال ۱۹۹۶ در دانشگاه هاروارد ۱۲ هزار دلار تخمین زده شده است . (۳)

هجوم مشغله های فکری ، استرس های روحی ، شکستهای اجتماعی ، کاهش فعالیتهای فیزیکی و پیچیدگیهای روابط اجتماعی ، از دستاوردهای جوامع صنعتی است که موجب کاهش سن ابتلا به بیماری های ایسکمیک قلب شده است ، بطوریکه امروزه این بیماری ها در میانسالها و حتی جوانها نیز دیده می شود . لذا بررسی ابعاد مختلف بیماریهای ایسکمیک قلبی می تواند بطور موثری عواقب وخیم و عوارض آنرا کاهش داده و بطور مستقیم در سلامت و پویایی جامعه دخالت کند . (۲)

پس از تشخیص سندرم های حاد کرونری ، باید آنها را بطور صحیح تحت درمان قرار داد . بدلیل اینکه بیمارانی که با آنژین ناپایدار مراجعه می کنند ، در ۱۵ درصد موارد دچار انفارکتوس میوکارد می شوند (بیشترت به سوی MI) بنابراین درمان اولیه این بیماران مشابه و شامل بستری کردن در بیمارستان و درمان تهاجمی و قاطعانه ضد آنژینی است . میزان مرگ و میر یکساله در مبتلایان به آنژین ناپایدار و NSTEMI نیز بالا و حدود ۱۰ درصد می باشد . (۱)

بدلیل شیوع بالای سندرمهای حاد کرونری و مورتالیتی و موربیدیتی بالای این سندرم ها ، آنها باید به سرعت و بطور صحیح درمان شوند . درمان های دارویی شامل استفاده از بتابلاکرها، ترومبولیتیکها، نیترات ها، آنتی کوآگولانت ها ، ACEI ها و ... هستند .

درمان های آنتی کوآگولانت یکی از اجزای اصلی درمانی ACS می باشد که در این میان می توان به هپارین معمولی و LMWH اشاره کرد .

با توجه به اهمیت موضوع و ضرورت انجام مطالعات مشابه در شرایط خاص اجتماعی و اقتصادی جامعه ما، بر آن شدیم تا با مقایسه اثرات هپارین معمولی و LMWH گام کوچکی در این زمینه برداریم .

LMWH ها از دپلمیریزاسیون UFH و تغییرات شیمیایی و آنزیمی روی آن به دست آمده اند و شامل انوکسپارین ، دالتپارین ، نادرپارین ، و ... هستند .

از میان دسته دارویی LMWH ، ما مطالعه خود را معطوف به بررسی مزایا و عوارض انوکسپارین و مقایسه آنها با هپارین معمولی نمودیم . امیداست این مطالعه سرآغاز مطالعات وسیعتری در این عرصه گردد .



## بیان مسأله

همانطور که گفته شد ، بیماریهای عروق کرونر ، علت اصلی مرگ و میر در اکثر کشورهای صنعتی از جمله ایالات متحده امریکا می باشند . به علاوه این بیماری منجر به شیوع قابل توجه موربیدیتی و ناتوانی و کاهش تولید می شود و علت عمده صرف هزینه های بهداشتی است . (۱)

بدلیل شیوع بالای سندرم های حاد کرونری ، و مورتالیتی و موربیدیتی بالای این سندرم ها ، آنها باید به سرعت و بطور صحیح درمان شوند . درمان های آنتی کوآگولانت یکی از اجزای اصلی درمانی ACS هستند . دارویی که بطور روتین در این دسته مورد استفاده قرار می گیرد UFH یا هپارین خرد نشده می باشد که علی رغم مزایای اثبات شده معایبی نیز دارد .

یک پیشرفت بزرگ در استفاده از هپارین ها ، ساخت LMWH بوده است که می تواند بطور همزمان فاکتور  $\text{Xa}$  و  $\text{IIa}$  را مهار کند . LMWH نسبت به هپارین سبب ترومبوسیتوپنی کمتری می شود . فراهم زیستی بیشتر آن سبب امکان استفاده زیر جلدی از آن می شود که در مواردی که نیاز به مصرف طولانی مدت از داروهای ضد انعقاد می باشد می توان از آن دو بار در روز (Bid) استفاده کرد .

