

مقایسه روش تزریق هیپارین زیر جلدی و داخل وریدی در پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی در بخش مراقبت‌های ویژه: یک کارآزمایی بالینی دوسویه کور

چکیده

دریافت: ۱۴۰۴/۰۸/۰۲ ویرایش: ۱۴۰۴/۰۸/۱۰ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۹/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۴/۱۰/۰۱

زمینه و هدف: بیماران بستری در بخش‌های مراقبت‌های ویژه به دلیل وضعیت بحرانی بیماری، بی‌حرکتی طولانی‌مدت و تهویه مکانیکی در معرض خطر بالای ترومبوآمبولی وریدی قرار دارند. هیپارین نافراکسیون به عنوان داروی استاندارد پیشگیری استفاده می‌شود، اما روش بهینه تجویز آن (زیرجلدی یا داخل‌وریدی) هنوز مورد بحث است. تزریق زیرجلدی ساده و بدون نیاز به مانیتورینگ مداوم است، اما در بیماران بدحال ممکن است جذب ضعیف داشته باشد. تزریق داخل‌وریدی مداوم اثربخشی بهتری دارد اما نیازمند نظارت دقیق‌تر است. هدف این مطالعه مقایسه اثربخشی و ایمنی دو روش تزریق هیپارین زیرجلدی و داخل‌وریدی در پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی بود.

روش بررسی: این کارآزمایی بالینی دوسوکور در آبان تا اسفند ۱۴۰۲ بر روی ۱۱۲ بیمار بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان شهید محمدی بندرعباس انجام شد. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه ۵۶ نفره تزریق زیرجلدی (۵۰۰۰ واحد دو بار در روز) و داخل‌وریدی (۵۰۰۰ واحد دو بار در روز) تقسیم شدند. پارامترهای انعقادی، شمارش پلاکتی، سایز اندام تحتانی و یافته‌های سونوگرافی به صورت روزانه ارزیابی شدند.

یافته‌ها: میانگین شمارش پلاکتی در گروه زیرجلدی ($148/14 \times 10^9/L$) به طور معناداری بالاتر از گروه داخل‌وریدی ($144/23 \times 10^9/L$) بود ($P < 0.001$). زمان پروترومبین نیز در گروه زیرجلدی بیشتر بود ($P = 0.004$). بروز ترومبوآمبولی وریدی تفاوت معناداری بین دو گروه نداشت. تفاوت سایز اندام تحتانی به عنوان عامل پیش‌بینی‌کننده معنادار شناسایی شد.

نتیجه‌گیری: تزریق زیرجلدی با حفظ شمارش پلاکتی بالاتر و کاهش خطر عوارض خونریزی همراه است و برای بیماران پایدار مناسب‌تر است، در حالی که تزریق داخل‌وریدی برای شرایط حاد ارجحیت دارد.

کلمات کلیدی: هیپارین، بخش مراقبت‌های ویژه، تزریق داخل‌وریدی، تزریق زیرجلدی، ترومبوآمبولی وریدی.

مجید وطن‌خواه تره‌بر، سعید کاشانی، میلاد محمدی، معصومه محمودی، محمد علی آشنا، مهرداد ملک شعار*، احسان رمضانپان نیک

مرکز تحقیقات بیهوشی، مراقبت‌های ویژه و کنترل درد، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران.

*نویسنده مسئول: بندرعباس، بلوار جمهوری اسلامی، بیمارستان شهید محمدی، مرکز تحقیقات بیهوشی، مراقبت‌های ویژه و کنترل درد.

تلفن: ۰۷۶-۳۳۳۴۳۸۶۲

E-mail: mdmalekshoar@gmail.com

مقدمه

آمبولی ریه (PE) می‌شود.^۱ مطالعات نشان می‌دهند که بروز ترومبوآمبولی وریدی در بیماران بدحال بستری در بخش‌های مراقبت‌های ویژه بین ۲/۸ تا ۳/۶۵٪ در هر صد نفر-سال است.^{۲،۳} عواقب این عارضه شامل افزایش مورتالیتی، آمبولی ریه کشنده، سندرم پس از ترومبوز، افزایش مدت بستری در بیمارستان و کاهش کیفیت زندگی است.^۱ در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بستری در

بیماران بستری در بخش‌های مراقبت‌های ویژه به دلیل وضعیت بحرانی بیماری، بی‌حرکتی طولانی‌مدت، تهویه مکانیکی و جراحی‌های عمده، در معرض خطر بالایی برای ابتلا به ترومبوآمبولی وریدی (VTE) قرار دارند که شامل ترومبوز ورید عمقی (DVT) و

بخش‌های مراقبت‌های ویژه، بیش از سه‌چهارم موارد دچار سندرم دیسترس تنفسی حاد می‌شوند و میزان مرگ‌ومیر بیمارستانی آنها ۲۸/۱٪ گزارش شده است.^۱ این آمارها اهمیت حیاتی پیشگیری دارویی مؤثر از ترومبوآمبولی وریدی را در جمعیت آسیب‌پذیر بیماران در بخش‌های مراقبت‌های ویژه برجسته می‌سازد.

