

Clinical Evaluation of Enoxaparin Prescription in Mazandaran Heart Center

Gohar Eslami¹,
Sogand Abedi²,
Shahaboddin Emami³

¹Assistant Professor, Department of Clinical Pharmacy, Cardiovascular Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

²Pharmacy Student, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³Clinical Pharmacy Resident, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received April 22, 2019 ; Accepted May 13, 2020)

Abstract

Background and purpose: Drug utilization evaluation (DUE) is one of the most effective methods to assess the correct administration of drugs. Enoxaparin is one of the most commonly used anticoagulant which is widely used as prophylactic or curative treatment. The aim of this study was to evaluate the rational use of enoxaparin in Mazandaran Heart Center.

Materials and methods: In a retrospective study, demographic and clinical data of 200 patients who had received enoxaparin in 2017 were collected on the basis of American Hospital Formulary Service (AHFS) drug information, UpToDate, and Medscape guidelines.

Results: The mean age of patients was 61.52 ± 13.62 years. The dosing of enoxaparin was according to guidelines in 163 (81.5%) patients and outside the target ranges in 37 (18.5%).

Conclusion: In this study, the administration of enoxaparin for therapeutic or prophylactic purposes was not according to guidelines in about one-fifth of the patients and it is necessary to determine the precise dosage.

Keywords: enoxaparin, drug utilization evaluation, prescription pattern

J Mazandaran Univ Med Sci 2020; 30 (186): 156-162 (Persian).

* Corresponding Author: Shahaboddin Emami - Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: sha_emami@yahoo.com)

داروی پر مصرف مرکز قلب مازندران را به خود اختصاص می‌دهد (۵). عوارض جانبی ناشی از مصرف انوکسپارین حداقل در ۲ درصد بیماران مصرف‌کننده مشاهده می‌گردد. سن بالا، استفاده از دوز نامناسب، کاهش عملکرد کلیوی و عدم تنظیم دوز دارو در این شرایط از عوامل مستعدکننده ایجاد عوارض جانبی با انوکسپارین ذکر شده‌اند (۶). با توجه به اهمیت و گستردگی مصرف این دارو در بین بیماران بستری، پژوهش حاضر مطابق با دستورالعمل‌های ذکر شده در منابع طراحی و اجرا گردید.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه گذشته‌نگر که در مرکز قلب مازندران انجام پذیرفت، اطلاعات دموگرافیک و بالینی مربوط به ۲۰۰ بیماری که از فروردین تا اسفند ۱۳۹۶ تحت درمان با انوکسپارین قرار گرفته بودند، پس از دریافت پرونده بیماران از واحد آمار و مدارک پزشکی بیمارستان، اخذ گردید و در نهایت با توصیه‌های راهنماهای AHFS (American Hospital Formulary Service) و UpToDate (۷-۹) مطابقت داده شد. برای تخمین احتمال بروز ترومبوسیتوپنی ناشی از انوکسپارین از سیستم ارزیابی بالینی 4T score استفاده گردید. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۴ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. متغیرهای کیفی براساس تعداد (درصد) و متغیرهای کمی بر اساس میانگین \pm انحراف معیار ارائه شد.

یافته‌ها و بحث

در این مطالعه ۹۸ نفر (۴۹ درصد) از بیماران زن و ۱۰۲ نفر (۵۱ درصد) مرد با میانگین سنی $61/52 \pm 13/62$ سال بودند. سندرم کرونری حاد (۷۳ درصد) و پرفشاری خون (۵۶۴ درصد) به ترتیب بیش‌ترین علت بستری و بیماری زمینه‌ای در بیماران را به خود اختصاص می‌داد. تجویز انوکسپارین در ۲۷ درصد به علت پروفیلاکسی و