همچنین LMWH به میزان کمتری به پروتئینهای پلاسما باند می شود و در نتیجه اثر ضد انعقادی بیشتری در دوز مصرفی دارد . در ضمن سنجش PTT در طی مصرف آن (که در هپارین الزامیست) ضروری نیست . به همین دلیل استفاده از LMWH در مقایسه با UFH راحت تر می باشد . (۴)

بسیاری از مطالعات در مورد LMWH نشان دهنده کاهش شیوع عوارض و خونریزی های بزرگ نسبت به هپارین معمولی هستند . (۴)

هرچند در ظاهر قیمت انوکسپارین بیشتر از UFH می باشد اما با توجه به لزوم اندازه گیری PTT در مصرف هپارین و همچنین در نظر گرفتن کاهش میزان کاتتریزاسیون و ری واسکولاریزاسیون در طی مصرف انوکسپارین ، به طور میانگین درمان با انوکسپارین در مقایسه با UFH سبب صرفه جویی ۱۱۷۲ دلار

به ازای درمان هر بیمار می شود . در نتیجه هم نتایج درمانی بهتر و هم هزینه های کمتر ، انوکسپارین را  
بر UFH ارجح می نماید . (۴)

در ایران تبلیغات اندک بر روی این دارو و عدم وجود شناخت مناسب نسبت به مزایای بیشتر و عوارض  
کمتر آن ، سبب استفاده محدود و محتاطانه از این داروی مفید شده است . ما بر آن شدیم تا با بررسی مزایا و  
عوارض انوکسپارین و مقایسه آنها با هپارین معمولی ، گامی کوچک در زمینه درمان سندرم های حاد  
کرونری بر داریم .

## بازنگری منابع

### کلیات «سندرم های حاد کرونری»

اصطلاح سندرم های حاد کرونری (ACS) شامل سندرم های بالینی آنژین ناپایدار، NSTEMI و STEMI می باشد. پاتوفیزیولوژی سندرم های حاد کرونری به فعال یا پاره شدن پلاک آترواسکلروزی ناپایدار، فعال شدن و تجمع پلاکتی و در نتیجه وازواسپاسم و تشکیل ترومبوز داخل کرونری، و سرانجام کاهش عرضه اکسیژن مرتبط است. بر عکس این فرایند، آنژین پایدار مزمن هنگامی اتفاق می افتد که افزایش تقاضای اکسیژن میوکارد در زمینه وجود پلاک آترواسکلروزی پایدار اتفاق می افتد. اگر ترومبوز داخل کرونری به مقدار قابل توجهی جریان خون را محدود کند یا انسداد کامل مجرای رگ مانع آن شود، ایسکمی میوکارد پدید می آید. در صورت حل شدن خودبخودی لخته یا رفع وازواسپاسم و در نتیجه برگشت سریع جریان خون کمتر از ۲۰ دقیقه به حالت اولیه، نکرور میوکارد معمولاً ایجاد نمی شود. این حالت معرف سندرم آنژین ناپایدار (U/A) است. در شرایطی که جریان خون به حالت اولیه برنگردد و ایسکمی به مدت تقریبی بیش از ۲۰ دقیقه ادامه یابد، نکرور میوکارد در ناحیه مربوطه شروع می شود و در صورت عدم خونرسانی مجدد ممکن است طی چند ساعت به انفارکتوس تمام جدار (ترانسمورال) پیشرفت کند. این حالت را انفارکتوس حاد میوکارد (AMI) می نامند. گاهی علت بروز ACS ترومبوز داخل کرونری نیست بلکه افزایش تقاضای اکسیژن میوکارد (هیپرتانسیون کنترل نشده، تیروتوکسیکوز) یا کاهش عرضه اکسیژن (مانند کم خونی شدید و هیپوکسمی) بیشتر مطرح است. (۱)

گاهی در ابتدا افتراق کیفی علائم آنژین ناپایدار یا AMI از آنژین پایدار امکانپذیر نیست. البته در AMI ناراحتی سینه معمولاً شدیدتر، طولانی تر (بیش از ۳۰ دقیقه) و اغلب با تنگی نفس، تهوع و تعریق همراه است و با استراحت یا مصرف نیتروگلیسرین زیر زبانی رفع نمی شود.