هپارین نافراکسیون به‌عنوان یک ضدانعقاد طبیعی، از طریق تقویت فعالیت آنتی‌ترومبین، نقش اساسی در پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی ایفا می‌کند.^۲ دوز پایین هپارین به‌صورت تزریق زیرجلدی (۵۰۰۰ واحد هر ۸ تا ۱۲ ساعت) به‌عنوان روش استاندارد در اکثر بیماران بخش‌های مراقبت‌های ویژه استفاده می‌شود و با کاهش ۶۰ تا ۷۰ درصدی خطر ترومبوآمبولی وریدی و آمبولی ریه کشنده همراه است.^۳ این روش دارای مزایایی همچون سهولت تجویز و عدم نیاز به مانیتورینگ مداوم است، اما در برخی بیماران بدحال به دلیل تغییرات فارماکوکینتیک ناشی از بی‌ثباتی همودینامیک، ادم و استفاده از وازوپرسورها، جذب زیرجلدی ضعیف و فعالیت ضدفاکتور Xa ناکافی گزارش شده است.^۴ در مقابل، تزریق داخل وریدی مداوم هپارین با دوز پایین، به‌ویژه در بیماران چاق و بدحال جراحی، اثربخشی بهتری در دستیابی به سطوح پیشگیرانه آنتی‌فاکتور Xa نشان داده است.^۵ با این حال، این روش نیازمند مانیتورینگ دقیق‌تر و کنترل مداوم است و خطر خونریزی آن نیز باید ارزیابی شود. علیرغم مطالعات متعدد، هنوز اجماع نظر روشی درباره برتری یک روش بر دیگری در جمعیت عمومی بیماران بخش‌های مراقبت‌های ویژه وجود ندارد.^۶

علیرغم اهمیت بالای پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی در بیماران بخش‌های مراقبت‌های ویژه، شواهد موجود درباره برتری روش تزریق هپارین محدود و گاه متناقض است. مطالعات پیشین عمدتاً با محدودیت‌هایی همچون حجم نمونه کم، طراحی روش‌شناسی ضعیف، و عدم کورسازی مناسب مواجه بوده‌اند.^{۷-۱۰} برخی مطالعات مزایای تزریق داخل وریدی مداوم را در ایجاد سطح پایدار ضدانعقادی گزارش کرده‌اند، در حالی‌که دیگر مطالعات اثربخشی و ایمنی مشابه هر دو روش را نشان داده‌اند.^{۱۱، ۱۲} این عدم قطعیت باعث شده است که پزشکان در بخش‌های مراقبت‌های ویژه هنوز در انتخاب بهترین روش با تردید مواجه باشند. با توجه به شیوع بالای ترومبوآمبولی وریدی در بیماران بخش‌های مراقبت‌های ویژه و

عواقب جدی آن و همچنین وجود شواهد ناکافی و متناقض درباره روش بهینه تجویز هپارین، انجام مطالعات کارآزمایی بالینی با کیفیت بالا ضروری است. یافتن پاسخ این سؤال که کدام روش تزریق هپارین (زیرجلدی یا داخل وریدی) اثربخشی و ایمنی بیشتری دارد، می‌تواند به استانداردسازی پروتکل‌های درمانی در بخش‌های مراقبت‌های ویژه کمک کرده و منجر به بهبود پیامدهای بالینی بیماران شود. این مطالعه می‌تواند با کاهش عوارض ترومبوآمبولیک و خونریزی، باعث کاهش مورتالیتی، مدت بستری و هزینه‌های درمانی شود و منابع بهداشتی را بهینه‌سازی کند. بنابراین، هدف این کارآزمایی بالینی دوسوکور، مقایسه اثربخشی و ایمنی دو روش تزریق هپارین زیرجلدی و داخل وریدی در پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه است. نتایج این مطالعه می‌تواند شواهد علمی معتبری برای تصمیم‌گیری بالینی فراهم آورد و گامی مؤثر در جهت بهبود کیفیت مراقبت از بیماران بدحال باشد.

روش بررسی

این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور بر روی ۱۰۶ بیمار بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان شهید محمدی بندرعباس در آبان تا اسفند ۱۴۰۲ انجام شد. قبل از اجرای مطالعه، از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان تأییدیه اخلاق با شماره "IR.HUMS.REC.1401.387" و همچنین کد ثبت کارآزمایی بالینی ایران "IRCT20240929063203N4" دریافت شد. نمونه‌گیری به روش در دسترس انجام شد.

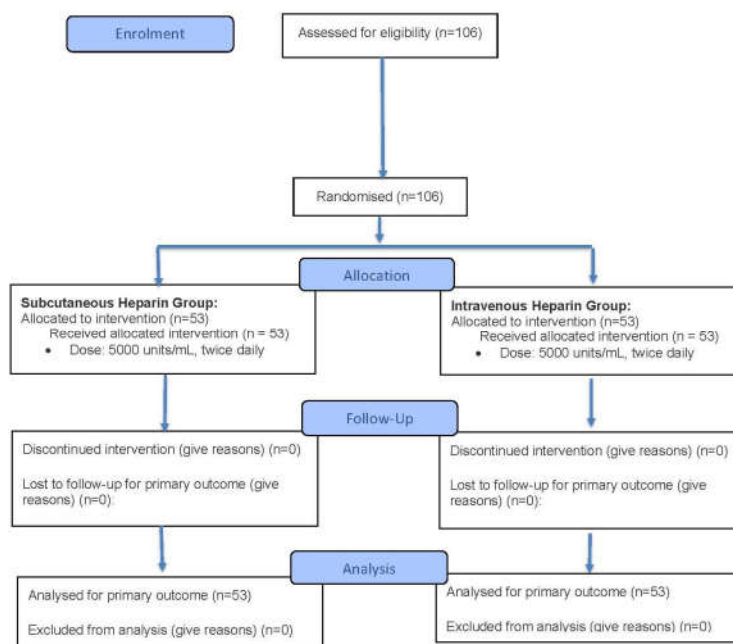
حجم نمونه با استفاده از فرمول مقایسه دو میانگین و با در نظر گرفتن خطای نوع اول ۵٪ و توان آزمون ۹۰٪، با استفاده از اطلاعات استخراج شده از مطالعه Koopman و همکاران، برای هر گروه ۵۳ بیمار تعیین شد.^{۱۱}