در ۷۳ درصد موارد جهت مقاصد درمانی صورت پذیرفته بود که پروفیلاکسی از ترومبوز وریدهای عمقی به دلیل عدم تحرک طولانی مدت ناشی از مشکلات حاد و جراحی، بیش‌ترین اندیکاسیون مصرف پروفیلاکسیک انوکسپارین را تشکیل می‌داد که با یافته‌های حاصل از مطالعات قبلی همسویی داشت (۱۱،۴). دوز مصرفی انوکسپارین برای درمان و پروفیلاکسی دامنه‌ای بین $40-160 \text{ mg/day}$ داشت که بیش‌ترین فراوانی دوز مصرفی در گروه درمانی مربوط به دوز 120 mg/day (۵۲/۴ درصد) و در گروه پروفیلاکسی مربوط به دوز 120 mg/day (۳۶/۷ درصد) بوده و همچنین میانگین مصرف دارو (mg/day) در گروه درمانی $123/81 \pm 31/31 \text{ mg/day}$ بیش‌تر از میانگین مصرف در گروه پروفیلاکسی $106/71 \pm 38/61 \text{ mg/day}$ می‌باشد. مصرف انوکسپارین در ۸۱/۵ درصد از بیماران مطابق دوز توصیه شده در دستورالعمل‌های مرجع بود (جدول شماره ۱).

آنالیز ABC روشی برای تعیین و مقایسه هزینه تجهیزات و ملزومات در مراکز درمانی و یا یک روش طبقه‌بندی ارقام یا فعالیت‌ها با توجه به اهمیت نسبی آن‌ها است (۱۱). در مرکز قلب مازندران بر طبق نتایج حاصل از این آنالیز، انوکسپارین پس از مواد حاجب، دومین داروی پر مصرف بوده است. یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که ۱۸/۵ درصد از بیماران براساس دستورالعمل‌های مورد استناد، دوز مناسب انوکسپارین را دریافت نکرده بودند که از این تعداد ۷۵/۷ درصد آن‌ها در گروه پروفیلاکسی و ۲۴/۳ درصد در گروه درمانی قرار داشتند. مصرف دوز نامناسب انوکسپارین در دو مطالعه گذشته‌نگر که در بیمارستان‌های آموزشی ایران انجام گردیده، به صورت ۳۵/۷ و ۲۸/۷ درصد گزارش شده است (۱۲،۴).

این یافته‌ها نشان می‌دهند که تجویز نامناسب انوکسپارین در مرکز ما نسبت به سایر مطالعات کم‌تر بوده و با مطالعه Routhberg و همکارانش که

جدول شماره ۱: فراوانی مصرف منطقی و میزان مطابقت انوکسپارین تجویز شده با دستورالعمل های بالینی

میزان مطابقت با منابع (درصد)	میزان توصیه شده در منابع			متغیر
	UpToDate	Medscape	AHFS	
۹۵ درصد	1 mg/kg twice daily	1 mg/kg twice daily	1 mg/kg twice daily	مصرف استاندارد های کرونری حاد
۲۰ درصد	40 mg once daily	40 mg once daily	40 mg once daily	پروفیلاکسی از ترومبوآمبولی های ناشی از شرایط حاد طی و محدودیت های حرکتی
۸۹ درصد	40 mg once daily	-	-	پروفیلاکسی قبل از جراحی قلب باز
۱۰۰ درصد	1 mg/kg twice daily	-	1 mg/kg twice daily	پروفیلاکسی از استروک پس از کلادیورژن فیبرلاسیون دهلیزی
۷۲ درصد	1 mg/kg once daily	1 mg/kg once daily	1 mg/kg once daily	مصرف استاندارد های کرونری حاد
۷۵ درصد	30 mg once daily	30 mg once daily	30 mg once daily	پروفیلاکسی از ترومبوآمبولی های ناشی از شرایط حاد طی و محدودیت های حرکتی
۳۶ درصد	در طول درمان	در طول درمان	-	پناسیم
۴۱ درصد	به صورت پایه و در طول درمان	به صورت دوره ای	به صورت دوره ای	کراتینین سرم
۳۲ درصد	به صورت پایه و در طول درمان	به صورت دوره ای	به صورت دوره ای	تعداد پلاکت
۰ درصد	به صورت روتین توصیه نمی شود مگر در افراد مبتلا به نارسایی کلیه و چاقی	در شرایط خاص مانند بارداری، نارسایی کلیه و درجه های قلب مصنوعی	در شرایط خاص مانند زنان باردار با درجه های قلب مصنوعی	ضالبت anti-Xa
۲ درصد (مطابقت)	< ۲ درصد	-	۲ درصد	هماچوری
۲۶ درصد (عدم مطابقت)	۳ درصد	۳ درصد	۲ درصد	خونریزی زیر جلدی
۰/۵ درصد (مطابقت)	< ۱ درصد	< ۱ درصد	< ۱ درصد	واکنش های آلرژیک
۱۰۰ درصد				آسپرین، کلویدوگرل، وارفارین، هپارین، ضد التهاب های غیر استروئیدی، سفالوسپورین ها