معمولاً مبتلایان به ACS آشفته به نظر می‌رسند. تعداد ضربان قلب به علت افزایش ترشح کاتکول آمینها یا نارسایی قلب افزایش می‌یابد. هرچند که ممکن است به علت افزایش تون واگ یا بلوک قلبی، برادیکاری ایجاد شود. فشار خون نیز ممکن است مختصری افزایش پیدا کند. ممکن است معاینه قلبی طبیعی باشد ولی اغلب S<sub>4</sub> شنیده می‌شود. مکانیسم ایجاد S<sub>4</sub> از بین رفتن قابلیت ارتجاعی میوکارد به علت ایجاد ایسکمی است. ممکن است به علت ایسکمی عضله پاپیلری خلفی جانبی، سوفل نارسایی میترا در نوک قلب سمع شود. اغلب شواهد احتقان ریوی وجود دارد. این حالت ممکن است ناشی از افزایش فشار پرشدن بطنی باشد. علت افزایش فشار پر شدن بطن، کاهش کمپلیانس آن است.

نارسایی حاد قلبی و یا نارسایی سیستولیک قلبی، از علل دیگر افزایش فشار پرشدن بطن چپ است. در صورتی که قسمت بزرگی از میوکارد گرفتار شود و اختلال شدید عملکرد سیستولیک وجود داشته باشد، ممکن است ادم شدید ریوی ایجاد شده و S<sub>3</sub> واضح نیز شنیده شود.

در بیماری که با درد قفسه سینه مراجعه نموده باید بلافاصله ECG گرفته شود زیرا ECG در اغلب موارد برای ACS ارزش تشخیصی دارد و در تعیین درمان مناسب نیز کمک کننده است. ECG میتواند به شناخت ریتم و اختلالات هدایتی همراه نیز کمک کند. سندرم های حاد کرونری بر اساس یافته های ECG به دو گروه تقسیم می‌شود. این تقسیم بندی هم از نظر پاتوفیزیولوژی و هم از نظر تعیین پیش آگهی مفید است. انفارکتوس میوکارد با صعود قطعه ST به انفارکتوس حادی اطلاق می‌شود که در ECG ثبت شده، صعود قطعه ST (برابر یا بیش از ۱MV در اشتقاقهای مجاور اندام یا بیشتر از ۲MV در اشتقاقهای مجاور جلوی قلبی) وجود داشته باشد. این انفارکتوس ها ناشی از انسداد کامل شریان کرونر توسط ترومبوز بوده و ممکن است اولین یافته آن در ECG، امواج T بلند و قرینه (فوق حاد یا Hyper acute) باشد. امواج T بلند پس از چند دقیقه محومی شوند و بالا رفتن قطعه ST مشخصه این حالت ظاهر می‌شود. طی چند ساعت تا چند روز، دامنه امواج R کاهش یافته و امواج Q پاتولوژیک (با مدت بیش از ۰/۰۴ میلی ثانیه و دامنه ای بیشتر از یک سوم دامنه موج R مربوطه) ظاهر می‌شوند.

انفارکتوسهای میوکارد بدون صعود قطعه ST و آنژین ناپایدار، در اثر ترومبوزهای درجه بالا اما غیر مسدود کننده داخل کرونری ایجاد می شوند و با پایین افتادن قطعه ST و یا معکوس شدن امواج T در ECG معمولی همراه هستند. در مبتلایان به STEMI قسمت بیشتری از میوکارد در معرض خطر قرار دارد و میزان مرگ بیمارستانی در آن بیشتر از انفارکتوس بدون صعود قطعه ST است. علی رغم این موضوع، احتمال مرگ و میر در یکسال پس از انفارکتوس در دو گروه مذکور تفاوتی ندارد و با میزان بیشتر انفارکتوس راجعه در گروه NSTEMI مرتبط است. علی رغم اهمیت یافته های ECG، اولین ECG ثبت شده در ۵۰٪ مبتلایان به AMI غیر تشخیصی است. با انجام ECG های متوالی ارزش تشخیصی آنها به میزان قابل ملاحظه ای افزایش می یابد. اکوکاردیوگرافی در این موارد با نشان دادن طبیعی یا غیر طبیعی بودن حرکات جدار بطن به تشخیص کمک می کند. (۱)