معیارهای ورود به مطالعه شامل: بیماران بستری در بخش‌های مراقبت‌های ویژه که براساس معیارهای ورود جدول ICOPER نیازمند پروفیلاکسی هپارین باشند و عدم وجود کنترااندیکاسیون هپارین می‌باشد. عدم رضایت بیماران برای شرکت در مطالعه، مرگ بیمار، بیمارانی که پس از شروع درمان دچار ترومبوسیتوپنی ناشی از

همارین شوند، بیمارانی که دچار خونریزی در محل جراحی یا خونریزی داخل مغزی (شامل هماتوم اپیدورال، هماتوم ساب‌دورال، خونریزی داخل مغزی و سکتۀ هموراژیک) شوند و بیمارانی که به هر دلیلی نیاز به عمل جراحی پیدا کنند، به‌عنوان معیارهای خروج در نظر گرفته شد.

در این کارآزمایی بالینی از تصادفی‌سازی ساده (Simple Randomization) با واحد تصادفی‌سازی فردی استفاده شد. بیماران واجد شرایط براساس معیارهای ورود با نسبت ۱:۱ به دو گروه تزریق هپارین زیرجلدی (۵۰۰۰ واحد/میلی‌لیتر، دو بار در روز) و داخل وریدی (۵۰۰۰ واحد/میلی‌لیتر، دو بار در روز) تخصیص داده شدند. برای تولید توالی تصادفی از نرم‌افزار Random allocation software استفاده شد. پنهان‌سازی تخصیص (Allocation concealment) از طریق تفکیک مسئولیت‌های تیم پژوهشی (جداسازی فرد ثبت‌نام‌کننده از فرد تخصیص‌دهنده)، کنترل دسترسی محدود به توالی تصادفی‌سازی و مستندسازی کامل فرآیند تضمین شد تا احتمال سوگیری انتخاب به حداقل برسد.

این مطالعه به صورت دوسویه کور (Double-Blinded) طراحی



شکل ۱: دیاگرام کانسورت ۲۰۲۵

USA) استفاده شد. داده‌های توصیفی با استفاده از میانگین، انحراف معیار، فراوانی و درصد ارائه شدند. برای مقایسه متغیرها بین دو گروه از Mann-Whitney U test، Independent Samples t-test و Chi-square test استفاده شد و در صورت لزوم، برای تحلیل‌های بیشتر از Logistic regression استفاده شد. سطح معناداری آماری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

مطالعه حاضر بر روی ۱۱۲ بیمار بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان شهید محمدی بندرعباس انجام شد که به‌صورت تصادفی در دو گروه هپارین زیرجلدی (۵۶ نفر) و هپارین داخل‌وریدی (۵۶ نفر) قرار گرفتند. بین دو گروه مورد مطالعه از نظر مشخصات دموگرافیک شامل جنسیت، نوع بیماری زمینه‌ای و نیاز به تهویه مکانیکی تفاوت معناداری مشاهده نشد. تنها از نظر میانگین سن، دو گروه اختلاف آماری معناداری داشتند ($P=0/03$) (جدول ۱).

بررسی شاخص‌های انعقادی تفاوت‌های قابل‌توجهی بین دو روش تزریق نشان داد. میانگین شمارش پلاکتی و زمان پروترومبین (PT) در گروه زیرجلدی به‌طور معناداری بالاتر از گروه داخل‌وریدی بود (به‌ترتیب $P<0/001$ و $P=0/004$). در مقابل، زمان ترومبوپلاستین جزئی (PTT) و نسبت بین‌المللی نرمال شده (INR) بین دو گروه

در بخش‌های مراقبت‌های ویژه، اندازه‌گیری سایز اندام‌های تحتانی دو طرف بیمار روزانه انجام شد. برای این منظور، ۱۰ cm زیر توروزیته تیپا دور اندام اندازه‌گیری شد. اگر تفاوت بیش از ۲ cm بین دو اندام مشاهده می‌شد، درخواست سونوگرافی از اندام تحتانی جهت بررسی ترومبوز وریدی انجام می‌گرفت. در صورت تایید وجود ترومبوز، نتیجه به‌عنوان مثبت تلقی می‌شد. همچنین، طی این مدت آزمایش‌های پلاکتی و انعقادی شامل PT، PTT، INR نیز به‌صورت مرتب بررسی شدند.

در بیماران نیازمند تهویه مکانیکی، دستگاه با حالت SIMV و تنظیمات زیر به کار گرفته شد: RR: 14/min، TV: 6cc/kg، FiO₂: 40%، PEEP: 5، PS: 10. برای حفظ سدیشن، میدازولام با دوز ۲ میلی‌گرم در ساعت و فنتانیل با دوز ۵۰ تا ۱۰۰ میکروگرم در ساعت استفاده شد.

اطلاعات از طریق چک‌لیست جمع‌آوری شد. این چک‌لیست شامل سن، جنس، بیماری زمینه‌ای، تهویه مکانیکی، سایز دور اندام تحتانی، شمارش پلاکتی، PT، PTT، INR و یافته‌های سونوگرافی بود. ابزارهای مورد استفاده شامل متر نواری برای اندازه‌گیری دور اندام، دستگاه سونوگرافی با پروب لینار و کیت‌های آزمایشگاهی استاندارد برای انجام آزمایشات انعقادی بود. پارامترهای مذکور طی هفته اول بستری به‌صورت روزانه اندازه‌گیری شدند. برای آنالیز داده‌ها از SPSS software, version 21 (IBM SPSS, Armonk, NY) استفاده شد.

