

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل

دانشکده داروسازی

پایان نامه جهت اخذ درجه دکترای داروسازی

عنوان

بررسی میزان تطابق تجویز پروپرفلاکسی ترومبوز با معیارهای Padua و IMPROVE در بیماران بستری در بخشهای داخلی بیمارستان امام خمینی (ره) در بازه ی زمانی شش ماهه، اردبیل، ایران

اساتید راهنما:

دکتر سودا میکائیلی میرک

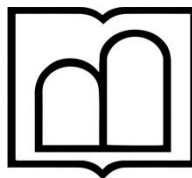
دکتر شفق علی عسگرزاده

نگارش:

آیسان رستم اوغلی خیاوی

بهمن ۱۴۰۴

بسم الله الرحمن الرحيم



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل

دانشکده داروسازی

پایان نامه جهت اخذ درجه دکترای داروسازی

عنوان

بررسی میزان تطابق تجویز پروفلاکسی ترومبوز با معیارهای Padua و IMPROVE در بیماران بستری در بخشهای داخلی بیمارستان امام خمینی (ره) در بازه ی زمانی شش ماهه، اردبیل، ایران

اساتید راهنما:

دکتر سودا میکائیلی میرک

دکتر شفق علی عسگرزاده

نگارش:

آیسان رستم اوغلی خیاوی

بهمن ۱۴۰۴

گواهی اصالت پایان نامه

اینجانب **آیسان رستم‌اوغلی خیاوی** دانشجوی مقطع دکتری رشته داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل تأیید می‌نمایم که:

- این پایان نامه بر اساس نتایج بررسی‌ها /تحقیقات انجام یافته توسط این جانب تحت دکتر **سودا میکائیلی میرک** بوده و بوسیله **خودم** انشا گردیده است و در صورت استفاده از نتایج پژوهش‌ها و یا آثار دیگران بلافاصله به مرجع مورد استفاده استناد شده است و در قسمت منابع و مأخذ مشخصات مرجع به‌طور کامل ذکر گردیده است.

- مسئولیت صحت مطالب مندرج در این پایان نامه به‌طور کامل با اینجانب است.

- این پایان نامه قبلاً برای دریافت هیچ مدرک تحصیلی (هم سطح ، پایینتر یا بالاتر) در سایر دانشگاه‌ها و مؤسسات آموزش عالی ارائه نشده است.

- کلیه حقوق مادی و معنوی این پایان نامه و هرگونه محصول مستخرج از آن اعم از مقالات، چاپ کتاب و ثبت اختراع به دانشگاه علوم پزشکی اردبیل تعلق دارد و هرگونه استفاده از اطلاعات و یا نتایج ، واگذاری اطلاعات به افراد دیگر، چاپ، تکثیر، نسخه برداری، ترجمه و اقتباس از این پایان نامه بدون اخذ اجازه کتبی از دانشگاه علوم پزشکی اردبیل ممنوع است.

- کلیه مقالات مستخرج از این پایان نامه تحت نام دانشگاه علوم پزشکی اردبیل (Ardabil University of Medical sciences) به عنوان وابستگی نویسنده اول یا مسئول و با اطلاع و اجازه تمامی اساتید راهنما و مشاور به چاپ رسیده یا خواهد رسید.

- چنانچه در هر مقطع زمانی، خلاف موارد فوق ثابت شود، عواقب ناشی از آن را می‌پذیرم و دانشگاه مجاز است با اینجانب مطابق با ضوابط و مقررات رفتار نموده و در صورت برخورد قانونی، هیچ گونه ادعایی نخواهم داشت.

آیسان رستم‌اوغلی خیاوی

امضا و تاریخ

-بدین وسیله اصالت و صحت نتایج این پایان نامه مورد تأیید این جانب، دکتر سودا میکائیلی میرک راهنما می‌باشد.

دکتر سودا میکائیلی میرک

امضا و تاریخ

تقدیم می شود به

خانواده‌ام؛

که با عشق، صبوری و نفسِ گرم‌شان،

جانِ امید را در دلِ تلاش‌هایم زنده نگه داشتند

و همواره چراغِ راه من بوده‌اند.

تشکر و قدردانی

از اساتید راهنمای ارجمندم دکتر سودا میکائیلی میرک و دکتر شفق علی‌عسگرزاده که با دانش، دقت و صبوری، هدایت این پژوهش را بر عهده داشتند، صمیمانه سپاسگزارم. راهنمایی‌های علمی دقیق و دیدگاه‌های ارزشمند ایشان نقش بسزایی در پیشبرد این پایان‌نامه ایفا کرده است.

همراهی و حمایت علمی اساتید راهنما در تمامی مراحل پژوهش قابل تقدیر است. بی‌تردید، بدون هدایت‌های علمی ایشان، دستیابی به این نتیجه ممکن نبود.

از زحمات ارزشمند ایشان قدردانی می‌نمایم.

چکیده

مقدمه: ترومبوآمبولی وریدی شامل ترومبوز ورید عمقی و آمبولی ریه، یکی از شایع‌ترین و در عین حال قابل پیشگیری‌ترین علل مرگ‌ومیر در بیماران بستری محسوب می‌شود. بیماران پزشکی بستری غیر ICU به دلیل بی‌حرکی و بیماری‌های زمینه‌ای در معرض خطر بالاتری قرار دارند. با وجود توصیه‌های گایدلاین‌های معتبر، شواهد نشان می‌دهد که ترومبوپروفیلاکسی دارویی در این بیماران همواره به‌طور مناسب اجرا نمی‌شود.

روش کار: این مطالعه به‌صورت توصیفی-مقطعی و مشاهده‌ای در بیماران بستری در بخش‌های داخلی غیر ICU بیمارستان امام خمینی (ره) اردبیل انجام شد. ریسک ترومبوآمبولی وریدی با استفاده از مدل‌های Padua و IMPROVE و ریسک خونریزی بر اساس معیار IMPROVE Bleeding RAM ارزیابی گردید. داده‌های مربوط به نوع، زمان شروع و تطابق تجویز ترومبوپروفیلاکسی با گایدلاین‌ها مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج نشان داد بخشی از بیماران واجد اندیکاسیون، ترومبوپروفیلاکسی مناسب دریافت نکرده‌اند، در حالی که در برخی بیماران کم‌خطر، پروفیلاکسی دارویی بدون اندیکاسیون تجویز شده است. همچنین تطابق کامل تجویزها با معیارهای Padua و IMPROVE در تمامی بخش‌ها مشاهده نشد.

بحث و نتیجه‌گیری: یافته‌ها حاکی از وجود فاصله بین توصیه‌های مبتنی بر شواهد و عملکرد بالینی در زمینه ترومبوپروفیلاکسی است. استفاده منظم از ابزارهای استاندارد ارزیابی ریسک و پایبندی بیشتر به گایدلاین‌ها می‌تواند از بروز ترومبوزهای قابل پیشگیری و عوارض خونریزی‌دهنده جلوگیری کند. تدوین پروتکل‌های داخلی و آموزش کادر درمان نقش مهمی در بهبود کیفیت مراقبت بیماران بستری دارد.

کلمات کلیدی: ترومبوآمبولی وریدی، ترومبوپروفیلاکسی، Padua، IMPROVE، بیماران بستری

فهرست مطالب

فصل یک:	۱
مقدمه	۱
۱-۱- بیان مسئله و اهمیت موضوع	۲
۲-۱- مبانی نظری	۵
۱-۲-۱- فیزیولوژی و فیزیوپاتولوژی لخته	۵
۲-۲-۱- تریاد ویرشو	۵
۳-۲-۱- مکانیسم	۷
۴-۲-۱- ترومبوپروفیلاکسی	۸
۵-۲-۱- توصیه‌های گایدلاین‌های ACCP و ASH در مورد ترومبوپروفیلاکسی بیماران بستری پزشکی غیر ICU	۱۷
۶-۲-۱- مدل‌های ارزیابی ریسک ترومبوآمبولی وریدی Padua و IMPROVE	۱۸
۳-۱- مروری بر مطالعات انجام‌شده	۱۹
۴-۱- اهداف	۲۶
۱-۴-۱- هدف کلی	۲۶
۲-۴-۱- اهداف اختصاصی	۲۶
۳-۴-۱- هدف کاربردی	۲۷
۴-۴-۱- سئوالات پژوهش	۲۷
فصل دوم:	۲۹
مواد، دستگاه‌ها و روش‌ها	۲۹
۱-۲- نوع مطالعه	۳۰
۲-۲- زمان انجام مطالعه	۳۰
۳-۲- مکان انجام مطالعه	۳۰
۴-۲- جامعه مورد مطالعه	۳۰

۳۰	۵-۲- حجم نمونه و روش نمونه‌گیری
۳۱	۶-۲- روش جمع‌آوری اطلاعات
۳۱	۷-۲- ملاحظات اخلاقی
۳۱	۸-۲- جمع‌آوری داده
۳۸	۹-۲- متغیرها
۳۹	۱۰-۲- روش تجزیه و تحلیل داده‌ها
۴۰	فصل سوم:
۴۰	داده‌ها و نتایج
۴۱	۱-۳- داده‌های دموگرافیک بیماران
۴۲	۲-۳- داده‌های بالینی بیمار
۴۴	۳-۳- ریسک بروز VTE در بیماران بستری
۴۴	۴-۳- بررسی دریافت داروهای ترومبوپروفیلاکسی و بررسی لزوم دریافت آن با کمک معیارهای Padua و IMPROVE
۴۸	۵-۳- ارزیابی ریسک خونریزی بیمار با استفاده از معیار IMPROVE Bleeding و بررسی ارتباط آن با دریافت داروهای ترومبوپروفیلاکسی
۵۱	۶-۳- انواع داروهای ترومبوپروفیلاکسی و دوز مورد استفاده آنها
۵۲	۷-۳- فراوانی بیماری‌های کلیوی، شدت و ارتباط آنها با داروهای تجویز شده
۵۴	۸-۳- طول درمان و ارتباط آن با ریسک خونریزی و VTE
۵۵	۹-۳- وقوع خونریزی، انواع آن و ارتباط آن با معیارهای Padua و IMPROVE VTE
۵۸	۱۰-۳- میزان وقوع ترومبوز در طول بستری و انواع آن
۵۸	۱۱-۳- پیامد بستری
	فصل ۴: Error! Bookmark not defined.
۵۹	نتیجه‌گیری و پیشنهادها
۶۰	۱-۴- مقدمه
۶۲	۲-۴- بحث
۶۷	۳-۴- نتیجه‌گیری

- ۴-۴- محدودیت‌های مطالعه ۶۷
- ۴-۵- پیشنهادات ۶۸
- منابع ۶۹

جدول ۳-۱- توزیع فراوانی داده‌های دموگرافیک بیماران	۴۱
جدول ۳-۲- توزیع فراوانی بیماران در بخش‌های بیمارستان	۴۲
جدول ۳-۳- توزیع فراوانی بیماری‌های زمینه‌ای بیماران بستری	۴۳
جدول ۳-۴- توزیع فراوانی علل بستری بیماران	۴۴
جدول ۳-۵- وضعیت دریافت داروی ترومبوپروفیلاکسی بر اساس معیار PADUA	۴۷
جدول ۳-۶- وضعیت دریافت داروی ترومبوپروفیلاکسی بر اساس معیار IMPROVE VTE	۴۸
جدول ۳-۷- ارتباط بین ریسک خونریزی با دریافت داروی ترومبوپروفیلاکسی بر اساس اندیکاسیون PADUA	۵۰
جدول ۳-۸- ارتباط بین ریسک خونریزی با دریافت داروی ترومبوپروفیلاکسی بر اساس اندیکاسیون IMPROVE VTE	۵۰
جدول ۳-۹- توزیع فراوانی دوزهای دریافتی از داروهای ترومبوپروفیلاکسی	۵۲
جدول ۳-۱۰- توزیع فراوانی داروهای دریافتی بر اساس عملکرد کلیوی	۵۳
جدول ۳-۱۱- توزیع فراوانی مدت زمان دریافت ترومبوپروفیلاکسی بر حسب ریسک خونریزی و ترومبوز بر حسب معیار PADUA	۵۵
جدول ۳-۱۲- توزیع فراوانی مدت زمان دریافت ترومبوپروفیلاکسی بر حسب ریسک خونریزی و ترومبوز بر حسب معیار IMPROVE VTE	۵۵
جدول ۳-۱۳- ارتباط بین وقوع خونریزی و ریسک خونریزی و ریسک ترومبوز بر اساس معیار PADUA	۵۷
جدول ۳-۱۴- ارتباط بین وقوع خونریزی و ریسک خونریزی و ریسک ترومبوز بر اساس معیار IMPROVE VTE	۵۷

فهرست شکل‌ها و نمودارها

- نمودار ۳-۱- ریسک وقوع VTE بر اساس معیار PADUA ۴۵
- نمودار ۳-۲- ریسک وقوع VTE بر اساس معیار IMPROVE ۴۶
- نمودار ۳-۳- توزیع فراوانی دریافت و یا عدم دریافت داروهای ترومبوپروفیلاکسی ۴۷
- نمودار ۳-۴- ریسک خونریزی بیماران بر اساس معیار IMPROVE BLEEDING ۴۹
- نمودار ۳-۵- توزیع فراوانی داروهای ترومبوپروفیلاکسی تجویز شده ۵۱
- نمودار ۳-۶- توزیع فراوانی بیماران مورد بررسی از نظر عملکرد کلیوی ۵۳
- نمودار ۳-۷- توزیع فراوانی تعداد روزهای دریافت ترومبوپروفیلاکسی ۵۴
- نمودار ۳-۸- توزیع فراوانی میزان وقوع خونریزی ۵۶
- نمودار ۳-۹- توزیع فراوانی انواع خونریزی ۵۶
- نمودار ۳-۱۰- توزیع فراوانی وقوع ترومبوز ۵۸

فهرست اختصارات

ACCP: The American College of Clinical Pharmacy
APS: Antiphospholipid Syndrome
aPTT: Activated Partial Thromboplastin Time
ASH: American Society of Hematology
BMI: Body Mass Index
CDSS: Clinical Decision Support System
DOAC: Direct Oral Anticoagulants
DVT: Deep Vein Thrombosis
ESRD: End-Stage Renal Disease
FDA: Food and Drug Administration
GCS: Graduated Compression Stockings
HIT: Heparin-Induced Thrombocytopenia
ICU: Intensive Care Unit
INR: International Normalized Ratio
IPC: Intermittent Pneumatic Compression
ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis
LMWH: Low Molecular Weight Heparin
NET: Neutrophil Extracellular Traps
NSQIP: National Surgical Quality Improvement Program
PCC: Prothrombin Complex Concentrate
PCI: Percutaneous Coronary Intervention
PE: Pulmonary Embolism
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
TFPI: Tissue Factor Pathway Inhibitor

UFH: Unfractionated Heparin

VTE: Venous Thromboembolism

VWF: Von Willebrand Factor

فصل یک:

مقدمه

۱-۱- بیان مسئله و اهمیت موضوع

مسائل مربوط به ترومبوز^۱ همان ترومبوآمبولی وریدی (VTE)^۲ که انواع متفاوتی مانند ورید عمقی (VTE)^۳ و آمبولی ریه (PE)^۴ دارد (۱). ترومبوز یکی از اصلی‌ترین عوامل مرگ بیماران بستری در بیمارستان محسوب می‌شود؛ به طوری که ۷۵ درصد بیماران بستری که دچار VTE می‌شوند و ۲۱ درصد بیماران مبتلا به PE، متأسفانه جان خود را از دست می‌دهند (۲). سالانه VTE موجب مرگ بیش از ۱۰ میلیون بیمار بستری در سراسر جهان می‌گردد (۳). در آمریکا، هر سال حدود ۲ میلیون مورد جدید VTE و بیش از ۶۰۰ هزار مرگ ناشی از PE گزارش می‌شود (۴). در ایران نیز میزان وقوع DVT در بیماران بالغ بستری با ریسک بالا، بین ۱۳۰ تا ۳۹۵ نفر از هر ۱۰۰۰ بیمار (حدود ۱۳ تا ۳۹ درصد) گزارش شده است که این آمار نسبتاً بالا محسوب می‌شود (۵). همچنین در استان اردبیل، PE به عنوان «شایع‌ترین علت قابل پیشگیری مرگ در بیماران بستری» شناخته شده است (۶). حتی، میزان تلفات ناشی از PE گاهی برابر با تعداد مرگ و میرهای ناشی از سکته قلبی است. عوامل مختلفی بر احتمال بروز ترومبوز تأثیرگذارند، اما مهم‌ترین آن بستری شدن بیمار است؛ چه به دلیل جراحی و چه بدون جراحی (۷). اگرچه این احتمال در بیماران جراحی شده بیشتر است، اما در بیمارانی که جراحی نداشته‌اند نیز به علت بیماری‌های زمینه‌ای، ریسک وقوع ترومبوز بالا می‌باشد. بر اساس مطالعات، ۵۰ درصد افراد دچار VTE، بیمارانی هستند که اخیراً بستری یا جراحی شده‌اند (۸). علاوه بر بستری شدن، سه نفر از هر چهار بیمار دارای بیماری‌های زمینه‌ای دیگری هستند که احتمال ترومبوز را تا حدود ۸ برابر افزایش می‌دهد (۲). هایپرکواگولاسیون^۵، سن بالا، بی‌حرکی، تصادف، تروما و التهاب از جمله عوامل زمینه‌ای مهم به شمار می‌روند؛ همچنین افرادی که دچار بدخیمی‌ها، نارسایی‌های ریوی یا کلیوی، بیماری‌های خودایمنی، قلبی-عروقی و عفونی هستند، در گروه‌های پرخطر قرار دارند (۸، ۹).

^۱ Thrombosis

^۲ Venous Thromboembolism

^۳ Deep Vein Thrombosis

^۴ Pulmonary Embolism

^۵ Hypercoagulation

می‌توان با استفاده از روش‌های اندازه‌گیری ریسک، احتمال بروز ترومبوز را پیش‌بینی کرد و در صورت لزوم، با بهره‌گیری از روش‌هایی تحت عنوان ترومبوپروفیلاکسی، از وقوع آن جلوگیری نمود. برخی از گایدلاین‌های^۶ معتبر مانند ACCP^۷ و ASH^۸ توصیه می‌کنند که بیماران بستری در بیمارستان از نظر میزان ریسک ترومبوز و همچنین میزان احتمال خونریزی مورد ارزیابی قرار گیرند و بر اساس شدت ریسک خونریزی، داروهای پروفیلاکسی به بیماران پرخطر داده شده و دوز آنها تنظیم شود (۴). سازمان‌های ACCP و ASH ابزارها و گایدلاین‌های متعددی برای ارزیابی ریسک ترومبوز و خونریزی تدوین کرده‌اند. از جمله ابزارهای معتبر سنجش ریسک که عملکرد رضایت‌بخشی داشته‌اند، می‌توان به امتیازهای Padua و IMPROVE اشاره کرد (۱۰). به عنوان مثال، با توجه به کاهش قابل توجه بروز DVT در مطالعاتی که هپارین را به عنوان ترومبوپروفیلاکسی استفاده کرده‌اند، گایدلاین‌های سال ۲۰۱۸ ASH و ۲۰۲۱ ACCP، استفاده از ترومبوپروفیلاکسی را برای بیماران پرخطر توصیه کرده‌اند؛ افرادی که معمولاً امتیاز بالای ۴ در مدل Padua دارند (۴).

خوشبختانه، میزان وقوع این دسته از وقایع می‌توان تا میزان چشمگیری کاهش داد. برای مثال می‌توان VTE مرتبط با بیمارستان را تا ۶۰ درصد کاهش داد (۳). همین‌طور VTE علامت دار نیز به میزان ۵۰ درصد با استفاده از هپارین، قابل کاهش است. میزان بروز PE کشنده نیز به‌طور معناداری کاهش یافته است، به‌طوری‌که حدود ۶۰ درصد کاهش در نسبت خطر نسبی مشاهده شده است. ولی نکته‌ی منفی ترومبوپروفیلاکسی دارویی این است که در کنار کاهش ترومبوز، باعث افزایش وقوع خونریزی‌های مازور به اندازه‌ی ۶۶ درصد می‌شود. به‌همین دلیل باید نظارت‌های دقیقی بر روند ترومبوپروفیلاکسی انجام شود (۱۱).

علی‌رغم فواید سنجش احتمال ترومبوز و به‌کارگیری روش‌های ترومبوپروفیلاکسی در صورت نیاز، توجه کافی و لازم به این موضوع در سطح جهانی صورت نمی‌گیرد. در مطالعات مختلف نشان داده شده است که میزان استفاده از روش‌های پیشگیرانه در بسیاری از کشورها به سطح مطلوب و رضایت‌بخشی نرسیده و میزان پذیرش این راهکارها نیز در هر کشور متفاوت است. برای مثال، پذیرش استراتژی پروفیلاکسی توصیه‌شده توسط گایدلاین

^۶ Guidelines

^۷ The American College of Clinical Pharmacy

^۸ American Society of Hematology

ACCP در آلمان ۸۱ درصد، در الجزایر ۵۰ درصد، در ایالات متحده ۶۸ درصد و در مصر ۳۴ درصد گزارش شده است. با این حال، در ایران تاکنون گایدلاین رسمی از سوی سازمانی معتبر برای ترومبوپروفیلاکسی منتشر نشده است، اگرچه برخی از بیمارستان‌ها تلاش کرده‌اند تا پروتکل‌های ACCP را به صورت داخلی پیاده‌سازی کنند (۴). مطالعات نشان داده‌اند که در ایران تنها بین ۶۳ تا ۷۰ درصد از بیمارانی که نیازمند دریافت ترومبوپروفیلاکسی هستند، واقعاً این داروها را دریافت می‌کنند، که این میزان هنوز به سطح رضایت‌بخش نرسیده است (۵). عوامل مختلفی در این کم‌توجهی نقش دارند که از جمله مهم‌ترین آنها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- عدم ارزیابی صحیح VTE: یکی از شایع‌ترین عوامل، استفاده نادرست از ابزارهای سنجش ریسک ترومبوز توسط پزشکان و سایر افراد مسئول است؛ به طوری که در بسیاری از موارد، برآورد نادرستی از خطر برای بیمار انجام می‌گیرد. همچنین، آگاهی ناکافی از گایدلاین‌های مربوطه می‌تواند یکی از دلایل اصلی استفاده نادرست از این ابزارها باشد (۱۲، ۱۳).

- گرانی از بروز خونریزی: یکی دیگر از دلایل مهم، نگرانی کادر درمان از افزایش احتمال خونریزی در اثر مصرف این داروها است. حتی در مواقعی که هیچ‌گونه منع مصرفی وجود ندارد، در برخی موارد پزشکان در تجویز این داروها دچار تردید می‌شوند (۱۳).

- محل ارائه خدمات درمانی: برای مثال، در مطالعه‌ای در اتیوپی مشخص شده که میزان استفاده از پروتکل‌های ترومبوپروفیلاکسی در بیمارستان‌های خصوصی ۱۲/۵ درصد و در بیمارستان‌های دولتی تنها ۵ تا ۶ درصد بوده است (۱۴).

با توجه به تمام موارد بالا، از آنجایی که ترومبوپروفیلاکسی نقش مهمی در جلوگیری از وقوع ترومبوز و عوارض ناشی از آن دارد و با در نظر گرفتن آگاهی ناکافی موجود، به‌ویژه در ایران، ضروری است که توجه بیشتری به ارزیابی و سنجش ریسک ترومبوز بیمارانی صورت گیرد. همچنین، با توجه به ویژگی‌های خاص هر یک از داروها، مکانیسم عملکرد، عوارض جانبی، تداخلات احتمالی و ریسک خونریزی بیمارانی، باید تمام بیماری‌های زمینه‌ای

بیمار در نظر گرفته شده و داروی مناسب به همراه دوز صحیح برای هر فرد انتخاب شود. بنابراین، نظارت دقیق و مستمر بر این فرآیند از اهمیت بالایی برخوردار است.