انوکسپارین از شیوع کم تری نسبت به هپارین برخوردار است، مانیتورینگ شمارش پلاکت ها در طی دوران مصرف انوکسپارین توصیه شده است (۱۷). در شرایطی که شمارش پلاکت ها به کم تر از ۱۰۰ هزار در هر میلی لیتر تنزل یابد و یا تعداد پلاکت ها به کم تر از ۵۰ درصد مقدار پایه برسد، توصیه می شود تا درمان قطع گردد (۱۸). در مطالعه ما پلاکت پایین تر از ۱۵۰۰۰۰ یا بالاتر از ۴۵۰۰۰۰ قبل از درمان، مجموعاً در ۸ نفر (۴/۲ درصد)، حین درمان در ۲ نفر (۳/۲ درصد) و پس از درمان در ۵ نفر (۲۳/۸ درصد) مشاهده گردید، اما در هیچ کدام از بیماران پلاکت زیر ۱۰۰۰۰۰ وجود نداشت و خونریزی جدی تهدید کننده حیات رخ نداد. استفاده از 4T score ارزش قابل توجهی در شناسایی و تشخیص بیماران مشکوک به ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین و مشتقات آن (HIT) داشته و باعث کاهش نیاز به انجام تست های آزمایشگاهی و تقلیل هزینه های بستری می شود. در تعریف کلاسیک، HIT زمانی رخ می دهد که نتیجه محاسبه امتیاز بالینی 4T score متوسط و یا بالا باشد (۱۹، ۲۰).

در مطالعه شهبازی و همکارانش که بر روی ۹۲ بیماری که تحت عمل جراحی قلب باز قرار گرفته

نشان داده اند انوکسپارین به عنوان پروفیلاکسی در بیمارستان های آموزشی نسبت به بیمارستان های غیر آموزشی با دوز مناسب تری تجویز می گردد، همسویی بیش تری دارد (۱۳، ۵). تعدیل دوز انوکسپارین در کلیرانس کراتینین کم تر از ۳۰ ml/min ضروری می باشد. در ۱۸ نفر از بیماران تحت بررسی، میزان کلیرانس کراتینین کم تر از ۳۰ ml/min محاسبه گردید که دوز تجویز شده انوکسپارین برای ۵ نفر (۲۷/۸ درصد) از این تعداد متناسب با شرایط کلیوی بیمار تنظیم نشده بود. با این وجود میزان عدم استفاده از دوز صحیح و تعدیل شده انوکسپارین در موارد کاهش کلیرانس کراتینین در مطالعه ما نسبت به سایر بررسی ها که این میزان را ۵۰ تا ۱۰۰ درصد گزارش کرده اند، به طور قابل توجهی کم تر می باشد (۱۴، ۴). نتایج حاصل از دو مطالعه قبلی بیش ترین دلایل بستری بیماران و دریافت انوکسپارین را بیماری های ایسکمیک قلبی، استروک، ترومبوآمبولی های وریدی و ریوی و نارسایی قلبی عنوان کرده اند. به این ترتیب می توان شایع ترین علت استفاده از انوکسپارین با دوزهای درمانی در بیماران بستری را اختلالات ایسکمیک قلبی برشمرد (۱۶، ۱۵). علی رغم آن که موارد ترومبوسیتوپنی ناشی از

ضروری به نظر می‌رسد (۲۴). به دلیل کاهش کلیرانس کلیه در افراد مسن، که اغلب جمعیت بیماران بستری را تشکیل می‌دهند، به نظر می‌رسد که اندازه‌گیری فعالیت anti-Xa برای تعیین دوز دقیق‌تر انوکسپارین و جلوگیری از بروز عوارضی مثل خونریزی ضروری باشد.

