

مقاله مروری

نازدهای دارویی در پیشگیری و درمان ترومبوآمبولی وریدی در جراحی‌های ارتوپدی

آنولین اصلان^۱، دانشجوی کارشناسی ارشد پرستاری مراقبت ویژه
 رویا خرمی^۲، دانشجوی کارشناسی ارشد پرستاری مراقبت ویژه
 جلال رضایی^۳، دانشجوی کارشناسی ارشد پرستاری مراقبت ویژه
 محمد گودرزی^۴، دانشجوی کارشناسی ارشد پرستاری مراقبت ویژه
 * زهرا عباسی دولت‌آبادی^۵، دکترای سلامت در حوادث و بلایا

خلاصه

هدف. این مطالعه با هدف بررسی آخرین رویکردها و روش‌های درمانی در پیشگیری و درمان ترومبوآمبولی وریدی در جراحی‌های ارتوپدی انجام شد.

زمینه. ترومبوآمبولی وریدی از جمله عوارض رایج پس از جراحی‌های بزرگ از جمله جراحی‌های ارتوپدی است که می‌توان از طریق درمان‌های پیشگیرانه از بروز آن پیشگیری نمود.

یافته‌ها. خطر ترومبوآمبولی وریدی در طول جراحی، به ویژه جراحی‌های ارتوپدی، که با عوارض و موارد مرگ قابل ملاحظه‌ای همراه است افزایش زیادی داشته است. بدون پیشگیری، خطر ترومبوز وریدی و آمبولی ریوی افزایش چشمگیری خواهد داشت. ویژگی‌های یک روش پیشگیری اولیه آن است که به آسانی مدیریت شود و بدون محدودیت و نیاز به مشاهدات آزمایشگاهی، ایمن و موثر واقع شود و مقرون‌به‌صرفه باشد.

نتیجه‌گیری. از معیارهای انتخاب یک عامل دارویی، علاوه بر عوارض جانبی آن و ترجیح بیمار، کارایی و ایمن بودن آن نیز است. استفاده از داروهای ضد انعقاد پروفیلاکسی در بیمارانی که تحت اعمال جراحی بزرگ ارتوپدی قرار می‌گیرند خطر ترومبوآمبولی وریدی را به‌طور چشمگیری کاهش می‌دهد، ولی به‌طور کامل برطرف نمی‌کند.

کلیدواژه‌ها: ترومبوآمبولی، جراحی ارتوپدی، داروهای ضد انعقاد

۱ دانشجوی کارشناسی ارشد پرستاری مراقبت ویژه، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
 ۲ دانشجوی کارشناسی ارشد پرستاری مراقبت ویژه، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
 ۳ دانشجوی کارشناسی ارشد پرستاری مراقبت ویژه، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
 ۴ دانشجوی کارشناسی ارشد پرستاری مراقبت ویژه، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
 ۵ استادیار، گروه پرستاری مراقبت ویژه و مدیریت پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران (*نویسنده مسئول) پست الکترونیک: zahra_abasi2000@yahoo.com

مقدمه

ترومبوآمبولی وریدی که به عنوان لخته‌های خون نیز شناخته می‌شود، یک وضعیت پزشکی نامشخص و جدی، اما قابل پیشگیری است. ترومبوآمبولی وریدی ممکن است هر کسی را در هر سنی گرفتار کند و باعث بیماری جدی، معلولیت و در برخی موارد، مرگ شود. ترومبوآمبولی وریدی (VTE)، سومین بیماری عروقی شایع پس از بیماری عروق کرونر و سکته است که ۲ تا ۵ درصد افراد در طول زندگی خود، آن را تجربه می‌کنند (کاظمی و همکاران، ۱۳۹۵). اگر ترومبوآمبولی وریدی در مراحل ابتدایی شکل‌گیری کشف شود، می‌توان از بروز آن پیشگیری یا آن را درمان کرد (بکمن و همکاران، ۲۰۱۶). ترومبوآمبولی وریدی مشکل شناخته‌شده‌ای است که با عوارض و موارد مرگ قابل ملاحظه‌ای همراه می‌باشد (لیبرمن و همکن، ۲۰۱۷).

