



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی استان اصفهان
دانشکده داروسازی و علوم دارویی و مرکز تحقیقات علوم دارویی
« گروه داروسازی بالینی و خدمات دارویی »

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی
طرح تحقیقاتی شماره: ۳۹۴۶۹۵

عنوان:

ارزیابی الگوی مصرف داروی دابی گاتران در مرکز آموزشی-درمانی الزهرا (س) اصفهان
در نیمسال دوم ۹۵-۱۳۹۴

تحت راهنمایی:

دکتر سارا موسوی Pharm D., BCPS

تحت مشاوره:

دکتر فرزانه اشرفی MD

توسط:

نجمه رضایی

شهریور ۱۳۹۶

ارزیابی الگوی مصرف داروی دابی گاتران در مرکز پزشکی-درمانی الزهرا (س) اصفهان در نیمسال دوم ۱۳۹۴-۹۵

چکیده

مقدمه: دابی گاتران یک ضد انعقاد خوراکی جدید هست که مزایای متعددی نسبت به وارفارین دارد. از جمله اینکه برای ننگ داشتن غلظت دارو در محدوده درمانی نیاز به مانیتورینگ مداوم ندارد و تداخلات دارویی کمتری نیز دارد. این دارو در سال ۲۰۱۲ به فرمولاری بیمارستان الزهرا (س) افزوده شده است. هدف از این مطالعه ارزیابی الگوی مصرف منطقی داروی دابی گاتران در مرکز پزشکی-درمانی الزهرا (س) اصفهان در سال ۱۳۹۴-۹۵ بود.

روشها: این مطالعه از نوع توصیفی-تحلیلی و مقطعی حال نگر بود. کلیه بیماران بستری در بیمارستان الزهرا (س) اصفهان از آبان ۱۳۹۴ تا خرداد ۱۳۹۵ که داروی دابی گاتران برای آنها تجویز شده بود (بدون توجه به بخش) وارد مطالعه شدند. تمام بیمارانی که حداقل یک دوز از داروی دابی گاتران را دریافت کرده بودند، وارد مطالعه شدند. داده‌های جمع‌آوری شده شامل: اطلاعات دموگرافیک بیماران، اندیکاسیون، رژیم دارویی (دوز و فواصل مصرف)، عوارض جانبی، هم‌زمانی درمان با ضدانعقادها و تست‌های آزمایشگاهی (شامل سرم کراتینین) بود. جهت تطبیق اندیکاسیون و دوز از منوگراف دارو مصوب FDA استفاده شد.

نتایج: تعداد ۶۰ بیمار وارد مطالعه شدند که بیشتر بیماران (۴۰ نفر، ۶۶٪) از بیماران دابی گاتران را برای پیشگیری از ترومبوز وریدی عمقی (DVT) دریافت کرده بودند. تنها یک بیمار دابی گاتران را با اندیکاسیون، دوز و طول مدت درمان صحیح دریافت کرده بود. ۳۶ بیمار (۶۰٪ بیماران) در زمان شروع دابی گاتران ترومبوسیتوپنی داشتند. ده بیمار این دارو را برای درمان ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT) دریافت کردند. در ۳۲ بیمار بعد از شروع درمان با دابی گاتران سطح پلاکت افزایش یافت. تنها ۷ بیمار دوز صحیح دابی گاتران را طبق (اندیکاسیون و عملکرد کلیوی) دریافت کردند.

نتیجه‌گیری: مصارف دابی گاتران در اندیکاسیون‌های تایید نشده و عدم دوزاژ صحیح این دارو در این مطالعه نشان دهنده نیاز به تدوین یک پروتکل بیمارستانی در مرکز درمانی الزهرا (س) برای مصرف دابی گاتران می‌باشد. آموزش پزشکان در مورد نحوه تجویز داروهای جدید، و مداخله داروسازان جهت تعیین دوز صحیح و پیشگیری از تداخلات دارویی و همچنین مطالعات بیشتر در مورد ایمنی و اثربخشی تجویز دابی گاتران جهت اندیکاسیون‌های جدید (مانند HIT) پیشنهاد می‌شود.