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک و بالینی بیماران در گروه‌های مورد مطالعه

متغیر	گروه زیرجلدی	گروه داخل‌وریدی	P*
سن (میانگین ± انحراف معیار)	۱۱/۴۸ ± ۴۰/۵۰	۱۷/۷۷ ± ۴۶/۴۶	۰/۰۳
جنسیت، تعداد (درصد)			۰/۸۵
مرد	۳۱ (٪۵۵/۴)	۳۰ (٪۵۳/۶)	
زن	۲۵ (٪۴۴/۶)	۲۶ (٪۴۶/۴)	
بیماری زمینه‌ای، تعداد (درصد)			۰/۲۵
ترومای داخلی	۴۱ (٪۷۳/۲)	۴۶ (٪۸۲/۱)	
تهویه مکانیکی، تعداد (درصد)	۱۵ (٪۲۶/۸)	۱۰ (٪۱۷/۹)	
بله	۳۷ (٪۶۶/۱)	۳۶ (٪۶۴/۳)	۰/۸۴
خیر	۱۹ (٪۳۳/۹)	۲۰ (٪۳۵/۷)	

* آزمون آماری: Independent Samples t-test، $P<0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۲: مقایسه شاخص های انعقادی و بروز ترومبوآمبولی وریدی در گروه های مورد مطالعه

پارامتر	گروه زیرجلدی	گروه داخل وریدی	P
شمارش پلاکتی ($\times 1000 / \mu L$) - میانگین $\pm$ انحراف معیار	۱۰۱/۵۲ $\pm$ ۲۴۸/۱۴	۷۷/۸۱ $\pm$ ۱۴۴/۲۳	۰/۰۰۱ <
PTT (ثانیه)، میانگین $\pm$ انحراف معیار	۱۰/۷۵ $\pm$ ۳۹/۳۱	۴/۶۳ $\pm$ ۳۷/۷۹	۰/۳۳
PT (ثانیه)، میانگین $\pm$ انحراف معیار	۳/۳۳ $\pm$ ۱۵/۸۳	۱/۹۶ $\pm$ ۱۴/۲۹	۰/۰۰۴
INR، میانگین $\pm$ انحراف معیار	۰/۲۲ $\pm$ ۱/۳۳	۰/۱۳ $\pm$ ۱/۳۲	۰/۶۹
بروز ترومبوآمبولی وریدی، تعداد (درصد)			۰/۲۲
بله	۵ (۸/۹)	۷ (۱۲/۵)	
خیر	۵۱ (۹۱/۱)	۴۹ (۸۷/۵)	
تفاوت سایز اندام تحتانی، تعداد (درصد)			۰/۷۶
داشتن	۶ (۱۰/۷)	۷ (۱۲/۵)	
نداشتن	۵۰ (۸۹/۳)	۴۹ (۸۷/۵)	

* آزمون آماری: Independent Samples t-test, $P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد. PTT: زمان ترومبوپلاستین جزئی، PT: زمان پروترومبین، INR: نسبت بین المللی نرمال شده.

تأثیرات معناداری بر شاخص های پلاکتی و انعقادی بیماران داشته اند. نتایج نشان داد که میانگین شمارش پلاکتی در روش تزریق زیرجلدی $1000 \times 104/24 \mu L$ به طور قابل توجهی بالاتر از روش داخل وریدی $1000 \times 77/81 \mu L$ بود ($P < 0/001$). این یافته نشان دهنده عملکرد بهتر روش تزریق زیرجلدی در حفظ پلاکت های خون است. از سوی دیگر، میانگین زمان پروترومبین (PTs) در روش زیرجلدی (۱۵/۸۳) به طور معناداری بیشتر از روش داخل وریدی (۱۴/۲۹) بود ($P = 0/004$). علاوه بر این، تحلیل رگرسیون لجستیک نشان داد که تفاوت سایز اندام تحتانی با احتمال بالاتر ابتلا به ترومبوآمبولی وریدی ارتباط معناداری داشت ($P < 0/001$).

پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی در بیماران بخش مراقبت های ویژه اهمیت حیاتی دارد، زیرا این بیماران به دلیل بستری طولانی مدت، کاهش تحرک و عوامل خطر دیگر در معرض خطر بالای ایجاد لخته های خونی قرار دارند. انتخاب روش مناسب برای تجویز هیپارین می تواند به طور قابل توجهی بر پیشگیری از عوارض جدی مانند آمبولی ریوی یا ترومبوز ورید عمقی تأثیر بگذارد.

تزریق هیپارین، چه به صورت زیرجلدی و چه داخل وریدی، تأثیرات متفاوتی بر شاخص های انعقادی دارد. در مورد شاخص های PT و INR، هر دو روش تزریق تأثیر مشابهی دارند، اما سرعت تغییرات به دلیل تفاوت در جذب دارو متفاوت است. مطالعه Pini

تفاوت معناداری نداشتند. نتایج سونوگرافی اندام تحتانی و بروز ترومبوآمبولی وریدی نیز تفاوت آماری معنادار بین دو گروه نشان نداد. جدول ۲ شاخص های انعقادی و بروز ترومبوآمبولی وریدی را در دو گروه مقایسه می کند.