خطر بروز ترومبوآمبولی وریدی به طور چشمگیری در طول جراحی، به ویژه جراحی‌های ارتوپدی، جراحی عروق بزرگ، جراحی مغز و اعصاب و همچنین، در بیماری سرطان افزایش می‌یابد (بائر و لیپ، ۲۰۱۷). تعداد دقیق افراد متأثر از ترومبوآمبولی وریدی مشخص نیست، اما حدوداً ۳۰۰ تا ۶۰۰ هزار نفر در سال (۱ تا ۲ نفر در هر ۱۰۰۰ نفر) در ایالات متحده ممکن است به آن مبتلا شوند. ارزیابی‌ها نشان می‌دهد سالانه حدود ۶۰ تا ۱۰۰ هزار بیمار آمریکایی در نتیجه ترومبوآمبولی وریدی جان خود را از دست می‌دهند. نیمی از بیماران با ترومبوآمبولی وریدی ممکن است دچار عوارض طولانی‌مدت همچون تورم، درد و تغییر رنگ عضو شوند و ۳۳ درصد از بیماران در طول ۱۰ سال بعد از آن از عود بیماری رنج می‌برند (بکمن و همکاران، ۲۰۱۰). در مطالعه فرزام‌نیا و همکاران (۱۳۹۰)، میزان مرگ ۶ ماهه ۶ درصد ذکر شد. در این مطالعه، میزان عود بیماری در طول دوره ۵ ساله بعد ۲۰ تا ۳۰ درصد گزارش گردید. شیوع ترومبوز وریدی در بیماران بستری در بخش جراحی عمومی ۱۴ تا ۱۵ درصد و در بخش مراقبت‌های ویژه و در بیماران صدمه نخاعی ۶۰ تا ۸۰ درصد گزارش شده است (کاظمی و همکاران، ۱۳۹۵). در مطالعه مصطفی‌زاده و همکاران (۱۳۸۷) که از داده‌های ناشی از کالبدشکافی موارد مشکوک به ترومبوآمبولی ریه در تهران انجام شد، شیوع ترومبوآمبولی ریه ۱۳/۵ درصد برآورد شد که ۷۵ درصد این افراد بیشتر از ۵۰ سال سن داشتند (عالی دابی و همکاران، ۱۳۹۱). ترومبوآمبولی وریدی اختلالی پیچیده و چندعلیتی است که عوامل اکتسابی یا ژنتیکی می‌توانند در بروز آن نقش داشته باشند (فال و همکاران، ۲۰۱۴). عوامل خطر این گروه شامل سن بالا، سابقه ترومبوآمبولی قبلی، وجود بدخیمی یا بیماری (بیماری قلبی)، لخته و جراحی طولانی، بیهوشی و محدودیت زمانی است (بائر و لیپ، ۲۰۱۷).

عوارض جدی ترومبوز وریدی شامل آمبولی ریه، نارسایی وریدی، عود بیماری و مرگ هستند. مرگ می‌تواند به علت آمبولی ریه و یا خونریزی جدی به علت مصرف وارفارین باشد (کاظمی و همکاران، ۱۳۹۵). خطر ترومبوآمبولی از زمان جراحی شروع می‌شود و در طول بستری در بیمارستان ادامه می‌یابد (فلورسکو و همکاران، ۲۰۱۳). بنابراین، بدون پیشگیری، خطر ترومبوز وریدی و آمبولی ریوی افزایش قابل ملاحظه‌ای خواهد داشت (بائر و لیپ، ۲۰۱۷). روش پروفیلاکسی انتخابی اولیه شامل روشی است که به آسانی مدیریت شود، نیاز به پایش و تست‌های آزمایشگاهی نداشته باشد یا نیاز به پایش محدود داشته باشد، ایمن و موثر واقع شود و مقرون‌به‌صرفه باشد (پای و دوکتیس، ۲۰۱۵). پرستاران به عنوان بزرگترین گروه عضو تیم درمانی لازم است با تازه‌های دارویی و درمانی آشنا باشند تا بهترین مراقبت را به بیماران و مددجویان ارائه دهند. در این بررسی ابتدا عوامل خطر ترومبوآمبولی وریدی مورد بحث قرار می‌گیرد و سپس، عوامل دارویی که در حال حاضر برای پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی در بیماران جراحی در دسترس هستند معرفی می‌شوند و در پایان، عوامل دارویی که در جراحی‌های مختلف ارتوپدی ترجیح داده می‌شوند توضیح داده می‌شوند.

مواد و روش‌ها

این پژوهش یک مطالعه مروری است که در آن برای جمع‌آوری اطلاعات از طریق جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی علمی و موتورهای جستجو نظیر Ovid، Science Direct، Medline، Google Scholar، PubMed، Science Direct با کلیدواژه-های Fondaparinux، Venous Thromboembolism، Orthopedic Procedures، Heparin، Dabigatran، Apixaban و Fondaparinux به دو زبان فارسی و انگلیسی از ابتدای ۱۹۹۸ تا انتهای سال ۲۰۱۷، مورد جستجو قرار گرفتند. پس از جستجوی اولیه، مقالات و گایدلاین‌های مرتبط با موضوع مطالعه مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها

مطالعاتی که مورد بررسی قرار گرفتند در مقطع زمانی ۱۹۸۸ تا ۲۰۱۷ منتشر شده‌اند. در مجموع، ۳۵ مقاله انگلیسی و ۱۰ مقاله فارسی با کلیدواژه‌های مذکور استخراج شد و در نهایت ۲۵ مقاله که با هدف مطالعه مطابقت داشت مورد بررسی قرار گرفت. عوامل خطر ترومبوآمبولی وریدی. عوامل خطری که در بسیاری از بیماران با ترومبوآمبولی وریدی می‌توانند شناسایی شوند به دو گروه ارثی و اکتسابی تقسیم می‌شوند. عمده‌ترین عوامل خطر اکتسابی برای ترومبوآمبولی وریدی شامل سابقه ترومبوآمبولی قبلی، جراحی بزرگ اخیر، تروما، بی‌حرکتی، آنتی‌بیوتیک‌های آنتی‌فسفولیپیدی، بدخیمی، حاملگی، داروهای ضدبارداری خوراکی، و اختلالات میلوپرولیفراتیو هستند (بائر و لیپ، ۲۰۱۷). عواملی که خطر بروز ترومبوز وریدی را افزایش می‌دهند شامل سن بالا، چاقی، بدخیمی، سابقه ترومبوآمبولی وریدی، نارسایی قلبی یا نقص در وضعیت مهارکنندگی بدن است. شایع‌ترین حالت نقص مهارکننده، مقاومت پروتئین C است که معمولاً به دلیل جهش در ژن کدگذاری شده برای فاکتور پنج انعقادی ایجاد می‌شود و به عنوان فاکتور پنج لیدن شناخته می‌شود. بیشترین خطر در جراحی‌های ارتوپدی در نتیجه مجموعه‌ای از عوامل مربوط به رکود جریان خون وریدی است که شامل پوزیشن خوابیده به پشت در تخت عمل و پوزیشن‌های آناتومیکی انتهاها می‌باشد. آسیب آغازین می‌تواند در نتیجه ترومای اصلی یا مداخلات جراحی رخ دهد و انتشار موقت عوامل بافتی احتمالاً باعث افزایش خطر بروز ترومبوز می‌شود (موریسون و سیو، ۲۰۰۷).