کلیدواژه: ممیزی مصرف دارو، ارزیابی الگوی مصرف دارو، دابی گاتران اتکسیلیت

فصل سوم: نتایج

۱-۳- پراکنش سنی و جنسی بیماران **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

۱-۱-۳- اطلاعات دموگرافیک بیماران **Error! Bookmark not defined.**

۲-۳- فراوانی اندیکاسیونهای تجویز و موارد تبدیل ضدانعقادها **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

۳-۳- فراوانی نتایج حاصل از مطالعه **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری

۱-۴- بحث و نتیجه گیری **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

۲-۴- نتیجه گیری **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

۳-۴- محدودیتهای مطالعه **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

۴-۴- پیشنهادات **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

۹ *REFERENCES*

..... پیوست ها **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

فهرست جدول ها

صفحه

عنوان

- جدول ۱-۱- خلاصه اندیکاسیون ها و دوزهای دابی گاتران در موارد مصوب FDA (۴۴) **Error! Bookmark not defined.**
- جدول ۱-۲- متغیرهای مورد مطالعه **Error! Bookmark not defined.**
- جدول ۱-۳- مشخصات بیماران دریافت کننده دایگاتران **Error! Bookmark not defined.**
- جدول ۲-۳- اندیکاسیونها و سایر متغیرهای استفاده از دایگاتران **Error! Bookmark not defined.**
- جدول ۳-۳- مصرف ضدانعقادها قبل، هم زمان و بعد از درمان با دایگاتران **Error! Bookmark not defined.**

فهرست نمودارها

صفحه

عنوان

نمودار ۱-۳- توزیع فراوانی تشخیص اولیه بیماران.....
Error! Bookmark not defined.

فهرست اختصارات

AF	Atrial Fibrillation
BID	Twice daily
ClCr	Creatinine Clearance
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CVA	CerebroVascular Accident
CYP2C9	Cytochrome P2C9
CYP3C4	Cytochrome P3C4
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation
DTT	Diluted Thrombin Time
DUE	Drug Use Evaluation
DVT	Deep Vein Thrombosis
FDA	Food and Drug Administration
HB	Hemoglobin
HIT	Heparin Induced Thrombocytopenia
INR	International Normalized Ratio
LMWH	Low Molecular Weight Heparin
NOAC	Novel Oral Anticoagulant
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
NVAF	Non-Valvular Atrial Fibrillation
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
PCC	Prothrombin Complex Concentrate
PE	Pulmonary Embolism

P-gp	P- glycoproteine
PLT	Platelet
PT	Prothrombin Time
PTT	Partial Thromboplastin Time
Serum Cr	Serum Creatinine
VEN	Vital /Essential /Necessary
VKOR	Vitamin K epoxide Reductase
VTE	Venous Thromboembolism

References

1. Phillips M, Gayman J, Todd M. ASHP guidelines on medication-use evaluation. American Society of Health-system Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 1996;53:1953.
2. Cole SW, May JR, Millares M, Valentino MA, Vermeulen JR L, Wilson AL. ASHP guidelines on the pharmacy and therapeutics committee and the formulary system. *Am J Health-Syst Pharm*. 2008;65:1272-83.
3. Fanikos J, Jenkins KL, Piazza G, Connors J, Goldhaber SZ. Medication use evaluation: pharmacist rubric for performance improvement. *Pharmacotherapy*. 2014;34 (Suppl 1):5S-13S.
4. Truter I. A review of drug utilization studies and methodologies. *Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008;1:91-104.
5. Shalini S, Ravichandran V, Mohanty B, Dhanaraj S, Saraswathi R. Drug utilization studies-An overview. *Inter J Pharmaceut Sci Nanotechnol*. 2010;31:803-10.
6. Sindet-Pedersen C, Pallisgaard JL, Olesen JB, Gislason GH, Arevalo LC. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants compared to warfarin for extended treatment of venous thromboembolism-a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2015;136(4):732-8.
7. Reiffel JA. Novel oral anticoagulants. *Am J Med*. 2014;127:e16-e7.
8. Hicks T, Stewart F, Eisinga A. NOACs versus warfarin for stroke prevention in patients with AF: systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2016;3:e000279.
9. Sardar P, Chatterjee S, Lavie CJ, Giri JS, Ghosh J, Mukherjee D, et al. Risk of major bleeding in different indications for new oral anticoagulants: insights from a meta-analysis of approved dosages from 50 randomized trials. *Int J Cardiol*. 2015;179:279-87.
10. Agnelli G, Berkowitz S, Bounameaux H, Büller H, Cohen A, Gallus A, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499-510.
11. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62.
12. Wittkowsky AK. Novel oral anticoagulants and their role in clinical practice. *Pharmacotherapy*. 2011;31(12):1175-91.
13. Mega JL, Simon T. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. *Lancet*. 2015;386:281-91.