نکروز میوکارد منجر به از هم گسیختگی میوسیتها شده و ماحصل این امر ورود آنزیمهای اختصاصی میوکارد به داخل جریان خون است. این آنزیمها با خون گیریهای متوالی وریدی قابل اندازه گیری هستند. مطابق معیارهای (WHO) برای تشخیص AMI باید حداقل ۲ یافته از ۳ یافته زیر وجود داشته باشد:

- ۱- ناراحتی سینه از نوع ایسکمیک ۲- پیشرفت تغییرات ECG ۳- افزایش و یا کاهش مارکرهای سرمی نکروز میوکارد. (۱)

پس از تشخیص وجود سندرم های حاد کرونری بر اساس شرح حال، علائم بالینی، ECG، بیومارکرهای قلبی و گاهی تصویربرداری از قلب، میزان خطر و پیش آگهی آنها را مشخص خواهیم کرد.

بیماران مبتلا به UA/NSTEMI اثبات شده، طیف وسیعی از خطر زود هنگام (۳۰ روزه) در محدوده ۱۰-۲۰٪ و خطر انفارکتوس جدید یا راجعه ۱۰-۳٪ را نشان می دهند. ارزیابی خطر کلی از طریق سیستمهای امتیازبندی خطر بالینی از قبیل آزمون ترومبوز در ایسکمی میوکارد (TIMI) قابل انجام است که شامل هفت عامل خطر مستقل می باشد: سن بالای ۶۵ سال، ۳ عامل خطر یا بیشتر جهت بیماری شریانه های کرونر، بیماری شریان کرونر اثبات شده در کاتتریزاسیون، ایجاد UA/NSTEMI ضمن درمان با آسپرین، بیش از دو نوبت آنژین ظرف ۲۴ ساعت اخیر، انحراف ST بیش از ۰/۵mV و افزایش مارکرهای قلبی.

ارزیابی خطر زود هنگام هم در پیش بینی خطر وقایع راجعه قلبی و هم در شناسایی بیمارانی که بیشترین سود را از درمان های جدیدتر و قوی تر آنتی ترومبوتیک { مانند هپارین با وزن مولکولی پایین (LMWH) و مهارکننده های گلیوکوپروتئین IIb / IIIa } واز یک استراتژی تهاجمی زود هنگام می برند سودمند است . (۲)

در مورد خطرات پس از STEMI ، برخی از مهمترین عوامل شامل ایسکمی مداوم (بطور خودبخود یا تحریک شده) ، کاهش کسر تخلیه بطن چپ (کمتر از ۴۰٪) وجود احتقان درعکس سینه و آرتیمی های بطنی علامتداری باشند. سایر یافته های خطرناک عبارتند از : سابقه قبلی انفارکتوس میوکارد ، سن بالای ۷۵ سال ، دیابت ، تاکیکاردی سینوسی طولانی ، افت فشار خون ، وجود تغییرات قطعه ST به هنگام استراحت و بدون وجود آنژین (ایسکمی خاموش) ، ECG غیر طبیعی ، باز نبودن شریان کرونر مربوط به ناحیه انفارکتوس در آنژیوگرافی ، و بلوک قلبی پیشرفته مداوم یا وجود ناهنجاریهای تازه هدایت داخل بطنی (در ECG) . درمان باید با توجه به اهمیت نسبی مخاطرات موجود در هر بیمار صورت گیرد .

مدت زمانی که STEMI بدون عارضه بطور معمول نیاز به بستری دارد ، حدود ۵ روز است . الباقی مرحله نقاهت رومی توان در منزل طی کرد . در خلال دو هفته اول ، بیمار را باید به افزایش فعالیت با قدم زدن در اطراف خانه در هوای مناسب ترغیب نمود . بعد از دو هفته پزشک باید فعالیت بیمار را براساس تحمل ورزش تنظیم نماید . اکثر بیماران ظرف ۲ تا ۴ هفته قادر خواهند بود که به محیط کار خود باز گردند . (۲)

## «درمان»

### درمان های UA/NSTEMI :

بیماران مبتلا به UA/NSTEMI باید استراحت در بستر به همراه مانیتورینگ مداوم ECG از نظر انحراف قطعه ST و ریتم قلبی داشته باشند . در صورتی بیمار میتواند از بستر خارج شود که عود ایسکمی را

نشان ندهد (ناراحتی یا تغییرات ECG) و برای ۲۴-۱۲ ساعت، شاخص های نکرورز در سرم وی بالا نرود. درمان طبی شامل درمان ضد ایسکمی و درمان ضد ترومبوتیک به صورت همزمان می باشد.