مطالعه ما نشان داد که روند تجویز انوکسپارین جهت مصارف درمانی یا پیشگیری در بیماران مراجعه کننده به مرکز قلب مازندران در حدود یک پنجم موارد با دوزهای توصیه شده توسط گایدلاین‌ها مطابقت نداشت. از این رو مانیتورینگ دقیق بیماران قبل و حین مصرف این دارو از موضوعات حائز اهمیت بوده که توجه بیش‌تری را می‌طلبد و در کل باعث بهبود پیامد بیماران می‌گردد. با این وجود با توجه به نتایج سایر مطالعات، نحوه مصرف انوکسپارین در این مرکز از وضعیت منطقی‌تری برخوردار است که می‌توان به حضور کلینیکال فارماسیست در بالین بیمار و انجام ویزیت بیماران و ارائه مشاوره‌های فارماکوتراپی به تیم درمان به عنوان یک فاکتور موثر اشاره نمود. برگزاری دوره‌های آموزشی نحوه تجویز منطقی داروهای پر کاربرد بیمارستانی می‌تواند به بهبود نتایج درمانی و پیشگیری از بروز تداخلات و عوارض بیشتر به بیماران کمک نماید.

سپاسگزاری

پژوهشی حاضر، حاصل پایان‌نامه دوره دکتری عمومی سرکارخانم دکتر سوگند عابدی به شماره ۳۰/۸۳/۹ (کد اخلاق: IR.MAZUMS.RIB.REC.1398.003) می‌باشد. نویسندگان مقاله مراتب تقدیر و تشکر خود را از پرسنل مرکز قلب مازندران اعلام می‌دارند.

References

1. Karimzade I, Namazi S. Drug utilization evaluation of unfractionated heparin in a cardiac care unit in Iran. *J Pharm Res* 2011;

بودند، نتیجه محاسبه 4T score نشان می‌دهد که ۸۴ درصد بیماران امتیاز بالینی پایینی را کسب کرده‌اند و تنها در ۳ بیمار HIT گزارش گردید (۲۲). در مطالعه ما نیز در طی مدت درمان، تنها ۶ مورد (۱۵/۴ درصد) امتیاز ۱ (افت پلاکتی بین ۳۰ تا ۵۰ درصد) و تنها یک بیمار (۲/۶ درصد) امتیاز ۲ (افت پلاکتی بیش‌تر از ۵۰ درصد) را کسب نمود و HIT در هیچ‌کدام از بیماران مشاهده نشد.

یافته‌های قبلی نشان می‌دهند، به دنبال دریافت انوکسپارین سطح پتاسیم بویژه در روز سوم تجویز افزایش می‌یابد (۲۲). در صورتی که میزان پتاسیم سرم کم‌تر از ۳/۵ mEq/L یا بیش‌تر از ۵ mEq/L باشد، بایستی مداخلات درمانی استاندارد صورت گیرد (۱۹). در مطالعه ما تنها در ۱۴ بیمار (۷ درصد) سطح پتاسیم خارج از محدوده نرمال (۳/۵-۵ mEq/L) بدون علائم و عوارض تهدید کننده حیات مشاهده گردید. آسپیرین (۹۹/۵ درصد) و کلوپیدوگرل (۷۳ درصد) بیش‌ترین داروهای تجویز شده به صورت همزمان با انوکسپارین بودند. هر چند گزارشاتی در دسترس هستند که نشان می‌دهند افزودن ترکیبات ضد پلاکتی مثل آسپیرین به هپارین و مشتقات آن ریسک انفارکتوس را در بیماران مبتلا به درگیری‌های عروق کرونر کاهش می‌دهد، با این وجود احتمال بروز تداخل دارویی از نوع درجه یک و ماژور بالا می‌باشد (۲۳). در این مطالعه هیچ موردی از اختلال خونریزی دهنده جدی مشاهده نگردید. بر طبق دستورالعمل‌های جاری، پایش مداوم و معمول فعالیت ضد انعقادی فاکتور ۱۰ فعال (anti-Xa activity)، مورد نیاز نبوده با این حال پایش فعالیت anti-Xa جهت تنظیم دوز انوکسپارین در مواردی نظیر وجود نارسایی کلیوی

4(5): 1470-1472 (Persian).