آنالیز Logistic regression برای شناسایی عوامل مؤثر بر بروز ترومبوآمبولی وریدی در هر یک از روش های تزریق انجام شد. در هر دو گروه، تنها متغیر تفاوت سایز اندام تحتانی به عنوان عامل پیش بینی کننده معنادار ترومبوآمبولی وریدی شناسایی شد. در گروه زیرجلدی این متغیر با $OR = 24/00$ ($95\% CI: 2/32-83/13$) و در گروه داخل وریدی با $OR = 33/28$ ($95\% CI: 11/52-105/54$) و $P = 0/004$ ارتباط معناداری با بروز VTE داشت. در مدل چندمتغیره گروه داخل وریدی، متغیر PTT نیز با $P < 0/2$ وارد مدل شد اما تأثیر آن از نظر آماری معنادار نبود ($OR = 1/34$, $95\% CI: 0/91-1/98$, $P = 0/13$). سایر متغیرها شامل سن، جنسیت، نیاز به تهویه مکانیکی و نوع بیماری زمینه ای ارتباط معناداری با بروز ترومبوآمبولی وریدی نداشتند.

بحث

در این مطالعه دریافتیم که روش های مختلف تزریق هیپارین

دارند، که همسو با یافته‌های مطالعه ما بوده است.^{۲۰} در مطالعه Douillet و همکاران مشخص شد که در بیمارانی که به دلیل بی‌حرکتی موقت یا آسیب اندام تحتانی نیاز به پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی دارند، روش‌های ترکیبی شامل هپارین و ابزارهای مکانیکی توانسته است نتایج بالینی مثبتی ارائه دهد.^{۲۱}

در بیمارانی که دارای اندام‌های بزرگ‌تر و ضخامت بیشتر چربی زیرجلدی هستند، جذب هپارین زیرجلدی ممکن است مختل شود. مطالعه Kroon و همکاران نشان داد که بنابراین روش تزریق داخل وریدی به دلیل توزیع یکنواخت‌تر دارو در جریان خون و کاهش نوسانات شاخص‌های انعقادی مانند PTT، انتخاب مناسب‌تری است.^{۲۲} در مطالعه دیگر Kroon و همکاران مشخص شد که استفاده از هپارین مولکولی پایین‌تر (LMWH) در این بیماران می‌تواند یک گزینه جایگزین مؤثر باشد. این روش به دلیل امکان تجویز دوز ثابت و کاهش نیاز به نظارت مداوم، در کاهش بروز عوارض مرتبط با ترومبوز وریدی مؤثر است.^{۲۳}

تهویه مکانیکی به عنوان یکی از عوامل کلیدی در افزایش خطر ترومبوآمبولی وریدی در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه شناخته شده است. این روش درمانی که برای حمایت از عملکرد تنفسی بیماران بحرانی استفاده می‌شود، به دلیل کاهش تحرک، افزایش التهاب سیستمیک و تغییرات همودینامیکی ناشی از فشار مثبت می‌تواند خطر تشکیل لخته‌های خونی را افزایش دهد. مطالعه Lewis و همکاران نشان داد که تهویه مکانیکی می‌تواند جذب هپارین زیرجلدی را به دلیل کاهش جریان خون محیطی مختل کند.^{۲۴} علاوه بر افزایش خطر ترومبوز، تهویه مکانیکی ممکن است باعث افزایش التهاب در ریه‌ها شود Erkens و همکاران گزارش کردند که استفاده از هپارین مولکولی پایین‌تر به صورت زیرجلدی می‌تواند به کاهش این التهاب کمک کند، اما همچنان در بیمارانی که از تهویه مکانیکی استفاده می‌کنند، روش داخل وریدی به دلیل جذب بهتر و کنترل دقیق‌تر بر زمان ترومبوپلاستین نسبی فعال (PTT) ارجحیت دارد.^{۲۵}

مطالعه Lacherade و همکاران نشان داد که نیاز به استفاده از وازوپرسورها در بیماران تحت تهویه مکانیکی می‌تواند خطر شکست پروفیلاکسی ترومبوآمبولی وریدی را افزایش دهد، زیرا این داروها با کاهش جریان خون محیطی، جذب هپارین زیرجلدی را محدود می‌کنند.^{۲۶} در بیماران با آسیب حاد ریوی (ALI) ناشی از تهویه

Cihlar و همکارانشان نشان داد که تزریق داخل وریدی به دلیل تأثیر فوری، برای بیماران با شرایط حاد مانند آمبولی ریوی ارجح است. در مقابل، تزریق زیرجلدی معمولاً تغییرات آهسته‌تری در این شاخص‌ها ایجاد می‌کند و ممکن است در بیماران با ادم زیرجلدی کمتر پیش‌بینی‌پذیر باشد.^{۱۳،۱۲}

یکی از مهمترین دغدغه‌ها در انتخاب روش تزریق، خطر خونریزی است. در تزریق داخل وریدی، افزایش سریع PTT می‌تواند خطر خونریزی را افزایش دهد، اما نظارت دقیق و تنظیم دوز مناسب می‌تواند این خطر را کاهش دهد. مطالعه Hirsh و همکاران نشان داد که از سوی دیگر، تزریق زیرجلدی به دلیل جذب تدریجی دارو، خطر خونریزی کمتری دارد و برای بیمارانی که نیازمند پروفیلاکسی بلندمدت هستند، ایمن‌تر است.^{۱۴}