درمان ضد ایسکمی، به منظور رفع و جلوگیری از عود درد قفسه سینه، درمان ابتدایی باید شامل نیترات ها و بتابلاکرها باشد. نیترات ها باید در ابتدا به صورت زیربانی و یا از طریق اسپری دهانی (۰/۳-۰/۶mg) در صورت درد ایسکمیک داده شوند و اگر پس از ۳ دوز به فاصله ۵ دقیقه درد بیمار پایدار بماند، نیتروگلیسرین وریدی (۱۰-۵ mgr/min) در هر ۵-۳ دقیقه افزایش داده شود تا اینکه علائم برطرف گردند و یا فشار شریانی سیستولیک به کمتر از ۱۰۰ mmHg (افت نماید). از نیترات های موضعی یا خوراکی می توان به محض رفع درد استفاده کرد و یا ممکن است هنگامی که بیمار برای ۲۴-۱۲ ساعت بدون درد بود جایگزین نیتروگلیسرین وریدی گردند. تنها کنترااندیکاسیون مطلق استفاده از نیتراتها شامل افت فشار خون و یا استفاده از سیلدنافیل (viagra) و یا سایر داروهای این گروه در طی ۲۴ ساعت اخیر می باشد.

### بلوک بتا آدرنرژیک :

این داروها اساس دیگری برای درمان ضد ایسکمی هستند. بتابلاکرها وییدی و به دنبال آن خوراکی، با هدف ضربان قلب ۶۰-۵۰ ضربه در دقیقه توصیه می شوند. مسددهای کانال کلسیم کاهش دهنده ضربان قلب، مانند وراپامیل یا دیلتیازم در بیمارانی توصیه می شوند که به دنبال درمان با دوز کامل نیتراتها و بتابلاکرها دچار علائم پایدار یا راجعه می باشند و یا بیمارانی که بتابلاکرها در آنها منع مصرف دارند.

درمان طبی دیگر شامل مهار ACE و مهار کننده های HMG - CoA ردوکتاز (استاتین ها) جهت پیشگیری ثانویه درازمدت می باشد.

چنانچه علی رغم نیتروگلیسرین و بتابلاکر وییدی درد پایدار بماند، می توان از مورفین سولفات به میزان

۵-۱ mg وریدی هر ۳۰-۵ دقیقه بر حسب نیاز استفاده کرد. (۲)

### درمان آنتی ترومبوتیک :

جزء اصلی دیگر درمان UA/NSTEMI می باشد. درمان ابتدایی باید با آسپرین که مهار کننده سیکلو اکسیژناز پلاکتی است آغاز شود. کلوییدوگرل که گیرنده آدنوزین پلاکتی را (به همراه آسپرین) مسدود می کند، در کار آزمایی CURE کاهش نسبی ۲۰ درصدی را در مرگ قلبی - عروقی، MI یا سکته مغزی، در مقایسه با آسپرین تنها، هم در بیماران پرخطر و هم کم خطر UA/NSTEMI نشان داده است، اما با افزایش متوسط (میزان مطلق ۱٪) در خونریزیهای جدی همراه است که در بیماران که تحت CABG قرار می گیرند بارزتر است.