14. Kuruvilla M, Gurk-Turner C. A review of warfarin dosing and monitoring. Proceedings (Baylor University Medical Center). 2001;14:305.
15. Shikata E, Ieiri I, Ishiguro S, Aono H, Inoue K, Koide T, et al. Association of pharmacokinetic (CYP2C9) and pharmacodynamic (factors II, VII, IX, and X; proteins S and C; and γ -glutamyl carboxylase) gene variants with warfarin sensitivity. *Blood*. 2004;103(7):2630-5.
16. Wittkowsky AK, editor Warfarin and other coumarin derivatives: pharmaco-kinetics, pharmacodynamics, and drug interactions. *Semin Vasc Med*. 2003;3(3): 221-30.
17. Altena R, van Roon E, Folkeringa R, de Wit H, Hoogendoorn M. Clinical challenges related to novel oral anticoagulants: drug-drug interactions and monitoring. *Haematologica*. 2014;99(2):e26-e7.
18. Kimmel SE ,French B, Kasner SE, Johnson JA, Anderson JL, Gage BF, et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *New Engl J Med*. 2013;369(24):2283-93.
19. Savelieva I, Camm AJ. Practical considerations for using novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2014;37(1):32-47.
20. Crowther M, Crowther MA. Antidotes for novel oral anticoagulants: current status and future potential. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(8):1736-45.
21. Greig SL, McKeage K. Dabigatran etexilate: a review of its use in the treatment of acute venous thromboembolism and prevention of venous thromboembolism recurrence. *Drugs*. 2014;74(15):1785-800.
22. Ganetsky M, Babu KM, Salhanick SD, Brown RS, Boyer EW. Dabigatran: review of pharmacology and management of bleeding complications of this novel oral anticoagulant. *J Med Toxicol*. 2011;7(4):281-7.
23. Cohen A, Hamilton M, Bird A, Mitchell S, Li S, Horblyuk R, et al. Comparison of the non-VKA oral anticoagulants apixaban, dabigatran, and rivaroxaban in the extended treatment and prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160064.
24. Eby C. Novel anticoagulants and laboratory testing. *Int J Lab Hematol*. 2013;35(3):262-8.
25. Charlton B, Redberg R. The trouble with dabigatran. *BMJ*. 2014;349(23):g4681.
26. Leung L. Direct oral anticoagulants and parenteral direct thrombin inhibitors: Dosing and adverse effects: Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2017 [cited 2017 20 August]. Available from: <http://www.uptodate.com>