تغییرات تعداد پلاکت‌ها در درمان با هپارین نقش حیاتی دارد. مطالعه Brandt و همکاران نشان داد که تزریق زیرجلدی هپارین، به دلیل جذب تدریجی و یکنواخت‌تر، تأثیر کمتری بر تعداد پلاکت‌ها داشته و فعال‌سازی پلاکت‌ها را کاهش می‌دهد، بنابراین خطر بروز ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین در این روش کمتر است.^{۱۵} در مقابل، Westwick و همکاران دریافتند که تزریق داخل وریدی هپارین به دلیل جذب سریع‌تر و دوز بالاتر، تأثیر بیشتری بر تعداد پلاکت‌ها دارد و ممکن است خطر HIT را افزایش دهد.^{۱۶} یکی دیگر از مزایای تزریق زیرجلدی، پایداری بیشتر تعداد پلاکت‌ها و کاهش خطر عوارض خونریزی است که توسط Gallino و همکاران گزارش شد.^{۱۷} مطالعه Dawes و همکاران نیز مشخص کرد که بیماران دریافت‌کننده تزریق زیرجلدی کاهش خفیف‌تری در تعداد پلاکت‌ها داشتند و میزان آزادسازی فاکتور پلاکتی ۴ پایین‌تر بود.^{۱۸}

اختلاف سایز اندام‌های تحتانی به ویژه در بیماران دارای ادم یا چاقی، به عنوان یک شاخص بالینی مهم در تشخیص و مدیریت ترومبوآمبولی وریدی شناخته شده است. مطالعه Zee و همکاران نشان داد که در بیماران با سایز بزرگ‌تر اندام‌های تحتانی، جذب هپارین زیرجلدی به دلیل ضخامت بیشتر بافت زیرجلدی کاهش یافته و ممکن است منجر به اثربخشی ناکافی در پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی شود.^{۱۹} از سوی دیگر، Cook و همکاران بیان کردند که ابزارهای تشخیصی مانند اولتراسوند دوپلر، نقش حیاتی در ارزیابی تفاوت سایز اندام‌های تحتانی و تشخیص به موقع ترومبوز وریدی

تغذیه‌ای ممکن است بر نتایج تأثیرگذار بوده باشد. همچنین، مطالعه تنها به بررسی هپارین پرداخت و هیچ مقایسه‌ای با سایر داروهای ضدانعقاد مانند هپارین با وزن مولکولی پایین (LMWH) یا آنتی‌کواگولانت‌های خوراکی جدید (DOACs) انجام نشد. در نهایت، جنبه‌های اقتصادی و هزینه-اثربخشی روش‌های مختلف تزریق هپارین و همچنین عوارض جانبی مانند خونریزی ناشی از درمان به طور کامل مورد ارزیابی قرار نگرفتند که می‌توانست در بهینه‌سازی پروتکل‌های درمانی مفید باشد.

در این مطالعه، انتخاب روش تزریق هپارین (زیرجلدی یا داخل وریدی) تأثیرات معناداری بر شاخص‌های پلاکتی و انعقادی بیماران در بخش مراقبت‌های ویژه داشت. نتایج نشان داد که تزریق هپارین زیرجلدی با حفظ شمارش پلاکتی بالاتر همراه بود و می‌تواند به کنترل بهتر وضعیت پلاکتی و کاهش خطر عوارض خونریزی کمک کند. همچنین، تفاوت سبب اندام تحتانی به‌عنوان یک عامل پیش‌بینی‌کننده مهم برای ابتلا به ترومبوآمبولی وریدی در هر دو روش تزریق شناخته شد. تزریق داخل وریدی به دلیل تأثیر سریع‌تر و کنترل دقیق‌تر شاخص‌های انعقادی، برای شرایط حاد ترجیح داده می‌شود، در حالی‌که تزریق زیرجلدی برای بیمارانی که در وضعیت پایدارتری هستند و نیاز به درمان بلندمدت دارند، ایمن‌تر و هزینه‌برتر است. بنابراین، انتخاب روش تزریق هپارین باید بر اساس ویژگی‌های بالینی بیمار، شدت بیماری، و نیازهای درمانی فردی صورت گیرد تا بتوان در پیشگیری از عوارض ترومبوآمبولی و بهبود نتایج درمانی در بیماران بخش مراقبت‌های ویژه مؤثرتر عمل کرد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل از پایان‌نامه تحت عنوان "مقایسه روش تزریق هپارین زیر جلدی و داخل وریدی در پیشگیری از VTE در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان شهید محمدی بندرعباس در سال ۱۴۰۲" در مقطع دکترای پزشکی در سال ۱۴۰۲ و کد ۴۰۱۰۵۱۹ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی هرمزگان اجرا شده است.

مکانیکی، Li و همکاران دریافتند که تجویز هپارین مولکولی پایین‌تر می‌تواند التهاب را کاهش دهد و آسیب به اپیتلیوم ریوی را محدود کند.^{۲۷} اگرچه در مطالعه ما بین دو روش تزریق هپارین در بیماران تحت تهویه مکانیکی هیچ تفاوتی یافت نشد.

