

مقایسه تأثیر هپارین با وزن مولکولی پایین با هپارین غیر فراکشنه در درمان بیماران مبتلا به سندرم کرونری حاد بدون بالا رفتن قطعه ST: کار آزمایی بالینی تصادفی

چکیده

امیر فرهنگ زند پارسا*

حمیرا جعفری

غلامحسین طباطبایی

گروه قلب

دانشگاه علوم پزشکی تهران

زمینه و هدف: بیماریهای عروقی کرونر از شایع‌ترین علل مرگ در جهان می‌باشند. با توجه به شیوع بالاتر سندرم کرونری حاد بدون بالا رفتن قطعه ST نسبت به سندرم کرونری حاد با بالا رفتن قطعه ST و ظهور هپارین با وزن مولکولی پایین Low Molecular Weight Heparin (LMWH) که موفقیتی بزرگ در عالم پزشکی محسوب می‌گردد در این مطالعه به مقایسه اثر انوکسپارین و هپارین غیر فراکشنه Unfractionated Heparin (UFH) در بیماران سندرم کرونری حاد بدون بالا رفتن قطعه ST پرداخته شده است. **روش بررسی:** ۲۰۰ بیمار شامل ۱۰۰ بیمار در گروه هپارین و ۱۰۰ بیمار در گروه انوکسپارین انتخاب گردیدند. گروه هپارین تحت درمان با UFH، ابتدا دوز بولوس ۵۰۰۰ واحد، سپس ۱۰۰۰ واحد در هر ساعت به صورت وریدی برای حداقل ۷۲ ساعت و گروه انوکسپارین تحت درمان با ۱mg/kg انوکسپارین هر ۱۲ ساعت در روز به صورت زیر جلدی برای حداقل ۷۲ ساعت قرار گرفتند. سپس بیماران از نظر میزان مرگ و میر کلی، انفارکتوس میوکارد، آنژین صدری تکرار شونده، نیاز به اقدامات تهاجمی و میزان خونریزی مورد پیگیری و مقایسه قرار گرفتند. **یافته‌ها:** میزان فراوانی آنژین صدری تکرار شونده، مرگ و میر کلی و نیاز به اقدامات تهاجمی در طول مدت بستری در بیمارستان در گروه دریافت‌کننده انوکسپارین به طور معنی‌داری نسبت به گروه دریافت‌کننده هپارین کمتر بود (به ترتیب $p=0/002$ و $p=0/035$ و $p=0/01$) اما از نظر میزان فراوانی خونریزی و میزان فراوانی انفارکتوس میوکارد در بین دو گروه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (به ترتیب $p=1$ و $p=1$). **نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که انوکسپارین با توجه به اثرات چشمگیری که در پیشگیری از عوارض در بیماران سندرم کرونری حاد بدون بالا رفتن قطعه ST دارد می‌تواند به عنوان- داروی جایگزین هپارین مطرح گردد.

کلمات کلیدی: انوکسپارین، هپارین با وزن مولکولی پایین، هپارین غیر فراکشنه، سندرم حاد کرونری بدون بالا رفتن قطعه ST.

*نویسنده مسئول، تهران انتهای بلوار کشاورز، بیمارستان امام خمینی، بخش قلب،
تلفن: ۶۶۹۳۱۹۹۹
email: zandparsa@tums.ac.ir

مقدمه

بالا رفتن قطعه ST، ST Elevation Acute Coronary Artery Syndrome (STEACS) برخوردار می‌باشد. هر ساله در آمریکا نزدیک به ۱/۳ میلیون بیمار با تشخیص NSTEMI بستری می‌گردند. در صورتی که این میزان برای STEACS ۳۵۰۰۰۰ بیمار در سال می‌باشد.^۱ در این میان ظهور LMWH، موفقیتی در عالم پزشکی است که از ویژگی‌های خاصی مانند: افزایش نسبت آنتی‌فاکتور Xa/IIa، کاهش حساسیت به فاکتور V پلاکتی، اثر ضد انعقاد مطمئن‌تر و افزایش Bioavailability نسبت به UFH برخوردار می‌باشد. همچنین با توجه به استفاده آسانتر و عدم نیاز به مونیتورینگ انعقادی، جایگاه ویژه‌ای را در این میان کسب نموده است.^۱ در این مطالعه سعی شده است به

