

**KHẢO SÁT TÁC DỤNG PHỤ VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN
Ở BỆNH NHÂN SỬ DỤNG ENOXAPARIN TIÊM DƯỚI DA TẠI
KHOA CẤP CỨU VÀ HỒI SỨC TÍCH CỰC, BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

*Trần Xuân Ngọc¹, Nguyễn Anh Tuấn¹, Đỗ Thị Kim Thu²
Trương Quang Trung^{1,2}, Hoàng Bùi Hải^{1,2*}*

Tóm tắt:

Mục tiêu: Mô tả tỷ lệ xuất hiện tác dụng phụ (TDP) trên người bệnh (NB) sử dụng Enoxaparin đường tiêm dưới da và tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến nguy cơ xảy ra TDP. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu quan sát, tiến cứu trên 55 NB hồi sức sử dụng Enoxaparin từ tháng 01 - 3/2024. **Kết quả:** Tỷ lệ NB gặp TDP chiếm 90,9%; trong đó, 07 trường hợp (14%) xuất hiện cả TDP toàn thân và tại vị trí tiêm, 43 trường hợp (86%) xuất hiện TDP tại vị trí tiêm. Các yếu tố liên quan đến TDP toàn thân là tiền căn xuất huyết, thay đổi mức lọc cầu thận khi dùng thuốc, tiền sử suy tim (ST), tiêm 2 mũi/ngày với giá trị $p < 0,05$. Một số yếu tố liên quan đến TDP tại vị trí tiêm là tuổi, cân nặng, thời gian nằm viện, thời gian dùng thuốc, tiền sử tăng huyết áp (THA), đái tháo đường (ĐTĐ), tiêm 2 mũi/ngày với $p < 0,05$. **Kết luận:** 90,9% NB gặp các TDP. Các TDP thường gặp là đau, tụ máu với tỷ lệ lần lượt là 87,3% và 70,9%. Các yếu tố làm tăng tỷ lệ xuất hiện TDP khi dùng thuốc là tuổi, cân nặng, thời gian nằm viện, thời gian dùng thuốc, tiền căn xuất huyết, thay đổi mức lọc cầu thận, tiền sử ST, THA, ĐTĐ, tiêm 2 mũi/ngày với $p < 0,05$.

Từ khóa: Enoxaparin; Thuốc chống đông; Tác dụng phụ.

**SURVEY ON ADVERSE EFFECTS AND RELATED FACTORS IN
PATIENTS USING SUBCUTANEOUS ENOXAPARIN AT THE
EMERGENCY AND INTENSIVE CARE DEPARTMENT,
HANOI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL**

Abstract

Objectives: To describe the rate of adverse effects in patients using subcutaneous Enoxaparin and investigate factors associated with the risk of adverse effects.

¹Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

²Trường Đại học Y Hà Nội

*Tác giả liên hệ: Hoàng Bùi Hải (hoangbuihai@hmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 03/12/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 26/3/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i5.1112>

Methods: A prospective, observational study was performed on 55 intensive care patients receiving Enoxaparin from January to March 2024. **Results:** The proportion of patients experiencing adverse effects from the drug was 90.9%. Of these, 7 cases (14%) presented both systemic and local adverse effects, while 43 cases (86%) had local complications. Factors associated with systemic complications included a history of bleeding, changes in glomerular filtration rate during treatment, a history of heart failure, and twice-daily dosing ($p < 0.05$). Factors related to complications at the injection site were age, weight, length of hospital stay, duration of drug use, history of hypertension, diabetes mellitus, and twice-daily dosing ($p < 0.05$). **Conclusion:** 90.9% of patients experienced adverse effects when using the drug. Common adverse effects were pain and hematoma, with rates of 87.3% and 70.9%. Factors that increase the incidence of adverse effects when taking medication were age, weight, length of hospital stay, duration of drug use, history of bleeding, change in glomerular filtration rate, history of heart failure, hypertension, diabetes, and two injections/day with $p < 0.05$.