2. World Health Organization. Introduction to Drug Utilization Research [Internet]. 2003

- [cited 2014 May 11]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4876e/2012>. Accessed May 2, 2019.
- American Society of Health-System Pharmacists. AHFS Drug Information 2017, 1st ed. Bethesda, Md; 1657.
 - Fahimi F, Baniyadi S, Behzadnia N, Varahram F, Ghazi Tabatabaie L. Enoxaparin utilization evaluation: an observational prospective study in medical inpatients. *Iran J Pharm Res* 2008; 7(1): 77-82 (Persian).
 - Zeitoun AA, Nassif JG, Zeineddine MM. The appropriateness of enoxaparin use in Lebanese hospitals: a quality evaluation study. *Int J Clin Pharm* 2011; 33(6): 934-941.
 - Mahe I, Gouin Thibault I, Drouet L, Simoneau G, Di Castillo H, Siguret V, et al. Elderly medical patients treated with prophylactic dosages of enoxaparin: influence of renal function on anti-Xa activity level. *Drugs Aging* 2007; 24(1): 63-71.
 - Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey Jr DE, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): Developed in Collaboration With the American College of Emergency Physicians, The Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation* 2007; 116(7): e148-304.
 - Leizorovicz A, Haugh MC, Chapuis FR, Samama MM, Boissel JP. Low molecular weight heparin in prevention of perioperative thrombosis. *BMJ* 1992; 305(6859):913-920.
 - Lip GY. Paroxysmal atrial fibrillation, stroke risk and thromboprophylaxis. *Thromb Haemost* 2008; 100(1): 11-13.
 - Jetha L. A drug usage review of therapeutic doses of enoxaparin at Barnet and Chase Farm Hospitals. London pharmacy education and training Pfizer project awards [online] 2007 [cited 2007 Nov 8]. Available from: <http://www.londonpharmacy.nhs.uk/educationandtraining/prereg/pfizerProjectAwards2007/leila%20jetha%20Barnet%20and%20Chase%20Farm%20Hospital%20Trust.pdf>.
 - Devnani M, Gupta AK, Nigah R. ABC and VED analysis of the pharmacy store of a tertiary care teaching, research and referral healthcare institute of India. *J Young Pharm* 2010; 2(2): 201-205.
 - Ala S, Eslami G, Sayftabar A. Enoxaparin utilization evaluation in inpatients with or at risk of thromboembolic disorders: a one-year, single-centered, retrospective study. *Pharm Biomed Res* 2016; 2(1): 55-65 (Persian).
 - Rothberg MB, Lahti M, Pekow PS, Lindenauer PK. Venous thromboembolism prophylaxis among medical patients at US hospitals. *J Gen Intern Med* 2010; 25(6): 489-494.
 - Hassani A, Gholami Kh, Hajhoseintalasaz A, Mohebi N, Hassani E. Enoxaparin utilization evaluation in a cardiovascular teaching hospital. *Stud Med sci* 2014; 25(3): 241-246 (Persian).
 - Singh V, Gopinath K, Behzadpour A, Kasturiranagan Meera N. Anticoagulant utilization evaluation in a tertiary care teaching hospital: an observational prospective study in medical in patients. *Indian J Pharm Pract* 2015; 8(2): 61-66.

16. Khalili H, Dashti Khavidaki S, Haj Hossein Talasaz A, Najmedin F, Hosseinpoor R. Anticoagulant utilization evaluation in a teaching hospital: a prospective study. *J Pharmacy Pract* 2010; 23(6): 579-584 (Persian).
17. Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG and Posey LM. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 9th ed, New York: Mc Graw-Hill; 2014. 195-196.
18. Hull RD, Garcia DA, Burnett AE. Heparin and LMw heparin: Dosing and adverse effects. In: Klein-Gitelman M, TePas E, (eds). [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2017. [updated 2017 May 23; cited 2018 Sept 14]; [8 screens]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/heparin-and-lmw-heparin-dosing-and-adverse-effects?search=enoxaparin&source=search_result&selectedTitle=3~96&usage_type=default&display_rank=3. Accessed May 2, 2019.
19. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006; 4(4): 759-765.
20. Lo GK, Sigouin CS, Warkentin TE. What is the potential for over diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia? *Am J Hematol* 2007; 82(12): 1037- 1043.
21. Shahbazi M, Ahmadinejad M, Chegini A. Evaluation of 4T score for possible heparin induced thrombocytopenia diagnosis. *Sci J Iran Blood Transfus Organ* 2017; 14(4): 272-280 (Persian).
22. Koren-Michowitz M, Avani B, Michowitz Y, Moravski G, Efrati S, Golik A. Early onset of hyperkalemia in patients treated with low molecular weight heparin: a prospective study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13(5): 299-302.
23. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 276(10): 811-815.
24. Duplaga BA, Rivers CW, Nutescu E. Dosing and monitoring of low-molecular-weight heparins in special populations. *Pharmacotherapy* 2001; 21(2): 218-234.