هپارین خرد نشده (UFH) یا LMWH باید به آسپرین و کلوییدوگرل اضافه شود. بر اساس چند کارآزمایی تصادفی که برتری انوکسپارین LMWH را بر UFH در کاهش وقایع راجعه قلبی نشان می دهند، دستورالعمل های UA/NSTEMI، ACC/AHA ۲۰۰۲ به نفع انوکسپارین به عنوان آنتی ترومبین ترجیحی می باشند. مهارکننده های مستقیم ترومبین و مهارکننده های فاکتور  $X_a$  به عنوان جایگزین هپارین، در دست مطالعه می باشند. (۲)

دوز مصرف انواع هپارین ها بر این اساس می باشند:

دالتپارین (Framin) ۱۲۰ IU/kg زیر جلدی هر ۱۲ ساعت (حداکثر

۱۰۰۰۰ واحد دوبار در روز)

انوکسپارین (Lovenox) ۱ mg/kg زیر جلدی هر ۱۲ ساعت. قبل از دوز اول

ممکن است ۳۰ mg وریدی بطور یکجا داده شود.

هپارین (UFH) دوز یکجای ۷۰-۶۰ U/kg (حداکثر ۵۰۰۰) وریدی، پس از آن

انفوزیون ۱۵-۱۲ U/kg در هر ساعت (حد اکثر دوز اولیه ۱۰۰۰ u/h)

به تدریج افزایش یابد تا PTT به ۲/۵ - ۱/۵ برابر کنترل برسد.



## درمان های STEMI :

در بخش اورژانس ، اهداف درمانی بیماران مشکوک به STEMI شامل موارد زیر است : کنترل درد قلبی ، شناسایی سریع بیمارانی که کاندید مناسب برای درمان پرفیوژن مجدد هستند ، انتقال بیماران با خطر کمترین به مکان مناسب دیگری در بیمارستان و جلوگیری از ترخیص نامناسب بیماران مبتلا به STEMI .

آسپرین به عنوان جزء درمانی اصلی در بیماران مشکوک به STEMI محسوب شده و در تمام موارد سندرم های حاد کرونری مؤثر است . مهار سریع سیکلواکسیژناز پلاکتها بوسیله کاهش میزان ترومبوکسان  $A_2$  بوسیله جذب دهانی قرص جویدنی ۱۶۰ تا ۳۲۵ میلی گرم در یخس اورژانس به دست می آید . این مسأله باید بوسیله تجویز روزانه آسپرین با دوز ۱۶۲-۷۵ میلی گرم ادامه یابد .

در بیمارانی که اشباع اکسیژن شریانی آنها بوسیله **pulse oximetry** یا اندازه گیری گازهای خونی طبیعی باشد ، تجویز اکسیژن توصیه نمی شود . اگر هیپوکسمی وجود داشته باشد ، اکسیژن را باید از طریق بینی یا ماسک دهانی (۲-۴ لیتر در دقیقه) برای ۶ تا ۱۲ ساعت اول بعد از انفارکتوس تجویز کرد و بعد مجدداً بررسی شود که ادامه چنین درمانی ضروری می باشد یا نه .

**کنترل درد :** میتوان از نیتروگلیسیرین زیر زبانی با اطمینان در اکثر بیماران مبتلا به STEMI استفاده کرد . بیش از ۳ دوز ۰/۴ میلی گرمی به فاصله ۵ دقیقه نباید مصرف شود . نیتروگلیسیرین علاوه بر آن که باعث کم کردن یا برطرف کردن ناراحتی قفسه سینه می شود ، قادر است نیاز میوکارد به اکسیژن را کاهش دهد ( با کم کردن پیش بار) و اکسیژن رسانی به میوکارد را (از طریق متسع کردن عروق کرونر مبتلا یا عروق جانبی) افزایش دهد . در بیمارانی که پس از پاسخ مناسب اولیه به نیتروگلیسیرین زیرزبانی ، مجدداً به درد قفسه سینه ، دچار میشوند (به ویژه اگر شواهد دیگری از ادامه ایسکمی نظیر صعود بیشتر ST یا تغییرات شدیدتر موج T روی دهد) مصرف نیتروگلیسیرین داخل وریدی توصیه می شود .

**مورفین :** یک مسکن مؤثر برای درد ناشی از STEMI است اما مصرف آن ممکن است باعث کاهش انقباض سمپاتیکی وریدی و شریانیچه ای شده و در نتیجه ، خون در وریدها تجمع یافته و برون ده قلبی کاهش

و فشار شریانی نیز کم شود. این عارضه را می توان با بلند کردن پاها جبران نمود، اما در بعضی از بیماران افزایش حجم به وسیله محلول سالین لازم است.