عوامل دارویی برای پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی. انتخاب عوامل دارویی تحت تاثیر کارایی و ایمنی و همچنین، وجود عوارض جانبی (مثل نارسایی کلیوی) و ترجیح بیمار و قیمت آن قرار دارد. در بیماران با عوامل خطر اضافی (مثل سابقه ترومبوآمبولی وریدی قبلی، سالمندان به ویژه در سنین بالای ۷۵ سال، سرطان فعال یا سابقه سرطان، جراحی‌های وسیع)، تمرکز باید بر پروفیلاکسی بیشتر به شکل افزایش قدرت یا زمان اثر عوامل دارویی یا اضافه کردن وسیله مکانیکی مثل دستگاه اعمال فشار متناوب هوا (IPCD) باشد. تعدادی از عوامل دارویی که در حال حاضر برای پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی در بیماران جراحی استفاده می‌شود شامل هپارین استاندارد، عوامل ضد پلاکتی، هپارین با وزن مولکولی پایین، آنتاگونیست‌های ویتامین ک، فوندوپارینوکس و داروهای خوراکی جدید ضد لخته، ریبوروکسابان، دابیگاتران، و آپیکسابان هستند (پای و دوکتیس، ۲۰۱۵).

هپارین استاندارد با دوز کم. هپارین استاندارد با دوز کم برای پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی به طور معمول یک دوز ۵۰۰۰ واحد قبل از عمل و سپس هر ۸ تا ۱۲ ساعت (۲ تا ۳ بار در روز) تجویز می‌شود (پای و دوکتیس، ۲۰۱۵). هپارین استاندارد دارویی است که به دفعات متعدد برای پیشگیری از ترومبوآمبولی مورد مطالعه قرار گرفته است. یک مطالعه متآنالیز از بررسی ۸ مطالعه شامل ۶۲۳ بیماری که تحت عمل جراحی عمومی، ارتوپدی یا اورولوژی قرار گرفتند نشان داد هپارین استاندارد با دوز کم خطر بروز ترومبوآمبولی را ۶۴ درصد در مقایسه با دارونما کم می‌کند (کالینز و همکاران، ۱۹۸۸؛ موریسون و سیو، ۲۰۰۷).

داروهای ضد پلاکتی. آسپیرین در دوز بین ۳۲۵ تا ۶۵۰ میلی‌گرم روزانه به عنوان بهترین داروی پروفیلاکسی در بیمارانی محسوب می‌شود که در معرض خطر زیاد خونریزی با ضد انعقادها قرار دارند و خطر خونریزی از فایده حداکثر پروفیلاکسی ترومبوز ورید عمقی بیشتر است. این بیماران باید به‌طور همزمان ترومبوپروفیلاکسی مکانیکی نیز دریافت کنند (موریسون و سیو، ۲۰۰۷). استفاده از آسپیرین در پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی در جراحی‌های ارتوپدی بزرگ می‌تواند منجر به: (۱) بهبود تجربه بیماران در زمینه تصمیم‌گیری برای پروفیلاکسی ترومبوآمبولی ریوی و کاهش خونریزی ناحیه جراحی (براون، ۲۰۰۹) و عوارض خونریزی ناحیه عمل (گالات و همکاران، ۲۰۰۸، ۲) بهبود پیامدهای بیماران با کاهش بروز ترومبوآمبولی به میزان ۵۴ درصد و بستری مجدد غیرانتخابی ۳۰ روزه به میزان ۶۷ درصد (در مطالعه ۳ ساله) (دونوهو و همکاران، ۲۰۱۴) و کاهش ۹۰ روزه تمام موارد مرگ (شاروک و همکاران، ۲۰۰۸)، و (۳) کاهش هزینه سرانه بیماران جراحی ارتوپدی به علت مقرون‌به‌صرفه بودن آسپیرین (اسکوسبو و براون، ۲۰۱۳) و کاهش بستری مجدد غیرانتخابی ۳۰ روزه شود (دونوهو و همکاران، ۲۰۱۴).

هپارین با وزن مولکولی کم. هپارین با وزن مولکولی (LMWH) کم خطر ابتلا به ترومبوآمبولی وریدی بدون علامت را تا ۵۰ درصد کاهش می‌دهد. تعدادی از مشتقات LMWH در دسترس هستند. رژیم درمانی توصیه شده برای انوکسپارین به صورت ۳۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت یا ۴۰ میلی‌گرم زیرجلدی یک بار در روز است. در زمان تصمیم‌گیری برای دوز انوکسپارین، به اختلال کلیوی به ویژه در سالمندان توجه شود. انوکسپارین در یک یا دو دوز روزانه با دوز ثابت و بدون نیاز به پایش آزمایشگاهی قابلیت مصرف دارد و با میزان ترومبوسایتوپنی کمتری نسبت به هپارین تجزیه نشده همراه است (موریسون و سیو، ۲۰۰۷). در استفاده از مواد دارویی (مانند LMWH) به کاهش خطر قابل قبول خونریزی در مقابل از بین رفتن خطر و آسیب خونریزی توجه گردد (پای و دوکتیس، ۲۰۱۵).