Keywords: Enoxaparin; Anticoagulant; Adverse effects.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ở Việt Nam, thuốc chống đông được sử dụng rộng rãi trên nhiều nhóm NB với mục đích dự phòng và điều trị huyết khối, đặc biệt ở những NB hồi sức tích cực và Enoxaparin là loại thuốc được sử dụng thường xuyên [1]. Theo thống kê của Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 năm 2023, trong số 492 NB mắc COVID-19 điều trị hồi sức thì có tới 95,7% NB sử dụng thuốc chống đông, trong đó Enoxaparin chiếm 90,45% [2].

Thuốc chống đông có rất nhiều lợi ích nhưng cũng có nguy cơ xảy ra nhiều TDP toàn thân và/hoặc tại vị trí tiêm [3]. Nghiên cứu của Harter K và CS (2013) cho thấy chảy máu cấp tính là TDP

thường gặp và khi được sử dụng để dự phòng, tỷ lệ chảy máu nghiêm trọng liên quan đến Heparin trọng lượng phân tử thấp là khoảng 1,5 - 1,7% [4]. Về TDP tại vị trí tiêm, có 93,3% NB bị đau và 90% NB bị bầm tím do tiêm Heparin dưới da [3]. Tỷ lệ mắc các khối máu tụ cục bộ sau khi dùng Enoxaparin được báo cáo từ 40 - 88% [3]. Đặc biệt, ở NB hồi sức tích cực có thể có nhiều yếu tố làm tăng nguy cơ xuất hiện TDP như nguy cơ chảy máu tăng lên ở NB tuổi cao, suy gan, giảm tiểu cầu, bệnh về đông máu, thể trạng kém và tiền sử chảy máu gần đây [5].

Vì vậy, với mục tiêu xác định các TDP khi sử dụng Enoxaparin và tìm hiểu những yếu tố làm tăng nguy cơ

xuất hiện TDP nên chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Khảo sát TDP và một số yếu tố liên quan ở NB sử dụng Enoxaparin tiêm dưới da tại Khoa Cấp cứu và Hồi sức tích cực, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 55 NB dùng Enoxaparin tiêm dưới da tại Khoa Cấp cứu và Hồi sức tích cực, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 01 - 3/2024.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: NB đủ tiêu chuẩn được lựa chọn trong thời gian nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: NB dị ứng với Enoxaparin; phụ nữ mang thai; NB sử dụng Enoxaparin trước khi nhập khoa; NB sử dụng thuốc chống đông khác hoặc thuốc có thể gây hạ tiểu cầu.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu quan sát, tiến cứu.

* *Cỡ mẫu và chọn mẫu*: Chọn mẫu thuận tiện.

* *Công cụ nghiên cứu và kỹ thuật thu thập thông tin*:

- Thông tin chung của NB: Tuổi, giới tính, cân nặng ở thời điểm NB bắt đầu nhập khoa, tiền sử bệnh, chẩn đoán bệnh, đặc điểm lâm sàng:

+ Tiền căn xuất huyết: NB có xuất huyết trước đây và được xác nhận bởi

nhân viên y tế trong vòng 3 tháng gần đây.

+ Quy ước về thay đổi mức lọc cầu thận: Các phân nhóm mức lọc cầu thận bao gồm $\text{ClCr} > 50 \text{ mL/phút}$, ClCr từ 30 - 50 mL/phút, ClCr từ 15 - 29 mL/phút và $\text{ClCr} < 15 \text{ mL/phút}$. Trong quá trình dùng thuốc, NB có bất kỳ một lần ClCr khác phân nhóm với ClCr tại thời điểm bắt đầu dùng thuốc được coi là có thay đổi chức năng thận.

+ Thời gian nằm viện.

- Đặc điểm sử dụng thuốc: Thời gian sử dụng thuốc, liều dùng, vị trí dùng thuốc.

- TDP thường gặp:

+ Tác dụng toàn thân: Xuất huyết giảm tiểu cầu, xuất huyết tiêu hóa, tiêu máu, chảy máu thất lưng/thành bụng, chảy máu tai - mũi - họng.

+ Tác dụng tại chỗ: Đau, bầm tím, ngứa/kích ứng, tụ máu. Số vị trí xảy ra TDP, kích thước của vết bầm tím, tụ máu, ngứa.