جنسیت می‌تواند به‌عنوان یکی از عوامل مؤثر در پاسخ به هپارین زیرجلدی و داخل وریدی عمل کند. تفاوت در حجم توزیع چربی بدن، سطح هورمون‌های جنسی، و عوامل انعقادی می‌تواند تأثیر مهمی در نحوه پاسخ بدن به هپارین داشته باشد. مطالعه Erkens و همکاران نشان داد که زنان معمولاً حساسیت بیشتری به هپارین نشان می‌دهند و حتی دوزهای پایین‌تر می‌تواند به تنظیم مناسب شاخص‌های انعقادی مانند PTT و INR منجر شود.^{۲۵} Robertson و همکاران بررسی نتایج بیماران با آمبولی ریوی و درمان با هپارین پرداختند و مشاهده کردند که زنان با تزریق زیرجلدی نتایج بهتری در کاهش خطر خونریزی نشان داده‌اند.^{۲۸} همچنین، مطالعه Hull و همکاران نشان داد که خطر ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT) در زنان ممکن است بالاتر باشد.^{۲۹} یکی از مطالعات متاآنالیزی Van و همکاران نیز به بررسی تأثیر هپارین بر کاهش خطر ترومبوآمبولی وریدی در بیماران با ریسک بالا پرداخت و دریافت که هپارین زیرجلدی در زنان با کاهش خونریزی بیشتر همراه بود.^{۳۰} اگرچه در این مطالعه درباره جنسیت تفاوت معناداری بین دو روش تزریق هپارین مشاهده نشد. این مطالعه دارای محدودیت‌هایی بود که باید در نظر گرفته شوند. اولاً، حجم نمونه ۱۰۶ بیمار اگرچه مناسب بود، اما ممکن است برای تعمیم نتایج به جمعیت‌های وسیع‌تر یا شرایط بالینی متفاوت کافی نباشد. ثانیاً، مطالعه تنها نتایج کوتاه‌مدت درمان با هپارین را بررسی کرد و پیگیری بلندمدت بیماران برای ارزیابی عوارض دیر هنگام مانند ترومبوز وریدی یا آمبولی ریوی انجام نشد. ثالثاً، عوامل ژنتیکی و مولکولی که می‌توانند بر پاسخ به هپارین تأثیر بگذارند، مورد بررسی قرار نگرفتند. علاوه‌براین، تنوع در وضعیت بالینی بیماران از جمله نوع بیماری زمینه‌ای، شدت بیماری و وضعیت

References

1. Tan E, Song J, Deane AM, Plummer MP. Global Impact of Coronavirus Disease 2019 Infection Requiring Admission to the ICU: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2021;159(2):524-36.
2. Vrettou CS, Dima E, Sigala I. Pulmonary Embolism in Critically Ill Patients-Prevention, Diagnosis, and Management. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(19).

3. Wagner G, Steiner D, Ohrenberger G, Smeikal M, Gisinger C, Moertl D, et al. Prevalence and incidence of venous thromboembolism in geriatric patients admitted to long-term care hospitals. *Sci Rep*. 2024;14(1):17737.
4. Izadpanah M, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadi M. Heparin and related drugs for venous thromboembolism prophylaxis: subcutaneous or intravenous continuous infusion? *J Comp Eff Res*. 2015;4(2):167–84.
5. Lim GB. Low-dose heparin for VTE prevention is better than cure. *Nature Reviews Cardiology*. 2017.
6. Khoshfetrat M, Khorram M, Keykha A, Ansari H. Comparison of Intravenous Enoxaparin with Subcutaneous Enoxaparin in Preventing Venous Thromboembolism in Patients Admitted to Intensive Care Unit. *Archives of Anesthesiology and Critical Care*. 2020;6(2):60–4.
7. Yadollahi E, Beigi AA. Continuous Infusion versus Intermittent Intravenous Heparin Injection Effect on Coagulation State after Peripheral Vascular Surgery. *Journal of Isfahan Medical School*. 2011;29(150):1075–80.
8. Arta S, Mazlom SR, Amini S, Hajiabadi F. Comparing the effect of continuous and intermittent irrigation techniques on Complications of arterial catheter and partial thromboplastin time in patients following coronary artery bypass grafting Surgery. *Evidence Based Care*. 2017;7(1):7–14.
9. Prandoni P, Carnovali M, Marchiori A, Investigators G. Subcutaneous adjusted-dose unfractionated heparin vs fixed-dose low-molecular-weight heparin in the initial treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2004;164(10):1077–83.
10. Hommes DW, Bura A, Mazzolai L, Büller HR, ten Cate JW. Subcutaneous heparin compared with continuous intravenous heparin administration in the initial treatment of deep vein thrombosis: a meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 1992;116(4):279–84.
11. Koopman MM, Prandoni P, Piovello F, Ockelford PA, Brandjes DP, van der Meer J, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(11):682–7.
12. Pini M, Pattacini C, Quintavalla R, Poli T, Megha A, Tagliaferri A, et al. Subcutaneous vs intravenous heparin in the treatment of deep venous thrombosis—a randomized clinical trial. *Thrombosis and haemostasis*. 1990;64(06):222–6.
13. Cihlar R, Sramek V, Papiez A, Penka M, Suk P. Pharmacokinetic comparison of subcutaneous and intravenous nadroparin administration for thromboprophylaxis in critically ill patients on vasopressors. *Pharmacology*. 2020;105(1-2):73–8.
14. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*. 2001;119(1):64S–94S.
15. Brandt P. Observations during the treatment of antithrombin-III deficient women with heparin and antithrombin concentrate during pregnancy, parturition, and abortion. *Thrombosis Research*. 1981;22(1-2):15–24.
16. Westwick J, Scully MF, Poll C, Kakkar VV. Comparison of the effects of low molecular weight heparin and unfractionated heparin on activation of human platelets in vitro. *Thromb Res*. 1986;42(4):435–47.
17. Gallino A, Haeberli A, Hess T, Mombelli G, Straub P. Fibrin formation and platelet aggregation in patients with acute myocardial infarction: effects of intravenous and subcutaneous low-dose heparin. *American Heart Journal*. 1986;112(2):285–90.
18. Dawes J, Pumphrey C, McLaren K, Prowse C, Pepper D. The in vivo release of human platelet factor 4 by heparin. *Thrombosis research*. 1982;27(1):65–76.
19. Zee AA, van Lieshout K, van der Heide M, Janssen L, Janzing HM. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-limb immobilization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):Cd006681.
20. Cook D, McMullin J, Hodder R, Heule M, Pinilla J, Dodek P, et al. Prevention and diagnosis of venous thromboembolism in critically ill patients: a Canadian survey. *Crit Care*. 2001;5(6):336–42.
21. Douillet D, Chapelle C, Ollier E, Mismetti P, Roy PM, Laporte S. Prevention of venous thromboembolic events in patients with lower leg immobilization after trauma: Systematic review and network meta-analysis with meta-epidemiological approach. *PLoS Med*. 2022;19(7):e1004059.
22. Kroon C, de Boer A, Kroon JM, Schoemaker HC, van den Meer FJ, Cohen AF. Influence of skinfold thickness on heparin absorption. *Lancet*. 1991;337(8747):945–6.
23. Kroon C, ten Hove WR, de Boer A, Kroon JM, van der Pol JM, Harthoorn-Lasthuizen EJ, et al. Highly variable anticoagulant response after subcutaneous administration of high-dose (12,500 IU) heparin in patients with myocardial infarction and healthy volunteers. *Circulation*. 1992;86(5):1370–5.
24. Lewis TC, Cortes J, Altschuler D, Papadopoulos J. Venous thromboembolism prophylaxis: a narrative review with a focus on the high-risk critically ill patient. *Journal of intensive care medicine*. 2019;34(11-12):877–88.
25. Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010(9).
26. Lacherade JC, Cook D, Heyland D, Chrusch C, Brochard L, Brun-Buisson C. Prevention of venous thromboembolism in critically ill medical patients: a Franco-Canadian cross-sectional study. *Journal of critical care*. 2003;18(4):228–37.
27. Li L-F, Liu Y-Y, Lin S-W, Chang C-H, Chen N-H, Hung C-Y, et al. Low-molecular-weight heparin reduces ventilation-induced lung injury through hypoxia inducible factor-1α in a murine endotoxemia model. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(9):3097.
28. Robertson L, Strachan J. Subcutaneous unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(2).
29. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, Jay RM, Leclerc JR, Geerts WH, et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *New England Journal of Medicine*. 1986;315(18):1109–14.
30. van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2004(4):Cd001100.