در دهه اخیر با وجود کاهش چشمگیر مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی در کشورهای پیشرفته، این بیماریها هنوز از جدی‌ترین خطرهای سلامت بشر و از علل عمده مرگ و میر در بسیاری از کشورهای در حال توسعه می‌باشد.^۱ نظری بر آمار، اهمیت پیشگیری و درمان بیماریهای ایسکمیک قلب را آشکار می‌سازد. به همین سبب شعار سازمان بهداشت جهانی در سال ۱۹۹۲ "قلب ریتم زندگی را می‌نوازد" بود. سندرم کرونری حاد بدون بالا رفتن قطعه ST، Non ST Elevation Acute Coronary Syndrome (NSTEMI) از شیوع بالاتری نسبت به سندرم کرونری حاد با

۱mg/kg دو بار در روز به صورت زیر جلدی برای مدت حداقل ۷۲ ساعت دریافت نمودند. الکتروکاردیوگرام (ECG)، Complete Blood Count (CBC)، پلاکت، Partial Thromboplastin Time (PTT) به صورت روزانه در این بیماران اندازه‌گیری شد. شدت خونریزی براساس معیارهای TIMI trial در طی ۲۴ ساعت بعد از شروع درمان تعیین گردید. خونریزی مازور شامل افت هموگلوبین بیش از ۵ gr/dl با یا بدون محل مشخص بدون ارتباط با CABG، خونریزی ایتراکرانیا یا تامپوناد قلبی و خونریزی مینور شامل افت هموگلوبین بیش از ۳gr/dl و کمتر از ۵gr/dl با یک محل مشخص یا به صورت هم‌چوری گروس خودبخودی یا هم‌اتمز یا هم‌پتیزی تعریف می‌گردد. پس از پایان جمع‌آوری اطلاعات، تمامی اطلاعات وارد بانک اطلاعاتی برنامه رایانه‌ای SPSS ویراست ۱۱/۵ گردید و جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از روش Paired t-test استفاده شد.

یافته‌ها

از نظر خصوصیات دموگرافیک بیشترین فراوانی بیماران از نظر سنی در گروه سنی ۶۰-۴۱ سال بود که به ترتیب در گروه تحت درمان با UFH ۶۱ مورد (۶۱٪) و در گروه انوکسپارین ۵۴ مورد (۵۴٪) بودند. در مورد جنس بیماران مورد مطالعه در گروه تحت درمان با UFH، ۳۸ مورد (۳۸٪) از بیماران جنس مونث و ۶۲ مورد (۶۲٪) جنس مذکر بودند که در گروه انوکسپارین ۴۲ مورد (۴۲٪) مونث و ۵۸ مورد (۵۸٪) مذکر بودند که از نظر آماری اختلاف معنی داری در سن و جنس بیماران در دو گروه مشاهده نشد ($p=0/2$) و از نظر فراوانی سابقه Ischemic Heart Disease (IHD) در بیماران مورد مطالعه، در گروه تحت درمان با UFH، ۸۸ مورد (۸۸٪) سابقه IHD داشتند که از این تعداد ۵۰ مورد (۵۶/۸٪) سابقه دردهای آنژیینی، ۱۵ مورد (۱۷/۰۴٪) سابقه انفارکتوس میوکارد و ۲۳ مورد (۲۶/۱٪) هم سابقه دردهای آنژیینی و هم سابقه انفارکتوس میوکارد را داشتند. در گروه تحت درمان با انوکسپارین ۸۷ مورد (۸۷٪) سابقه IHD داشتند که ۵۹ مورد (۶۷/۸٪) سابقه دردهای آنژیینی، ۹ مورد (۱۰/۳٪) سابقه انفارکتوس میوکارد و ۱۹ مورد (۲۱/۸٪) سابقه دردهای آنژیینی و انفارکتوس میوکارد را همزمان داشتند. از نظر آماری از نظر سابقه IHD در دو گروه تفاوت معنی داری وجود نداشت (به ترتیب $p=0/27$ و $p=0/16$ و $p=0/18$). در مورد سابقه قلبی