27. Bytzer P, Connolly SJ, Yang S, Ezekowitz M, Formella S, Reilly PA, et al. Analysis of upper gastrointestinal adverse events among patients given dabigatran in the RE-LY trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(3):246-52.
28. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *New Engl J Med*. 2013;368(8):709-18.
29. Walenga J, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. *Int J Clin Pract*. 2010;64(7):956-67.
30. Sanford M, Plosker GL. Dabigatran etexilate. *Drugs*. 2008;68(12):1699-709.
31. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *New Engl J Med*. 2013;368(14):1272-4.
32. Moore TJ, Cohen MR, Mattison DR. Dabigatran, bleeding, and the regulators. *BMJ*. 2014;349.
33. Armbruster AL, Buehler KS, Min SH, Riley M, Daly MW. Evaluation of dabigatran for appropriateness of use and bleeding events in a community hospital setting. *Am Health Drug Benefits*. 2014;7(7):376-84.
34. Nisly SA, Issacs AN, Doolin M, Morse C, Shiltz E. Medication Utilization Evaluation of Dabigatran and Rivaroxaban within a Large, Multicenter Health System. *Journal of Health-System Pharmacy Residents*. 2013;2(3):2-8.
35. Cohen A, Hamilton M, Mitchell S, Phatak H, Liu X, Bird A, et al. Comparison of the novel oral anticoagulants apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban in the initial and long-term treatment and prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144856.
36. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2013; 113:004450.
37. 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 Engl J Med*. 2009;361(24):2342-52.
38. Skelley JW, Kyle JA, Roberts RA. Novel oral anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;42(2):172-8.
39. Walenga JM, Prechel M, Jeske WP, Hoppensteadt D, Maddineni J, Iqbal O, et al. Rivaroxaban—an oral, direct Factor Xa inhibitor—has potential for the management of patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2008;143(1):92-9.
40. Deidda A, Rapallo M, Sofia MD, Meloni L, Lampus SF, Pisanu C, et al. Thrombocytopenia Possibly Induced By Dabigatran: A Case Report. *J Pharmacovigilance*. 2015;3(4):2015.

41. Ho PJ, Siordia JA. Dabigatran approaching the realm of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Res.* 2016;51(2):77-87.
42. Hussain S, Gebran N, Hussain K, Soliman K. Drug use evaluation of dabigatran in a tertiary care hospital in United Arab Emirates. *Eur J Hosp Pharm* 2013;20:106–9.
43. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm250657.htm>. Pradaxa [dabigatran etexilate mesylate] capsules 2015 [cited 2016 26 December].

Medication Use Evaluation of Dabigatran within Alzahra Hospital in Isfahan, 2015-2016

Abstract

Objective: Dabigatran etexilate is a novel oral anticoagulant with several advantages over warfarin such as no need for routine monitoring and fewer drug interaction. This drug was added to The hospital's formulary in 2012. The objective of this study was to assess the rational drug use of dabigatran at a large teaching hospital.

Methods: A prospective cross-sectional study was performed from November to June 2015 at Alzahra teaching hospital, Isfahan, Iran. All patients who received at least one dose of dabigatran were eligible for inclusion. Data were collected on patient demographics, indication, dosing regimen, adverse events, concurrent anticoagulant therapy and laboratory data (including renal function). We used FDA approved indication and dose for evaluation of appropriateness.

Findings: A total of 60 patients were included in our study. The majority of patients (N=40, 66.7%) was prescribed dabigatran for Deep Vein Thrombosis (DVT) prophylaxis. Only one patient received dabigatran with appropriate indication, dose and duration. 36 (60%) of our patients had thrombocytopenia at the time of dabigatran initiation. We also detected that ten patients (16.7%) received this drug for Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT). In 32 patients, platelet levels increased after dabigatran initiation. Only 7 patients received the appropriate dose of dabigatran (regarding both indication and renal function).

Conclusion: Unlabeled use and incorrect dosing of dabigatran in this study, emphasize the need to develop a hospital protocol for dabigatran use within our facility. We suggest proper education of clinicians about novel drugs, pharmacist interventions and further studies about the safety and efficacy of dabigatran for a new indication (such as HIT).

Keywords: Clinical Audit, Drug Utilization Review, Dabigatran etexilate



Isfahan University of Medical Sciences and Health Services

School of Pharmacy

Department of Clinical Pharmacy and Pharmacy Practice

(Grant No. 394695)

A Pharm. D. Thesis

Title:

title: Medication Use Evaluation of Dabigatran within Alzahra Hospital in Isfahan, 2015-2016

Supervisors:

Dr. sara mousavi Pharm D., BCPS

Advisor:

Farzaneh Ashrafi M.D

By:

Najmeh Rezaei

September 2017