Comparison of subcutaneous and intravenous heparin administration methods for the prevention of venous thromboembolism in the intensive care unit: a randomized double-blind clinical trial

Majid Vatankehah Tarbehbar M.D.
Saeed Kashani M.D.
Milad Mohammadi
Masoumeh Mahmoudi B.Sc.
Mohammad Ali Ashena M.D.
Mehrdad Malekshoar M.D.*
Ehsan Ramazanian Nik M.D.

Department of Anesthesiology,
Critical Care and Pain
Management Research Center,
Hormozgan University of Medical
Sciences, Bandar Abbas, Iran.

* Corresponding author: Anesthesiology,
Intensive Care and Pain Control
Research Centre, Shahid Mohammadi
Hospital, Islamic Republic Blvd., Bandar
Abbas, Iran.
Tel: +98-76-33343862
E-mail: mdmalekshoar@gmail.com

Abstract

Received: 24 Oct. 2025 Revised: 01 Nov. 2025 Accepted: 14 Dec. 2025 Available online: 22 Dec. 2025

Background: Critical illness, extended immobility, mechanical ventilation, and major surgery make ICU patients susceptible to VTE. Unfractionated heparin is the usual preventative, but its subcutaneous or intravenous administration is disputed. Subcutaneous injections eliminate the need for patient monitoring; however, critically sick patients with unstable hemodynamics, edema, or vasopressors may not absorb the medicine. Continuous intravenous infusion is superior for prophylactic anti-factor Xa levels, especially in obese and critically ill surgical patients, although it might induce bleeding and must be monitored. Many studies have failed to determine the appropriate ICU strategy for all patients. This study evaluated subcutaneous and intravenous heparin for ICU VTE prophylaxis.

Methods: This randomized double-blind clinical trial was conducted at Shahid Mohammadi Hospital ICU in Bandar Abbas, Iran, from October 2023 to March 2024. According to ICOPER standards, 112 patients who needed heparin prophylaxis were randomly assigned to receive either subcutaneous or intravenous heparin (5000 units twice daily, n=56). Patients, attending physicians, nurses (except for the nurse who administered the treatment), and outcome assessors were unaware of the treatment allocation. Every day, they measured the circumference of the lower limb (10 cm below the tibial tuberosity), the platelet count, the PT, the PTT, and the INR. Doppler ultrasonography was performed when the difference in limb circumference exceeded 2 cm. We used independent t-tests, Mann-Whitney U tests, chi-square tests, and logistic regression to look at the data. The level of significance was set at $P < 0.05$.

Results: The average platelet count in the subcutaneous group ($248.14 \times 1000/\mu\text{L}$) was much higher than in the intravenous group ($144.23 \times 1000/\mu\text{L}$) ($P < 0.001$). The subcutaneous group exhibited an extended prothrombin time ($P = 0.004$). The incidence of PTT, INR, and VTE was comparable across groups. Using logistic regression, the only important predictor of VTE in both groups was the difference in size of the lower limbs.

Conclusion: A stable ICU Due to its higher platelet counts and decreased bleeding, subcutaneous heparin may be used for long-term prophylaxis. For immediate anticoagulation and precise management, intravenous injection is ideal. The patient's clinical condition, sickness severity, and therapeutic needs should determine treatment.

Keywords: heparin, intensive care unit, intravenous injection, subcutaneous injection, venous thromboembolism.

Copyright © 2026 Vatankehah Tarbehbar et al. Published by Tehran University of Medical Sciences.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non-Commercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

Tehran Univ Med J (TUMJ) 2026 January;83(10):705-13

<http://tumj.tums.ac.ir>