مقایسه اثر LMWH (انوکسپارین) و Unfractionated Heparin (UFH) در کاهش عود دردهای آنژیینی، فراوانی انفارکتوس میوکارد و مورتالیتی و نیاز به رواسکولاریزاسیون در بیماران NSTEMI مراجع‌کننده به بیمارستانهای امام خمینی و شریعتی تهران در طی مهر ماه ۱۳۸۳ لغایت مهر ۱۳۸۴ پرداخته شود.

روش بررسی

این مطالعه از نوع مطالعه آینده‌نگر بالینی- تصادفی می‌باشد که جمعیت مورد مطالعه بیماران با تشخیص NSTEMI می‌باشند که در طی مهر ماه ۸۳ لغایت مهر ماه ۸۴ در بیمارستان امام خمینی و شریعتی تهران بستری شده‌اند. بیماران با دردهای طولانی مدت بیشتر یا مساوی ۲۰ دقیقه یا حملات تکرار شونده آنژین در هنگام استراحت یا شروع درد با فعالیت کم در طی ۲۴ ساعت گذشته همراه با تغییرات در الکتروکاردیوگرام به صورت افت قطعه ST یا معکوس شدن موج T در ۳ لید یا بیشتر یا افزایش آنزیمهای قلبی به صورت CK مساوی یا بیشتر از دو برابر حد نرمال یا تروپونین مثبت انتخاب گردیدند. بیماران با معیارهای زیر از جمعیت مورد مطالعه حذف گردیدند: ST Elevation Myocardial Infarction (STEMI) در طی ۴۸ ساعت گذشته، کتتراندیکاسیون مصرف آنتی کوآگولانت، ترومبوسیتوپنی (پلاکت کمتر از ۱۵۰۰۰۰ در میلی‌متر مکعب)، آلرژی یا عدم تحمل به آسپرین، UFH یا انوکسپارین و کراتینین سرم بیش از ۲gr/dl. روش جمع‌آوری داده‌ها: ابتدا براساس پرسشنامه‌ای که تنظیم گردید خصوصیات دموگرافیک و کلینیکی بیماران شامل سن، جنسیت، ریسک فاکتورهای بیماری کرونری شامل سیگار، فشارخون، دیس لیپیدمی، بیماری قند، سابقه خانوادگی مثبت بیماری کرونری، سابقه قلبی آنژیوگرافی، آنژیوپلاستی، سابقه انفارکتوس میوکارد قلبی، Coronary Artery Bypass Graft (CABG)، سابقه مصرف آسپیرین، انوکسپارین یا هپارین در طی ۲۴ ساعت قبل از انتخاب و غیره در این پرسشنامه ثبت گردیده است. تمامی بیماران مورد مطالعه آسپیرین به میزان ۳۲۵ میلی‌گرم روزانه دریافت نمودند. سپس بر اساس جدول اعداد تصادفی بیماران به دو گروه تقسیم گردیدند. در گروه اول UFH ابتدا دوز بولوس ۵۰۰۰ واحد به صورت وریدی دریافت نموده سپس انفوزیون هپارین به میزان ۱۰۰۰ واحد در ساعت برای مدت حداقل ۷۲ ساعت ادامه یافت. گروه دوم بیماران انوکسپارین به میزان