آنتاگونیست ویتامین کا. آنتاگونیست‌های ویتامین کا عوامل خوراکی هستند که تاریخچه طولانی از اثرات مفید آنها در پروفیلاکسی ترومبوآمبولی وریدی بعد از جراحی آرتروپلاستی مفاصل وجود دارد (لیبرمن و هکمن، ۲۰۱۷). به علت خاصیت ضد انعقادی آنتاگونیست‌های ویتامین کا مانند وارفارین یا آسوکومارول می‌توان استفاده از آنها را قبل عمل، در زمان جراحی یا بعد از جراحی جهت پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی آغاز کرد. اگرچه شروع درمان در زمان جراحی یا در دوره اولیه پس از عمل جراحی ممکن است نتواند مانع شکل‌گیری ترومبوزهای وریدی کوچک شود؛ زیرا خاصیت ضد انعقادی آنتاگونیست‌های ویتامین کا در روز سوم یا چهارم بعد از شروع این عوامل حاصل خواهد شد (پای و دوکتیس، ۲۰۱۵).

فونداپارینوکس. فونداپارینوکس یک پنتاساکارید صناعی با سولفات بالا است که با آنتی‌ترومبین باند می‌شود، میل ترکیبی بالاتری نسبت به هپارین دارد، سبب ایجاد تغییرات ساختاری در آنتی‌ترومبین می‌شود و به صورت معنی‌داری سبب توانایی آنتی‌ترومبین در غیر فعال کردن فاکتور Xa می‌شود. استفاده از فونداپارینوکس جهت پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی در شکستگی هیپ به تایید FDA رسیده است. استفاده از آن به عنوان خط اول درمان پیشگیرانه در گایدلاین ACCP توصیه شده است، هرچند که خونریزی بیشتری در استفاده پیشگیرانه از فونداپارینوکس در مقایسه با هپارین با وزن مولکولی کم مشاهده شده است. خطر خونریزی همراه با فونداپارینوکس در افراد با وزن کمتر از ۵۰ کیلوگرم و بیماران مسن‌تر بیشتر است، به علاوه، استفاده از آن نسبت به سایر گزینه‌ها مقرون‌به‌صرفه‌تر است (موریسون و سیو، ۲۰۰۷).

ریواروکسابان. ریواروکسابان یک مهارکننده اختصاصی فاکتور X فعال با فراهم‌زیستی عالی و نیمه عمر تقریبی ۹ ساعت است (پای و دوکتیس، ۲۰۱۵) که نه تنها سبب مهار فاکتور Xa آزاد می‌شود، بلکه سبب مهار فعالیت پروترومبیناز و فعالیت فاکتور Xa همراه با لخته می‌گردد (براون، ۲۰۰۹). در ابتدا دفع کلیوی دارد و مقداری از آن از سیستم معدی رودی دفع می‌شود. بنابراین، در افراد با بی-کفایتی کلیوی باید با احتیاط مصرف شود؛ استفاده از آن در افراد با کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰ میلی‌گرم در دقیقه مجاز نیست. همچنین، در افراد با نارسایی شدید کبدی منع مصرف دارد و کاهش دوز دارو در افراد بیشتر از ۶۵ سال توصیه می‌شود (پای و دوکتیس، ۲۰۱۵). زمانی که از ریواروکسابان ۳ روز بعد از جراحی استفاده شود، نتایج بالینی بهتری به دست می‌آید. زمانی که استفاده از آن تا روز سوم پس از جراحی به تأخیر افتد، ممکن است از ایجاد عوارض زخم اجتناب شود (برتناک و همکاران، ۲۰۱۶).

دابیگاتران اتیکسیلات. پیش‌دارویی است که به روش خوراکی جذب می‌شود و ۵ درصد فراهمی زیستی دارد. این دارو تبدیل به عامل فعال دابیگاتران می‌شود که بعد از مصرف دوز واحد تقریباً ۸ ساعت و بعد از مصرف چند دوز، ۱۷ ساعت نیمه‌عمر دارد. این دارو مهارکننده مستقیم ترومبین، هم برای ترومبین آزاد و هم برای ترومبین متصل به لخته است. مهارکننده مستقیم ترومبین حداکثر اثر ۲ تا ۳ ساعت به واسطه جذب سریع و نیمه عمر ۱۲ تا ۱۴ ساعت دارد (فلورسکو و همکاران، ۲۰۱۳). فعالیت دابیگاتران ممانعت از تبدیل فیبرینوژن به فیبرین است، اما همچنین از فعال شدن پلاکت‌ها و فاکتورهای VII، VIII و XI به وسیله ترومبین جلوگیری می‌کند (پای و دوکتیس، ۲۰۱۵). دابیگاتران اتیکسیلات، که به طور مستقیم با ترومبین ترکیب می‌شود، در آمریکا به تایید رسیده است و جهت پیشگیری از سکنه در فیبریلاسیون دهلیزی و در اروپا و کانادا جهت پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی متعاقب جراحی تعویض مفاصل زانو و هیپ استفاده می‌شود (اریکسون و همکاران، ۲۰۰۵؛ اریکسون و همکاران، ۲۰۰۷). اثربخشی و عوارض جانبی مشابه LMWH در پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی در بیماران با تعویض هیپ و زانو به غیر از شکستگی هیپ است و اثربخشی و عوارض جانبی آن در شکستگی هیپ شناخته شده نیست (موریسون و سیو، ۲۰۰۷).