+ Số vị trí tụ máu, bầm tím; thời gian xuất hiện vết tụ máu, bầm tím đầu tiên.

* *Quy trình tiến hành nghiên cứu*:

Bước 1: Lựa chọn đối tượng nghiên cứu dựa vào tiêu chuẩn lựa chọn NB.

Bước 2: Thu thập số liệu bằng bộ câu hỏi soạn sẵn, bao gồm:

- Thu thập thông tin nhân khẩu học của NB.

- Theo dõi trực tiếp NB từ khi bắt đầu sử dụng thuốc cho đến khi dừng thuốc hoặc rời khoa.

- Thông tin thuốc và các TDP, cận lâm sàng thu thập 1 lần/ngày vào lúc 17 - 18 giờ hàng ngày.

- TDP toàn thân: Lấy số liệu từ các chẩn đoán, theo dõi của bác sĩ, những xét nghiệm cận lâm sàng và triệu chứng thực thể của NB.

- Tác dụng tại chỗ: Quan sát hàng ngày, trực tiếp trên vị trí tiêm, sau mỗi lần tiêm. Sử dụng thước để đo kích thước vết bầm tím, tụ máu. Đánh giá đau, ngứa bằng cách sờ, hỏi cảm giác của NB. Trong quá trình dùng thuốc, NB cảm thấy đau ít nhất 1 lần trong và

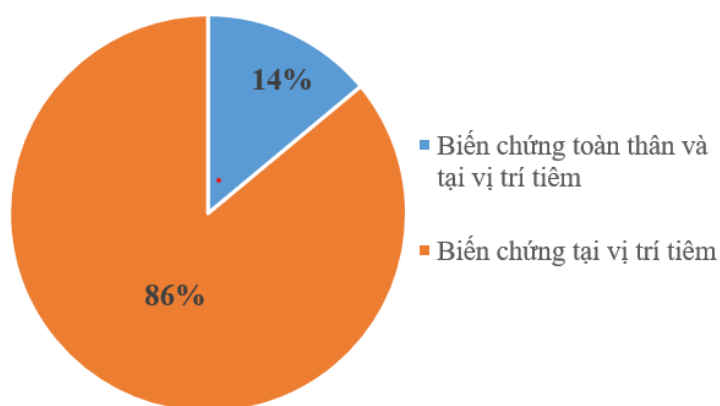
sau khi tiêm 30 phút thì được coi là xuất hiện TDP đau. Không đánh giá đau ở NB an thần thở máy trong suốt quá trình dùng thuốc.

* *Xử lý số liệu*: Số liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

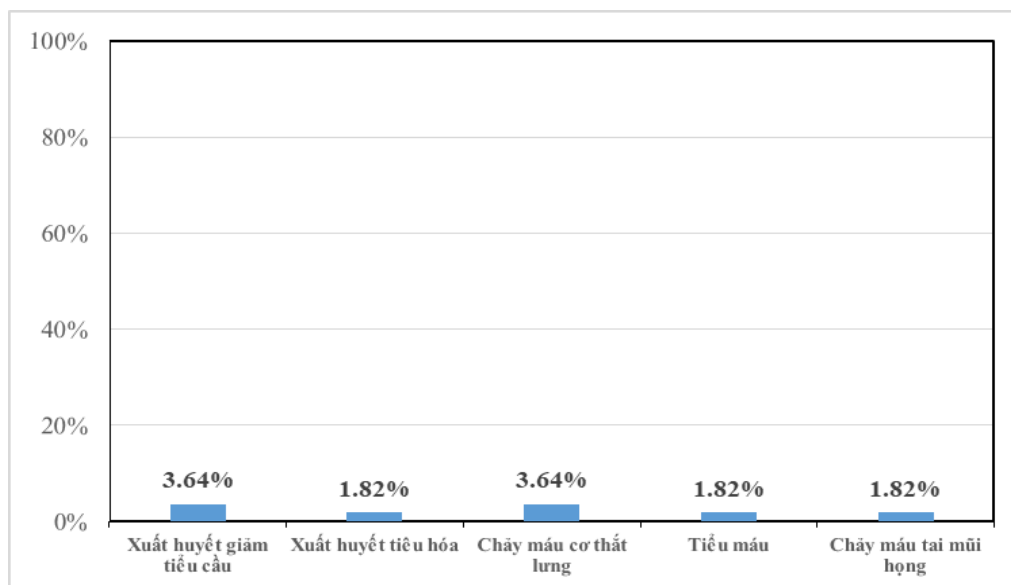
Nghiên cứu được thông qua theo Quyết định số 7079/QĐ-ĐHYHN của Trường Đại học Y Hà Nội ngày 26/12/2023. Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Đại học Y Hà Nội cho phép sử dụng và công bố. Nghiên cứu chỉ tiến hành quan sát, không can thiệp trên NB. Các dữ liệu được mã hóa đảm bảo an toàn. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU



Biểu đồ 1. Tỷ lệ xuất hiện TDP toàn thân - tại vị trí tiêm và tại vị trí tiêm trên người bệnh sử dụng Enoxaparin.

TDP tại vị trí tiêm chiếm đa số (86%); đồng thời xuất hiện TDP toàn thân - tại vị trí tiêm chiếm 14%.



Biểu đồ 2. Phân bố tỷ lệ xuất hiện TDP toàn thân.

Trong tổng số 07 trường hợp gặp TDP toàn thân, xuất huyết giảm tiểu cầu và chảy máu cơ thắt lưng xuất hiện nhiều hơn (02 trường hợp, 3,64%).

Bảng 1. Phân loại biến chứng tại chỗ.

TDP tại vị trí tiêm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	TB số vị trí XHTM/bầm tím	Kích thước (cm x cm)	TB thời gian XHTM/bầm tím (ngày)
Đau	48	87,3	—	—	—
Ngứa/kích ứng	14	25,5	—	—	—
Bầm tím	19	34,5	3,87 ± 2,7	1,45 (± 1,42) x 1,2 (± 1,42)	3 ± 1,17
Tụ máu	39	70,9		0,6 (± 0,31) x 0,4 (± 0,16)	

(TB: Trung bình, XHTM: Xuất hiện tụ máu)

Đau trong và sau khi tiêm, vết tụ máu ở vị trí tiêm là hai TDP tại chỗ thường gặp với tỷ lệ lần lượt là 87,3% và 70,9%. Trung bình mỗi NB có $3,87 \pm 2,7$ vết tụ máu/bầm tím. Thời gian xuất hiện vết tụ máu/bầm tím đầu tiên là 3 ± 1 ngày.

Bảng 2. Các yếu tố liên quan đến nguy cơ xuất hiện biến chứng toàn thân.

Đặc điểm phân tích		NB không BCTT (n, %)	NB có BCTT (n, %)	p
Suy tim	Có	11 (73,3)	4 (26,7)	0,041
	Không	38 (95)	2 (5)	
Tiền căn xuất huyết	Có	21 (77,8)	6 (22,2)	0,01
	Không	28 (100)	0 (0)	
Thay đổi mức lọc cầu thận	Có	10 (71,4)	4 (28,6)	0,031
	Không	39 (95,1)	2 (4,9)	
Số mũi tiêm/ngày	1	43 (93,5)	3 (6,5)	0,049
	2	6 (66,7)	3 (33,3)	

(BCTT: Biến chứng toàn thân)

Các yếu tố như ST, tiền căn xuất huyết trước khi dùng thuốc, thay đổi mức lọc cầu thận trong quá trình dùng thuốc và số mũi tiêm/ngày là các yếu tố liên quan làm tăng nguy cơ xuất hiện biến chứng toàn thân với $p < 0,05$.

Bảng 3. Đặc điểm chung liên quan đến biến chứng tại chỗ.