آنژیوگرافی، در گروه تحت درمان با UFH، ۲۰ مورد (۲۰٪) و در گروه تحت درمان با انوکسپارین، ۲۲ مورد (۲۲٪) از بیماران سابقه قبلی (CAG) Coronary Artery Angiography را ذکر نمودند (p=۰/۸). از لحاظ سابقه آنژیوپلاستی بیماران گروه UFH ۱۰ مورد (۱۰٪) و گروه انوکسپارین ۹ مورد (۹٪) سابقه آنژیوپلاستی را ذکر کردند (p=۱). در مورد فراوانی سابقه CABG در بیماران مورد مطالعه، در گروه تحت درمان با UFH، سه مورد (۳٪) و در گروه تحت درمان با انوکسپارین پنج مورد (۵٪) سابقه قبلی CABG را داشتند (p=۰/۷). از نظر میزان فراوانی ریسک فاکتورها در دو گروه، پنج ریسک فاکتور ماژور شامل دیابت قندی، سابقه خانوادگی مثبت، سیگار، فشار خون بالا و دیس لیپیدمی در نظر گرفته شد. در گروه دریافت کننده UFH ۳۱ مورد (۳۱٪) دارای دیابت قندی بودند در حالی که در گروه انوکسپارین ۲۴ مورد (۲۴٪) دارای دیابت بودند (p=۰/۱). سابقه خانوادگی مثبت در گروه UFH ۱۱ مورد (۱۱٪) و در گروه انوکسپارین ۱۱ مورد (۱۱٪) بود (p=۱). ۳۰ مورد (۳۰٪) در گروه هیپارین سیگاری بودند در حالی که در گروه انوکسپارین این میزان ۳۸ مورد (۳۸٪) بود (p=۰/۳) و سابقه فشار خون بالا در گروه هیپارین ۳۰ مورد (۳۰٪) و در گروه انوکسپارین ۴۶ مورد (۴۶٪) بود (p=۰/۵) و بالاخره دیس لیپیدمی در گروه هیپارین ۳۰ مورد (۳۰٪) و در گروه انوکسپارین ۳۴ مورد (۳۴٪) بود (p=۰/۷). بنابراین مشاهده می‌شود که از لحاظ میزان فراوانی ریسک فاکتورهای ماژور در دو گروه مورد مطالعه اختلاف معنی‌داری وجود نداشته است (جدول ۱). از نظر مصرف داروهای کمکی که شامل بتابلوکرها، کلسیم بلوکرها، نیتراها و مهارکننده‌های (ACE) Angiotensin Converting Enzyme و آنتی‌لیپیدها می‌باشند، بین دو گروه اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. (به ترتیب p=۰/۰۹ و p=۰/۷ و p=۰/۱ و p=۱). از نظر اقدامات تشخیصی غیرتهاجمی (اکوکاردیوگرافی)، میانگین Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) در گروه UFH، $11/2 \pm 49/1$ و در گروه انوکسپارین $9/1 \pm 52/05$ بود که اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (p=۰/۰۶). در تقسیم‌بندی از نظر LVEF به چهار گروه تقسیم شدند. $LV EF \leq 29$ ، $LV EF = 30-39$ ، $LV EF = 40-49$ و $LV EF \geq 50$. در مقایسه‌ای که از نظر یافته‌های آنژیوگرافیک بین دو گروه صورت گرفت به چهار گروه تقسیم شدند درگیری یک رگ، درگیری چند رگ، درگیری چند رگ همراه با درگیری Left main (LM) و