۲-۱- مبانی نظری

۱-۲-۱- فیزیولوژی و فیزیوپاتولوژی لخته

ترومبوز به شرایطی اطلاق می‌شود که در آن به دلایل مختلف، لخته‌ای از خون درون عروق خونی تشکیل شده و منجر به انسداد جریان خون می‌گردد. این انسداد، از گردش طبیعی خون در عروق جلوگیری کرده و می‌تواند عوارض متعدد و عمدتاً مرگباری به همراه داشته باشد. ترومبوز یا همان VTE، یک مفهوم کلی و جامع است که شامل مواردی نظیر DVT و PE نیز می‌شود. DVT یا ترومبوز ورید عمقی، نوعی از ترومبوز است که معمولاً در وریدهای عمقی پا اتفاق می‌افتد، در حالی که PE زمانی رخ می‌دهد که بخشی از لخته‌ای جدا شده و به سمت ریه‌ها مهاجرت کند (۱۰، ۱۵). در مطالعات کلاسیک پاتولوژی، اغلب از تئوری‌ای با عنوان «ترياد ویرشو»^۹ به عنوان چارچوبی برای توصیف فرآیند تشکیل ترومبوز استفاده می‌شود. با این حال، در دیدگاه‌های امروزی، ترومبوز به عنوان یک فرآیند التهابی در نظر گرفته می‌شود که در آن مجموعه‌ای از عوامل، از جمله اختلال عملکرد اندوتلیال، فعال‌سازی سلول‌های خونی، و مسیرهای انعقادی، در تعامل با یکدیگر، نقش اساسی در شکل‌گیری لخته‌های خونی ایفا می‌کنند (۱۶، ۱۷).

۲-۲- ترياد ویرشو

بر اساس این تئوری، سه عامل اصلی در شکل‌گیری ترومبوز نقش اساسی دارند (۱۸):

- آسیب‌های اندوتلیال^{۱۰}: این نوع آسیب‌ها به دلیل قرار گرفتن عواملی نظیر کلاژن‌های ساب‌اندوتلیال^{۱۱}، فاکتور بافتی^{۱۲} و عامل فون ویلبراند^{۱۳} در معرض خون، موجب فعال‌سازی مسیرهای انعقادی و چسبیدن

^۹ Virchow's Triad

^{۱۰} Endothelial

^{۱۱} Subendothelial collagen

^{۱۲} Tissue Factor

^{۱۳} Von Willebrand Factor

پلاکت‌ها می‌شوند. عواملی مانند تروما، جراحی، بدخیمی‌ها، پاره شدن پلاک‌های آترواسکلروتیک^{۱۴}، انواع مداخلات عروقی، و واسکولیت‌ها^{۱۵} از جمله مواردی هستند که می‌توانند منجر به این نوع آسیب‌های اندوتلیال شوند (۱۹، ۱۸، ۱۰).

- رکود یا آشفته‌گی در جریان خون: زمانی که به دلایلی، جریان طبیعی خون مختل شده یا خون در بخشی از عروق راکد می‌ماند، فاکتورهای انعقادی فعال شده در همان ناحیه تجمع می‌یابند و در نتیجه، شرایط برای ایجاد هایپوکسی^{۱۶} موضعی فراهم می‌شود. همچنین، تنگی عروقی یا اختلال در عملکرد دریچه‌های وریدی می‌تواند باعث به هم خوردن جریان لامینار^{۱۷} و ایجاد جریان آشفته شود. افرادی که به دلیل شرایط خاص، مدت زمان طولانی بی‌حرکت هستند (به‌ویژه بیماران بستری با استراحت مطلق) همچنین مبتلایان به واریس^{۱۸}، فیبریلاسیون دهلیزی^{۱۹}، نارسایی قلبی و انسداد وریدی، در این گروه قرار می‌گیرند (۱۹، ۱۸).

- هایپرکواگولابیلیته^{۲۰} (افزایش قابلیت انعقاد خون): برخی افراد به‌صورت ژنتیکی یا اکتسابی، آمادگی بیشتری برای تشکیل لخته دارند که خطر بروز ترومبوز در آن‌ها بالاتر از حد معمول است. این حالت به دو دسته تقسیم می‌شود (۱۹، ۱۸):

- ترومبوفیلی موروثی^{۲۱}: در این حالت فرد از بدو تولد با اختلالات ژنتیکی همراه است که از والدین به او منتقل شده‌اند. از جمله این موارد می‌توان به جهش در فاکتور وی لیدن^{۲۲}، جهش ژنتیکی در پروترومبین^{۲۳}، و کمبودهای مادرزادی در آنتی‌ترومبین^{۲۴} یا پروتئین C و S اشاره کرد.

^{۱۴} Atherosclerotic plaque

^{۱۵} Vasculitis

^{۱۶} Hypoxia

^{۱۷} Laminar flow

^{۱۸} Varicosities

^{۱۹} Atrial fibrillation

^{۲۰} Hypercoagulability

^{۲۱} Hereditary Thrombophilia

^{۲۲} Factor V Leiden

^{۲۳} Prothrombin

^{۲۴} Antithrombin

○ ترومبوفیلی اکتسابی^{۲۵}: این نوع در نتیجه شرایط بالینی یا بیماری‌هایی که در طول زندگی رخ می‌دهند ایجاد می‌شود. نمونه‌هایی از این حالت شامل بدخیمی‌ها، سندرم آنتی فسفولیپید (APS)^{۲۶}، سندرم نفروتیک^{۲۷}، مصرف هورمون‌های استروژنی، ترومبوسیتوپنی القاشده با هپارین (HIT)^{۲۸}، بارداری و التهابات حاد هستند (۱۹).

فرآیند ترومبوز تنها به مؤلفه‌های کلاسیک مطرح‌شده در تریاد ویرشو محدود نمی‌شود، بلکه سیستم ایمنی نیز نقش قابل توجهی در این روند ایفا می‌کند. امروزه ترومبوز نه تنها یک پدیده هموستاتیک^{۲۹} بلکه به عنوان یک فرآیند التهابی نیز شناخته می‌شود. یکی از اجزای کلیدی در این مسیر، نوتروفیل‌هایی^{۳۰} هستند که با آزادسازی تله‌های خارج سلولی^{۳۱} (NETs) در آغاز و پیشرفت این روند مؤثرند. NETها از چند طریق می‌توانند موجب فعال‌سازی انعقاد شوند؛ یکی از این مکانیسم‌ها، فعال‌سازی مستقیم آبشار انعقادی از طریق فاکتور دوازده^{۳۲} است. علاوه بر این، NETها می‌توانند با تخریب مهارکننده‌های طبیعی انعقاد مانند TFPI^{۳۳} و همچنین به دام انداختن پلاکت‌ها و تسهیل در تجمع آن‌ها، به تشدید روند ترومبوز کمک کنند. برخلاف دیدگاه اولیه رودلف ویرشو که نقش التهاب را در تشکیل ترومبوز ناچیز می‌دانست، مطالعات اخیر نشان داده‌اند که التهاب نقشی کلیدی در این فرآیند دارد (۲۰، ۲۱).

۳-۲-۱- مکانیسم

نقش آغازگر در آبشار انعقادی بر عهده فاکتور بافتی است. این فاکتورها یا به دلیل فعال‌شدن سلول‌های اندوتلیال به سطح داخلی عروق راه می‌یابند یا توسط مونوسیت‌ها^{۳۴} به فضای خارج سلولی ترشح می‌شوند. در ادامه، TF با فاکتور VIIa اتصال یافته و سبب فعال‌سازی فاکتور ده^{۳۵} می‌شود که به تولید مقادیر اولیه‌ای از ترومبین منجر

^{۲۵} Acquired Thrombophilia

^{۲۶} Antiphospholipid Syndrome

^{۲۷} Nephrotic syndrome

^{۲۸} Heparin-Induced Thrombocytopenia

^{۲۹} Hemostatic

^{۳۰} Neutrophils

^{۳۱} Neutrophil Extracellular Traps

^{۳۲} Factor XII

^{۳۳} Tissue Factor Pathway Inhibitor

^{۳۴} Monocytes

^{۳۵} Factor X

می‌گردد. ترومبین تولید شده سپس با فعال‌سازی کوفاکتورهای پنج، هشت و یازده^{۳۶} و همچنین پلاکت‌ها، باعث تشدید فرآیند انعقادی می‌شود. این واکنش، یک پاسخ تقویتی و انفجاری ایجاد کرده و منجر به تولید حجم بالایی از ترومبین می‌شود. پلاکت‌های حاصل بوسیله‌ی کلاژن و وونویل‌برند(VWF)های^{۳۷} که حال بدلیل تروما در معرض محیط بیرونی قرار گرفته‌اند، به یکدیگر و همین‌طور به زخم نیز متصل می‌شوند. ترومبین‌ها فیبرینوژن‌ها^{۳۸} را به فیبرین^{۳۹} تجزیه می‌کنند. این فیبرین‌ها بهم متصل می‌شوند و بدین وسیله چهارچوب کلی لخته را تشکیل می‌دهند. در مجموع این دو مرحله پلاکت‌ها و شبکه فیبرینی با هم ساختار اصلی لخته را تشکیل می‌دهند، به زبانی ساده تر فیبرین مانند یک تور و پلاکت‌ها نیز مانند آجر عمل می‌کنند. در لخته‌های وریدی که جریان خون در آنها آهسته‌تر از شریان‌هاست، میزان گلبول قرمز به دام افتاده به نسبت بیشتر از لخته‌های شریانی است، در حالیکه در لخته‌های شریانی با جریان خون قوی میزان پلاکت بیشتر است. بهمین دلیل به لخته‌های وریدی، لخته‌های قرمز و به لخته‌های شریانی، لخته‌های سفید می‌گویند(۱۸، ۲۱).

۴-۲-۱- ترومبوپروفیلاکسی

به کلیه‌ی اقداماتی که برای کاهش دادن ریسک ترومبوز افراد پر خطر، به کار می‌رود، ترومبوپروفیلاکسی گفته می‌شود. ترومبوپروفیلاکسی به دو دسته‌ی فارماکولوژیک^{۴۰} و مکانیکی^{۴۱} تقسیم می‌شود. در روش‌های مکانیکی، با بهره‌گیری از ابزارهای فیزیکی، تلاش می‌شود از تشکیل لخته در عروق پیشگیری شود. از جمله این روش‌ها می‌توان به دستگاه‌های فشار متناوب پنوماتیک (IPC)^{۴۲} و جوراب‌های فشاری تدریجی (GCS)^{۴۳} اشاره کرد. این ابزارها از طریق بهبود بازگشت وریدی، از رکود خون در عروق عمقی پا جلوگیری کرده و به این ترتیب خطر ایجاد ترومبوز را کاهش می‌دهند.(۱۰).

^{۳۶} Cofactor V,VIII, XI

^{۳۷} Von Willebrand Factor

^{۳۸} Fibrinogens

^{۳۹} Fibrin

^{۴۰} Pharmacological

^{۴۱} Mechanical

^{۴۲} Intermittent Pneumatic Compression

^{۴۳} Graduated Compression Stockings

داروهای آنتی‌کوآگولانت دسته‌ای از داروها هستند که با مهار بخش‌های مختلفی از آبشار انعقادی، از طریق مکانیسم‌های گوناگون، مانع از تشکیل لخته‌ی خونی می‌شوند. این داروها کاربردهای گسترده‌ای در پیشگیری و درمان بیماری‌های ترومبوتیک دارند. به عنوان مثال، در مدیریت موارد حاد یا درمان نگهدارنده‌ی ترومبوآمبولی وریدی شامل ترومبوز ورید عمقی و آمبولی ریه مورد استفاده قرار می‌گیرند. همچنین در شرایطی که بیمار در معرض خطر بالای ترومبوز قرار دارد، از این داروها برای پیشگیری استفاده می‌شود. سایر کاربردهای این داروها شامل پیشگیری از سکتة مغزی در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی و جلوگیری از ترومبوز در بیماران دارای دریچه‌های قلبی مصنوعی^{۴۴} است. (۲۲).

این گروه دارویی دارای انواع متفاوتی‌اند و داروهای متنوعی در خود جای داده‌اند. این داروها از نظر مکانیسم، عوارض، تداخلات و اندیکاسیون‌ها^{۴۵} با یکدیگر تفاوت‌های اساسی دارند و پزشک متخصص با سنجش شرایط و فاکتورهای زمینه‌ای بیمار، میزان ریسک خونریزی و ترومبوز با مراجعه به گایدلاین‌های مربوطه و با توجه به ویژگی‌های هر کدام از این داروها، از بین آن‌ها داروی مناسب هر بیمار را انتخاب میکند و با پیگیری‌های بعد تجویز، در صورت ایجاد هر گونه عارضه‌ای و یا ایجاد ترومبوز، پزشک دوز دارو را تغییر داده و یا دارو را با داروی دیگری تعویض می‌کند و اقدامات مورد نیاز را انجام می‌دهد. برای شناخت این دسته از داروها، باید با نحوه‌ی دسته‌بندی، مکانیسم‌ها و متعاقبا با عوارض آنها آشنا شد.

این داروها دارای دو دسته بندی کلی هستند؛

- آنتی‌کوآگولانت‌های^{۴۶} تزریقی

○ هیپارین شکسته‌نشده(UFH)^{۴۷} : این دسته از آنتی‌کوآگولانت‌ها، تاثیر خود را با اتصال به آنتی

ترومبین می‌گذارد و با اعمال تغییرات ساختاری باعث تقویت عملکرد آن می‌شود، همچنین با

مهار فاکتور IIa(ترومبین) و Xa پروسه انعقاد خون را مهار می‌کند. وظایف فاکتورهای Xa و

^{۴۴} Prosthetic Heart Valves

^{۴۵} Indication

^{۴۶} Anticoagulants

^{۴۷} Unfractionated Heparin

Ila به ترتیب تبدیل پروترومبین به ترومبین^{۴۸} و تبدیل فیبرینوژن به فیبرین می‌باشد. شروع اثر بسیار سریعی دارد و نیمه عمر آن نیز کوتاه و در حد ۱-۲ ساعت است (۲۳، ۲۴). سطوح خونی آن با کمک آزمایش‌های aPTT^{۴۹} و anti-Xa سنجیده می‌شود. هپارین شکسته نشده یکی از محدود داروهای ضدانعقاد است که دارای پادزهر اختصاصی و مؤثری به نام پروتامین سولفات^{۵۰} می‌باشد، که می‌تواند اثرات آن را در مدت‌زمان کوتاهی خنثی کند (۲۵، ۲۶). از مزایای این دارو، کوتاه بودن نیمه عمر آن نسبت به هپارین با وزن مولکولی پایین (LMWH)^{۵۱} و ضد انعقادهای خوراکی مستقیم (DOACها)^{۵۲} است، که به این دلیل به سرعت از بدن دفع می‌شود. قیمت آن نیز به نسبت داروهای جدیدتر کمتر است. در بسیاری از گایدلاین‌ها، برای بیماران مبتلا به نارسایی شدید کلیوی، UFH نسبت به هپارین با LMWH جایگاه بالاتری دارد. دلیل این امر آن است که UFH عمدتاً از طریق مسیرهای غیرکلیوی دفع می‌شود و در نتیجه خطر تجمع دارو و بروز خون‌ریزی در این بیماران کاهش می‌یابد و تنها داروی ضد انعقاد تزریقی ایمن در موارد نارسایی شدید کلیوی می‌باشد. همچنین در بارداری نیز ترجیح داده می‌شود (۲۷، ۲۸). یکی از نکات بسیار مهم در مصرف UFH این است که بیشترین خطر HIT در بین این گونه داروها را داراست، به همین دلیل حتماً نیاز به پایش و نظارت مداوم دارد. فونداپارینوکس و آرگاتروبان، در صورت وقوع HIT جایگزین‌های این دارو می‌باشند. در افرادی که باید درمان آن‌ها باید در خانه دنبال شود، بهتر است از این دارو استفاده نشود. (۲۵، ۲۶)

○ Low Molecular-Weight Heparins (LMWH): این نوع داروها همان قسمت‌هایی

از هپارین هستند که به آنتی‌ترومبین متصل می‌شوند. LMWHها فاکتور Xa را با نسبت

^{۴۸} Thrombin

^{۴۹} Activated Partial Thromboplastin Time

^{۵۰} Protamine sulfate

^{۵۱} Low Molecular Weight Heparin

^{۵۲} Direct Oral Anticoagulants

بیشتری در مقایسه با فاکتور IIa مهار می‌کنند. هم LMWH ها و هم UFH ها هر دو برای فعالیت به آنتی‌ترومبین نیاز دارند و به تنهایی اثرات آنتی‌کوآگولانتی از خود نشان نمی‌دهند (۲۴). بصورت زیرجلدی تزریق می‌شوند. اوج اثر آنها ۳ تا ۵ ساعت پس از تزریق دیده می‌شود نیازی به نظارت در بیشتر موارد نیست، البته در بیماران با وزن بالا و یا در افراد مبتلا به نارسایی‌های کلیوی میزان Anti-Xa چک می‌شود و اثرات آن به طور نسبی بوسیله پروتامین برگشت‌پذیر است (۲۵، ۲۶). از مزایای این دسته دارویی می‌توان عدم نیاز آن‌ها به انفوزیون، احتمال HIT کم‌تر و فارماکوکینتیک^{۵۳} قابل پیش‌بینی‌شان نسبت به UFH اشاره کرد. برخلاف وارفارین بدلیل این فارماکوکینتیک قابل پیش‌بینی نیاز به پایش ندارند. همچنین از داروهای ارجح در بارداری می‌باشد. معایب آن نیز نیاز به تزریق، هزینه بیشتر و تجمع آن در صورت نارسایی کلیوی هستند. بدلیل این تجمع، در افرادی که دچار نارسایی کلیوی هستند دوز این دارو باید کاهش یابد و یا دارو با UFH جایگزین شود (۲۲، ۲۵، ۲۶، ۲۹-۳۱). بر اساس توصیه‌های گایدلاین‌های ACCP و ASH برای افرادی که دچار VTE شده‌اند و همزمان مبتلا به سرطان هستند، درمان پیشنهادی اولیه LMWH است ولی در افراد غیر مبتلا به سرطان، DOAC ها درمان انتخابی تری نسبت به LMWH هستند. همچنین پروفیلاکسی LMWH برای افراد پر خطر بستری در بیمارستان توصیه می‌شود (۳۲).

○ فونداپارینوکس: یک پنتاساکارید سنتتیک است که با اتصال به آنتی‌ترومبین، به‌طور انتخابی و غیرمستقیم فاکتور Xa را مهار می‌کند. این دارو هیچ اثر مهاری بر فاکتور IIa ندارد و میزان اتصال آن به پروتئین‌های پلاسما بسیار ناچیز است (۲۳). فونداپارینوکس نیمه‌عمری نسبتاً طولانی (حدود ۱۷ ساعت) دارد و برخلاف برخی داروهای ضدانعقاد، پادزهر اختصاصی برای آن وجود ندارد؛ با این حال، در شرایط اورژانسی می‌توان از PCC^{۵۴} برای معکوس کردن اثر دارو استفاده کرد (۲۲، ۳۱). مشابه LMWH، این دارو در نارسایی کلیوی تجمع پیدا می‌کند و در

^{۵۳} Pharmacokinetic

^{۵۴} Prothrombin Complex Concentrate

صورتی که کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه باشد، نباید تجویز شود. یکی از مزایای فونداپارینوکس این است که باعث بروز HIT نمی‌شود و نیاز به نظارت منظم هم ندارد. استفاده از فونداپارینوکس در افراد با وزن کمتر از ۵۰ کیلوگرم توصیه نمی‌شود، چرا که دوز مناسب و ایمن برای این گروه تعیین نشده است. همچنین در بیماران مبتلا به نارسایی شدید کلیوی، مصرف این دارو ممنوع است. با این حال، فونداپارینوکس می‌تواند به‌عنوان یک گزینه جایگزین برای پیشگیری از ترومبوز، مثلاً در جراحی‌هایی مانند شکستگی لگن، مورد استفاده قرار گیرد (۲۲، ۳۱).

○ Direct Thrombin Inhibitors: این دسته از داروها عده‌ای به‌صورت تزریقی و عده‌ای به‌صورت خوراکی موجودند. در این بخش به توضیح اشکال تزریقی پرداخته می‌شود. آرگاتروبان، بیوالیرودین و لپیرودین از جمله‌ی آن‌ها هستند. برخلاف داروهای وابسته به آنتی‌ترومبین نظیر هپارین، این دسته از داروها مستقل از آنتی‌ترومبین عمل کرده و توانایی مهار ترومبین آزاد و متصل به لخته را نیز دارند، که این ویژگی در کنترل مؤثرتر فرآیند ترومبوز نقش دارد.

■ آرگاتروبان یکی از این مهارکننده‌هاست که از طریق تزریق وریدی تجویز می‌شود و عمدتاً از راه کبد متابولیزه می‌گردد. این دارو نیمه‌عمر نسبتاً کوتاهی در حدود ۴۵ دقیقه دارد و به‌طور خاص در بیمارانی با HIT به‌کار می‌رود. با توجه به مسیر دفع کبدی، گزینه‌ای مناسب در بیماران دچار نارسایی کلیوی محسوب می‌شود.

■ بیوالیرودین نیز دارویی با اثر سریع و نیمه‌عمر کوتاه (حدود ۲۵ دقیقه) است که ترکیبی از دفع کلیوی و آنزیمی دارد. این دارو معمولاً در فرآیندهای مداخله‌ای قلبی نظیر آنژیوپلاستی (PCI)^{۵۵} یا در بیماران در معرض خطر HIT استفاده می‌شود.

^{۵۵} Percutaneous Coronary Intervention

▪ لپیرودین که فرم نو ترکیب هیروودین^{۵۶} (مشتق شده از بزاق زالو) است، نیز از جمله مهارکننده‌های مستقیم ترومبین به‌شمار می‌رود، اما به دلیل خطر بروز واکنش‌های حساسیتی و محدودیت در دسترسی، در بسیاری از کشورها دیگر به‌کار نمی‌رود. این دارو عمدتاً از طریق کلیه دفع شده و نیاز به پایش دقیق دارد.

از ویژگی‌های برجسته این دسته، عدم وابستگی به آنتی‌ترومبین، امکان استفاده در بیماران مبتلا به HIT، و اثر مستقیم بر ترومبین حتی در محل لخته است. با این حال، نیمه‌عمر کوتاه و نیاز به تجویز وریدی، استفاده از آن‌ها را محدود به محیط‌های بیمارستانی کرده است (۳۳).

۳۵)

• آنتی‌کوآگولانت‌های خوراکی

○ آنتاگونیست‌های ویتامین K (VKA)^{۵۷}: وارفارین با مهار آنزیم ویتامین K اپوکسید ردوکتاز^{۵۸}، منجر به کاهش سنتز فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K در کبد می‌شود؛ فاکتورهای II، VII، IX، X و همچنین پروتئین‌های تنظیم‌کننده‌ی C و S از جمله‌ی این موارد هستند (۳۶). این دارو دارای شروع اثر آهسته‌ای است و اثرات درمانی آن در ۲ یا ۳ روز ظاهر می‌شود. به دلیل این تأخیر در شروع عملکرد درمانی، اغلب در مراحل اولیه درمان، نیاز به تجویز هم‌زمان با داروهای تزریقی مانند هپارین وجود دارد (۳۸). اثرات درمانی وارفارین پس از حدود ۵ تا ۷ روز مصرف مداوم دیده می‌شود و دارای نیمه عمر ۳۶ تا ۴۸ ساعت است. هدف درمانی، INR^{۵۹} بین ۲ الی ۳ می‌باشد. اگر برای خنثی‌سازی اثرات وارفارین نیاز به اقدام فوری باشد، می‌توان از PCC و در غیر این صورت می‌توان از ویتامین K استفاده کرد. یکی از نکات مهم در مصرف این دارو این است که وارفارین به شدت تحت تأثیر داروهای هم‌زمان و میزان مصرف ویتامین K از رژیم غذایی قرار دارد. از نکات مثبت وارفارین می‌توان به ارزان بودن آن اشاره کرد،

^{۵۶} Hirudin

^{۵۷} Vitamin K antagonists

^{۵۸} Vitamin k epoxide reductase

^{۵۹} International Normalized Ratio

همچنین به دلیل این که دارویی قدیمی است، ویژگی‌ها، عوارض و تداخلات آن شناخته شده است. قابل ذکر است، در افرادی که برای مصرف DOACها در گروه پرخطرند، مانند افراد با نارسایی شدید کلیوی با کلیرانس کلیوی زیر ۱۵ و ^{۶۰}ESRD، سندروم آنتی‌فسفولیپید و افراد دارای دریچه مکانیکی قلبی، استفاده از وارفارین، اولویت دارد. در مقابل خطر خونریزی با این دارو بسیار بیشتر از داروهای ضدانعقاد جدید می‌باشد و در افراد سالمند این خطر افزایش می‌یابد. هنگام مصرف وارفارین برای جلوگیری از افزایش ریسک خونریزی بیمار حتما باید از نظر ریسک فاکتورهای دیگر مانند فشار خون تحت پایش باشد. همین‌طور در هنگام مصرف وارفارین بیمار حتما باید از نظر میزان INR تحت نظارت باشد. یکی از نکات مهم در مورد وارفارین، خواص تراژوژن آن است که به همین دلیل در بارداری منع مصرف دارد. بر اساس گایدلاین‌ها و مطالعات جدید، استفاده از داروهای ضدانعقاد خوراکی مستقیم (DOACs) در اکثر مواقع بدلیل اثربخشی مشابه با وارفارین و همچنین خطر کمتر خونریزی، به وارفارین ترجیح داده می‌شوند (۳۶، ۳۷، ۳۹، ۴۰).