آپیکسابان. آپیکسابان یک مهارکننده اختصاصی فاکتور X فعال با فراهم‌زیستی عالی و نیمه‌عمر تقریبی ۸ ساعت است. به صورت اولیه در کبد متابولیزه می‌شود. استفاده از آن در افراد با کلیرانس کراتینین کمتر از ۱۵ میلی‌گرم بر دقیقه و در افراد با اختلال شدید کبدی توصیه نمی‌شود. مهارکننده انتخابی فاکتور Xa آزاد و ترکیب شده با پروترومبیناز است و خاصیت فراهم‌زیستی بالا، جذب سریع و نیمه‌عمر ۱۳ ساعت دارد؛ در دوز واحد ۲/۵ میلی‌گرم روزانه داده می‌شود؛ تداخل دارویی کم و دفع کلیوی و از طریق مدفوع دارد. در سه کارآزمایی بالینی، بررسی‌ها نشان داد که اثربخشی و میزان خونریزی آن مشابه انوکسپارین است (لاسن و همکاران، ۲۰۰۹؛ راسکوب و همکاران، ۲۰۱۲؛ فلورسکو و همکاران، ۲۰۱۳).

درمان‌های ترجیحی در جراحی ارتوپدی. برای افراد با جراحی‌های ارتوپدی بزرگ مانند جراحی تعویض کامل مفصل هیپ، بسیاری از کارآزمایی‌های بالینی و متآنالیزها نشان دادند که پیشگیری طولانی مدت (۲۸ تا ۳۰ روز) با هپارین با وزن مولکولی کم در مقایسه با پلاسیبو و سایر عوامل (مانند وارفارین و آسپرین) سبب کاهش میزان ترومبوآمبولی وریدی بدون افزایش خونریزی می‌شود (پای و

دوکتیس، ۲۰۱۵). در بیمارانی که جراحی به دلیل شکستگی هیپ دارند، هپارین با وزن مولکولی کم موثر و ایمن است. نقش هپارین در اینجا بستگی به هزینه نسبی آن نسبت به سایر درمان‌های توصیه شده مانند فونداپارینوکس، دوز تنظیم شده آنتاگونیست‌های ویتامین کا و هپارین تجزیه نشده با دوز کم دارد (راسکوب و هال، ۲۰۱۰). انتخاب‌های منطقی شامل هپارین با وزن مولکولی کم، هپارین تجزیه نشده با دوز کم و فونداپارینوکس با دوز پیشنهادی سازنده است. در بیماران تحت جراحی برای شکستگی هیپ مصرف یکی از عوامل زیر برای حداقل ۱۰ تا ۱۴ روز نسبت به عدم درمان ضد انعقادی توصیه می‌شود: هپارین با وزن مولکولی کم، هپارین تجزیه نشده با دوز کم، فونداپارینوکس، دوز تنظیم شده آنتاگونیست‌های ویتامین کا و آسپرین و وسیله مکانیکی مثل دستگاه اعمال فشار متناوب هوا در موارد لازم (کاترون و همکاران، ۲۰۱۲). شماری از کارآزمایی‌های بالینی به مقایسه هپارین با وزن مولکولی کم با هپارین تجزیه نشده، وارفارین یا آسنوکومارول و فونداپارینوکس در بیماران با جراحی تعویض کامل مفصل هیپ و جراحی تعویض مفصل زانو با وسعت کمتر پرداخته‌اند. یک متآنالیز که به مقایسه تاثیر آنتاگونیست‌های ویتامین کا و هپارین با وزن مولکولی کم جهت پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی در بیماران با جراحی ارتوپدی پرداخت نشان داد که آنتاگونیست‌های ویتامین کا اثربخشی کمتری نسبت به هپارین با وزن مولکولی کم دارند، در حالی که خطر خونریزی آنها با هم تفاوت معناداری ندارد (میسمتی و همکاران، ۲۰۰۴؛ پای و دوکتیس، ۲۰۱۵).

بحث

برای بیماران تحت جراحی‌های بزرگ ارتوپدی توصیه می‌شود که حداقل از ۱۲ ساعت قبل عمل یا حداکثر ۱۲ ساعت بعد از عمل، پروفیلاکسی با هپارین با وزن مولکولی کم شروع شود. در بیماران تحت جراحی کامل هیپ یا زانو صرفنظر از استفاده از وسیله مکانیکی اعمال فشار متناوب هوا یا طول مدت درمان، گایدلاین، استفاده از هپارین با وزن مولکولی کم را در مقایسه با سایر داروهای دیگر نظیر فونداپارینوکس، آپیکسابان، دابیگاتران، ریواروکسابان، هپارین استاندارد با دوز کم، دوز تنظیم شده ویتامین کا فعال، یا آسپرین ارجح می‌داند. برای بیماران تحت جراحی شکستگی هیپ، صرفنظر از استفاده از وسیله مکانیکی اعمال فشار متناوب هوا یا طول مدت درمان، توصیه به استفاده از هپارین با وزن مولکولی کم نسبت به سایر داروهای پیشنهادی دیگر نظیر فونداپارینوکس، هپارین استاندارد با دوز کم، دوز تنظیم شده ویتامین کا فعال یا آسپرین می‌شود. در بیماران تحت جراحی ارتوپدی بزرگ، توصیه می‌شود که پروفیلاکسی در بیماران سرپایی به جای ۱۰ تا ۱۴ روز، به مدت ۳۵ روز ادامه یابد (کاترون و همکاران، ۲۰۱۲).