آنژیوگرافی نرمال، در گروه دریافت کننده هیپارین ۴۰ مورد درگیری یک رگ، ۴۰ مورد درگیری چند رگ چهار مورد درگیری چند رگ همراه با درگیری LM و ۱۶ مورد آنژیوگرافی نرمال داشتند در حالی که در گروه دریافت کننده انوکسپارین ۳۰ مورد درگیری یک رگ، ۴۳ مورد درگیری چند رگ و سه مورد درگیری چند رگ همراه با درگیری LM و ۲۴ مورد آنژیوگرافی نرمال داشتند که از نظر یافته‌های آنژیوگرافیک بین دو گروه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (p=۰/۳). در مورد پاسخ به درمان از نظر زمانی، به چهار گروه تقسیم گردیدند که شامل: بهبودی کامل درد سینه در طی ۲۴ ساعت، بهبودی کامل درد سینه بین ۲۴-۴۸ ساعت، بهبودی کامل درد سینه بین ۴۸-۷۲ ساعت و عود مکرر دردها، می‌باشد. از لحاظ پاسخ به درمان، در بیماران مورد مطالعه، بین دو گروه اختلاف معنی‌داری مشاهده شد. میزان عود مکرر دردها در گروه تحت درمان با انوکسپارین ۱۷٪ در مقابل ۳۹٪ در گروه تحت درمان با UFH بوده است (p=۰/۰۰۲). از لحاظ مدت زمان بستری در بیمارستان، به سه گروه زمانی تقسیم گردیدند: ۵-۷ روز، ۸-۱۴ روز، ۱۵-۲۱ روز که از نظر آماری بین دو گروه از نظر مدت زمان بستری در بیمارستان اختلاف معنی‌داری مشاهده نگردید (p=۰/۱۴). در مورد نیاز به اقدامات تهاجمی، در گروه UFH ۹۹ مورد (۹۹٪) نیاز به آنژیوگرافی کرونر پیدا کردند ولی در گروه انوکسپارین ۸۴ نفر (۸۴٪) نیاز به انجام آنژیوگرافی کرونر پیدا کردند (p=۰/۰۱). از لحاظ انجام ریواسکولاریزاسیون در گروه UFH ۱۷ مورد تحت Percutaneous Coronary Intervention (PCI) و ۱۶ مورد تحت CABG قرار گرفتند. در حالی که در گروه انوکسپارین هشت مورد PCI و شش مورد CABG گردیدند. که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر میزان نیاز به ریواسکولاریزاسیون (CABG, PCI) به نفع انوکسپارین مشاهده گردید (p=۰/۰۰۱). از نظر فراوانی مرگ و میر قلبی اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد (p=۱)، اما از نظر میزان فراوانی مرگ و میر کلی تفاوت بین دو گروه معنی‌دار بود، در گروه انوکسپارین و هیپارین، به ترتیب صفر درصد در برابر ۳٪ (p=۰/۰۳۵). میزان بروز انفارکتوس میوکارد در هر دو گروه یکسان بود. انفارکتوس میوکارد در طی مدت بستری در هیچکدام از دو گروه رخ نداد (p=۱). همچنین در هیچکدام از گروه‌های درمانی، خونریزی اعم از ماژور یا مینور دیده نشد (p=۱).

جدول-۱: خصوصیات دموگرافیک بیماران NSTEMI درمان شده با هپارین یا انوکسپارین.

P	نوع درمان		خصوصیات دموگرافیک
	انوکسپارین	UFH	
۰/۲	(/۵۴)۵۴	(/۶۱)۶۱	سن (۴۱-۶۰ سال)
۰/۶	(/۵۸)۵۸	(/۶۲)۶۲	جنس مذکر
۰/۸	(/۲۲)۲۲	(/۲۰)۲۰	سابقه آنژیوگرافی
۱	(/۹)۹	(/۱۰)۱۰	سابقه PCI
۰/۷	(/۵)۵	(/۳)۳	سابقه CABG
۰/۲۷	(/۶۷/۸)۵۹	(/۵۶/۸)۵۰	سابقه دردهای آنژیینی
۰/۱۶	(/۱۰/۳)۹	(/۱۷/۰۴)۱۵	سابقه انفارکتوس میوکارد
۰/۱۸	(/۲۱/۸)۱۹	(/۲۶/۱)۲۳	سابقه دردهای آنژیینی و انفارکتوس میوکارد
۰/۱	(/۲۴)۲۴	(/۳۱)۳۱	سابقه دیابت قندی
۱	(/۱۱)۱۱	(/۱۱)۱۱	سابقه فامیلی مثبت
۰/۳	(/۳۸)۳۸	(/۳۰)۳۰	سیگار
۰/۵	(/۴۶)۴۶	(/۴۸)۴۸	سابقه فشار خون بالا
۰/۷	(/۳۴)۳۴	(/۳۰)۳۰	سابقه دیس لیپیدی