○ Direct oral anticoagulants (NOAC یا DOAC): خود این دسته به دو دسته‌ی

جداگانه تقسیم می‌شوند:

▪ Factor Xa inhibitors: اعضای این دسته دارویی مانند آپیکسابان، ریواروکسابان

و ادوکسابان (بتریکسابان) همه مهارکننده‌های مستقیم فاکتور Xa می‌باشند و با

هدف قرار دادن این فاکتور مهم در فرایند انعقاد، به کاهش تشکیل لخته کمک

می‌کنند. این داروها هم فاکتور Xa آزاد و هم فاکتور Xa موجود در کمپلکس

پروترومبیناز^{۶۱} را مهار می‌کنند و بدین وسیله کاهش تولید ترومبین و جلوگیری از

تشکیل لخته می‌شود. از بین داروهای این دسته، بتریکسابان کمتر مورد استفاده قرار

می‌گیرد و تنها برای موارد پیشگیری‌های طولانی‌مدت تأیید شده است. این داروها

^{۶۰} End-Stage Renal Disease

^{۶۱} Prothrombinase

دارای شروع اثر سریع پس از مصرف خوراکی هستند و زمان رسیدن به غلظت اوج دارو در خون معمولاً بین ۲ تا ۴ ساعت است. همچنین نیاز به پایش منظم ندارند. نیمه عمر آپیکسابان حدود ۱۲ ساعت است، ریواروکسابان بین ۵ تا ۹ ساعت که البته در سالمندان طولانی تر می شود و ادوکسابان نیز بین ۱۰ تا ۱۴ ساعت متغیر است. برای مهارکننده های فاکتور Xa، داروهای خاصی برای خنثی کردن اثرشان مانند آندکسانت آلفا^{۶۲} وجود دارد و گاهی مواقع از کنسانتره پروترومبین نیز می توان استفاده کرد. تحقیقات نشان داده اند که داروهای ضدانعقاد خوراکی مستقیم (DOACs) در جلوگیری از عود ترومبوز وریدی عملکردی مشابه وارفارین دارند و در این زمینه کمتر از آنها نیستند. همچنین، این داروها خطر خونریزی شدید را به طور قابل توجهی کاهش می دهند. در مطالعاتی نیز مشاهده شده که میزان عود VTE و خونریزی های مهم در مصرف کنندگان DOACs و درمان های استاندارد تفاوت زیادی ندارد. در میان DOACs، آپیکسابان به دلیل داشتن پروفایل ایمنی بهتر، خطر خونریزی کمتری دارد. علاوه بر این، DOACs نیازی به پایش مداوم ندارند و تداخلات دارویی آنها نسبت به وارفارین کمتر است، اما هزینه این داروها بیشتر از وارفارین است، هرچند که نسخه های ژنریک آنها به تدریج در دسترس قرار می گیرند. همچنین، آپیکسابان و ریواروکسابان به صورت خوراکی و با دوز ثابت مصرف می شوند و نیاز به درمان بریج ندارند که باعث راحتی درمان در منزل می شود (۳۲، ۳۹-۴۲).

▪ Direct thrombin inhibitor: دابیگاتران اتکسیلات عضو این گروه دارویی و پایش

داروی دابیگاتران می باشد. مکانیسم اثر آنها پیش تر توضیح داده شد. اوج اثر آن ۱ تا ۲ ساعت پس از مصرف و نیمه عمر آن ۱۲ تا ۱۴ ساعت در افراد با کلیه ی سالم است. پایش آن بوسیله ی diluted thrombin time و یا thrombin time انجام

^{۶۲} Andexanet alfa

میگیرد و اثرات آن را می‌تواند با کمک ایداروسیزومب برگرداند. بررسی‌ها نشان داده‌اند که دابیگاتران در پیشگیری از عود ترومبوز وریدی عمقی (VTE) اثربخشی مشابهی با وارفارین دارد، با این تفاوت که احتمال بروز خونریزی مغزی در آن کمتر است، اگرچه ممکن است مشکلات گوارشی بیشتری به همراه داشته باشد. همچنین نسبت به داروهای خوراکی مهارکننده فاکتور Xa، دابیگاتران از نظر کارایی در سطح یکسانی قرار دارد، اما به دلیل نیاز به مصرف دو بار در روز و وابستگی بیشتر به عملکرد کلیه، ممکن است استفاده از آن دشوارتر باشد. با این وجود، این دارو به پایش مکرر آزمایشگاهی چندان نیازی ندارد. لازم به ذکر است که دابیگاتران عمدتاً از طریق کلیه‌ها دفع می‌شود و حدود ۸۰ درصد آن به صورت کلیوی ترشح می‌گردد. بر اساس توصیه سازمان غذا و داروی آمریکا^{۶۳} (FDA)، در بیمارانی با عملکرد کلیوی کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) نباید از این دارو استفاده شود. با این حال، برخی گایدلاین‌ها حد کلیرانس کراتینین را ۵۰ میلی‌لیتر در دقیقه در نظر می‌گیرند. علاوه بر این، تجویز دابیگاتران در افراد سالمند با کاهش عملکرد کلیوی و نیز در بیماران دارای اختلالات گوارشی باید در صورت امکان، از آن اجتناب گردد. مشابه سایر داروهای ضدانعقاد خوراکی مستقیم (DOACs)، استفاده از دابیگاتران در دوران بارداری و در بیماران دارای دریچه‌های مکانیکی قلبی منع شده است. همچنین، در افراد مبتلا به چاقی مفرط، به‌ویژه کسانی که شاخص توده بدنی (BMI)^{۶۴} بالاتر از ۴۰ دارند، احتمال کاهش سطح خونی دارو وجود دارد. بر همین اساس، انجمن بین‌المللی ترومبوز و هموستاز (ISTH)^{۶۵} نسبت به تجویز این دارو در این گروه از بیماران با احتیاط توصیه کرده است (۲۲، ۴۳-۴۶).

^{۶۳} Food and Drug Administration

^{۶۴} Body Mass Index

^{۶۵} International Society on Thrombosis and Haemostasis

۱-۲-۵- توصیه‌های گایدلاین‌های ACCP و ASH در مورد ترومبوپروفیلاکسی بیماران بستری پزشکی غیر ICU^{۶۶}

ترومبوآمبولی وریدی (VTE) یکی از علل شایع و قابل پیشگیری مرگ‌ومیر در بیماران بستری به‌شمار می‌رود. گایدلاین‌های معتبر بین‌المللی از جمله (CHEST ۲۰۱۲) ACCP و (۲۰۱۸) ASH، راهکارهایی برای پیشگیری از بروز این عارضه در بیماران پزشکی غیر جراحی و غیر ICU ارائه کرده‌اند.

۱-۲-۵-۱- گایدلاین (CHEST ۲۰۱۲) ACCP

در گایدلاین ACCP، استفاده از پروفیلاکسی دارویی برای بیماران پزشکی بستری که در معرض خطر متوسط تا بالای VTE هستند به‌شدت توصیه می‌شود. گزینه‌های پیشنهادی شامل هپارین با وزن مولکولی پایین (LMWH)، هپارین شکسته‌نشده با دوز پایین (UFH) و فونداپارینوکس می‌باشند. دوزهای استاندارد شامل انوکساپارین ۴۰ میلی‌گرم زیرجلدی روزانه یا UFH با دوز ۵۰۰۰ واحد هر ۸ یا ۱۲ ساعت است. (۲، ۱۰) استفاده از این داروها در بیماران پرخطر می‌تواند خطر ترومبوآمبولی وریدی را تا ۶۰٪ کاهش دهد. (۴۷)

در مقابل، در بیماران با ریسک پایین ترومبوز (که معیارهای بالینی خطر را ندارند یا نمره پیش‌بینی ریسک آن‌ها پایین است)، از انجام پروفیلاکسی دارویی پرهیز می‌شود؛ چرا که شواهد نشان داده‌اند فواید آن از عوارض احتمالی بیشتر نیست (۱۰).

۱-۲-۵-۲- گایدلاین (۲۰۱۸) ASH

گایدلاین ASH که در سال ۲۰۱۸ منتشر شده، یکی از جامع‌ترین و جدیدترین منابع در زمینه پیشگیری از VTE محسوب می‌شود. این گایدلاین بر اساس بررسی نظام‌مند شواهد و با مشارکت چندرشته‌ای تدوین شده است. بر اساس این گایدلاین، در بیماران پزشکی بستری با ریسک بالای VTE و بدون منع مصرف ضدانعقاد، استفاده از پروفیلاکسی دارویی توصیه می‌شود. در بیمارانی که در ریسک بالای خونریزی قرار دارند (مانند وجود زخم گوارشی فعال، ترومبوسیتوپنی شدید، خونریزی اخیر یا بیماری‌های شدید کبدی)، گایدلاین ASH استفاده از پروفیلاکسی دارویی را توصیه نمی‌کند. در این بیماران، روش‌های مکانیکی مانند جوراب فشاری یا دستگاه

^{۶۶} Intensive Care Unit

فشرده‌سازی متناوب (IPC) به‌عنوان جایگزین پیشنهاد می‌شود. همچنین در بیمارانی که در ریسک پایین ترومبوز هستند (مثلاً نمره $Padua < 4$ یا $IMPROVE <$)، هیچ نوع پروفیلاکسی، چه دارویی و چه مکانیکی، توصیه نمی‌شود. (۴۷، ۲)

هر دو گایدلاین توصیه می‌کنند که پروفیلاکسی تا زمانی که بیمار در معرض خطر VTE باشد (بی‌حرکی، وضعیت بیماری حاد، بستری بودن)، ادامه یابد. معمولاً این مدت از چند روز تا زمان ترخیص بیمار است. استفاده روتین از پروفیلاکسی طولانی‌مدت پس از ترخیص توصیه نمی‌شود، مگر در شرایط خاص. (۸، ۱۰)

انتخاب بین LMWH، UFH و فونداپارینوکس بسته به شرایط بیمار انجام می‌شود. برای مثال، در بیماران با نارسایی کلیوی شدید، استفاده از UFH ترجیح داده می‌شود. فونداپارینوکس در بیماران با سابقه HIT گزینه مناسبی است. (۴۷، ۱۱)

۱-۲-۶- مدل‌های ارزیابی ریسک ترومبوآمبولی وریدی Padua و IMPROVE

برای تصمیم‌گیری در مورد ضرورت تجویز پروفیلاکسی دارویی در بیماران پزشکی بستری، استفاده از ابزارهای معتبر ارزیابی ریسک، از جمله مدل‌های Padua و IMPROVE، به‌عنوان بخش مهمی از مراقبت مبتنی بر شواهد شناخته می‌شود. این مدل‌ها با هدف تشخیص بیماران در معرض خطر بالای ترومبوآمبولی وریدی (VTE) طراحی شده‌اند تا امکان مداخله پیشگیرانه مؤثر فراهم گردد. مدل Padua یکی از رایج‌ترین ابزارهای پیش‌بینی VTE در بیماران غیرجراحی بستری است که برای نخستین بار در سال ۲۰۱۰ توسط Barbar و همکاران ارائه شد. این مدل بر پایه‌ی بررسی ۱۱ عامل خطر بالینی توسعه یافته که به هر عامل، امتیازی بین یک تا سه اختصاص می‌یابد. اگر نمره کلی بیمار به عدد چهار یا بیشتر برسد، وی در گروه پرخطر برای بروز VTE قرار می‌گیرد. در چنین شرایطی، استفاده از پروفیلاکسی دارویی توصیه می‌شود، مگر اینکه بیمار منع خاصی برای مصرف ضدانعقادها داشته باشد. نتایج مطالعه اصلی پادوا نشان داد که عدم تجویز پروفیلاکسی در بیماران با نمره بالا، منجر به بروز VTE در بیش از ۱۱ درصد از موارد شد، در حالی که این میزان در بیماران کم‌خطر (نمره کمتر از ۴) تنها ۰.۳ درصد گزارش شد. (۴۸) در مقابل، مدل IMPROVE که حاصل داده‌های یک رجیستری

بین‌المللی بزرگ شامل بیش از ۱۵ هزار بیمار بستری است، با رویکردی مشابه اما ساختاری متفاوت طراحی شده است. در این مدل، هفت عامل کلیدی به‌عنوان پیش‌بینی‌کننده خطر VTE شناسایی شده‌اند. هر عامل امتیاز مشخصی دارد و بر اساس مجموع امتیازات، بیماران در سه سطح خطر طبقه‌بندی می‌شوند. نمره چهار یا بیشتر در این مدل نیز به‌عنوان نشانگر ریسک بالای ترومبوآمبولی در نظر گرفته می‌شود. اعتبارسنجی‌های متعدد از جمله مطالعه Rosenberg و همکاران، دقت بالای مدل IMPROVE را در افتراق بیماران پرخطر از کم‌خطر تأیید کرده‌اند. (۴۷، ۴۹) با توجه به تنوع و پیچیدگی عوامل خطر در بیماران پزشکی بستری، این مدل‌ها ابزاری مؤثر برای تصمیم‌گیری بالینی فراهم می‌کنند و امروزه در گایدلاین‌های معتبر مانند (ASH ۲۰۱۸) و (ACP ۲۰۱۲) نیز توصیه به استفاده از آن‌ها شده است. به‌کارگیری این ابزارها، نه تنها موجب کاهش عوارض جدی مانند آمبولی ریه می‌شود، بلکه از تجویز بی‌مورد داروهای ضدانعقاد در بیماران کم‌خطر و در معرض خونریزی نیز جلوگیری می‌کند.

۳-۱- مروری بر مطالعات انجام‌شده

در یک مطالعه گذشته‌نگر که توسط Mahlab-Guri و همکاران در سال ۲۰۲۰ انجام شد، وضعیت رعایت پیشگیری دارویی از ترومبوآمبولی وریدی (VTE) در بیماران بستری در بخش‌های داخلی مورد بررسی قرار گرفت. این مطالعه با تحلیل داده‌های مربوط به ۴۰۰۰ بیمار بستری در دو مقطع زمانی (۲۰۱۳ و ۲۰۱۸) نشان داد که اگرچه ارزیابی خطر VTE پس از ادغام در شاخص‌های کیفیت مراقبت بهبود یافته، اما میزان استفاده مناسب از داروهای پروفیلاکسی هنوز پایین‌تر از سطح مطلوب باقی مانده است. نکته قابل توجه در این مطالعه، پایین بودن نرخ بروز VTE علامت‌دار و عدم مشاهده موارد خونریزی شدید در بین بیماران بود. با این حال، پژوهشگران بر این موضوع تأکید داشتند که برای کاهش خطر عوارض ترومبوتیک، به‌کارگیری گسترده‌تر و هدفمندتر راهکارهای پیشگیرانه بر اساس دستورالعمل‌های بالینی ضروری است. این یافته‌ها بر لزوم بهبود فرایندهای شناسایی بیماران پرخطر و تجویز به‌موقع درمان‌های پیشگیرانه تأکید می‌کند (۵۰). در مقاله‌ای مروری Onwuzo و همکاران در سال ۲۰۲۳ با استفاده از داده‌های بیش از ۱۵ مطالعه بالینی را شامل می‌شود که در

مجموع بیش از ۸۰۰۰ بیمار بستری را پوشش داده‌اند، به بررسی جامع راهکارهای پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی (VTE) در بیماران بستری پرداختند. این مقاله با مرور داده‌های موجود، بر اهمیت ارزیابی دقیق خطر VTE در بیماران بستری، به‌ویژه در بخش‌های غیرفوق تخصصی (non-ICU)، تأکید دارد. نویسندگان بیان می‌کنند که عدم استفاده مناسب از پروفیلاکسی می‌تواند منجر به بروز عوارض شدید و قابل پیشگیری شود. مطالعه همچنین به مقایسه بین روش‌های پیشگیری دارویی (مانند هپارین با وزن مولکولی پایین و داروهای خوراکی ضدانعقاد جدید) و روش‌های مکانیکی (نظیر جوراب‌های فشاری و دستگاه‌های فشرده‌سازی متناوب) پرداخته و در نهایت، نویسندگان بر لزوم اجرای پروتکل‌های استاندارد مبتنی بر ریسک‌سنجی فردی، آموزش کارکنان بالینی و استفاده از ابزارهای تصمیم‌یار بالینی برای بهبود انطباق با دستورالعمل‌ها تأکید می‌کنند (۵۱).

در یک مرور نظام‌مند همراه با متاآنالیز شبکه‌ای، Eck و همکاران به بررسی تأثیر و ایمنی داروهای ضدانعقاد مختلف برای پیشگیری از ترومبوز در بیماران بستری با بیماری حاد (غیرجراحی) پرداختند. این پژوهش نتایج بیش از ۵۰ کارآزمایی بالینی را مورد تحلیل قرار داد تا اثربخشی و خطر خونریزی داروهای مختلف از جمله UFH، LMWH، DOAC‌ها و دیگر عوامل ضدانعقاد را با هم مقایسه کند. نتایج نشان داد که استفاده از برخی داروهای خوراکی مانند آپیکسابان و ریواروکسابان در کاهش وقوع VTE مؤثر است، اما در برخی موارد با افزایش خطر خونریزی همراه می‌باشند. از سوی دیگر، داروهایی مثل انوکسپارین تعادل بهتری میان اثربخشی و ایمنی نشان دادند. این مطالعه همچنین تأکید می‌کند که انتخاب نوع داروی پروفیلاکسی باید بر اساس وضعیت بالینی، ریسک خونریزی و عوامل همراه بیمار انجام شود (۵۲).

Haykal و همکاران به بررسی بیش از ۳۵ مطالعه بالینی و کارآزمایی تصادفی مربوط به پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی (VTE) در بیماران تحت عمل جراحی عروقی پرداختند. با توجه به اینکه این بیماران در معرض خطر بالای ترومبوز قرار دارند، هدف اصلی این پژوهش، ارزیابی کارایی و ایمنی روش‌های مختلف پروفیلاکسی، از جمله داروهای ضدانعقاد و اقدامات مکانیکی بود. نتایج نشان داد که استفاده از روش‌های دارویی مانند هپارین با وزن مولکولی پایین (LMWH) یا هپارین شکسته‌نشده (UFH) به تنهایی یا به همراه پروفیلاکسی مکانیکی، میزان وقوع ترومبوز وریدی را تا ۴۰ تا ۵۰ درصد کاهش می‌دهد. هرچند تفاوت‌هایی بین مطالعات از نظر نوع جراحی، دوز

داروها و مدت درمان وجود داشت، اما تمامی شواهد از تاثیر مثبت پروفیلاکسی حمایت کردند.. همچنین به نقش ارزیابی فردی ریسک خونریزی و ترومبوز در انتخاب نوع مداخله تأکید شده است (۵۳). در یک مطالعه کلاسیک که به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده طراحی شده بود، اثر داروی انوکسپارین در پیشگیری از VTE در بیماران بستری با شرایط حاد پزشکی، در مقایسه با دارونما بررسی شد. جمعیت مورد مطالعه شامل ۱۷۰۰ نفر از بیمارانی با محدودیت حرکتی و بیماری‌های مزمن مانند نارسایی قلبی، مشکلات تنفسی یا عفونت‌های شدید بودند که در معرض خطر بالای ترومبوز قرار داشتند. نتایج مطالعه نشان داد که تجویز روزانه انوکسپارین با دوز ۴۰ میلی‌گرم، به طور معناداری باعث کاهش بروز ترومبوز وریدی در مقایسه با گروه دارونما شد (از ۵.۵ درصد به ۲.۸ درصد)، بدون افزایش قابل توجه در بروز خونریزی‌های شدید (میزان خونریزی در گروه دارونما ۰.۵ درصد و در گروه درمانی ۰.۷ درصد بوده است). این تحقیق پایه‌گذار بسیاری از توصیه‌های امروزی در خصوص استفاده از LMWH در بیماران بستری غیرجراحی شد و نشان داد که مداخلات دارویی می‌توانند در پیشگیری از پیامدهای خطرناک VTE نقش کلیدی داشته باشند (۵۴). مطالعه‌ای که توسط Kwon و همکاران انجام شد با استفاده از داده‌های NSQIP^{۶۷} به بررسی اثربخشی پیشگیری دارویی از VTE در بیماران تحت جراحی انتخابی کولورکتال^{۶۸} پرداخت. این مطالعه به صورت گذشته‌نگر انجام شده و داده‌های مربوط به ۱۲۰۰۰ بیمار در سطح ملی را تحلیل کرده است. نتایج نشان داد که بیماران دریافت‌کننده پروفیلاکسی دارویی یا مکانیکی، میزان بروز VTE برابر با ۱.۲٪ داشتند، در حالی که این میزان در گروه بدون پروفیلاکسی به ۳.۵٪ افزایش یافت و استفاده از پروفیلاکسی ضدترومبوز، به ویژه داروهای ضدانعقاد، به طور معناداری باعث کاهش بروز VTE در دوره پس از جراحی شد. بدین ترتیب بیمارانی که هیچ نوع پیشگیری دریافت نکرده بودند، در معرض خطر بالاتری از DVT و PE قرار داشتند. این یافته‌ها اهمیت اجرای پروتکل‌های منظم پیشگیری از ترومبوز را در بیماران جراحی شده، حتی در موارد انتخابی، مورد تأکید قرار داد (۵۵). مطالعه‌ای نیز به صورت مقطعی و چندملیتی با حضور بیش از ۲۰۰۰ بیمار بستری با هدف بررسی دیدگاه‌ها و عملکرد پزشکان در زمینه ارزیابی خطر و پیشگیری از VTE در

^{۶۷} National Surgical Quality Improvement Program

^{۶۸} Colorectal

بخش‌های داخلی بیمارستان‌ها انجام شد. در این پژوهش، اطلاعات مربوط به بیماران بستری در بخش‌های داخلی از چند کشور مختلف گردآوری شد و نحوه‌ی تصمیم‌گیری پزشکان در مورد استفاده از پروفیلاکسی ضدترومبوز مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌ها نشان دادند تنها حدود ۴۰٪ از بیماران با ریسک بالا، درمان پیشگیرانه دریافت کردند و تقریباً ۲۰٪ از بیماران کم‌خطر نیز بدون نیاز واقعی تحت درمان بودند و با وجود توصیه‌های بالینی موجود، هنوز شکاف قابل توجهی بین دانش پزشکان و اجرای عملی پروفیلاکسی VTE وجود دارد. در بسیاری از موارد، بیماران در معرض خطر بالا بدون دریافت اقدامات پیشگیرانه مناسب باقی مانده بودند، یا بالعکس، برای بیماران کم‌خطر نیز درمان دارویی تجویز شده بود. این تحقیق بر لزوم به‌کارگیری ابزارهای استاندارد ارزیابی خطر و آموزش بیشتر کادر درمان تأکید دارد (۵۶). کلیم و رابرتز (۲۰۲۳) در مطالعه‌ای که به بررسی تجربه‌ی نظام‌مند پیشگیری از ترومبوز وریدی عمقی (VTE) در بریتانیا پرداخته‌اند، تأکید می‌کنند که طراحی یک رویکرد سیستماتیک و هماهنگ در سطوح مختلف نظام سلامت، نقش مهمی در کاهش بروز VTE دارد. آن‌ها به استقرار سیاست‌های ملی، آموزش مستمر کادر درمان، و بهره‌گیری از ابزارهای ارزیابی ریسک استاندارد به‌عنوان سه مؤلفه اصلی موفقیت در این حوزه اشاره می‌کنند. بر اساس داده‌های ارائه‌شده، از زمان اجرای برنامه ملی پیشگیری از VTE در NHS، میزان وقوع VTE بیمارستانی کاهش چشمگیری داشته است. برای نمونه، نرخ بروز موارد VTE قابل پیشگیری در بیمارستان‌ها بین سال‌های ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۰ حدود ۱۵ درصد کاهش یافته است. همچنین، اجرای ارزیابی ریسک VTE برای بیش از ۹۵٪ از بیماران بستری، شاخصی از موفقیت این برنامه تلقی می‌شود. نویسندگان با تکیه بر آمارها و شواهد، نتیجه می‌گیرند که یک چارچوب نظام‌مند که با نظارت، آموزش و حمایت سیاسی همراه باشد، می‌تواند به شکل مؤثری از بروز VTE پیشگیری کند. این الگو می‌تواند به‌عنوان مدلی برای سایر کشورها در جهت ارتقاء ایمنی بیماران و کاهش عوارض ناشی از بستری مورد استفاده قرار گیرد (۵۷). در یک مطالعه توصیفی-مقطعی که در سال‌های اخیر در بیمارستان آموزشی امام خمینی (ره) ایلام انجام گرفت، وضعیت استفاده از پروفیلاکسی برای پیشگیری از ترومبوز وریدهای عمقی (DVT) در بیماران بستری در بخش‌های جراحی بررسی شد. در این پژوهش، ۱۵۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند که همگی در بخش‌های مختلف جراحی بستری بودند و بر اساس معیارهای بالینی، در معرض خطر احتمالی بروز VTE قرار

داشتند. بر اساس نتایج، تنها ۷۸ نفر (۵۲٪) از بیماران پروفیلاکسی مناسب (اعم از دارویی یا مکانیکی) دریافت کرده بودند. در مقابل، ۷۲ نفر (۴۸٪) علی‌رغم نیاز به پیشگیری، هیچ نوع پروفیلاکسی دریافت نکرده بودند. شایع‌ترین روش مورد استفاده، تجویز هپارین با وزن مولکولی پایین (LMWH) بود که در بین افرادی که پروفیلاکسی گرفته بودند، در بیش از ۸۰٪ موارد کاربرد داشت. نویسندگان مقاله اشاره کرده‌اند که عدم انجام ارزیابی منظم ریسک برای بیماران، کمبود آگاهی کادر درمان، و نبود پروتکل‌های داخلی استاندارد از جمله عوامل مؤثر در این وضعیت بوده است. نتایج این مطالعه با یافته‌های مطالعات مشابه در سایر مراکز کشور همخوانی دارد و بر ضرورت تدوین و اجرای سیاست‌های ساختارمند در زمینه ارزیابی ریسک و تجویز پیشگیرانه آنتی‌کواگولانت‌ها در بیماران جراحی تأکید می‌کند (۵۸).

در یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور چندمرکزی که توسط Agnelli و همکاران در سال ۱۹۹۸ در مجله *New England Journal of Medicine* منتشر شد، اثربخشی ترکیب انوکسپارین با جوراب‌های فشاری در پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی (VTE) پس از جراحی انتخابی مغز و اعصاب مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه، ۳۰۷ بیمار به دو گروه تقسیم شدند: گروه اول تنها جوراب فشاری دریافت کردند، در حالی که گروه دوم از روز دوم پس از عمل، انوکسپارین با دوز ۴۰ میلی‌گرم روزانه به همراه جوراب فشاری دریافت نمودند. نتایج نشان داد که در گروهی که فقط از جوراب فشاری استفاده شده بود، میزان بروز ترومبوز ورید عمقی (DVT) برابر با ۳۰٪ بود، در حالی که در گروه ترکیبی (انوکسپارین + جوراب)، این میزان به ۱۵٪ کاهش یافت. این تفاوت از نظر آماری معنادار گزارش شد ($p < 0.001$). همچنین، میزان بروز خونریزی‌های قابل توجه در هر دو گروه مشابه و حدود ۳٪ گزارش شد، که نشان‌دهنده ایمنی نسبی استفاده از انوکسپارین در این بیماران بود. نویسندگان نتیجه گرفتند که افزودن انوکسپارین به پروفیلاکسی مکانیکی، در بیماران انتخاب‌شده‌ای که خطر خونریزی بالایی ندارند، می‌تواند خطر ترومبوآمبولی را به‌طور مؤثری کاهش دهد، بدون آن‌که به‌طور چشمگیری عوارض خونریزی را افزایش دهد. این یافته با سایر مطالعات مشابه در زمینه جراحی‌های پرخطر از نظر VTE هم‌راستا بوده و از اتخاذ رویکرد ترکیبی در بیماران نوروشرجی پشتیبانی می‌کند (۵۹).

در مطالعه‌ای با عنوان «Estimated Prevalence of Venous Thromboembolism in Iran: Prophylaxis Still an Unmet Challenge» که توسط شریف‌کاشانی، محبی‌نژاد و ابوترابی در

سال ۲۰۱۵ منتشر شد، وضعیت شیوع ترومبوآمبولی وریدی (VTE) و میزان استفاده از پروفیلاکسی در ایران بررسی شده است. با توجه به نبود سامانه ملی ثبت VTE در کشور، پژوهشگران با استفاده از داده‌های موجود در مورد شرایط مستعدکننده VTE و شیوع آن‌ها در ایران، تخمینی از بروز سالانه VTE ارائه دادند. بر اساس نتایج این مطالعه، میانگین سالانه تعداد بیماران بزرگسال با شرایط مستعدکننده DVT در ایران حدود ۵,۲۸۸,۲۷۲ نفر برآورد شد. شیوع سالانه DVT در این گروه بین ۶۸۶,۹۲۸ تا ۲,۰۸۹,۷۳۸ مورد تخمین زده شد، که معادل ۱۲۹,۹ تا ۳۹۵,۱۶ مورد به ازای هر ۱۰۰۰ بیمار است. این یافته‌ها نشان‌دهنده شیوع بالای DVT در میان بیماران بستری در ایران است، به‌ویژه در شرایطی که پروفیلاکسی مناسب انجام نمی‌شود. مطالعه تأکید می‌کند که استفاده از پروفیلاکسی در بیماران در معرض خطر همچنان یک چالش برآورده‌نشده در نظام سلامت ایران است. در مجموع، این تحقیق بر ضرورت تدوین و اجرای راهبردهای ملی برای پیشگیری از VTE، از جمله آموزش کادر درمان، استفاده از ابزارهای ارزیابی ریسک و به‌کارگیری پروفیلاکسی مناسب تأکید دارد (۵). در مطالعه‌ای با عنوان «پایبندی به دستورالعمل‌های پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی در بیماران بستری در بخش‌های پزشکی و جراحی بیمارستان‌های آموزشی شیراز» که توسط پژوهشگران دانشگاه علوم پزشکی شیراز انجام شد، میزان انطباق اقدامات پیشگیرانه با دستورالعمل‌های بین‌المللی، به‌ویژه راهنمای نهم کالج آمریکایی پزشکان قفسه سینه (ACCP)، مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه توصیفی-مقطعی، ۵۰۰ بیمار بستری در بخش‌های جراحی مغز و اعصاب، ارتوپدی، جراحی عمومی، داخلی، زنان و زایمان و همچنین بخش‌های مراقبت ویژه پزشکی و جراحی مورد ارزیابی قرار گرفتند. از میان ۴۷۲ بیماری که شرایط لازم برای دریافت پروفیلاکسی را داشتند، تنها ۲۱۲ نفر (۴۵,۱٪) اقدامات پیشگیرانه مناسب را دریافت کرده بودند. بالاترین میزان انطباق با دستورالعمل‌ها در بخش‌های ارتوپدی (۷۶٪) و پایین‌ترین میزان در بخش‌های جراحی مغز و اعصاب (۱۰,۸٪) مشاهده شد. عدم انطباق با دستورالعمل‌ها در سه دسته طبقه‌بندی شد: ۱) بیماران با نیاز قطعی به پروفیلاکسی که هیچ‌گونه اقدام پیشگیرانه‌ای دریافت نکرده بودند (۳۶,۲٪)، ۲) بیماران با نیاز قطعی که نوع نادرستی از پروفیلاکسی دریافت کرده بودند (۱۱٪)، و ۳) بیمارانی که بدون نیاز به پروفیلاکسی، اقدامات پیشگیرانه دریافت کرده بودند (۷,۴٪). نتایج این مطالعه نشان‌دهنده شکاف قابل‌توجه بین توصیه‌های بالینی و عملکرد واقعی در

بیمارستان‌های آموزشی شیراز است. پژوهشگران بر لزوم آموزش مستمر کادر درمان، استفاده از ابزارهای استاندارد ارزیابی ریسک و تدوین پروتکل‌های داخلی برای بهبود انطباق با دستورالعمل‌های پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی تأکید کردند (۶۰). مطالعه‌ای با عنوان *Thrombo-prophylaxis in acutely ill medical and critically ill patients* در سال ۲۰۱۴ منتشر شد. این مقاله به بررسی شواهد موجود در زمینه پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی (VTE) در بیماران بستری در بخش‌های پزشکی و مراقبت‌های ویژه پرداخت. در این مرور سیستماتیک، کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌شده، مرورهای سیستماتیک و متاآنالیزهایی که اثربخشی پروفیلاکسی با هپارین با دوز پایین یا عوامل مرتبط را در مقایسه با دارونما، در جمعیت بیماران بستری مورد ارزیابی قرار داده بودند، بررسی شدند. نتایج نشان داد که در بیماران پزشکی حاد، پروفیلاکسی با هپارین تأثیر قابل‌توجهی بر کاهش مرگ‌ومیر نداشت. اگرچه ممکن است این پروفیلاکسی در کاهش بروز آمبولی ریوی مؤثر باشد، اما افزایش رویدادهای خونریزی منجر به عدم سود خالص شد. در بیماران بحرانی، نتایج متاآنالیزها و مطالعات مختلف نشان داد که استفاده از هر نوع پروفیلاکسی با هپارین در مقایسه با دارونما میزان بروز DVT و PE را کاهش می‌دهد، اما تأثیری بر DVT علامت‌دار ندارد. خطر خونریزی شدید و نرخ مرگ‌ومیر در هر دو گروه مشابه بود. همچنین، مطالعات نشان دادند که ریواروکسابان می‌تواند به‌عنوان یک رویکرد تک‌دارویی برای درمان کوتاه‌مدت و ادامه‌دار ترومبوز وریدی استفاده شود. استفاده از آسپرین به‌عنوان یک عامل ضد پلاکت نیز مورد بررسی قرار گرفت و کاهش ۳۲٪ در نرخ عود VTE و کاهش ۳۴٪ در نرخ رویدادهای عروقی عمده مشاهده شد. این یافته‌ها نشان‌دهنده اهمیت ارزیابی دقیق خطرات و مزایای پروفیلاکسی در بیماران بستری است، به‌ویژه در بیماران با خطر بالای خونریزی، و بر لزوم تدوین راهبردهای پیشگیری متناسب با شرایط بالینی هر بیمار تأکید دارد (۶۱).

مطالعه Liu و همکاران در سال ۲۰۱۵ با هدف مقایسه اثربخشی و ایمنی هپارین با وزن مولکولی پایین (LMWH) در برابر هپارین شکسته‌نشده (UFH) برای پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی در بیماران بستری در ICU انجام شد. در این مرور سیستماتیک و متاآنالیز، ۸ مطالعه کارآزمایی تصادفی‌شده شامل ۵۵۶۷ بیمار بررسی شد. نتایج نشان داد؛ (۱) LMWH در کاهش بروز DVT مؤثرتر از UFH بود ($RR=0.84$). (۲) تفاوت

معناداری در بروز آمبولی ریوی (PE)، خونریزی شدید یا مرگومیر بین دو گروه دیده نشد. (۳) تحلیل نهایی از سود بالینی بیشتر LMWH در بیماران بحرانی حمایت می‌کند. در مجموع، LMWH به‌عنوان گزینه‌ای ایمن‌تر و مؤثرتر نسبت به UFH برای پیشگیری از VTE در بیماران ICU پیشنهاد شده است (۶۲). Alhazzani و همکاران در سال ۲۰۱۳، با اجرای یک مرور سیستماتیک و متاآنالیز، داده‌های ۷ کارآزمایی تصادفی‌شده با مجموع ۷۲۲۶ بیمار را بررسی کردند. نتایج نشان داد که استفاده از هپارین (UFH یا LMWH) در مقایسه با دارونما، خطر بروز ترومبوز ورید عمقی (DVT) را تا ۴۹٪ کاهش داد ($RR=0.51$ ؛ $95\% CI$: ۰.۶۳-۰.۴۱؛ $p<0.0001$) و خطر آمبولی ریوی (PE) را تا ۴۸٪ کاهش داد ($RR=0.52$ ؛ $95\% CI$: ۰.۹۷-۰.۲۸؛ $p=0.04$) (۶۳).

۴-۱- اهداف

۴-۱-۱- هدف کلی

بررسی میزان تطابق تجویز پروفیلاکسی ترومبوز با معیارهای IMPROVE و Padua در بیماران بستری در بخش‌های داخلی بیمارستان امام خمینی (ره) اردبیل در بازه زمانی شش ماهه

۴-۱-۲- اهداف اختصاصی

- تعیین تعداد بیماران حائز اندیکاسیون دریافت ترومبوپروفیلاکسی بر حسب معیار Padua VTE RAM در بخش‌های داخلی

- تعیین تعداد بیماران حائز اندیکاسیون دریافت ترومبوپروفیلاکسی بر حسب معیار IMPROVE VTE RAM در بخش‌های داخلی

- تعیین تعداد بیماران دریافت‌کننده ترومبوپروفیلاکسی در بخش‌های داخلی

- تعیین نوع ترومبوپروفیلاکسی دریافتی در بیماران بستری در بخش‌های داخلی

- تعیین زمان شروع ترومبوپروفیلاکسی در بیماران بستری در بخش‌های داخلی

- تعیین ریسک خونریزی بر حسب معیار IMPROVE Bleeding RAM در بیماران بستری در بخش‌های داخلی

- تعیین ارتباط بین ریسک خونریزی و عدم دریافت ترومبوپروفیلاکسی در بیماران حائز اندیکاسیون

- تعیین میزان بروز ترومبوز در بیماران مورد بررسی

- تعیین میزان بروز خونریزی در بیماران مورد بررسی

۱-۴-۳- هدف کاربردی

مورد بررسی قرار دادن پروسه‌ی ترومبوپروفیلاکسی در بیماران بستری در بیمارستان امام خمینی اردبیل با تمرکز بر معیارهای IMPROVE و PADUA و تهیه‌ی یک پروتکل استاندارد با کمک داده‌های بدست آمده

۱-۴-۴- سئوالات پژوهش

- چه تعداد از بیماران حائز اندیکاسیون دریافت ترومبوپروفیلاکسی بر حسب معیار Padua VTE RAM در بخش‌های مختلف داخلی می‌باشند؟
- چه تعداد از بیماران حائز اندیکاسیون دریافت ترومبوپروفیلاکسی بر حسب معیار IMPROVE VTE RAM در بخش‌های مختلف داخلی می‌باشند؟
- چه تعداد از بیماران حائز اندیکاسون، ترومبوپروفیلاکسی را دریافت کردند؟
- چه نوع نوع ترومبوپروفیلاکسی (دارویی یا غیردارویی) برای بیماران فوق شروع شده است؟
- چه زمانی ترومبوپروفیلاکسی برای بیماران شروع شده است؟
- بر اساس معیار IMPROVE Bleeding RAM ، بیماران مورد بررسی در چه ریسکی از میزان خونریزی هستند؟

- ارتباطی بین میزان ریسک خونریزی و عدم دریافت ترومبوپروفیلاکسی در بیماران حائز اندیکاسیون وجود دارد؟

- چه تعداد از بیماران مورد بررسی در زمان بستری دچار ترومبوز شدند؟

- چه تعداد از بیماران مورد بررسی در زمان بستری دچار خونریزی شدند

فصل دوم:

مواد، دستگاه‌ها و روش‌ها

۱-۲- نوع مطالعه

مطالعه انجام شده، یک مطالعه‌ی توصیفی- مقطعی، مشاهده‌ای و غیرمداخله‌ای است که هدف، بررسی میزان تطابق الگوی تجویز داروهای پروفیلاکسی ترومبوز با معیارهای Padua و IMPROVE در بیماران بستری در بخش‌های داخلی بیمارستان امام خمینی اردبیل می‌باشد.

۲-۲- زمان انجام مطالعه

جمع‌آوری داده‌های مطالعه در بازه‌ی زمانی ۶ ماهه، از مهر سال ۱۴۰۳ تا اسفند سال ۱۴۰۳ انجام گردید.

۳-۲- مکان انجام مطالعه

این مطالعه در بیمارستان امام خمینی اردبیل انجام شد.

۴-۲- جامعه مورد مطالعه

معیارهای ورود به مطالعه، تمام بیماران بستری در بخش‌های عادی (غیرجراحی) بیمارستان امام خمینی (ره) اردبیل بودند.

۲-۵- حجم نمونه و روش نمونه‌گیری

با توجه به وجود حدود ۲۳۲ تخت در ۸ بخش عادی و غیرجراحی بیمارستان امام خمینی اردبیل و با در نظر گرفتن متوسط ۷ روز زمان بستری برای هر بیمار در این بخش‌ها، تعداد تخمینی بیماران ظرف شش ماه، حدوداً ۵۵۶۸ نفر بود. با در نظر گرفتن فاصله اطمینان ۹۵٪ و حاشیه خطا ۵٪، حجم نمونه مورد نیاز برای مطالعه و بررسی، بر اساس فرمول زیر، ۳۶۰ بیمار بود.

x	$=$	$Z(c/100)^2 r(100-r)$
n	$=$	$Nx/((N-1)E^2 + x)$
E	$=$	$\text{Sqrt}[(N-n)x/n(N-1)]$

به منظور توازن در تعداد بیماران انتخاب شده از هر بخش، تقریباً ۴۰ بیمار از هر بخش به طور تصادفی در بازه زمانی شش ماهه انتخاب خواهد شد. اطلاعات موردنیاز از پرونده و کاردکس بیماران بستری جمع‌آوری و در چک‌لیست ساخته محقق ثبت خواهد شد.

۲-۶- روش جمع‌آوری اطلاعات

روش نمونه‌گیری در این پژوهش، تصادفی ساده است.

۲-۷- ملاحظات اخلاقی

این مطالعه پس از کسب کد اخلاق از کمیته‌ی اخلاق و پژوهش دانشگاه علوم پزشکی اردبیل به شماره "IR.ARUMS.REC.۱۴۰۲,۳۴۷" انجام شده‌است. تمامی تحلیل‌ها با رعایت اصول و استانداردهای اخلاقی پژوهش انجام شده و محقق خود را موظف به حفظ اسرار و هویت افراد شرکت‌کننده در مطالعه دانسته است. به همین سبب چک‌لیست تهیه‌گردیده فاقد اطلاعات هویتی بیماران می‌باشد. این پژوهش با موازین دینی، فرهنگی و جامعه هیچ‌گونه مغایرتی ندارد.

۲-۸- جمع‌آوری داده

داده‌های مورد نیاز برای مطالعه حاضر شامل موارد زیر بود که با بررسی پرونده و کاردکس بیماران جمع‌آوری شد: مشخصات دموگرافیک بیمار (توزیع جنسی و سنی)، بیماری/های زمینه‌ای، علت بستری، مدت زمان بستری،

داروهای دریافتی، وضعیت فعالیت، پیامد بیمار (ترخیص/فوت)، Padua VTE RAM، IMPROVE VTE

RAM، IMPROVE Bleeding RAM

Padua VTE RAM، یکی از معیارهایی است که برای ارزیابی ریسک VTE بیماران بستری بررسی می‌شود. این معیار شامل ۱۱ سوال میباشد، هر یک از سوال‌ها، امتیاز مشخصی دارد و در نهایت، مجموع امتیازهای فرد، نشانگر میزان ریسک بیمار است (۰ تا ۳ نشانگر ریسک پایین و بیشتر از ۴ نشانگر ریسک بالاست). IMPROVE VTE RAM، نیز معیار دیگری برای بررسی ریسک VTE بیماران بستری می‌باشد. این معیار هم دارای ۷ مورد با امتیازهای متفاوت بوده و مجموع امتیازها، در نهایت، احتمال وقوع VTE را نشان می‌دهد (امتیاز بیش از ۲، نشانگر ریسک بالای VTE است).

IMPROVE Bleeding RAM معیاری با ۱۳ مورد بوده و برای تخمین احتمال خونریزی بیمار بستری مورد استفاده قرار می‌گیرد. این معیار، زمانی اهمیت بالایی دارد که برای بیمار مورد نظر، داروهای آنتی‌کوآگولانت تجویز شده باشد. امتیاز بالای ۷، نشانگر احتمال خونریزی بالاست.

چک لیست مربوطه در صفحات بعدی ضمیمه شده است.