وارفارین با دوز کم نسبت به آسپرین موثرتر است، ولی ممکن است اثربخشی کمتری نسبت به هپارین با وزن مولکولی کم داشته باشد. نیاز به پایش INR برای درمان مناسب با وارفارین اشکال احتمالی آن است. اگرچه بیمارانی که نارضایتی از تزریق هپارین با وزن مولکولی کم دو بار در روز دارند، ممکن است تحمل بهتر و بیشتری به وارفارین نسبت به هپارین با وزن مولکولی کم داشته باشند. اگرچه مهارکننده‌های مستقیم فاکتور Xa خوراکی، آپیکسابان و ریواروکسابان در ایالات متحده و اروپا جهت پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی بعد از جایگزینی کامل مفاصل زانو و هیپ به اثبات رسیده‌اند، ولی مطالعاتی در این خصوص بعد از جراحی شکستگی هیپ انجام نشده است. در بیماران با آرتروپلاستی کامل زانو و هیپ، به نظر می‌رسد ریواروکسابان برای پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی با هپارین با وزن مولکولی کم قابل مقایسه است، ولی در دوزهای بالا، با خطر خونریزی‌های وسیع بیشتری نسبت به هپارین با وزن مولکولی کم همراه است (موریسون و سیو، ۲۰۰۷).

برای بیماران تحت جراحی شکستگی هیپ صرفنظر از استفاده از وسیله مکانیکی اعمال فشار متناوب هوا یا طول مدت درمان، توصیه به استفاده از هپارین با وزن مولکولی کم نسبت به سایر داروهای پیشنهادی دیگر نظیر فونداپارینوکس، هپارین استاندارد با دوز کم، دوز تنظیم شده ویتامین کا فعال یا آسپرین می‌شود. در بیماران تحت جراحی ارتوپدی بزرگ، استفاده همزمان از عوامل آنتی‌ترومبوتیک و وسیله مکانیکی اعمال فشار متناوب هوا به عنوان پروفیلاکسی در طول زمان اقامت در بیمارستان توصیه می‌شود. در بیماران تحت جراحی ارتوپدی بزرگ و افزایش خطر خونریزی، استفاده از وسیله مکانیکی اعمال فشار متناوب هوا یا طول مدت درمان، توصیه می‌شود. در بیماران تحت جراحی ارتوپدی بزرگ و افرادی که مخالف تزریق داروها یا استفاده از وسیله مکانیکی اعمال فشار متناوب هوا هستند و همکاری لازم را ندارند، استفاده از آپیکسابان یا دابیگاتران (همچنین، ریواروکسابان یا دوز تنظیم شده ویتامین کا اگر آپیکسابان یا دابیگاتران در دسترس نبودند) نسبت به سایر اشکال پروفیلاکسی توصیه می‌شود. در بیماران تحت جراحی ارتوپدی بزرگ، جایگذاری فیلتر در ورید اجوف تحتانی برای پیشگیری اولیه یا حتی عدم پروفیلاکسی در بیماران با افزایش خطر خونریزی یا

دارای موارد منع استفاده از پروفیلاکسی دارویی و مکانیکی توصیه می‌شود برای بیماران بدون علامت تحت جراحی ارتوپدی بزرگ پیشنهاد می‌شود قبل از ترخیص از بیمارستان، غربالگری با سونوگرافی داپلر انجام شود. در بیماران با جراحات تحتانی پا که نیازمند بی‌حرکتی هستند، عدم پروفیلاکسی پیشنهاد می‌شود (کائرون و همکاران، ۲۰۱۲).

هپارین با وزن مولکولی پایین و فونداپارینوکس نسبت به هپارین استاندارد با دوز کم یا دیگر داروها، به ویژه در بیماران با جراحی‌های پرخطر (مثل تعویض مفصل کامل لگن یا زانو) به دلیل اثبات کارایی و تجربه وسیع استفاده در این بیماران ارجح هستند. وارفارین ممکن است به عنوان جایگزین هپارین با وزن مولکولی پایین و هپارین استاندارد با دوز کم در بیمارانی که پروفیلاکسی تاخیری بعد از عمل جراحی تعویض مفصل لگن و زانو لازم باشد، در نظر گرفته شود. آسپرین می‌تواند در بیماران ارتوپدی که تحت عمل جراحی تعویض مفصل لگن یا زانو قرار می‌گیرند و کاندید استفاده از سایر داروهای ضد انعقاد نباشند، مورد استفاده قرار گیرد (پای و دوکتیس، ۲۰۱۵). برای بیماران ارتوپدی که در معرض خطر زیاد خونریزی هستند، استفاده از روش‌های مکانیکی ترومبوپروفیلاکسی تا زمانی که امکان تبدیل به روش ضدانعقادی ایمن فراهم شود توصیه می‌گردد (فرانسیس، ۲۰۱۳).