بتابلاک‌های داخل وریدی نیز در کنترل درد ناشی از STEMI مؤثرند. این داروها در برخی بیماران درد را بطور مؤثری کنترل می کنند که احتمالاً این امر ناشی از کاهش نیاز به اکسیژن و کم کردن ایسکمی است و شواهد موجود نشان می دهد که مصرف داخل وریدی بتابلاک‌ها باعث کاهش مرگ و میر بیماران، به ویژه در بیماران پر خطر می شود.

مداخله کرونری پوستی به صورت اولیه (PCI) : PCI که معمولاً به صورت آنژیوپلاستی و یا استنت گذاری بدون فیبرینولیز قبلی انجام می شود (PCI اولیه)، هنگامی که به صورت اورژانسی و در چند ساعت اول MI صورت گیرد، در برقراری مجدد جریان خون مؤثر می باشد.

**فیبرینولیز:** چنانچه کنترا اندیکاسیونی وجود نداشته باشد، درمان فیبرینولیتیک بطور ایده آل باید ظرف ۳۰ دقیقه پس از مراجعه آغاز شود. هدف اصلی فیبرینولیز، بازگرداندن سریع و کامل جریان در سراین کرونر می باشد. داروهای فیبرینولیتیک فعال کننده پلاسمینوژن بافتی (tpA)، استرپتوکیناز، تنکتپلاز (TNK) ورتپلاز (rPA) جهت استفاده وریدی در STEMI توسط FDA تأیید شده اند. همه این داروها از طریق پیشبرد تبدیل پلاسمینوژن به پلاسمین عمل می کنند که متعاقباً "لخته های فیبرینی را لیز می نمایند.

### مراقبت‌های بیمارستانی :

بیمار باید در بخش CCU (coronary care unit) بستری گردد که امکان مانیتورینگ مداوم ریتم قلبی هر بیمار و مانیتورینگ همودینامیکی در بعضی از بیماران فراهم است. طول مدت اقامت در CCU به لزوم مراقبت ویژه بستگی دارد. چنانچه تشخیص STEMI اثبات نشود (بین ۸-۱۲ ساعت) و علائم بوسیله درمان خوراکی کنترل شوند، می توان بیماران را به خارج از CCU هدایت کرد. همچنین بیمارانی که به STEMI مسجل دچار شده باشند، ولی خطر کمی برای آنها در نظر گرفته شده باشد (سابقه انفارکتوس

قلبی نباشد ، درد مداوم قفسه سینه موجود نباشد، CHF ، افت فشار خون یا آریتمی قلبی نداشته باشد) می توان با امنیت کامل ظرف ۲۴ ساعت به خارج از CCU هدایت نمود .

**فعالیت :** عواملی که در ساعات اولیه انفارکتوس ، کار قلب را زیاد می کنند ، باعث افزایش وسعت ناحیه انفارکته می شوند ، بنابراین باید بیماران مبتلا به STEMI را ظرف ۱۲ ساعت اول در تخت بستری نمود .

**رژیم غذایی :** از آنجاییکه بعد از وقوع انفارکتوس ، امکان استفراغ و آسیب‌رہ کردن زیاد است ، بیماران باید از خوردن منع شوند یا فقط مایعات رقیق ظرف ۴ تا ۱۲ ساعت اول داده شود .

**اجابت مزاج :** استراحت در بسترو مصرف داروهای مخدر برای کاهش درد بیماران باعث بروز یبوست میشود . استفاده از توالت کنار تخت به جای لگن ، رژیم غذایی پر فیبر و استفاده از شل کننده مدفوع توصیه می شود .

**آرامبخشی :** بسیاری از بیماران در دوران بستری خود به دلیل تحمل عدم فعالیت اجباری نیاز به آرامبخش دارند . تجویز دیازپام ، اگزاپام ، یا لورازپام ، ۳ تا ۴ بار در روز معمولاً مؤثر است .