چک لیست ارزیابی بیماران

موضوع: بررسی میزان تطابق تجویز پروفیلاکسی ترومبوز با معیارهای IMPROVE و Padua در بیماران بستری در بخش‌های داخلی بیمارستان امام خمینی (ره) اردبیل در بازه زمانی

شش ماهه

کد بیمار:	شماره پرونده:	تاریخ بستری: / /	تاریخ بررسی: / /	سن:	جنس: زن ☐ مرد ☐	وزن:	قد:
-----------	---------------	------------------	------------------	-----	---	------	-----

PMH: ☐ DM ☐ HTN ☐ HF ☐ CKD ☐ IHD ☐ سابقه‌ی پیوند عضو: ☐ سابقه‌ی کم‌ترایی/رادیوتراپی: ☐ کمبود G₆PD: ☐ بستری سه ماه اخیر: سایر:

Habit: سیگار ☐ الکل ☐ سوء مصرف مواد ☐	AH: description:
--	------------------

علت بستری:	نام بخش:	فعالیت: CBR: ☐ RBR: ☐
------------	----------	---

Lab Data	HgB:
	Plt:
	INR:

Kidney Function on Examination Day	CrSr:	24 hr. Urine Volume:	AKI: ☐ AKI on CKD: ☐ CKD: ☐
	CKD Stages	Stage 2 Mild CKD (GFR = 60-89 mL/min)	Stage 1 with normal or high GFR (GFR > 90 mL/min) ☐
		Stage 3B Moderate CKD (GFR = 30-44 mL/min)	Stage 3A Moderate CKD (GFR = 45-59 mL/min) ☐
		Stage 5 End Stage CKD (GFR <15 mL/min)	Stage 4 Severe CKD (GFR = 15-29 mL/min) ☐

Liver Function on Examination Day	AST: NL: ☐ , > 3 ULN: ☐ , > 5 ULN: ☐		ALT: NL: ☐ , > 3 ULN: ☐ , > 5 ULN: ☐		ALKP: NL: ☐ , > 3 ULN: ☐ , > 5 ULN: ☐	
	Encephalopathy:	Ascites:	Bilirubin:	Albumin:	Prothrombin time:	
	- None (1 point)	- Absent (1 point)	- <2 mg/dL (1 point)	- >3.5 g/dL (1 point)	- prolongation Less than 4 seconds above control/INR <1.7 (1 point)	
	- Grade 1: Altered mood/confusion (2 points)	- Slight (2 points)	- 2 to 3 mg/dL (2 points)	- 2.8 to 3.5 g/dL (2 points)		
	- Grade 2: Inappropriate behavior, impending stupor, somnolence (2 points)	- Moderate (3 points)	- >3 mg/dL (3 points)	- <2.8 g/dL (3 points)		
	- Grade 3: Markedly confused, stuporous but arousable (3 points)					
	- Grade 4: Comatose/unresponsive (3 points)				- 4 to 6 seconds above control/INR 1.7 to 2.3 (2 points)	
					- More than 6 seconds above control/INR >2.3 (3 points)	

5 to 6 points: Child class A ☐ , 7 to 9 points: Child class B ☐ , 10 to 15 points: Child class C ☐		
☐ PADUA ؛ ☐ IMPROVE ؛ خیر ☐	☐ PADUA ؛ ☐ IMPROVE ؛ بلی ☐	آیا اندیکاسیون دریافت پروفیلاکسی ترومبوز دارد؟
آیا در روز بررسی، پروفیلاکسی ترومبوز دریافت می‌کرد؟ بلی ☐ ؛ خیر ☐ ؛ نوع:		
دوز آنتی‌کواگولانت دریافتی:		
تاریخ شروع پروفیلاکسی ترومبوز:		تاریخ قطع پروفیلاکسی ترومبوز:
بیمار در طول بستری دچار خونریزی شده است؟ بلی ☐ ؛ خیر ☐ ؛ نوع خونریزی:		تاریخ بروز خونریزی:
بیمار در طول بستری دچار ترومبوز شده است؟ بلی ☐ ؛ خیر ☐ ؛ نوع ترومبوز:		تاریخ بروز:
Outcome		ترخیص از بیمارستان ☐ ، تاریخ ترخیص: / / فوت ☐ ، تاریخ فوت: / /

داروهای مصرفی بیمار					
	نام دارو	شکل دارویی	قدرت دارو	راه مصرف	فواصل مصرف
۱					
۲					
۳					
۴					
۵					
۶					
۷					
۸					
۹					
۱۰					
۱۱					
۱۲					

Padua score for assessing venous thromboembolism risk in hospitalized adult patients

- ☐ Cancer: Active or treated with chemotherapy and or XRT within the last 6 months (3 points)
- ☐ History of venous thrombotic disease (not to include superficial thromboses) (3 points)
- ☐ Impaired/reduced mobility of at least 3 days duration (3 points)
- ☐ Preexisting hypercoagulable state (3 points)
- ☐ Trauma or surgery within 1 month (2 points)
- ☐ Age ≥ 70 years old (1 point)
- ☐ Heart or respiratory failure (1 point)
- ☐ Stroke or acute MI (1 point)
- ☐ Acute infectious disease or rheumatic disease (1 point)
- ☐ Obesity with a body mass index ≥ 30 kg/m² (1 point)
- ☐ Intercurrent hormone replacement treatment (1 point)

Total criteria point count:

0 to 3 points: Lower risk; 0.3% risk of symptomatic VTE*
4 to 20 points: Higher risk; 11% risk of symptomatic VTE*

IMPROVE VTE Risk Score

Clinical Risk Factor	Score
Previous VTE	3
Known thrombophilia	2
Paralysis of lower limb	2
Active cancer	2
Immobilization ≥ 7 days	1
ICU/CCU stay	1
Age ≥ 60 years	1

Risk factors	Point
Moderate renal failure (CrCl 30 - 50 ml/min.)	1
Male Sex	1
Age 40 - 84 years	1.5
Active Cancer	2
Rheumatic disease	2
Central venous catheters	2
Admissions in Intensive Care	2.5
Severe Renal Failure (CrCl < 30 ml/min.)	2.5
Liver insufficiency (INR > 1.5)	2.5
Age ≥ 85	3.5
Thrombocytopenia ($< 50 \times 10^9$ cell/L)	4
Recent (3 months) bleeding	4
Active gastro-intestinal ulcer	
High bleeding risk when total score ≥ 7	

۹-۲- متغیرها

- سن بیمار بر اساس اطلاعات موجود در پرونده بالینی بیمار بر حسب سال و ماه ثبت گردید.
- جنسیت بیمار بر اساس اطلاعات موجود در پرونده بالینی بیمار به صورت مرد یا زن کدگذاری شد.
- بخش بستری بیمار بر اساس اطلاعات موجود در پرونده بالینی بیمار بصورت نام بخش بستری هر بیمار ثبت گردید.
- بیماری‌های زمینه‌ای بیمار بر اساس تشخیص‌های ثبت شده در پرونده بالینی بیمار به صورت بیماری‌های زمینه‌ای ثبت گردید.
- عملکرد کبدی بر اساس نتایج آزمایشگاهی و اطلاعات موجود در پرونده بالینی بیمار به صورت نرمال و یا دارای اختلال عملکردی ثبت گردید.
- عملکرد کلیوی بیمار بر اساس نتایج آزمایشگاهی و اطلاعات موجود در پرونده بالینی بیمار به صورت نرمال یا دارای اختلال عملکردی ثبت گردید.
- نوع داروی آنتی‌کواگولانت هر بیمار بر اساس اطلاعات موجود در کاردکس بیمار بصورت انواع متفاوت داروهای آتی‌کواگولانت ثبت گردید.
- دوز داروی آنتی‌کواگولانت هر بیمار بر اساس اطلاعات موجود در کاردکس بیمار بصورت دزهای مختلف ثبت گردید.
- تعداد پلاکت‌های بیمار بر اساس اطلاعات موجود در نتایج آزمایشگاهی بیمار و سیستم HIS بیمارستان به صورت تعداد پلاکت گزارش گردید.

۱۰-۲- روش تجزیه و تحلیل داده ها

پس جمع‌آوری داده‌های مورد نیاز و طبقه‌بندی آن‌ها، این داده‌ها با کدبندی‌های مناسب وارد نرم‌افزار SPSS^۱ شدند. سپس این داده‌ها با توجه به اهداف مدنظر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. متغیرهایی که مورد بررسی قرار گرفتند، شامل؛ سن بیماران، جنسیت بیماران، علت بستری، بیماری‌های زمینه‌ای بیماران، تعداد پلاکت، میزان هموگلوبین، INR، ریسک VTE بیمار بر اساس معیار Padua، ریسک VTE بیمار بر اساس معیار IMPROVE، ریسک خونریزی بیمار بر اساس معیار IMPROVE، بررسی عملکرد کلیوی بیماران، بررسی عملکرد کبدی بیماران، پیامد بستری، تعداد روز دریافت پروفیلاکسی می‌باشند. متغیرهای کیفی به صورت فراوانی یا درصد گزارش شدند و متغیرهای کمی با شاخص‌هایی همانند میانگین، انحراف معیار، حداقل و حداکثر مورد تحلیل قرار گرفتند. در این پژوهش، تحلیل داده‌ها بر اساس نوع متغیرها انجام شد؛ به این صورت که برای متغیرهای کیفی از آزمون کای‌دو و برای متغیرهای کمی از آزمون تی مستقل استفاده گردید. معیار سطح معناداری در تمامی تحلیل‌ها مقدار کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد و نتایج همراه با فاصله اطمینان ۹۵ درصد گزارش شدند. همچنین جهت درک بهتر یافته‌ها و نمایش شفاف روابط میان متغیرها، از ابزارهای تصویری مانند جداول و نمودارها بهره گرفته شد.

^۱ Statistical Package for the Social Sciences

فصل سوم:

داده‌ها و نتایج

۳-۱- داده‌های دموگرافیک بیماران

داده‌های ۳۶۰ بیمار بستری در بخش‌های عادی (غیرجراحی) بیمارستان امام خمینی اردبیل، در چک لیست ثبت شد. ۱۶۰ بیمار (۵۰٪) زن و ۱۶۰ نفر دیگر مرد بودند (۵۰٪) ($p = ۰/۰۰۰۱$). ۱۴۹ نفر از بیماران دارای سن کمتر و مساوی با ۶۰ سال (۴۱/۴٪) و ۲۱۱ نفر نیز سن بیشتر و مساوی با ۶۱ سال (۵۸/۶٪) داشتند ($p = ۰/۰۰۰۱$). خلاصه مطالب در جدول ۱-۳ ارائه شده است.

جدول ۱-۳- توزیع فراوانی داده‌های دموگرافیک بیماران

متغیر	شرح متغیر	فراوانی	درصد
جنسیت	زن	۱۸۰	۵۰
	مرد	۱۸۰	۵۰
	کل	۳۶۰	۱۰۰
سن	سن ≥ ۶۰	۱۴۹	۴۱/۴
	سن ≤ ۶۱	۲۱۱	۵۸/۶
	کل	۳۶۰	۱۰۰

به منظور جمع‌آوری داده‌های پایان‌نامه، به ۱۰ بخش عادی (غیرجراحی) بیمارستان مراجعه شد که شامل بخش‌های جنرال مردان، جنرال زنان، داخلی مردان، داخلی زنان، نفرولوژی، هماتولوژی، قلب، کاردیوتوراکس، عفونی و مسمومیت و بستری اورژانس بود. توزیع فراوانی بیماران در این بخش‌ها، در جدول ۲-۳ قابل مشاهده است.

جدول ۲-۳- توزیع فراوانی بیماران در بخش‌های بیمارستان

بخش بستری	فراوانی بیماران بستری	درصد
داخلی زنان	۴۴	۱۲/۲
داخلی مردان	۴۶	۱۲/۸
قلب	۲۹	۸/۱
عفونی و مسمومیت	۴۹	۱۳/۶
جنرال مردان	۳۱	۸/۶
جنرال زنان	۴۰	۱۱/۱
کاردیوتوراکس	۳۱	۸/۶
نفرولوژی	۳۹	۱۰/۸
هماتولوژی	۱	۰/۳
بستری اورژانس	۵۰	۱۳/۹
کل	۳۶۰	۱۰۰

۲-۳- داده‌های بالینی بیمار

شایع‌ترین بیماری زمینه‌ای، نارسایی مزمن کلیوی با فراوانی ۲۸ نفر (۲۹/۷۸٪) می‌باشد (جدول ۳-۳).

جدول ۳-۳- توزیع فراوانی بیماری‌های زمینه‌ای بیماران بستری

درصد	فرکانس	سابقه‌ی پزشکی
۲۹/۷۸	۲۸	بیماری مزمن کلیوی
۷/۴۴	۷	عمل جراحی طی یک ماه گذشته
۶/۳۸	۶	سابقه‌ی VTE
۵/۳۱	۵	سرطان فعال ریه
۵/۳۱	۵	خونریزی گوارشی
۴/۲۵	۴	سرطان فعال کولون
۴/۲۵	۴	سرطان فعال معده
۴/۲۵	۴	فلج
۳/۱۹	۳	سرطان فعال سینه
۳/۱۹	۳	بیماری عفونی حاد
۲/۱۲	۲	خونریزیدر طی ۳ ماه قبل از بستری
۲/۱۲	۲	سرطان فعال مثانه
۲/۱۲	۲	سرطان فعال رحم
۲/۱۲	۲	سرطان ناشناخته با سابقه‌ی کموتراپی
۱/۰۶	۱	نارسایی تنفسی
۱/۰۶	۱	لیومایکوسارکوما‌ی فعال
۱/۰۶	۱	سرطان فعال مری
۱/۰۶	۱	سرطان فعال پروستات
۱/۰۶	۱	AML با سابقه‌ی کموتراپی
۱/۰۶	۱	سرطان سر و گردن با سابقه‌ی کموتراپی
۱/۰۶	۱	سندرم آنتی فسفولیپید
۱۰۰	۹۴	کل

در بررسی علل بستری بیماران، نارسایی تنفسی با ۷۵ مورد (۳۹/۲۶٪)، بیشترین فراوانی و و تروما با ۱ مورد

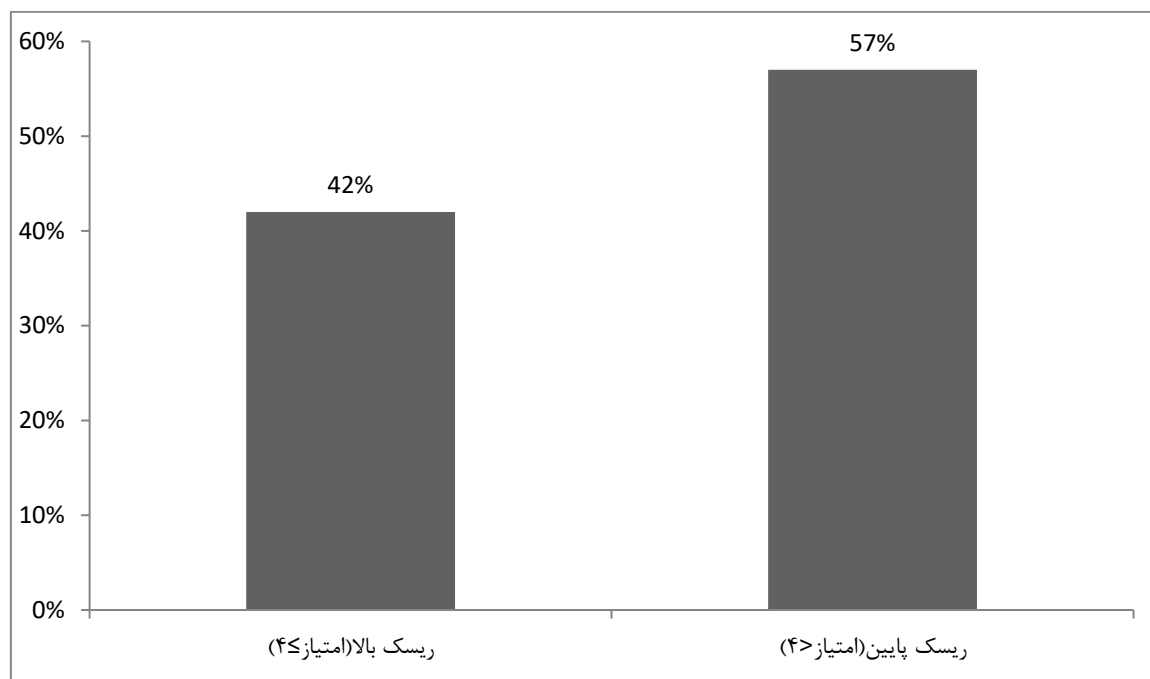
(۰/۵۶٪)، کمترین فراوانی را از بین علل بستری داشت (جدول ۳-۴).

جدول ۳-۴- توزیع فراوانی علل بستری بیماران

علت بستری	فرکانس	درصد
نارسایی قلبی	۴	۲/۰۹
بیماری عفونی حاد	۵۰	۲۶/۱۷
خونریزی گوارشی	۱۵	۷/۸۵
انفارکتوس میوکارد حاد	۴۲	۲۱/۹۸
نارسایی تنفسی	۷۵	۳۹/۲۶
تروما	۱	۰/۵۲
خونریزی غیر گوارشی	۴	۲/۰۹
کل	۱۹۱	۱۰۰

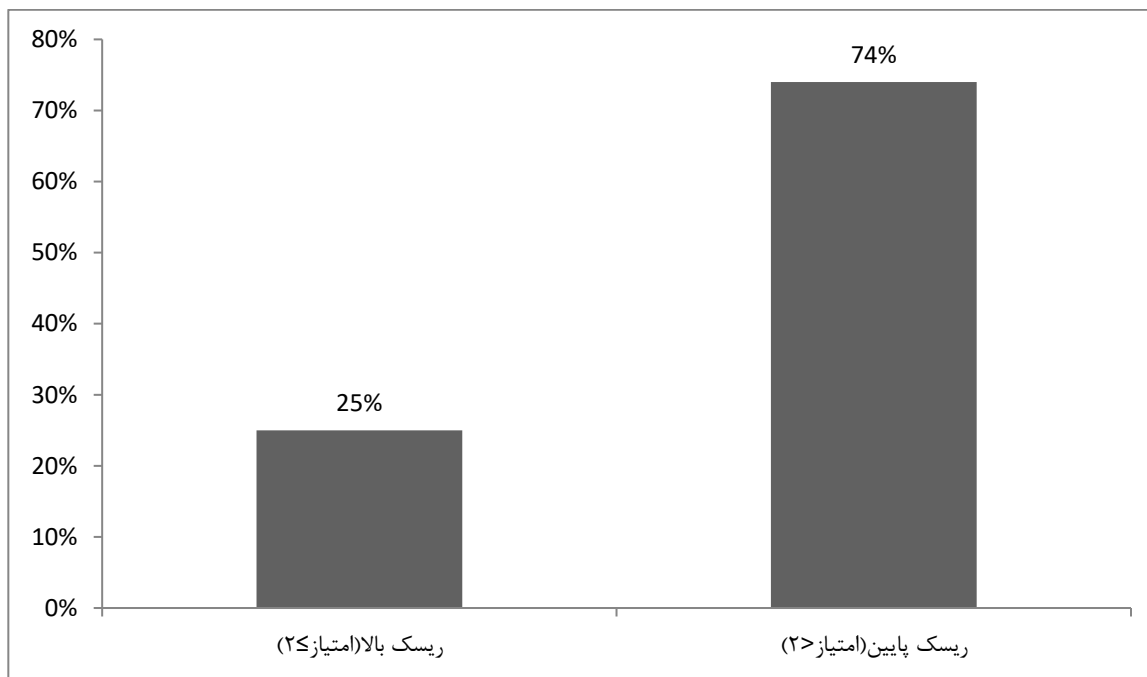
۳-۳- ریسک بروز VTE در بیماران بستری

ریسک وقوع لخته در بیماران با استفاده از دو معیار Padua و IMPROVE با استفاده از چک لیست‌های موجود سنجیده شد. بر اساس نتایج بدست آمده از معیار Padua، ۱۵۴ نفر از بیماران، در دسته بیماران با خطر بالای VTE (۴۲/۸٪) و ۲۰۶ نفر (۵۷/۲٪) در دسته بیماران با خطر پایین VTE قرار داشتند ($p = ۰/۰۰۶$) (نمودار ۳-۱).



نمودار ۱-۳- ریسک وقوع VTE بر اساس معیار Padua

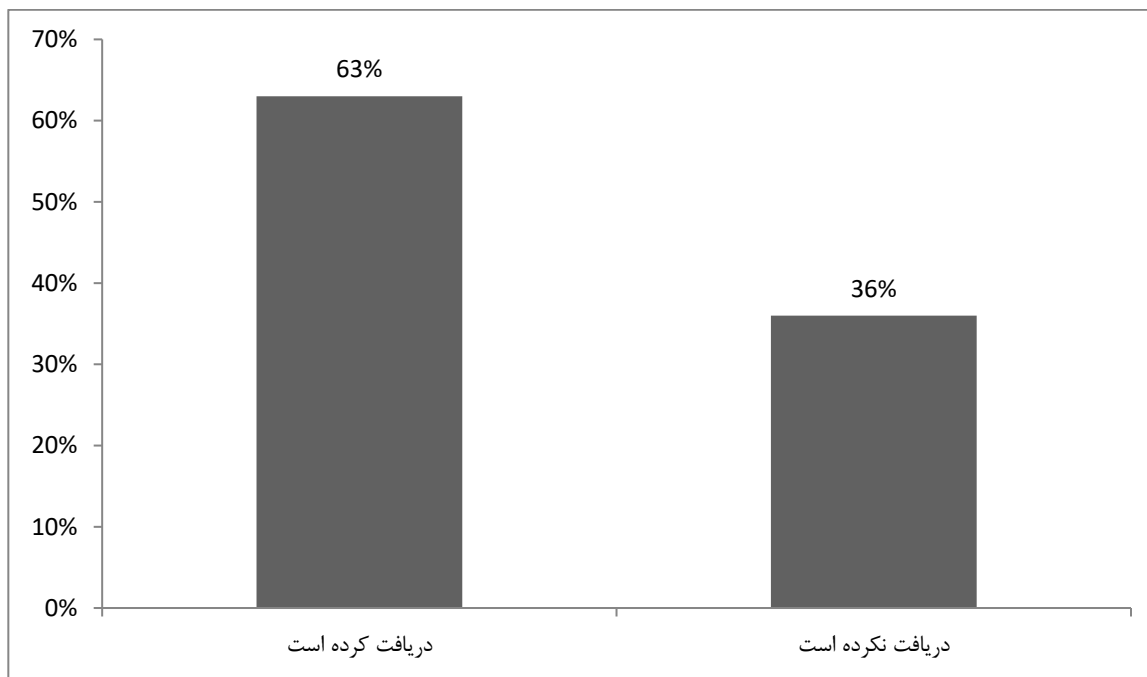
معیار مورد استفاده‌ی دیگر برای سنجش میزان ریسک VTE در این مطالعه، معیار IMPROVE بود. بر اساس نتایج بدست آمده براساس این معیار، ۹۱ بیمار، ریسک بالا (۲۵/۳٪) و ۲۶۹ نفر ریسک پایین (۷۴/۷٪) ترومبوز داشتند ($p < 0.001$) (نمودار ۲-۳).



نمودار ۳-۲- ریسک وقوع VTE بر اساس معیار IMPROVE

۳-۴- بررسی دریافت داروهای ترومبوپروفیلاکسی و بررسی لزوم دریافت آن با کمک معیارهای Padua و IMPROVE

بر اساس داده‌های به دست آمده، ۲۲۹ نفر از بیماران (۶۳/۶٪) داروهای ترومبوپروفیلاکسی را دریافت کرده و ۱۳۱ نفر باقی‌مانده (۳۶/۴٪) دارویی بدین منظور دریافت نکردند ($p < 0.001$) (نمودار ۳-۳).



نمودار ۳-۳- توزیع فراوانی دریافت و یا عدم دریافت داروهای ترومبوپروفیلاکسی

با توجه به ریسک VTE سنجیده شده با استفاده از معیار Padua، ۱۱۲ نفر از افرادی که داروهای ترومبوپروفیلاکسی دریافت کرده‌اند، ریسک بالای وقوع VTE داشتند، در حالیکه ۱۱۷ نفر از این بیماران، در دسته‌ی افراد با ریسک پایین بودند و اندیکاسیون دریافت داروی ترومبوپروفیلاکسی را نداشتند. هم چنین ۴۲ نفر از بیماران، با وجود این که ریسک بالای VTE داشتند، داروهای ترومبوپروفیلاکسی دریافت نکردند (جدول ۳-۵).

جدول ۳-۲- وضعیت دریافت داروی ترومبوپروفیلاکسی بر اساس معیار Padua

کل	اندیکاسیون Padua		داروهای ترومبوپروفیلاکسی
	ریسک بالا (امتیاز ≤ 4)	ریسک پایین (امتیاز > 4)	
۲۲۹	۱۱۲	۱۱۷	دریافت کرده است.
۱۳۱	۴۲	۸۹	دریافت نکرده است.
۳۶۰	۱۵۴	۲۰۶	کل

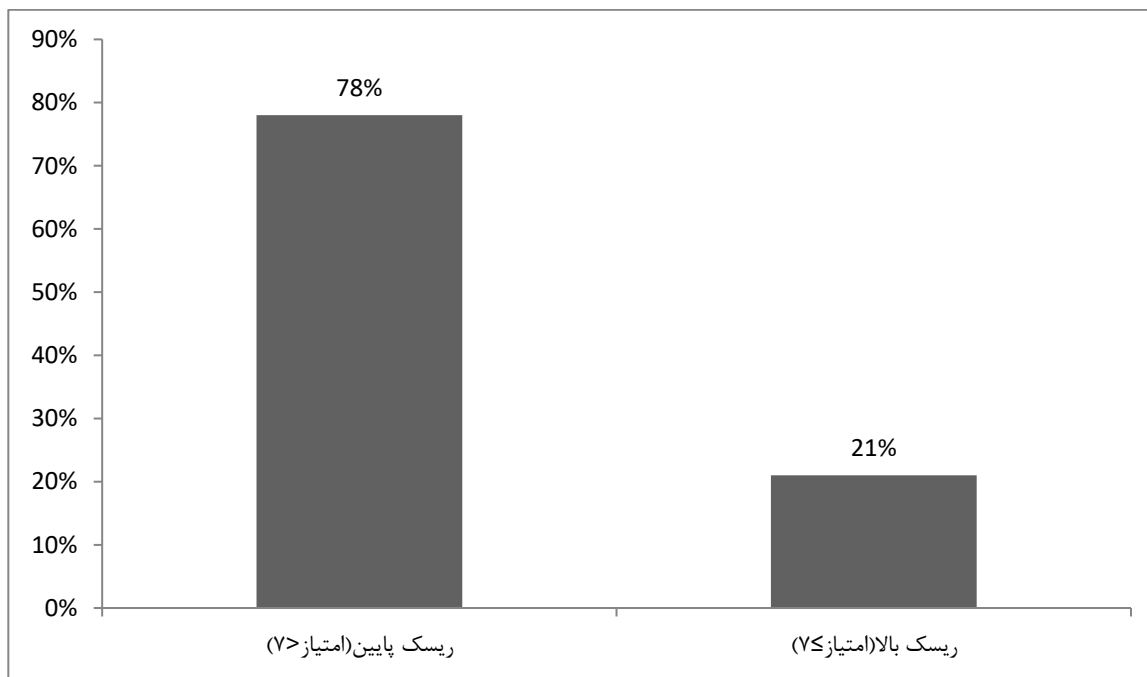
بر اساس معیار IMPROVE VTE ۶۲ نفر از افراد دریافت‌کننده‌ی ترومبوپروفیلاکسی، ریسک بالای VTE داشتند؛ در حالی‌که، ۱۶۷ نفر از این بیماران در دسته‌ی افراد با ریسک پایین بودند. ۲۹ نفر از افرادی که ریسک بالای بروز ترومبوز داشتند، این داروها را دریافت نمی‌کردند (جدول ۳-۶).