بحث

همکارانش صورت گرفته، به مقایسه اثر انوکسپارین و UFH در ۳۹۱۰ بیمار با تشخیص UA/NSTEMI در طی مدت ۳۵ روز پی گیری پرداخته شده است. در این مطالعه نیز میزان فراوانی ریواسکولاریزاسیون ۱۷/۳٪ در مقایسه با ۱۹/۲٪ (p=۰/۴۸) و میزان مرگ و میر ۱۲/۴٪ در مقایسه با ۱۴/۵٪ (p=۰/۰۴۸) به ترتیب در گروه‌های انوکسپارین و UFH بوده است که در این مطالعه نیز تفاوت به نفع انوکسپارین معنی دار بوده است. در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۸ توسط Cohen و همکارانش بر روی ۳۱۷۱ بیمار با تشخیص UA/NSTEMI صورت گرفت^۵ نیز دریافتند که در گروه درمان شده با انوکسپارین میزان مرگ و میر، انفارکتوس میوکارد و نیاز به اقدامات تهاجمی به طور معنی داری نسبت به گروه دریافت کننده UFH کمتر بوده است (p=۰/۰۱۹). همچنین در مطالعه Cohen و همکارانش^۶ بر روی ۵۲۵ بیمار با تشخیص UA/NSTEMI، تمامی بیماران آسپیرین روزانه ۳۲۵-۱۶۰ میلی گرم و Tirofiban با دوز ابتدایی ۰/۴mg/kg/min در عرض ۳۰ دقیقه و سپس انفوزیون به میزان ۰/۱ mg/kg/min برای حداقل ۴۷/۵ ساعت و حداکثر ۱۰۷/۵ ساعت دریافت نمودند. سپس به صورت تصادفی ۲۱۰ نفر از این بیماران تحت درمان با UFH با دوز بولوس ۵۰۰۰ IU به صورت وریدی و سپس انفوزیون ۱۰۰۰IU در ساعت برای حداقل ۲۴ ساعت و حداکثر

نتایج به دست آمده از این مطالعه حاکی است که در گروه تحت درمان با انوکسپارین در مقایسه با گروه دریافت کننده UFH، میزان فراوانی آنژین صدری مقاوم به درمان و میزان نیاز به ریواسکولاریزاسیون در طی مدت بستری در بیمارستان به طور قابل توجهی کمتر بوده است ولی از لحاظ میزان فراوانی مرگ و میر قلبی، میزان فراوانی انفارکتوس میوکارد، مدت زمان بستری در بیمارستان و میزان فراوانی خونریزی تفاوتی بین دو گروه مشاهده نشده است (نمودار ۱). در مطالعه ESSENCE^۲ که توسط Goodman روی ۳۱۷۱ بیمار با تشخیص UA/NSTEMI صورت گرفته، به مقایسه اثر انوکسپارین و UFH از نظر میزان مرگ و میر و میزان آنژین صدری مقاوم به درمان و تکرار شونده در طی مدت ۱۴ روز پرداخته شده است. میزان مرگ و میر ۱۶/۶٪ در مقایسه با ۱۹/۸٪ (p=۰/۰۱۹) و میزان فراوانی آنژین صدری تکرار شونده ۱۹/۸٪ در مقایسه با ۲۳/۳٪ (p=۰/۱۶) به ترتیب در گروه‌های انوکسپارین و UFH بوده است. همانطور که مشاهده می شود تفاوت بین دو گروه از نظر میزان فراوانی مرگ و میر و آنژین صدری مقاوم به درمان معنی دار بوده است. همچنین در مطالعه TIMI 11 B^۴ که توسط Antman و