نتیجه‌گیری

برای بیماران تحت عمل جراحی انتخابی تعویض مفصل لگن و زانو، توصیه به استفاده معمول از پروفیلاکسی دارویی است. انتخاب‌های منطقی شامل هپارین با وزن مولکولی پایین در حداکثر دوز معمول، فونداپارینوکس، آنتاگونیست ویتامین کا (میزان هدف INR، ۲/۵ و بین ۲ تا ۳)، دایبگاتران یا ریواروکسابان هستند. همه آنها برای این موارد استفاده تایید شده‌اند. برای بیماران فاقد عوامل خطر ترومبوآمبولی وریدی که تحت اعمال جراحی کوچک اندام تحتانی (مثل جراحی نیازمند بی‌حرکتی، ضایعات اندام تحتانی زیر زانو یا آرتروسکوپی) قرار می‌گیرند، معمولاً پروفیلاکسی ضد انعقادی تضمین‌کننده نیست و هپارین با وزن مولکولی کم، داروی ارجح است. حداکثر زمان استفاده از پروفیلاکسی نامعلوم است، ولی معمولاً بیش از ۱۰ روز و تا ۳۵ روز پس از اعمال جراحی ارتوپدی بزرگ و برای یک دوره ۳ تا ۴ هفته برای بیماران پرخطر انتخابی که تحت اعمال بزرگ شکمی یا جراحی لگن برای سرطان قرار می‌گیرند تجویز می‌شود. یک داروی ضد انعقاد کوتاه اثر مثل هپارین با وزن مولکولی پایین یا هپارین استاندارد با دوز کم برای شروع قبل از عمل ترجیح داده می‌شود. در بیماران تحت عمل آرتروپلاستی کامل هیپ یا آرتروپلاستی کامل زانو توصیه می‌شود استفاده از یکی از موارد زیر برای حداقل ۱۰ تا ۱۴ روز مورد توجه قرار گیرد: هپارین با وزن مولکولی پایین، فونداپارینوکس، آپیکسابان، دایبگاتران، ریواروکسابان، هپارین استاندارد با دوز کم، دوز تنظیم شده آنتاگونیست ویتامین کا، آسپیرین یا وسیله مکانیکی اعمال فشار متناوب هوا است. نشان داده شده است که در بیماران تحت جراحی کامل مفاصل هیپ و زانو، هپارین با وزن مولکولی کم نسبت به هپارین تجزیه نشده و وارفارین اثربخشی بهتر و نسبت به فونداپارینوکس اثربخشی کمتر دارد، در حالی که خطر خونریزی آنها مشابه است. پروفیلاکسی اولیه بسیار مقرون به صرفه‌تر از درمان عوارض ناشی از عدم پروفیلاکسی است. پروفیلاکسی ضدانعقادی در بیماران تحت اعمال جراحی ارتوپدی بزرگ در واقع خطر ترومبوآمبولی وریدی را کاهش می‌دهد، اما به طور کامل از بین نمی‌برد (پای و دوکتیس، ۲۰۱۵).

منابع فارسی

کاظمی ط، قاسمی م، تقوی شوازی م (۱۳۹۵). بررسی اپیدمیولوژیک مبتلایان به ترمبوز وریدهای عمقی در بیمارستان ولیعصر بیرجند از سال ۱۳۸۸ تا ۱۳۹۳. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، دوره ۲۳، شماره ۱.

عالی دایی ن، زرین س، عیشی ع، رحیمی راد م (۱۳۹۱). بررسی ارتباط تعداد پلاکت و حجم متوسط پلاکتی با ترومبوآمبولی ریوی. مجله علوم پزشکی رازی، دوره ۱۹، شماره ۹۴.

منابع انگلیسی

Beckman, M. G., ABE, K., Barnes, K., Bartman, B., Brady, P. J. & Hooper, W. C. (2016). "Strategies and partnerships toward prevention of Healthcare-Associated Venous Thromboembolism." *Journal of hospital medicine*, 11.

Bauer, K. A. & Lip, G. (2017). "Overview of the causes of venous thrombosis." *UpToDate*. Waltham.