جدول ۳-۳- وضعیت دریافت داروی ترومبوپروفیلاکسی بر اساس معیار IMPROVE VTE

کل	اندیکاسیون IMPROVE		داروهای ترومبوپروفیلاکسی
	ریسک بالا (امتیاز ≤ 2)	ریسک پایین (امتیاز ≥ 2)	
۲۲۹	۱۶۷	۶۲	دریافت کرده است.
۱۳۱	۱۰۲	۲۹	دریافت نکرده است.
۳۶۰	۲۶۹	۹۱	کل

۳-۵- ارزیابی ریسک خونریزی بیمار با استفاده از معیار IMPROVE Bleeding و بررسی ارتباط آن با دریافت داروهای ترومبوپروفیلاکسی

بر اساس معیار IMPROVE Bleeding، ۷۹ نفر از بیماران مورد بررسی (۲۱/۹٪) در ریسک بالا خونریزی بوده و ۲۸۱ بیمار (۷۸/۱٪) ریسک خونریزی پایینی دارند ($p < 0.001$) (نمودار ۳-۴).



نمودار ۳-۳- ریسک خونریزی بیماران بر اساس معیار IMPROVE Bleeding

به منظور بررسی ارتباط دریافت و یا عدم دریافت داروهای ترومبوپروفیلاکسی و میزان ریسک VTE با ریسک خونریزی بیماران داده‌ها با یکدیگر مقایسه شدند و نتایج نشان داد؛ برای ۳۲ نفر از افرادی که در ریسک بالای خونریزی قرار داشتند و ریسک VTE آن‌ها با توجه به معیار Padua بالا بود، ترومبوپروفیلاکسی تجویز شده بود. در عین حال، ۱۵ بیمار نیز با وجود ریسک پایین ترومبوز و ریسک بالای خونریزی، دارو دریافت می‌کردند. در طرف دیگر، برای ۲۲ نفر از بیمارانی که ریسک پایین خونریزی داشتند و در معرض وقوع ترومبوز بودند، ترومبوپروفیلاکسی تجویز نشده بود. هم چنین ۲۰ بیمار دیگر که ریسک بالای VTE داشتند و در عین حال ریسک خونریزی آنها بالا بود نیز، ترومبوپروفیلاکسی دریافت نمی‌کردند (جدول ۳-۷).

جدول ۴-۳- ارتباط بین ریسک خونریزی با دریافت داروی ترومبوپروفیلاکسی بر اساس اندیکاسیون Padua

اندیکاسیون Padua			ترومبوپروفیلاکسی	امتیاز IMPROVE Bleeding
کل	ریسک بالا (امتیاز ≤ 4)	ریسک پایین (امتیاز > 4)		
۱۸۲	۱۰۲	۸۰	دریافت کرده است.	ریسک پایین خونریزی (امتیاز > 7)
۹۹	۷۷	۲۲	دریافت نکرده است.	
۴۷	۱۵	۳۲	دریافت کرده است.	ریسک بالای خونریزی (امتیاز ≤ 7)
۳۲	۱۲	۲۰	دریافت نکرده است.	

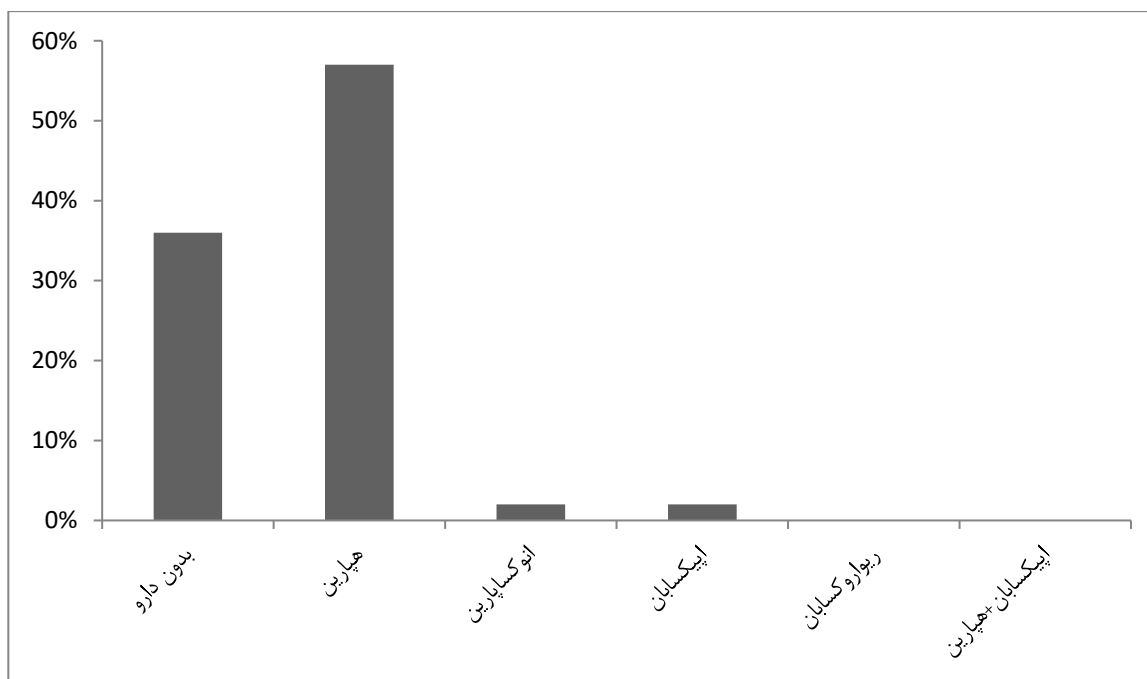
معیار دیگر مورد استفاده IMPROVE VTE بود که برای درک ارتباط آن و دریافت و عدم دریافت داروهای ترومبوپروفیلاکسی با ریسک خونریزی بیماران، داده‌های بدست آمده مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. نتایج نشان داد؛ ۱۴ نفر از بیماران، با وجود این که دارای ریسک بالای VTE بودند و احتمال خونریزی پائینی داشتند، برای آنها هیچ داروی ترومبوپروفیلاکسی‌ای تجویز نشده بود. در عین حال ۱۵ بیمار دیگر با ریسک بالای خونریزی و VTE نیز، بر اساس صلاحدید پزشک، ترومبوپروفیلاکسی دریافت نکردند. ۲۳ نفر از بیماران که ریسک بالای خونریزی داشتند و احتمال وقوع VTE در آنها پایین بود، در حال دریافت دارو بودند (جدول ۳-۸).

جدول ۵-۳- ارتباط بین ریسک خونریزی با دریافت داروی ترومبوپروفیلاکسی بر اساس اندیکاسیون IMPROVE VTE

اندیکاسیون IMPROVE VTE			ترومبوپروفیلاکسی	امتیاز IMPROVE Bleeding
کل	ریسک بالا (امتیاز ≤ 2)	ریسک پایین (امتیاز > 2)		
۱۸۲	۱۴۴	۳۸	دریافت کرده است.	ریسک پایین خونریزی (امتیاز > 7)
۹۹	۸۵	۱۴	دریافت نکرده است.	
۴۷	۲۳	۲۴	دریافت کرده است.	ریسک بالای خونریزی (امتیاز ≤ 7)
۳۲	۱۷	۱۵	دریافت نکرده است.	

۳-۶- انواع داروهای ترومبوپروفیلاکسی و دوز مورد استفاده آنها

نتایج مطالعه نشانگر این موضوع بود که هپارین با ۲۰۸ بار تجویز بیشترین فراوانی را در بین این داروها دارد و کمترین تعداد تجویز نیز متعلق به داروی ریواروکسابان با یک بار تجویز است. برای ۱۳۰ بیمار تجویز ترومبوپروفیلاکسی صورت نگرفته بود (نمودار ۳-۵).



نمودار ۳-۴- توزیع فراوانی داروهای ترومبوپروفیلاکسی تجویز شده

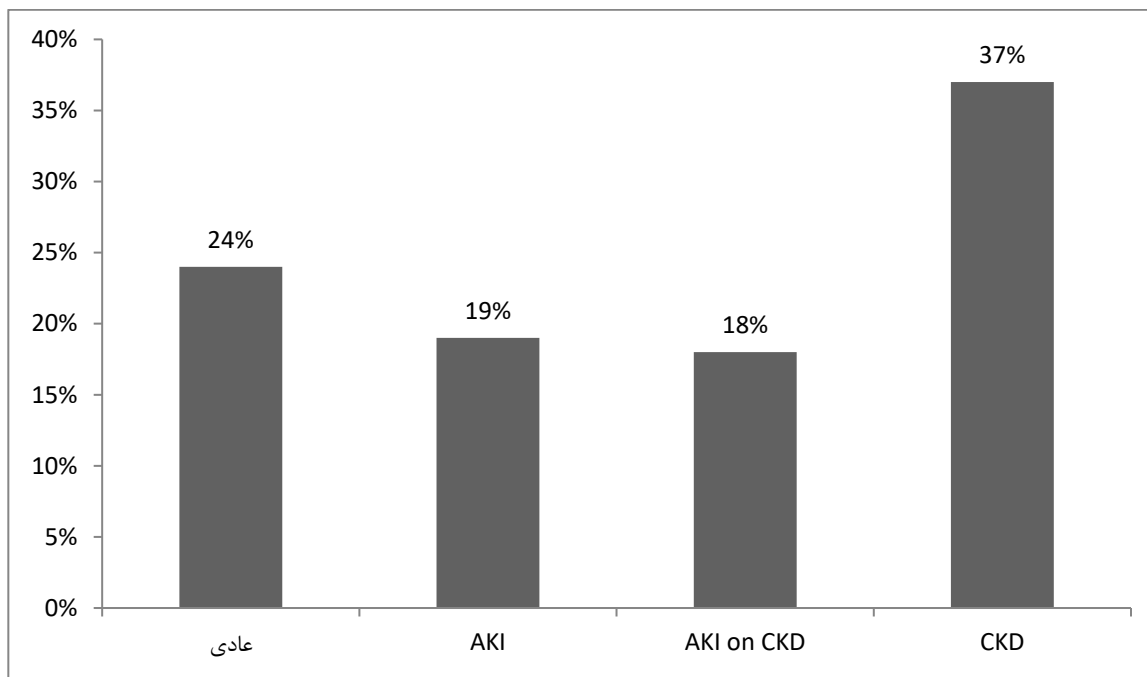
هپارین ۵۰۰۰ واحد دو بار در روز، هپارین ۵۰۰۰ واحد سه بار در روز و انوکسپارین ۳۰ میلی گرم روزانه، به ترتیب با فراوانی ۱۷۵ بار (۴۸/۶٪)، ۲۹ بار (۸/۱٪) و ۵ بار (۱/۴٪) تجویز شده‌اند (جدول ۳-۹).

جدول ۶-۳- توزیع فراوانی دوزهای دریافتی از داروهای ترومبوپروفیلاکسی

درصد	فراوانی	آنتی کوگولانت دریافتی
۴۸٪/۶	۱۷۵	هپارین ۵۰۰۰ واحد دو بار در روز
۸٪/۱	۲۹	هپارین ۵۰۰۰ واحد سه بار در روز
۱٪/۴	۵	انوکسپارین ۴۰ میلی گرم روزانه
۲٪/۵	۹	آپیکسابان ۲/۵ میلی گرم دو بار در روز
۳۶٪/۴	۱۳۱	بدون دارو
۰٪/۳	۱	آپیکسابان ۵ میلی گرم دو بار در روز + هپارین ۵۰۰۰ واحد دو بار در روز
۰٪/۳	۱	هپارین ۵۰۰۰ واحد ۴ بار در روز
۰٪/۸	۳	انوکسپارین ۶۰ میلی گرم روزانه
۰٪/۶	۲	آپیکسابان ۲/۵ میلی گرم روزانه
۰٪/۳	۱	انوکسپارین ۴۰ میلی گرم دو بار در روز
۰٪/۳	۱	هپارین ۵۰۰۰ واحد یک بار در روز
۰٪/۳	۱	انوکسپارین ۸۰ میلی گرم یک بار در روز
۰٪/۳	۱	ریواروکسابان ۵ میلی گرم دو بار در روز
۱۰۰٪	۳۶۰	کل

۳-۷- فراوانی بیماری های کلیوی، شدت و ارتباط آنها با داروهای تجویز شده

جهت بررسی ارتباط نقص عملکرد کلیوی و ارتباط آن با تجویز ترومبوپروفیلاکسی، شرایط کلیوی بیماران سنجیده شد. نارسایی مزمن کلیوی (CKD) با ۱۳۲ نفر (۳۶/۷٪)، بیشترین فراوانی و AKI on CKD با ۶۴ نفر (۱۷/۸٪) کمترین فراوانی را در بین بیماری های کلیوی داشت (نمودار ۶-۳).



نمودار ۵-۳- توزیع فراوانی بیماران مورد بررسی از نظر عملکرد کلیوی

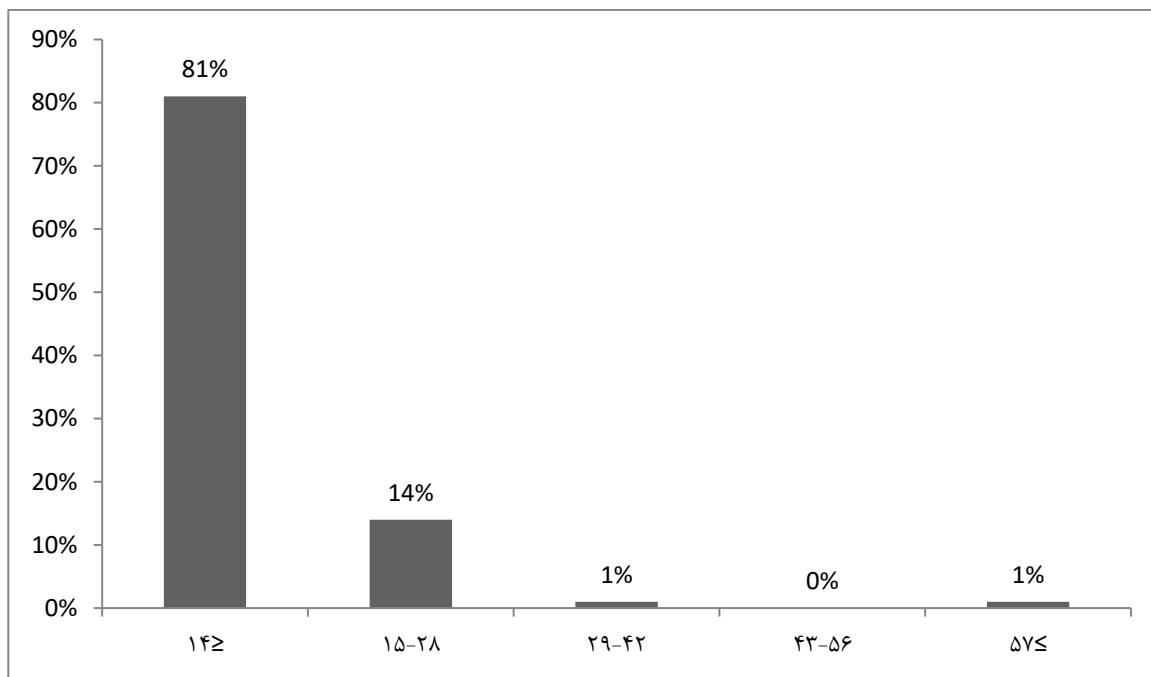
ارتباط بین میزان عملکرد کلیه و نوع داروی دریافتی نیز، بررسی مورد بررسی قرار گرفت. در تمامی گروه‌ها، میزان دریافت هپارین به نسبت دیگر داروها بیشتر بود (جدول ۱۰-۳).

جدول ۷-۳- توزیع فراوانی داروهای دریافتی بر اساس عملکرد کلیوی

وضعیت عملکرد کلیوی	عدم دریافت دارو	هپارین	انوکسپارین	آپیکسابا ن	ریواروکسابان	آپیکسابان + هپارین	کل
Normal	۴۳	۳۹	۲	۰	۰	۰	۸۴
AKI	۱۷	۴۴	۲	۴	۰	۱	۶۸
AKI on CKD	۱۴	۴۵	۱	۳	۱	۰	۶۴
CKD	۵۲	۷۲	۵	۳	۰	۰	۱۳۲

۸-۳- طول درمان و ارتباط آن با ریسک خونریزی و VTE

با توجه به مدت زمان بستری شدن و شرایط بیمار، طول درمان با داروهای ترومبوپروفیلاکسی برای هر فرد متفاوت است. در این مطالعه ۸۱٪ بیماران، داروی ترومبوپروفیلاکسی را کمتر از ۱۴ روز دریافت کرده‌اند (نمودار ۳-۷).



نمودار ۳-۶- توزیع فراوانی تعداد روزهای دریافت ترومبوپروفیلاکسی

نتایج بدست آمده از ادغام داده‌های معیار Padua و IMPROVE Bleeding با مدت زمان دریافت پروفیلاکسی بیماران مشخص کرد که ۹۲ بیمار علی‌رغم ریسک پایین خونریزی و ریسک پایین ترومبوز و ۱۳ بیمار علی‌رغم ریسک بالای خونریزی و ریسک پایین ترومبوز، برای کمتر از ۱۴ روز ترومبوپروفیلاکسی دریافت کردند (جدول ۳-۱۱).

جدول ۸-۳- توزیع فراوانی مدت زمان دریافت ترومبوپروفیلاکسی بر حسب ریسک خونریزی و ترومبوز بر حسب معیار Padua

مدت زمان دریافت ترومبوپروفیلاکسی (بر حسب روز)					اندیکاسیون Padua	IMPROVE Bleeding
۱۴≥	۲۸-۱۵	۴۲-۲۹	۵۶-۴۳	۵۷≤		
۵۹	۱۴	۲	۱	۲	ریسک بالا (امتیاز≤۴)	ریسک پایین خونریزی
۹۲	۷	۰	۰	۱	ریسک پایین (امتیاز>۴)	(امتیاز>۷)
۱۹	۹	۲	۱	۱	ریسک بالا (امتیاز≤۴)	ریسک بالای خونریزی
۱۳	۲	۰	۰	۰	ریسک پایین (امتیاز>۴)	(امتیاز≤۷)

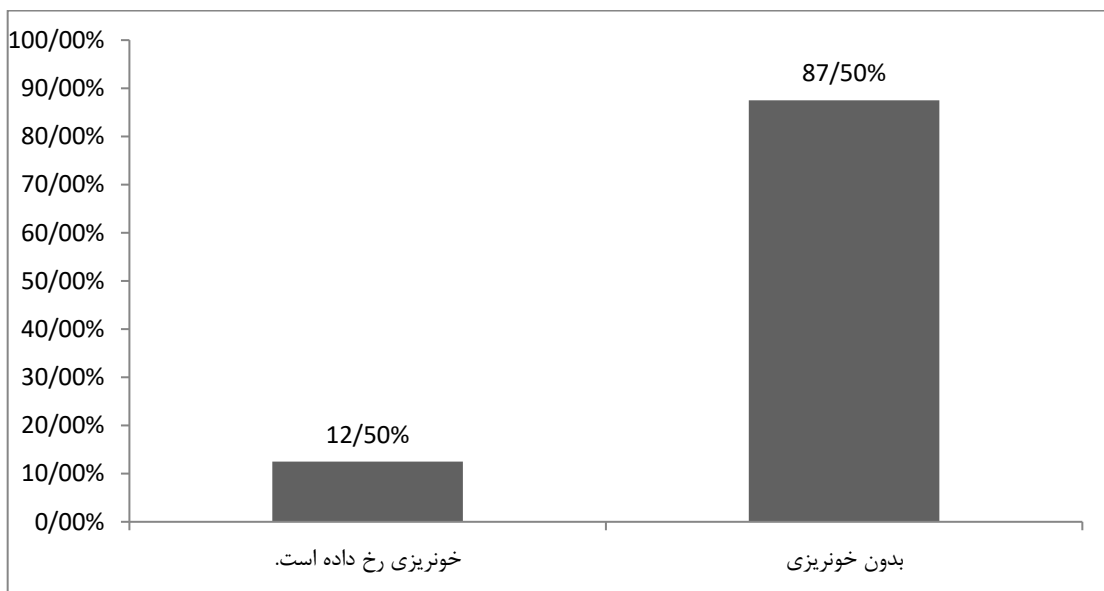
هم‌چنین، نتایج بدست آمده از ادغام داده‌های معیار IMPROVE VTE و IMPROVE Bleeding با مدت پروفیلاکسی بیماران، مشخص کرد که ۱۵۱ بیمار علی‌رغم ریسک پایین خونریزی و ریسک پایین ترومبوز و ۱۶ بیمار علی‌رغم ریسک بالای خونریزی و ریسک پایین ترومبوز، برای کمتر از ۱۴ روز ترومبوپروفیلاکسی دریافت کردند (جدول ۱۲-۳).

جدول ۹-۳- توزیع فراوانی مدت زمان دریافت ترومبوپروفیلاکسی بر حسب ریسک خونریزی و ترومبوز بر حسب معیار IMPROVE VTE

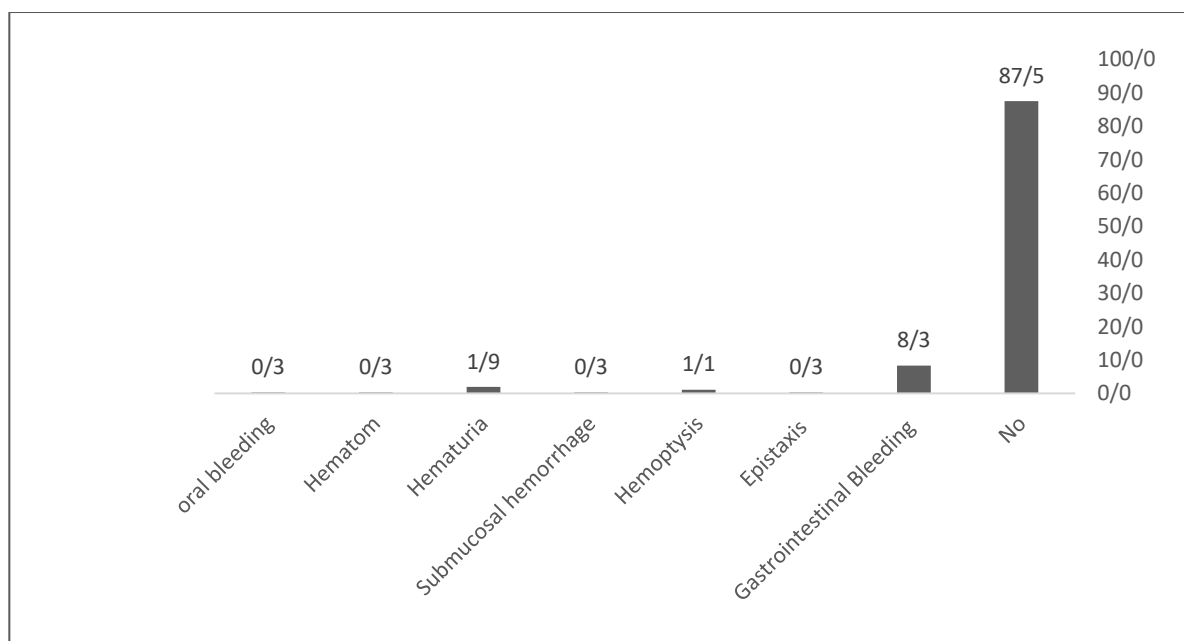
مدت زمان دریافت ترومبوپروفیلاکسی (بر حسب روز)					اندیکاسیون IMPROVE VTE	IMPROVE Bleeding
۱۴≥	۲۸-۱۵	۴۲-۲۹	۵۶-۴۳	۵۷≤		
۲۶	۸	۱	۱	۲	ریسک بالا (امتیاز≤۲)	ریسک پایین خونریزی
۱۵۱	۲۱	۱	۰	۱	ریسک پایین (امتیاز>۲)	(امتیاز>۷)
۱۶	۶	۱	۰	۱	ریسک بالا (امتیاز≤۲)	ریسک بالای خونریزی
۱۶	۵	۱	۱	۰	ریسک پایین (امتیاز>۲)	(امتیاز≤۷)

۳-۹- وقوع خونریزی، انواع آن و ارتباط آن با معیارهای Padua و IMPROVE VTE

از ۳۶۰ بیمار مورد مطالعه، ۴۵ نفر از آنها (۱۲/۵٪) در طی بستری دچار خونریزی شده‌اند، که ۳۰ مورد از خونریزی گوارشی (۸/۳٪)، خونریزی گوارشی بود (نمودار ۸-۳ و ۹-۳).