از مطالعه ما مانند مطالعات قبلی^{۳-۵} نشان‌دهنده کاهش معنی‌دار در میزان دردهای آنژینی مقاوم به درمان و میزان نیاز به ریواسکولاریزاسیون در گروه انوکسپارین بود. با این تفاوت که در بررسی ما فقط به اختلاف در فراوانی متغیرهای مورد نظر در دوره بستری در بیمارستان بسنده شده است. که با توجه به شرایط محیطی یکسان برای بیماران، یافته‌های مزبور می‌توانند از خطای آماری کمتری برخوردار باشند. همچنین اثر داروهای آنتی‌ترومبوتیک در کنترل و یا پیشگیری از حوادث مزبور در دوره حاد بیماری است و از طرف دیگر در بیماران با گرفتاری کرونری شدید در دوره بستری ریواسکولاریزاسیون انجام خواهد شد و در بیماران بدون گرفتاری شدید، حوادث بعدی (پس از ترخیص) بستگی به میزان مستعد بودن به پلاک‌های آترومی و چگونگی رژیم درمانی (کنترل ریسک فاکتورها) و درمان پیشگیرانه خواهد داشت، لذا نمی‌توان آنچه را که در پیگیری‌های طولانی مدت تر به دست می‌آید صرفاً به اثر درمان کوتاه مدت آنتی‌ترومبوتیک (از هر نوع) نسبت داد. بدین لحاظ به نظر می‌آید یافته‌های دوران بستری برای مقایسه اثربخشی داروهای مذکور کافی بوده و می‌تواند از میزان خطای کمتری برخوردار باشد. بر اساس نتایج این مطالعه و اثرات قابل توجه LMWH در کاهش فراوانی آنژین صدری مقاوم به درمان و نیاز به ریواسکولاریزاسیون در مقایسه با UFH در بیماران UA/NSTEMI، این دارو را می‌توان به عنوان داروی جایگزین UFH در درمان این بیماران توصیه نمود.

۹۶ ساعت قرار گرفتند. گروه دوم شامل ۳۱۵ بیمار بودند که تحت درمان با انوکسپارین ۱mg/kg هر ۱۲ ساعت به صورت زیر جلدی قرار گرفتند. طول مدت درمان این گروه مشابه گروه اول بود. در بررسی دو گروه، میزان بروز خونریزی برای گروه درمان شده UFH ۰/۴/۸٪ در مقایسه با ۰/۳/۵٪ برای گروه درمان شده با انوکسپارین بود (p=۰/۵). میزان مرگ و میر و بروز انفارکتوس میوکارد در هر دو گروه مشابه بود، ۰/۷/۱٪ در مقایسه با ۰/۶/۷٪ و ۰/۱/۹٪ در مقایسه با ۰/۲/۵٪ به ترتیب برای گروه درمان شده با UFH و انوکسپارین (p=۰/۸۶) و نیاز به اقدامات تهاجمی در گروه درمان شده با UFH از میزان بالاتری نسبت به گروه انوکسپارین برخوردار بود، ۰/۴/۳٪ در مقایسه با ۰/۰/۶٪ (p=۰/۰۱). در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۹ توسط Fonarow انجام گرفته^۷ به مقایسه اثر LMWH و UFH در بیماران UA/NSTEMI به مدت شش و ۱۴ روز پرداختند. در این مطالعه ۳۴۶۸ بیمار UA/NSTEMI به صورت تصادفی انتخاب و در سه گروه قرار گرفتند: گروه اول که تحت درمان با UFH با دوز بولوس ۵۰۰۰ واحد به صورت وریدی و سپس درمان انفوزیون برای مدت ۶±۲ روز قرار گرفتند. گروه دوم تحت درمان با Nadroparin روزانه دو بار به میزان ۱mg/kg برای مدت ۶±۲ روز قرار گرفتند. گروه سوم تحت درمان با Nadroparin با دوز قبلی برای مدت ۱۴ روز قرار گرفتند. در مقایسه تفاوت آماری قابل توجهی بین سه گروه از نظر میزان مرگ و میر، انفارکتوس میوکارد و آنژین تکرار شونده وجود نداشت. نتایج حاصل