**داروهای ضد لخته :** استفاده از درمان ضد پلاکت و ضد ترومبین در مرحله ابتدایی انفارکتوس میوکارد ، بر اساس شواهد وسیع بالینی و آزمایشگاهی دالی بر نقش مهم ترومبوز در پاتوژنز انفارکتوس میوکارد صورت می گیرد . هدف اولیه از درمان با داروهای ضد پلاکت ، ضد ترومبین ، باز نگهداشتن و حفظ شریان انفارکته است . هدف ثانویه شامل کاهش استعداد ایجاد ترومبوز و لذا کاهش احتمال لخته های جداری (mural) یا ترومبوز وریدهای عمقی ( که هر یک قادر به ایجاد آمبولی ریه هستند ) می باشد . میزانی که درمان ضد ترومبین و ضد پلاکتی این اهداف را برآورده می سازد ، در واقع نقش این داروها را در کاهش میزان مرگ و میر STEMI نشان می دهد .

داروی استاندارد ضد پلاکت برای بیماران مبتلا به STEMI آسپیرین است .

در حال حاضر داروی استاندارد ضد ترومبین ، هپارین خرد نشده (UFH) می باشد . با وجود آنکه تحقیقات بالینی متعددی صورت گرفته است ، هنوز نقش اصلی هپارین در بیماران تحت درمان با داروهای

فیبرینولیتیک ناشناخته مانده است. اطلاعات به دست آمده تا کنون هیچ منفعتی را دال بر اثر بخشی هپارین در باز کردن شریان کرونر و یا کم کردن میزان مرگ و میر وقتی که هپارین به آسپرین یا داروهای ترومبولیتیک غیر اختصاصی برای فیبرین مثل استریتوکیناز اضافه شده است، نشان نمی دهد. اگر چه هنوز قطعا ثابت نشده است، اینطور به نظر می رسد که تجویز سریع هپارین داخل وریدی همراه با آسپرین و داروهای فیبرینولیتیک نسبتا اختصاصی برای فیبرین (tPA, rPA, TNK) باعث می شود که ترومبولیز تسهیل یافته و شریان انفارکته باز باقی بماند. این اثر به قیمت افزایش احتمال خونریزی تمام می شود. نحوه مصرف هپارین شامل تجویز ۶۰ واحد بر کیلوگرم هپارین به صورت یکجا و سپس انفیوژن نگهدارنده ۱۲ واحد بر کیلوگرم (حداکثر ۱۰۰۰ u/h) در هر ساعت است. aPTT به هنگام درمان نگهدارنده باید ۱/۵ تا ۲ برابر مقادیر کنترل حفظ شود.

روش جایگزین UFH برای درمان ضد انعقاد در بیماران مبتلا به STEMI، که هر روز بیش از پیش برای بیماران مبتلا به آنژین ناپایدار و NSTEMI مورد استفاده قرار می گیرد، فرآورده های هپارین با وزن مولکولی پایین (LMWH) هستند که به کمک روش های آنزیمی یا شیمیایی، زنجیره های ساکاریدی با وزن مولکولی متفاوت جدامی شوند، اما همگی کمتر از ۵۰۰۰ دالتون می باشند. خطرات و فواید LMWH ها جهت درمان بیماران مبتلا به STEMI در دست بررسی می باشند.

بیماران مبتلا به انفارکتوس قدامی، اختلال شدید عملکرد بطن قلب، CHF، سابقه آمبولیسم، شواهد لخته جداری در اکوکاردیوگرافی دو بعدی و یا فیبریلاسیون دهلیزی در خطر بالاتر ترومبو آمبولیسم سیستمیک یا ریوی قرار دارند. چنین افرادی باید سطوح کامل درمانی از درمان ضد ترومبین (UFH یا LMWH) در زمان بستری دریافت کنند و به دنبال آن حداقل ۳ ماه درمان با وارفارین بگیرند.

**مهار کننده های ACE:** این داروها باعث کاهش میزان مرگ و میر به دنبال STEMI می گردند.

اثرات سودمند مهارکننده های ACE بر روی کاهش مرگ و میر افزون بر اثر آسپرین و بتابلاکرهاست. (۲)

با توجه به مسائل یاد شده، افزودن هپارین داخل وریدی به آسپرین نسبت به آسپرین تنها در مبتلایان به

آنژین ناپایدار و NSTEMI موجب کاهش ایسکمی راجعه (مرگ، آنژین راجعه، یا انفارکتوس) می شود.