نمودار ۷-۳- توزیع فراوانی میزان وقوع خونریزی



نمودار ۸-۳- توزیع فراوانی انواع خونریزی

۱۰ نفر از ۲۷ بیماری که ریسک VTE آنها بر اساس معیار Padua پایین بود و احتمال بالای خونریزی بر اساس IMPROVE Bleeding داشتند، دچار خونریزی شدند. همچنین، از بین ۵۲ بیماری که دارای احتمال بالای خونریزی و VTE بودند، ۲۲ نفر در طول مدت بستری خود خونریزی داشتند (جدول ۳-۱۳).

جدول ۳-۱۰- ارتباط بین وقوع خونریزی و ریسک خونریزی و ریسک ترومبوز بر اساس معیار Padua

معیار IMPROVE Bleeding	معیار Padua	خونریزی رخ داده است.	خونریزی رخ نداده است.
ریسک پایین خونریزی (امتیاز >۷)	ریسک بالا (امتیاز ≤۴)	۴	۹۸
	ریسک پایین (امتیاز >۴)	۹	۱۷۰
ریسک بالای خونریزی (امتیاز ≤۷)	ریسک بالا (امتیاز ≤۴)	۲۲	۳۰
	ریسک پایین (امتیاز >۴)	۱۰	۱۷

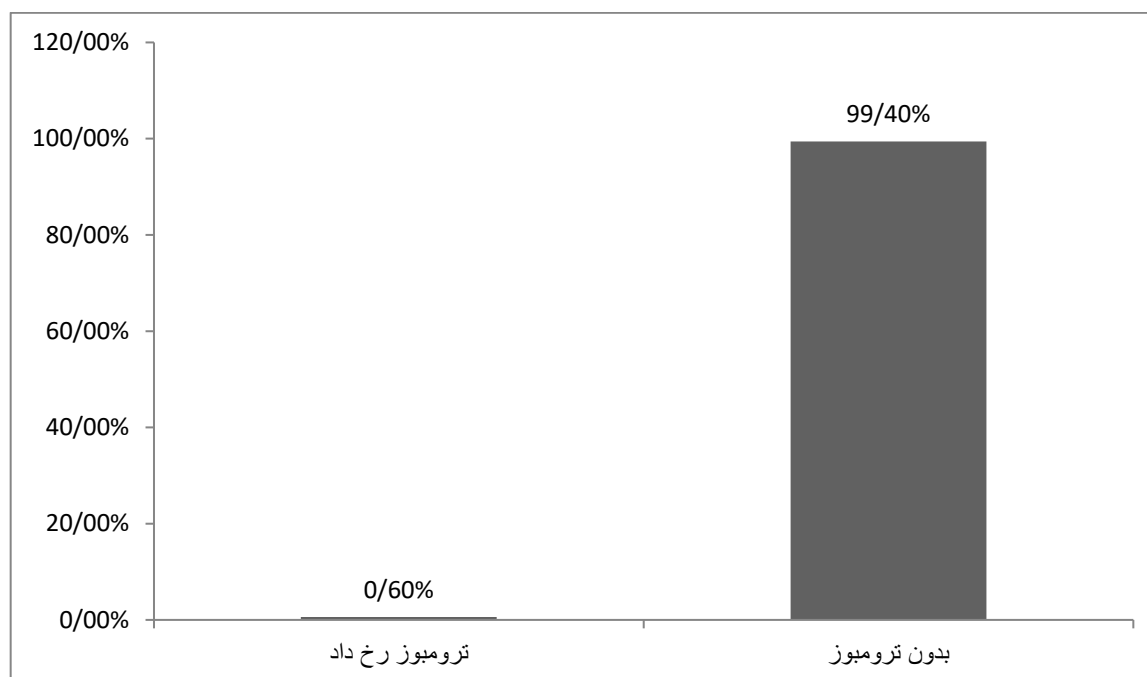
به همین ترتیب، ارتباط وقوع خونریزی و معیار IMPROVE VTE نیز مورد مطالعه قرار گرفت. در این معیار از بین ۴۰ بیماری که ریسک خونریزی بالا و VTE پایینی دارند، ۱۵ نفر دچار خونریزی شدند. در گروه با ریسک خونریزی و VTE بالا نیز، ۱۷ بیمار از ۳۹ نفر خونریزی داشتند (جدول ۳-۱۴).

جدول ۳-۱۱- ارتباط بین وقوع خونریزی و ریسک خونریزی و ریسک ترومبوز بر اساس معیار IMPROVE VTE

معیار IMPROVE Bleeding	معیار IMPROVE VTE	خونریزی رخ داده است.	خونریزی رخ نداده است.
ریسک پایین خونریزی (امتیاز >۷)	ریسک بالا (امتیاز ≤۲)	۳	۴۹
	ریسک پایین (امتیاز >۲)	۱۰	۲۱۹
ریسک بالای خونریزی (امتیاز ≤۷)	ریسک بالا (امتیاز ≤۲)	۱۷	۲۲
	ریسک پایین (امتیاز >۲)	۱۵	۲۵

۳-۱۰- میزان وقوع ترومبوز در طول بستری و انواع آن

در طی این مطالعه، فقط ۲ بیمار از ۳۶۰ بیمار مورد بررسی (۰/۰۶٪) دچار ترومبوز در طی مدت بستری شدند و هر دوی این مورد DVT بودند (نمودار ۳-۹).



نمودار ۳-۹- توزیع فراوانی وقوع ترومبوز

۳-۱۱- پیامد بستری

در این بررسی، از ۳۶۰ بیمار، ۲۲ نفر (۶/۱٪) فوت و ۳۳۵ بیمار (۹۳/۱٪) مرخص شدند. نتیجه آزمون کای اسکوئر نشان داد که بین متغیرهای مورد بررسی تفاوت معناداری وجود دارد ($p < 0/001$).

فصل ۴:

نتیجه‌گیری و پیشنهادها

ترومبوآمبولی وریدی به عنوان یکی از عوارض شایع و در عین حال بالقوه تهدیدکننده حیات، به ویژه در بیماران بستری در بخش های داخلی، اهمیت بالینی قابل توجهی دارد. عوامل متعدد، احتمال بروز این عارضه را در بیماران بستری افزایش می دهد. از این رو، شناسایی به موقع بیماران در معرض خطر و به کارگیری مناسب راهکارهای ترومبوپروفیلاکسی، از ارکان اساسی پیشگیری از بروز ترومبوآمبولی وریدی محسوب می شود. در همین راستا، طی سال های اخیر استفاده از ابزارهای استاندارد ارزیابی ریسک، به منظور هدایت تصمیم گیری بالینی، کاهش ناهماهنگی در تجویز داروهای ضدانعقاد و بهینه سازی پیشگیری دارویی، مورد توجه گسترده دستورالعمل ها و مطالعات بالینی قرار گرفته است (۱۰, ۳۲, ۴۷).

اگرچه در سال های اخیر دستورالعمل های متعددی برای پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی تدوین شده و ابزارهای معتبری برای برآورد ریسک بیماران معرفی شده اند، شواهد موجود حاکی از آن است که اجرای عملی این توصیه ها در محیط های واقعی درمانی همواره با چالش همراه بوده است. در بسیاری از مراکز درمانی، تصمیم گیری در خصوص تجویز ترومبوپروفیلاکسی لزوماً منطبق با ارزیابی سیستماتیک ریسک بیماران انجام نمی شود و همین مسئله می تواند به بروز الگوهای درمانی نامناسب منجر گردد. این الگوها گاه به شکل عدم استفاده از پیشگیری دارویی در بیمارانی ظاهر می شوند که از نظر بالینی در معرض خطر بالای ترومبوز قرار دارند و گاه به صورت تجویز بیش از حد دارو در بیمارانی که خطر قابل توجهی برای بروز این عارضه ندارند. پیامد چنین رویکردی می تواند افزایش وقوع عوارض ترومبوآمبولیک در یک سو و افزایش احتمال خونریزی و سایر عوارض مرتبط با داروهای ضدانعقاد در سوی دیگر باشد. مطالعه حاضر با الگوی کلی یافته های بین المللی منطبق است. به عنوان نمونه، کریث و همکاران در آمریکا گزارش کردند که ۴۹٪/۲ بیماران با ریسک پایین ترومبوز، بدون نیاز به ترومبوپروفیلاکسی، این داروها را دریافت کردند و ۲۵٪ بیماران با ریسک بالای ترومبوز با وجود این که باید دارو دریافت می کردند، برایشان ترومبوپروفیلاکسی تجویز نشده بود. بنابراین هر دو الگوی «تجویز غیرضروری در بیماران کم خطر» و «کمبود تجویز در بیماران پرخطر» مشاهده شده است (۶۴). منوچهری و همکاران در شیراز

نیز دریافتند که، فقط ۱/۴۵٪ از بیماران بستری پروفیلاکسی مناسبی دریافت داشته‌اند و بالاترین میزان عدم تطابق در بخش‌های جراحی نوروسرجری و جراحی عمومی بوده است (۶۰). وجود شکاف عملی میان دستورالعمل‌ها و عمل بالینی علل متعددی دارد (۶۶، ۶۵، ۱۱).

بر این اساس، ارزیابی میزان تطبیق تجویز داروهای ترومبوپروفیلاکسی با معیارهای علمی پذیرفته‌شده، به‌عنوان یکی از شاخص‌های مهم سنجش کیفیت مراقبت درمانی در بیماران بستری مطرح می‌شود. مطالعات بر اهمیت به کارگیری مدل‌های ارزیابی ریسک مانند پادوا و ایمپروو برای شناسایی بیماران نیازمند پیشگیری تأکید کرده‌اند. طبق دستورالعمل ASH، بیماران با امتیاز پادوا ≤ 4 یا امتیاز ایمپروو ≤ 2 در گروه پرخطر قرار می‌گیرند و باید پروفیلاکسی دارویی دریافت کنند. همچنین، از لحاظ بررسی ریسک خونریزی، مدل IMPROVE-Bleeding معیارهایی را ارائه می‌کند که بیماران را به گروه پرخطر (مثلاً امتیاز ≤ 7) یا کم‌خطر تقسیم می‌کند. در بیماران با امتیاز بالا در این مدل، دستورالعمل‌ها معمولاً ترجیح می‌دهند از پیشگیری دارویی پرهیز شود، مگر ضرورت مطلق.

فصل حاضر، به تحلیل و تفسیر یافته‌های به‌دست‌آمده از فصل سوم اختصاص دارد. در این فصل، نتایج حاصل از ارزیابی ریسک ترومبوآمبولی وریدی بر اساس معیارهای Padua و IMPROVE و نیز ریسک خونریزی بر اساس معیار IMPROVE Bleeding، در کنار الگوی واقعی تجویز داروهای ترومبوپروفیلاکسی مورد بحث قرار می‌گیرد. علاوه بر این، ارتباط میان ویژگی‌های دموگرافیک، بیماری‌های زمینه‌ای، نوع داروی تجویزی، عملکرد کلیوی و مدت زمان دریافت درمان با میزان تطابق تجویز دارو تحلیل می‌شود. همچنین، تلاش می‌شود با مقایسه نتایج مطالعه حاضر با یافته‌های مطالعات مشابه داخلی و بین‌المللی، علل احتمالی عدم تطابق‌ها شناسایی شده و پیامدهای بالینی آن‌ها مورد بررسی قرار گیرد. در نهایت، این تحلیل می‌تواند مبنایی برای ارائه راهکارهایی جهت بهبود تجویز منطقی ترومبوپروفیلاکسی و ارتقای ایمنی بیماران بستری در بخش‌های داخلی فراهم آورد.

۲-۴- بحث

مطالعه حاضر نشان داد که به طور کلی، روند تجویز داروهای ضد انعقاد برای پیشگیری از VTE در بیماران بستری در بخش‌های داخلی بیمارستان امام خمینی اردبیل از جهاتی، با استانداردهای علمی مورد انتظار تطابق مناسبی نداشته است. به این گونه است که، برخلاف گزارش جوهری‌مقدم و همکاران در تهران، که بر اساس گزارش آنها، تنها بخش بسیار کوچکی (۱۳٪/۱۵) از بیماران پرخطر بر اساس امتیاز Padua (امتیاز پادوا ≤ 4) داروی پیشگیری را دریافت کرده‌اند، در این مطالعه، ۷۲/۷۳٪ از بیماران با ریسک بالای ترومبوز پروفیلاکسی دریافت کرده بودند. (۶۷). همچنین، کار کریث و همکاران نشان داده‌اند، علی‌رغم پیش‌بینی ریسک پایین (۴) <پادوا>، تقریباً نیمی از این بیماران (۴۹/۲٪) به صورت غیرضروری داروی پیشگیری دریافت کرده‌اند که می‌تواند به عوارض خونریزی اضافه منجر شود، که نتایج این مطالعه نیز (۵۶/۸٪) به این اعداد نزدیک بود. ولی در سوی دیگر، ۲۵٪ بیماران مطالعه کریث، با امتیاز پادوا ≤ 4 علی‌رغم نیاز به پیشگیری، دارو دریافت نکردند. (۶۴)

همچنین، مطالعه نشانگر این موضوع بود که تجویز داروهای ضدانعقاد پیشگیرانه بر اساس معیار-IMPROVE VTE در بیماران بستری در بخش‌های داخلی، اگرچه در مقایسه با برخی گزارش‌ها وضعیت مطلوب‌تری دارد، اما همچنان با الگوی ایده‌آل توصیه‌شده در منابع علمی فاصله دارد. در مطالعه‌ی انجام شده توسط ماگنا و همکارانش، ۴۲/۹٪ بیماران در گروه پرخطر قرار داشتند. از این گروه پرخطر تنها ۳۳٪/۴ پروفیلاکسی دارویی دریافت کردند، در حالی که در گروه کم‌خطر تنها ۷٪/۶ بیماران داروی ضدانعقاد دریافت کرده‌اند. این نتایج نشان می‌دهد که در این مطالعه میزان پوشش پروفیلاکسی در بیماران پرخطر نسبتاً پایین بوده و در مقابل تنها بخش اندکی از بیماران کم‌خطر دارو دریافت کرده‌اند (که عمدتاً غیرضروری تلقی می‌شود). (۶۸) در حالیکه در این مطالعه، ۶۸/۱۳٪ از بیماران پرخطر دارو دریافت کردند و در عین حال ۶۲/۰۸٪ از بیماران کم‌خطر نیز علی‌رغم عدم نیازشان، دریافت کننده‌ی دارو هستند. مطالعه مروری دیگری توسط Djulbegovic و همکاران به بررسی گسترده‌تری پرداخته است. در این بررسی گزارش شده که بین ۷۸٪ تا ۸۶٪ بیماران طبقه‌بندی‌شده در گروه کم‌خطر بر اساس IMPROVE-VTE به طور غیرضروری تحت درمان پیشگیرانه قرار گرفته‌اند. به عبارت دیگر،

بخش عظیمی از بیماران کم خطر بدون نیاز واقعی دارو دریافت کرده‌اند. این رقم بسیار بالاتر از مقدار گزارش شده در مطالعه ایتالیایی فوق است، که احتمالاً به تفاوت در جمعیت‌های بررسی‌شده و روش‌های دسته‌بندی مربوط می‌شود (۶۹).

در این مطالعه، ۱۱/۴۹٪ از بیماران با ریسک بالای ترومبوز بر اساس معیار Padua، به دلیل ریسک بالای خونریزی داروهای ترومبوپروفیلاکسی دریافت نکردند. در طرف دیگر نیز، برای ۱۲/۶۴٪ از بیماران با ریسک بالای ترومبوز، به دلایل نادرست، علی‌رغم نیاز آنها به ترومبوپروفیلاکسی، هیچ دارویی تجویز نشده بود. کریث و همکاران مستند کردند که فقط ۸/۳٪ از بیماران با ریسک بالای ترومبوز بر اساس Padua که داروهای پیشگیری دریافت نمی‌کنند، بر اساس دلایل منطقی و درست است و برای بقیه‌ی بیماران با ریسک بالا، عدم تجویز دارو با وجود ریسک بالای ترومبوز و ریسک پایین خونریزی برا پایه‌ی دلایل نادرست صورت گرفته است. دلایل متداول عدم تجویز دارو در موارد نیازمند پیشگیری، شامل استفاده همزمان از روش‌های مکانیکی (۹/۴۰٪)، بیمار با پان‌سایتوپنی^۱ (۲/۱۸٪)، درمان ضدپلاکتی (۱/۹٪) و فعال بودن بیمار (۵/۴٪) بوده است. در مجموع، الگوها نشان می‌دهد که نگرانی از عوارض خونریزی و نبود آگاهی کافی از شاخص‌های خطر خونریزی ممکن است در برخی عدم تطابق‌های موجود مؤثر بوده باشد (۶۴). در رابطه پژوهش‌های میدانی نشان می‌دهد که در بسیاری از کشورها (از جمله ایران) هنوز درصد قابل توجهی از بیمارانی که نیاز به پیشگیری دارند، از آن برخوردار نمی‌شوند؛ به عنوان نمونه، در یک مطالعه برآوردی در ایران مشخص شد، پروفیلاکسی مناسب برای کمتر از نیمی از بیماران نیازمند ارائه شده است. این یافته‌ها اهمیت به‌کارگیری منظم ابزارهای ارزیابی ریسک مانند نمرات IMPROVE را برای بهبود مراقبت و ایمنی بیماران بستری نشان می‌دهد (۵).

در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی، به‌ویژه با کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه، انتخاب داروی ترومبوپروفیلاکسی با محدودیت بیشتری همراه است؛ زیرا هپارین‌های کم‌وزن مولکولی عمدتاً از طریق کلیه دفع می‌شوند و تجمع آن‌ها می‌تواند خطر خونریزی را افزایش دهد. در این شرایط، یا دوز LMWH باید تعدیل شود،

^۱ Pancytopenia

یا هپارین غیرکسرشده به دلیل متابولیسم غیرکلیوی، نیمه عمر کوتاه و امکان قطع سریع اثر، به عنوان گزینه ایمن تر ترجیح داده می شود. هرچند داروهای ضدانعقاد خوراکی مستقیم در برخی شرایط خاص مورد توجه قرار گرفته اند، اما به دلیل دفع کلیوی قابل توجه اغلب آن ها، مصرفشان در نارسایی کلیوی شدید محدود است. در مجموع، شواهد و راهنماهای بالینی تأکید دارند که انتخاب داروی ترومبوپروفیلاکسی باید با در نظر گرفتن تعادل میان ریسک ترومبوز و خطر خونریزی و بر اساس وضعیت عملکرد کلیه انجام شود. در مطالعات مروری و دستورالعمل ها نیز یادآوری شده است که بیماران دیالیزی یا با نارسایی کلیوی باید با دوز تنظیم شده یا جایگزین مناسب (مثلاً UFH با پایش دقیق) درمان شوند. (۸، ۷۰) در این ارزیابی مشخص شد در گروهی از بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی، به خاطر ریسک خونریزی بالا، تجویز LMWH کم یا قطع شده بود و بیماران که دچار بیماری های کلیوی هستند با هر گونه شدتی در بیشتر موارد UFH دریافت می کنند. این موضوع با توصیه ها همخوانی دارد چون در بیماران با عملکرد کلیه کاهش یافته، خطر خونریزی بیشتر از سود پیشگیری است.

در میان داروهای پروفیلاکسی، Unfractionated Heparin بیش از سایرین استفاده شد، که ۴۸/۶٪ از کل داروها متعلق به هپارین ۵۰۰۰ واحد دو بار در روز و ۸/۱٪ از کل داروهای دریافتی نیز متعلق به هپارین ۵۰۰۰ واحد بصورت ۳ بار در روز است؛ که این موضوع برخلاف گزارش شیرازی می باشد که ۳۹/۵٪ بیماران LMWH و ۲۴/۶٪ UFH دریافت کرده بودند. به طور کلی در بیماران بستری با عملکرد کلیوی طبیعی، هپارین های کم وزن مولکولی، به ویژه انوکسپارین، شایع ترین و ترجیحی ترین داروها برای پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی محسوب می شوند. این داروها به دلیل اثربخشی مناسب، فارماکوکینتیک قابل پیش بینی، نیاز کمتر به پایش آزمایشگاهی و سهولت مصرف، در اغلب راهنماهای بالینی به عنوان گزینه خط اول ترومبوپروفیلاکسی توصیه شده اند. شواهد نشان می دهد که LMWH در مقایسه با هپارین غیرکسرشده، با کاهش خطر بروز VTE و بدون افزایش معنی دار خطر خونریزی همراه بوده و همچنین احتمال بروز ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین در آن کمتر است؛ بنابراین، در بیماران بدون محدودیت کلیوی یا ریسک بالای خونریزی، انوکسپارین به طور گسترده به عنوان داروی انتخابی مورد استفاده قرار می گیرد (۸، ۱۰، ۷۱). در داده های ما اکثریت بیماران داخلی تحت پوشش UFH قرار

گرفتند که برخلاف الگوی جهانی است. اختلاف در انتخاب نوع دارو می‌تواند ناشی از عوامل متعددی باشد، می‌تواند ناشی از عواملی مانند دسترسی آسان‌تر و هزینه کمتر هپارین غیرکسرشده در مراکز درمانی، نگرانی پزشکان از عوارض خونریزی و تمایل به استفاده از دارویی با نیمه‌عمر کوتاه و قابلیت قطع سریع اثر، و همچنین آشنایی بیشتر کادر درمان با این دارو باشد. علاوه بر این، در برخی موارد، ممکن است وضعیت عملکرد کلیه به‌صورت محافظه‌کارانه برای همه بیماران یکسان در نظر گرفته شده باشد که این امر به تجویز گسترده‌تر هپارین غیرکسرشده حتی در بیماران با کلیه سالم منجر شده است. قابل ذکر است که، تعدادی دزینگ اشتباه نیز در بین داده‌های بدست آمده از کاردکس بیماران مشاهده شد. این یافته‌ها بر لزوم پابندی بیشتر به راهنماهای مبتنی بر شواهد در انتخاب داروی مناسب برای ترومبوپروفیلاکسی تأکید می‌کند.

در عین حال، اهمیت استفاده از روش‌های مکانیکی (مانند جوراب واریس یا پمپ فشار) در بیمارانی که ضدانعقاد دارویی دریافت نمی‌کنند، تأکید شده است، هر چند در مطالعات داخلی اغلب از این روش‌ها به تنهایی استفاده نمی‌شود (۶۰).