References

1. Antman E, Braunwald E. Acute myocardial infarction. Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Editors. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York: Mc Graw Hill; 2005; p. 1434-55.
2. Cannon CP, Braunwald E. Unstable angina. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart Disease. 7th ed. Philadelphia, PA: Saunders Company; 2001; p: 1243-65.
3. Goodman SG, Cohen M, Bigonzi F, Gurfinkel EP, Radley DR, Le Iouer V, et al. Randomized trial of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: one-year results of the ESSENCE Study. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q Wave Coronary Events. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 693-8.
4. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999; 100: 1593-601.
5. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, et al. Low-molecular-weight heparins in non-ST-segment elevation ischemia: the ESSENCE trial. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin versus intravenous unfractionated heparin, in non-Q-wave Coronary Events. *Am J Cardiol* 1998; 82: 19-24.
6. Cohen M, Thérout P, Borzak S, Frey MJ, White HD, Van Mieghem W, et al. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin. *Am Heart J* 2002; 144: 470-7.
7. Fonarow GC, Ballantyne CM, Leizerowicz A, Verdun AS, Ahuad Guerrero RA, Elizari M, et al. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day-treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non Q-wave myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999; 20: 1553-62.

Low molecular weight heparin versus Unfractionated heparin in patients with Non ST- elevation acute coronary syndrome: a randomized clinical trial

Zand pars A*
Jafari H
Tabatabai A

Department of Cardiology
Tehran University of Medical
Sciences.

Abstract

Background: Despite the overwhelming progress that has been accomplished in the prevention of mortality due to cardiovascular disease, coronary artery disease (CAD) is the leading cause of death in the world.

The aim of this study was to compare of the effects of enoxaparin versus unfractionated heparin (UFH) on major clinical events, including mortality, myocardial infarction (MI), and recurrent angina, as well as bleeding in patients with non ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMACS). We also studied the need for coronary angiography and revascularization (PCI or CABG) in these patients.

Method: Two-hundred patients were enrolled in this study, 100 of whom received intravenous UFH (an initial bolus of 5000 U followed by continuous infusion of 1000 U/h) and 100 received enoxaparin subcutaneous injections of 1mg/kg twice daily for a minimum of 72 h. During their admission we recorded data regarding death, MI, recurrent angina, need for angiography and revascularization, and major and minor bleeding.

Results: The incidence of recurrent angina, total mortality and the need for revascularization were significantly lower in patients receiving enoxaparin compared to those receiving UFH, at 17% vs. 39% ($p=0.002$), 0% vs. 3% ($p=0.035$), 14% vs. 33% ($p=0.001$), respectively. However, there was no significant difference regarding the incidence of MI, major bleeding and cardiac death between the two groups.

Conclusions: This study showed that, in patients with NSTEMACS, enoxaparin was superior to UFH regarding the prevention of major in-hospital clinical events, especially recurrent angina and the need for revascularization. We therefore recommend enoxaparin as an alternative antithrombotic agent to UFH in patients with NSTEMACS.

Keywords: Enoxaparin, unfractionated heparin, low molecular weight heparin, non ST elevation acute coronary syndrome.

* Corresponding author, Imam Khomeini Hospital, Keshavarz Blvd., Tehran.
Tel: +98-21-66931999
email: zandparsa@tums.ac.ir