- Beckman, M. G., Hooper, W. C., Critchley, S. E. & Ortel, T. L. (2010). "Venous thromboembolism: a public health concern." *American journal of preventive medicine*, 38, S495-S501.
- Fall, A. O., Proulle, V., Sail, A., Mbaye, A., BA, P. S., Diao, M., Seck, M., Gadji, M., Gning, S. B. & Diop, S. (2014). "Risk factors for thrombosis in an African population." *Clinical Medicine Insights: Blood Disorders*, 7, CMBD. S13401.
- Breathnach, O., Karip, E., Mccoy, G., Cleary, M. & Quinlan, J. (2016). "Post-operative prevention of venous thromboembolism in hip and knee arthroplasty surgery: a study of the combined use of low molecular weight heparin and rivaroxaban." *J. Orthop. Res. Physiother.*, 2, 020.
- Brown, G. A. (2009). "Venous thromboembolism prophylaxis after major orthopaedic surgery: a pooled analysis of randomized controlled trials." *The Journal of arthroplasty*, 24, 77-83.
- Collins, R., ET AL (1988). "Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin." *New England Journal of Medicine*, 318(18), 1162-1173.
- Donohue, N. K., L.F. Pierson, AND G.A. Brown, (2014). "Orthopaedic Research and Education Foundation/Current Concepts in Joint Replacement Clinical Practice Award - Optimizing Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Joint Arthroplasty: A Risk-Stratified Multi-Modal VTE Prophylaxis Protocol Reduces 30 Day All-Cause Re-Admissions and 90 Day Venous Thromboembolic Events, in Current Concepts in Joint Replacement."
- Eriksson, B., Dahl, O., Büller, H., Hettiarachchi, R., Rosencher, N., Bravo, M. L., Ahnfelt, L., Piovella, F., Stangier, J. & Kälebo, P. (2005). "A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial." *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3, 103-111.
- Eriksson, B. I., Dahl, O. E., Rosencher, N., Kurth, A. A., Van Dijk, C. N., Frostick, S. P., Prins, M. H., Hettiarachchi, R., Hantel, S. & Schnee, J. (2007). "Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial." *The Lancet*, 370, 949-956.
- Florescu, S. C., Anastase, D.-M., Munteanu, A.-M., Stoica, I. C. & Antonescu, D. (2013). "Venous thromboembolism following major orthopedic surgery." *Maedica*, 8, 189.
- Francis, C. W. (2013). "Prevention of VTE in patients having major orthopedic surgery." *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 35, 359-367.
- Galat, D. D., MCGovern, S. C., Hanssen, A. D., Larson, D. R., Harrington, J. R. & Clarke, H. D. (2008). "Early return to surgery for evacuation of a postoperative hematoma after primary total knee arthroplasty." *JBJS*, 90, 2331-2336.
- Kearon, C., AKL, E. A., Comerota, A. J., Prandoni, P., Bounameaux, H., Goldhaber, S. Z., Nelson, M. E., Wells, P. S., Gould, M. K. & Dentali, F. (2012). "Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines." *Chest*, 141, e419S-e496S.
- Lassen, M. R., Raskob, G. E., Gallus, A., Pineo, G., Chen, D. & Portman, R. J. (2009). "Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement." *New England Journal of Medicine*, 361, 594-604.
- Lieberman, J. R. & Heckmann, N. (2017). "Venous Thromboembolism Prophylaxis in Total Hip Arthroplasty and Total Knee Arthroplasty Patients: From Guidelines to Practice." *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 25, 789-798.
- Mismetti, P., Laporte, S., Zufferey, P., Épinat, M., Decousus, H. & Cucherat, M. (2004). "Prevention of venous thromboembolism in orthopedic surgery with vitamin K antagonists: a meta-analysis." *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2, 1058-1070.
- Morrison, R. S. & Siu, A. L. (2007). "Medical consultation for patients with hip fracture." Wellesley (MA): UpToDate.
- Pai, M. & Douketis, J. D. (2015). "Prevention of venous thromboembolic disease in surgical patients." UpToDate, Waltham, MA.
- Raskob, G., Gallus, A., Pineo, G., Chen, D., Ramirez, L., Wright, R. & Lassen, M. (2012). "Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement: pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the ADVANCE-2 and ADVANCE-3 trials." *J Bone Joint Surg Br*, 94, 257-264.
- Raskob, G. E. & Hull, R. D. (2010). "Low molecular weight heparin for venous thromboembolic disease." UpToDate, 1.
- Schousboe, J. T. & Brown, G. A. (2013). "Cost-effectiveness of low-molecular-weight heparin compared with aspirin for prophylaxis against venous thromboembolism after total joint arthroplasty." *JBJS*, 95, 1256-1264.
- Sharrock, N. E., Della Valle, A. G., GO, G., Lyman, S. & Salvati, E. A. (2008). "Potent anticoagulants are associated with a higher all-cause mortality rate after hip and knee arthroplasty." *Clinical orthopaedics and related research*, 466, 714-721.

Review Article

Drug updates for prevention and treatment of venous thromboembolism in orthopedic surgeries

Anolin Aslan¹, MSc Student
Roya Khorami², MSc Student
Mohammad Godarzi³, MSc Student
Jalal Rezaii⁴, MSc Student
* Zahra Abbasi Dolatabadi⁵, Ph.D

Abstract

Aim. The purpose of this study is to review new achievements in prevention and treatment of venous thromboembolism (VTE) in orthopedic surgeries.

Background.

Method. This is a comprehensive review of literature published between 1998-2017 about prevention and treatment of VTE in orthopedic surgeries that was conducted through searching scientific databases and search engines Ovid, Science Direct, Medline, Google Scholar, and PubMed using the English and Persian forms of the words Apixaban, Dabigatran, Heparin, orthopedic procedures, venous thromboembolism, and Fondaparinux. In total, 35 English papers and 10 Persian papers were found, out of which 25 papers were included in the review.

Findings. The risk of VTE is increased considerably during orthopedic surgeries. It is associated with important morbidities and also can increase mortality rate. Without prophylaxis, there is a noticeably increased risk of both venous and pulmonary embolism. Choosing a prophylactic pharmacologic agent depends on its efficacy and safety and also, on the presence of comorbidities and patient preferences.

Conclusion. The features of primary preferred primary prophylactic method is easy management safety, effectiveness with limited or no need for laboratory observation, and cost effectiveness. The use of prophylactic anticoagulation in patient undergoing major orthopedic surgeries considerably reduces the risk of VTE, but does not completely exclude it.

Keywords: Venous Thromboembolism, Orthopedic surgeries, Prophylactic anticoagulation

1 MSc Student of Critical Care Nursing, School of Nursing and Midwifery, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran

2 MSc Student of Critical Care Nursing, School of Nursing and Midwifery, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran

3 MSc Student of Critical Care Nursing, School of Nursing and Midwifery, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran

4 MSc Student of Critical Care Nursing, School of Nursing and Midwifery, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran

5 Assistant Professor, Department of Critical Care Nursing, School of Nursing and Midwifery, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran (*corresponding author) email: zahra_abasi2000@yahoo.com