طبق دستورالعمل‌های متداول، مدت زمان تجویز داروی پیشگیری معمولاً تا زمان کاهش ریسک (مثلاً تا برطرف شدن محدودیت حرکت یا ترخیص از بیمارستان) ادامه می‌یابد. طول دوره کوتاه یا طولانی مدت پروفیلاکسی در بیماران بستری در این مطالعه متنوع بود و در برخی بیماران به دلایل بالینی خاص (مثلاً خروج از بخش در ساعات اولیه) طول دوره کاهش یافته بود. بررسی‌های بالینی نشان می‌دهد دوره پروفیلاکسی آنتی‌کوآگولانت در بیشتر کارآزمایی‌های استاندارد ۶ تا ۱۴ روز در بیمارستان بوده است. به دلیل وجود ریسک بالای VTE در ماه اول پس از بستری، برخی مطالعات پروفیلاکسی طولانی مدت تا ۲۸-۴۵ روز را بررسی کرده‌اند: برای نمونه کارآزمایی EXCLAIM پروفیلاکسی انوکسپارین به مدت 28 ± 4 روز در مقابل استاندارد 10 ± 4 روز را مقایسه کرد و مطالعه MAGELLAN یک دوره 35 ± 4 روز ریواروکسابان را در مقابل ۱۰ روز انوکسپارین مقایسه نمود. با این حال، دوز و طول دوره این مطالعات مخصوص تحقیق بوده و معمولاً به‌خاطر افزایش خونریزی پس از این مدت‌ها به‌عنوان استاندارد پذیرفته نشده‌اند. به‌طور کلی در عمل بالینی، پروفیلاکسی دارویی اغلب تا پایان بستری

(۶-۱۴ روز) ادامه می‌یابد. برای مثال، یک راهنمای بالینی مرکز قلب میناپولیس گزارش کرده است که دوره پروفیلاکسی در بیماران بستری معمولاً ۶-۲۱ روز بوده است. (۷۲-۷۵) در مطالعه کریث نیز اشاره شده طولانی کردن دوره پس از ترخیص در گروه‌های خاص ممکن است مفید باشد، اما شواهد قوی هنوز محدود است. بررسی تفصیلی اثر طول مدت بر نتایج نیاز به مطالعات آتی دارد (۷۶، ۶۰).

شواهد محدود داخلی نشان می‌دهد پروفیلاکسی در ایران به‌طور کامل و مطابق با دستورالعمل‌های بین‌المللی اجرا نمی‌شود. در یک مطالعه ایرانی انجام شده توسط شوهانی و همکاران تنها ۲۲.۷٪ بیماران نیازمند، پروفیلاکسی دارویی را طبق دستورالعمل ACCP (شامل نوع دارو، دوز و مدت زمان توصیه‌شده) دریافت کرده بودند. این یافته نشان می‌دهد در بیش از ۷۵٪ بیماران بستری با خطر DVT، مدت زمان پروفیلاکسی توصیه‌شده رعایت نشده و بیشتر بیماران فقط دوره کوتاهی از پروفیلاکسی (معمولاً طی بستری) را دریافت می‌کنند (۷۷). در این مطالعه، اکثریت بیماران، صرف نظر از ریسک خونریزی و ترومبوزشان، دارای طول درمان کمتر از ۱۴ روز بوده‌اند و دومین بیشترین فراوانی نیز متعلق به بازه‌ی زمانی ۱۵-۲۸ روز می‌باشد، که این موضوع با مطالعات قبلی و گایدلاین‌ها تطبیق دارد.

در فصل قبل تعداد کمی از بیماران رخداد ترومبوز یا خونریزی بالینی را تجربه کردند. در مطالعه جوهری مقدم، طی پیگیری، ۱۱٪ بیماران پرخطر بدون پروفیلاکسی، ۶ ماه پس از ترخیص ۱۸ بیمار دچار VTE شدند. شواهد همچنین نشان می‌دهد در برخی بیماران با پروفیلاکسی مناسب هم VTE روی می‌دهد (۳٪)؛ این امر نیاز به شناسایی بیماران فوق‌العاده پرخطر و بررسی پروفیلاکسی طولانی مدت را مطرح می‌کند. از سوی دیگر، خونریزی عمده در این مطالعه نادر بود که نشان می‌دهد تجویز دارو در اکثریت موارد، علیرغم غیرتطابق‌ها، با احتیاط انجام شده است (۷۶) (۶۷).

۴-۳- نتیجه گیری

در مجموع، تحلیل نتایج نشان می‌دهد الگوی تجویز داروی ترومبوپیلاکسی در برخی موارد با معیارهای علمی و دستورالعمل‌های معتبر مطابقت نداشته است. مهم‌ترین عوامل این عدم تطابق شامل آگاهی ناکافی پزشکان از پروتکل‌های ریسک یابی، نگرانی بیش از حد از خونریزی در بیماران خاص و فقدان ابزار کمک تصمیم‌گیری کارآمد در روند بستری بوده است. مطالعات پیشین توصیه کرده‌اند که علاوه بر قرار دادن امتیازهای ریسک در دستورات پذیرش، استفاده از ابزارهای یادآور و داشبوردهای نظارتی می‌تواند پایبندی به دستورالعمل‌ها را بهبود بخشد.

۴-۴- محدودیت‌های مطالعه

- از آنجا که مطالعه به صورت گذشته‌نگر و بر اساس پرونده‌های پزشکی انجام شده، امکان کنترل کامل بر کیفیت و کامل بودن داده‌ها وجود نداشت و برخی متغیرهای مهم (مانند تحرک واقعی بیمار یا شدت بیماری) ممکن است به طور دقیق ثبت نشده باشند.
- ناقص بودن و عدم امکان ثبت برخی مؤلفه‌های معیارهای IMPROVE و PADUA در تعدادی از پرونده‌ها، منجر شد که اطلاعات لازم برای محاسبه دقیق امتیاز به طور کامل ثبت نشده و خطا در طبقه‌بندی بیماران از نظر خطر ترومبوز ایجاد شود.
- انجام مطالعه در یک مرکز درمانی خاص، قابلیت تعمیم نتایج به سایر بیمارستان‌ها یا مراکز درمانی با الگوهای تجویزی متفاوت را محدود می‌کند.
- دلایل تصمیم پزشک برای عدم تجویز پروفیلاکسی (مانند نگرانی از خونریزی یا قضاوت بالینی) به صورت مستند وجود نداشت و بنابراین امکان تحلیل این تصمیم‌ها فراهم نشد.

۴-۵- پیشنهادات

- پیشنهاد می‌شود مطالعات آینده به‌صورت آینده‌نگر و در چند مرکز درمانی انجام شوند تا هم کیفیت داده‌ها افزایش یابد و هم قابلیت تعمیم نتایج بهبود پیدا کند.
- استفاده روتین از ابزارهای ارزیابی خطر مانند PADUA و IMPROVE به‌عنوان بخشی از فرآیند پذیرش بیماران داخلی در بیمارستان‌ها نهادینه شود تا تصمیم‌گیری در مورد پروفیلاکسی مبتنی بر شواهد باشد.
- پیاده‌سازی سیستم‌های پشتیبان تصمیم‌گیری بالینی^۲ (CDSS)، طراحی سیستم‌های هشداردهنده در پرونده الکترونیک بیمار بر اساس معیارهای PADUA و IMPROVE می‌تواند از عدم تجویز یا تجویز نامناسب پروفیلاکسی جلوگیری کند.
- با توجه به تفاوت‌های جمعیتی و ساختار نظام درمانی، تدوین پروتکل‌های بومی‌شده برای ترومبوپروفیلاکسی در بیماران داخلی توصیه می‌شود.

^۲ Clinical Decision Support System

منابع

1. Abah M, Ekwere T, Ocheche U, Motilewa O, Mkpang E, Atat B. Knowledge of venous thromboembolism, practice patterns and preferences for thromboprophylaxis: findings from medical practitioners in south-south Nigeria. *East African Medical Journal*. 2023;100.5870-80.(5)
2. Skeik N, Westergard E. Recommendations for VTE prophylaxis in medically ill patients. *Annals of vascular diseases*. 2020;13(1):38-44.
3. Roberts LN, Hernandez-Gea V, Magnusson M, Stanworth S, Thachil J, Tripodi A, Lisman T. Thromboprophylaxis for venous thromboembolism prevention in hospitalized patients with cirrhosis: guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2022;20(10):2237-46.
4. Hajj I, Al-Masri M, Bashareh K, Hani MB, Hamouri S, Khouzami J, et al. A cross-sectional, multicenter, observational study to assess the prophylaxis of venous thromboembolism in Lebanese and Jordanian hospitals. *Thrombosis Journal*. 2021;19:1-9.
5. Sharif-Kashani B, Mohebi-Nejad A, Abooturabi S-M. Estimated prevalence of venous thromboembolism in Iran: Prophylaxis still an unmet challenge. *Tanaffos*. 2015;14(1):27.
6. Mirza Aghazadeh M, Pirzadeh A, Hariri AM. Correlation between blood groups and venous thromboembolism in hospitalized patients in Ardabil University of Medical Sciences affiliated centers. *Journal of Ardabil University of Medical Sciences*. 2014;14(1):71-8.
7. Zghouzi M, Shore S, Mwansa H, Hyder S, Kamdar N, Moles V, et al. TEMPORAL MORTALITY TRENDS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION, STROKE, AND PULMONARY EMBOLISM IN

THE UNITED STATES. Journal of the American College of Cardiology. ۲۰۲۳□۸۱(۸□□□□□□□□□□□□):۲۰۲۲.-

۸ Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, et al. American Society of Hematology ۲۰۱۸ guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. Blood advances. ۲۰۱۸;۲(۲۲):۳۱۹۸-۲۲۵.

۹ Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, Dentali F, Francis CW, Garcia DA, et al. American Society of Hematology ۲۰۱۹ guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. Blood advances. ۲۰۱۹;۳(۲۳):۳۸۹۸-۹۴۴.

۱۰ Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. ۲۰۱۲;۱۴۱(۲):e۱۹۵S-e۲۲۶S.

۱۱ Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. Annals of internal medicine. ۲۰۰۷;۱۴۶(۴):۲۷۸-۸۸.

۱۲ Karajizadeh M, Hassanipour S, Sharifian R, Tajbakhsh F, Saeidnia HR. The effect of information technology intervention on using appropriate VTE prophylaxis in non-surgical patients: a systematic review and meta-analysis. Digital Health. ۲۰۲۲□۸:۲۰۵۵۲۰۷۶۲۲۱۱۱۸۸۲۸.

۱۳ Dobesh PP. Economic burden of venous thromboembolism in hospitalized patients. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. ۲۰۰۹;۲۹(۸):۹۴۳-۵۳.

14. Girma E, Zelalem A, Admasu A, Tesfaye H, Demsiss W, Giorgis IH, Kim S-J. Venous thromboembolism prophylaxis usage among surgical patients in both private and public hospitals in Ethiopia. *Heliyon*. 2024;10(13):e30451.
15. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2001;119(1):132S-75S.
16. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2013;13(1):38-49.
17. Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharom P. Cancer-associated thrombosis: an overview of mechanisms, risk factors, and treatment. *Cancers*. 2018;10(10):380.
18. Schulman S, Makatsariya A, Khizroeva J, Bitsadze V, Kapanadze D. The Basic Principles of Pathophysiology of Venous Thrombosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(21):11447.
19. Bauer KA, Lip GY. Overview of the causes of venous thrombosis. *UpToDate Waltham*. 2017.
20. Van Montfoort ML, Stephan F, Lauw MN, Hutten BA, Van Mierlo GJ, Solati S, et al. Circulating nucleosomes and neutrophil activation as risk factors for deep vein thrombosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2013;33(14):e11.
21. Martinod K, Wagner DD. Thrombosis: tangled up in NETs. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014;123(18):2768-76.

22. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149(2):310-52.
23. Kahale LA, Matar CF, Hakoum MB, Tsolakian IG, Yosunico VE, Terrenato I, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021(12).
24. Hakoum MB, Kahale LA, Tsolakian IG, Matar CF, Yosunico VE, Terrenato I, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021(12).
25. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e24S-e43S.
26. Hirsh J, Warkentin TE, Dalen JE, Deykin D, Poller L. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*. 1990;108(4):208S-20S.
27. Hughes S, Szeki I, Nash MJ, Thachil J. Anticoagulation in chronic kidney disease patients—the practical aspects. *Clinical kidney journal*. 2014;7(5):442-9.
28. Connors JM, Murphy M. Anticoagulation During Pregnancy.
29. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *British journal of haematology*. 2003;121(4).
30. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of

venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. Blood advances. ۲۰۱۸;۲(۲۲):۳۳۱۷-۵۹.

۳۱ Weitz JI. Factor Xa and thrombin as targets for new oral anticoagulants. Thrombosis research. ۲۰۱۱;۱۲۷:S۵-S۱۲.

۳۲ Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, et al. American Society of Hematology ۲۰۲۱ guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. Blood advances. ۲۰۲۱;۵(۴):۹۲۷-۷۴.

۳۳ Hirsh J, O'Donnell M, Weitz JI. New anticoagulants. Blood. ۲۰۰۵;۱۰۵(۲):۴۵۳-۶۳.

۳۴ Lubenow N, Eichler P, Lietz T, Greinacher A, Group HI. Lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia—results of the third prospective study (HAT-۳) and a combined analysis of HAT-۱, HAT-۲, and HAT-۳. Journal of Thrombosis and Haemostasis. ۲۰۰۵;۳(۱۱):۲۴۲۸-۳۶.

۳۵ Stone GW, Witzencbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. New England Journal of Medicine. ۲۰۰۸;۳۵۸(۲۱):۲۲۱۸-۳۰.

۳۶ Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. ۲۰۱۲;۱۴۱(۲):e۱۵۲S-e۸۴S.

۳۷ Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology foundation guide to warfarin therapy. Circulation. ۲۰۰۳;۱۰۷(۱۲):۱۶۹۲-۷۱۱.

- ٣٨ Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, Deykin D. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*. ٢٠٠١;١١٩(١):٨S-٢١S.
- ٣٩ Fabbian F, De Giorgi A, Tiseo R, Zucchi B, Manfredini R. Reducing the risk of venous thromboembolism using apixaban—patient perspectives and considerations. Should more attention be given to females? Patient preference and adherence. ٢٠١٦:٧٣-٨٠.
- ٤٠ Cohen AT, Sah J, Dhamane AD, Lee T, Rosenblatt L, Hlavacek P, et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin among older patients with venous thromboembolism with different demographics and socioeconomic status. *Advances in Therapy*. ٢٠٢١;٣٨:٥٥١٩-٣٣.
- ٤١ Long B, Gottlieb M. Direct oral anticoagulants versus conventional anticoagulants for pulmonary embolism. *Academic Emergency Medicine*. ٢٠٢٣;٣٠(١٠):١٠٠٠-١٠٠٥.
- ٤٢ Elshafei MN, Mohamed MF, El-Bardissy A, Ahmed MB, Abdallah I, Elewa H, Danjuma M. Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants compared to warfarin in morbidly obese patients with acute venous thromboembolism: systematic review and a meta-analysis. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. ٢٠٢١;٥١:٣٨٨-٩٦.
- ٤٣ Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *New England journal of medicine*. ٢٠٠٩;٣٦١(٢٤):٢٣٤٢-٥٢.

- ٤٤ Siddiqui FM, Qureshi AI. Dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. Expert opinion on pharmacotherapy. ٢٠١٠;١١(٨):١٤٠٣-١١.
- ٤٥ Pollack Jr CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. New England Journal of Medicine. ٢٠١٥□٣٧٣(٦):٥١١-٢٠.
- ٤٦ Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. European heart journal. ٢٠١٣□٣٤(٢٧):٢٠٩٤-١٠٦.
- ٤٧ Spyropoulos AC, Anderson Jr FA, FitzGerald G, Decousus H, Pini M, Chong BH, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. Chest. ٢٠١١;١٤٠(٣):٧٠٦-١٤.
- ٤٨ Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. Journal of thrombosis and haemostasis. ٢٠١٠;٨(١١):٢٤٥٠-٧.
- ٤٩ Goldin M, Lin SK, Kohn N, Qiu M, Cohen SL, Barish MA, et al. External validation of the IMPROVE-DD risk assessment model for venous thromboembolism among inpatients with COVID-١٩. Journal of thrombosis and thrombolysis. ٢٠٢١;٥٢(٤):١٠٣٢-٥.
- ٥٠ Mahlab-Guri K, Otman MS, Replianski N, Rosenberg-Bezalel S, Rabinovich I, Sthoeger Z. Venous thromboembolism prophylaxis in patients hospitalized in medical wards: a real life experience. Medicine. ٢٠٢٠;٩٩(٧):e١٩١٢٧.

- Δ1 Onwuzo C, Olukorode J, Sange W, Tanna SJ, Osaghae OW, Hassan A, et al. A review of the preventive strategies for venous thromboembolism in hospitalized patients. *Cureus*.(11)15;2023 .
- Δ2 Eck RJ, Elling T, Sutton AJ, Wetterslev J, Gluud C, van der Horst IC, et al. Anticoagulants for thrombosis prophylaxis in acutely ill patients admitted to hospital: systematic review and network meta-analysis. *Bmj*. 2022;378.
- Δ3 Haykal T, Zayed Y, Kerbage J, Deliwala S, Long CA, Ortel TL. Meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials assessing the role of thromboprophylaxis after vascular surgery. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2022;10.1067-jvs.2022.03.e3.
- Δ4 Samama MM, Cohen AT, Darmon J-Y, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(11):793-800.
- Δ5 Kwon S, Meissner M, Symons R, Steele S, Thirlby R, Billingham R, et al. Perioperative pharmacologic prophylaxis for venous thromboembolism in colorectal surgery. *Journal of the American College of Surgeons*. 2011;212(5):596-603. e1.
- Δ6 Vardi M, Dagna L, Haran M, Duckit R. Attitudes towards and practice of venous thromboembolism prevention in general internal medicine wards: a multinational survey from member countries of the European federation of internal medicine. *Thrombosis research*. 2015;133-6:(5)129;2
- Δ7 Clapham RE, Roberts LN. A systematic approach to venous thromboembolism prevention: a focus on UK experience. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*. 2023;7(1):100030.

- ۵۸ اعظمی، نیک‌پی، ساسان، برجی، پاشاکلایی ق. تعیین درصد فراوانی استفاده از پروفیلاکسی علیه ترومبوز وریدهای عمقی در بیماران بستری در بخش‌های جراحی بیمارستان آموزشی امام خمینی (ره) ایلام. فصلنامه پژوهشی خون. ۲۰۱۶؛ ۱۳(۴): ۲۸۴-۹۰.
- ۵۹ Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, Severi P, Pini M, D'Angelo A, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *New England Journal of Medicine*. ۱۹۹۸؛ ۳۳۹(۲): ۸۰-۵.
- ۶۰ Manoucheri R, Fallahi MJ. Adherence to venous thromboprophylaxis guidelines for medical and surgical inpatients of teaching hospitals, Shiraz-Iran. *Tanaffos*. ۲۰۱۵؛ ۱۴(۱): ۱۷.
- ۶۱ Saigal S, Sharma JP, Joshi R, Singh DK. Thrombo-prophylaxis in acutely ill medical and critically ill patients. *Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*. ۲۰۱۴؛ ۱۸(۶): ۳۸۲.
- ۶۲ Beitland S, Sandven I, Kjærvi L-K, Sandset PM, Sunde K, Eken T. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in intensive care patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive care medicine*. ۲۰۱۵؛ ۴۱: ۱۲۰۹-۱۹.
- ۶۳ Alhazzani W, Lim W, Jaeschke RZ, Murad MH, Cade J, Cook DJ. Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Critical care medicine*. ۲۰۱۳؛ ۴۱(۹): ۲۰۸۸-۹۸.
- ۶۴ Creith B, Givens G, Ragheb B, Naik N, Owen C, Wallace J. Appropriateness of Pharmacologic Thromboprophylaxis Prescribing Based on Padua Score Among Inpatient Veterans. *Federal Practitioner*. ۲۰۲۲؛ ۳۹(۷): ۲۹۹.

- ۶۵ Cohen AT, Tapson VF, Bergmann J-F, 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. *The lancet*. ۲۰۰۸;۳۷۱(۹۶۱۰):۳۸۷-۹۴.
- ۶۶ Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, Hull RD, Wiens BL, Gold A, et al. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *New England Journal of Medicine*. ۲۰۱۶;۳۷۵(۶):۵۳۴-۴۴.
- ۶۷ Joharimoghadam A, Valimanesh HA, Sheykhali A, Musavi SH, Shiri E. Evaluation of the PADUA Prediction Score in Vein Thromboembolism Prophylaxis in Patients Admitted to Imam Reza Hospital in ۲۰۱۷. *Annals of Military and Health Sciences Research*. ۲۰۱۸;۱۶(۳):۱۶-۲۰.
- ۶۸ Magna A, Maggio E, Vidili G, Sciacqua A, Cogliati C, Di Giulio R, et al. Rate and predictors of thromboprophylaxis in internal medicine wards: Results from the AURELIO study. *Thrombosis Research*. ۲۰۲۳;۱۰۹۱۴۸;۲۰۲۴.
- ۶۹ Djulbegovic B, Boylan A, Kolo S, Scheurer DB, Anuskiewicz S, Khaledi F, et al. Converting IMPROVE bleeding and VTE risk assessment models into a fast-and-frugal decision tree for optimal hospital VTE prophylaxis. *Blood Advances*. ۲۰۲۴;۳۲(۱۴):۲۴۰۰-۲۴۰۸.
- ۷۰ Weitz JI, Lensing AW, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. ۲۰۱۷;۳۷۶(۱۳):۱۲۱۱-۲۲.
- ۷۱ Decousus H, Tapson VF, Bergmann J-F, Chong BH, Froehlich JB, Kakkar AK, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest*. ۲۰۱۱;۱۳۹(۱):۶۹-۷۹.

- ۷۲ Francis WH, Hull FP, Johnson GL. Venous thromboembolism in acute medically ill patients: identifying unmet needs and weighing the value of prophylaxis. *Am J Manag Care*. ۲۰۱۸;۲۴(۲۲):S۴۶۸-۷۴.
- ۷۳ Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama M-M, Turpie AG, et al. Extended-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: methodology for the EXCLAIM study. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. ۲۰۰۶;۲۲(۱):۳۱-۸.
- ۷۴ Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Extended-duration rivaroxaban thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: MAGELLAN study protocol. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. ۲۰۱۱;۳۱(۴):۴۰۷-۱۶.
- ۷۵ Zayed Y, Kheiri B, Barbarawi M, Banifadel M, Abdalla A, Chahine A, et al. Extended duration of thromboprophylaxis for medically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Internal Medicine Journal*. ۲۰۲۰;۵۰(۲):۱۹۲-۹.
- ۷۶ Arakaki D, Iwata M, Terasawa T. External validation of the Padua and IMPROVE-VTE risk assessment models for predicting venous thromboembolism in hospitalized adult medical patients: A retrospective single-center study in Japan. *Annals of Vascular Diseases*. ۲۰۲۳;۱۶(۱):۶۰-۸.
- ۷۷ Shohani M, Mansouri A, Norozi S, Parizad N, Azami M. Prophylaxis against deep venous thrombosis in patients hospitalized in surgical wards in one of the Hospitals in Iran: Based on the american college of chest physician's protocol. *International journal of preventive medicine*. ۲۰۱۸;۹(۱):۲۰.

Abstract

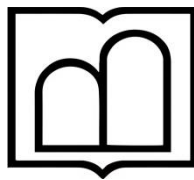
Introduction: Venous thromboembolism (VTE), including deep vein thrombosis and pulmonary embolism, is one of the most common yet preventable causes of morbidity and mortality among hospitalized patients. Non-ICU medical patients are at increased risk due to immobility and underlying comorbidities. Despite recommendations from international guidelines, thromboprophylaxis is not always appropriately implemented in this population.

Methods: This descriptive cross-sectional observational study was conducted among non-ICU medical inpatients at Imam Khomeini Hospital, Ardabil. The risk of VTE was assessed using the Padua and IMPROVE models, while bleeding risk was evaluated using the IMPROVE Bleeding RAM. Data regarding the type, timing, and appropriateness of thromboprophylaxis in accordance with guideline recommendations were analyzed.

Results: The findings showed that a proportion of patients with clear indications did not receive appropriate thromboprophylaxis, while some low-risk patients received pharmacological prophylaxis without indication. Complete adherence to Padua and IMPROVE criteria was not observed across all wards.

Discussion and Conclusion: The results indicate a gap between evidence-based recommendations and clinical practice in thromboprophylaxis. Routine use of standardized risk assessment tools and improved adherence to clinical guidelines may reduce preventable thrombotic events and bleeding complications. Developing local protocols and enhancing healthcare staff education are essential to improve the quality of care for hospitalized patients.

Keywords: Venous thromboembolism, Thromboprophylaxis, Padua, IMPROVE, Hospitalized patients



Ardabil University of Medical Sciences

School of Pharmacy

A thesis submitted for PharmD graduation

Title:

An assessment of the adherence to thromboprophylaxis administration in patients admitted to the medical wards of Imam Khomeini Hospital for a period of six months using the PADUA and IMPROVE scoring system

Supervisors:

Dr. Sevda Mikaili Mirak

Dr. Shafagh Aliasgarzadeh

By:

Aysan Rostamoghli Khiavi

Thesis NO:

۲۰۲۶ January