Biến định lượng	Đau (p)	Ngứa/kích ứng (p)	Tụ máu (p)	Bầm tím (p)
Tuổi (năm)	0,028*	0,2*	0,978*	0,009*
Cân nặng (kg)	0,002**	0,99**	0,94**	0,215**
Thời gian nằm viện (ngày)	0,206 *	0,007 *	0,016 *	0,05 *
Thời gian dùng thuốc (ngày)	0,011 *	0,001 *	0,001 *	0,008 *

(*: Kiểm định Man-Whitney U; **: Kiểm định Independent T)

Các yếu tố liên quan làm tăng nguy cơ xuất hiện TDP tại vị trí tiêm là tuổi, cân nặng, thời gian nằm viện, thời gian dùng thuốc, với $p < 0,05$.

Bảng 4. Tiền sử bệnh liên quan đến TDP tại chỗ.

Biến định tính	Đau	Ngứa/kích ứng	Tụ máu	Bầm tím
	(p)	(p)	(p)	(p)
Tăng huyết áp	0,696	0,105	0,795	0,005
Đái tháo đường	0,093	0,306	0,515	< 0,001
Suy tim	0,66	1,722	0,744	0,247
Số mũi tiêm/ngày	0,679	0,21	0,046	0,249

Nhóm NB có tiền sử THA, ĐTĐ có nguy cơ xuất hiện tụ máu cao hơn so với nhóm NB còn lại ($p < 0,05$). NB tiêm 2 mũi/ngày xuất hiện tụ máu nhiều hơn NB tiêm 1 mũi/ngày ($p = 0,046$).

BÀN LUẬN

Nghiên cứu cho thấy 90,9% NB sử dụng Enoxaparin gặp TDP, trong đó có 07 trường hợp (14%) xuất hiện cả TDP toàn thân và tại vị trí tiêm, 43 trường hợp (86%) xuất hiện TDP tại vị trí tiêm. Trong 07 trường hợp gặp TDP toàn thân, có 02 trường hợp (3,64%) xuất huyết giảm tiểu cầu, 02 trường hợp (3,64%) chảy máu trong cơ; tiểu máu, xuất huyết tiêu hóa, chảy máu tai mũi họng đều có 01 trường hợp (1,82%). Đặc biệt, có 01 NB mắc hai TDP toàn thân là xuất huyết giảm tiểu cầu và chảy máu tai mũi họng. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Abd Elkader (2021) tại Bệnh viện Đại học Cario với 93,3% NB gặp TDP và TDP toàn thân là

21,6%. Các TDP toàn thân bao gồm chảy máu cam (3,33%), tiểu máu (6,66%), xuất huyết tiêu hóa (1,7%) và xuất huyết giảm tiểu cầu (10%) [3]. Nghiên cứu của Abd Elkader (2021) cho thấy tỷ lệ TDP toàn thân cao hơn, điều này có thể do sự khác biệt về đặc điểm NB, liều dùng thuốc và phương pháp theo dõi của hai bệnh viện.

Tại Việt Nam, nghiên cứu của Đinh Thị Lan Anh (2021) tại Viện Tim mạch, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 (2021) cho thấy trong số 111 NB sử dụng Enoxaparin phát hiện 0,9% (01 trường hợp) xuất huyết tiêu hóa và không có trường hợp nào xuất hiện TDP tại vị trí tiêm. Tỷ lệ nhỏ này do tác giả Lan Anh thực hiện phương pháp hồi

cứu nên không ghi chép được các TDP tại vị trí tiêm [6]. Một nghiên cứu tiền cứu khác về sử dụng thuốc chống đông và biến cố xuất huyết trên NB nhiễm SARS-CoV-2 ghi nhận 12,6% trường hợp xuất huyết, trong đó 48,39% xuất huyết nặng và 11,29% trường hợp tử vong [2]. Sự khác biệt này có thể do khác nhau về đặc điểm NB, bệnh lý mắc kèm, chế độ liều lượng dùng thuốc của từng khoa.

Nghiên cứu cho thấy 90,9% NB dùng Enoxaparin có TDP tại chỗ với tỷ lệ đau, ngứa/kích ứng, bầm tím, tụ máu lần lượt là 87,3%, 25,5%, 34,5% và 70,9%. Thời gian xuất hiện nốt tụ máu hoặc bầm tím là $3 \pm 1,17$ ngày. Nghiên cứu của Abd Elkader ghi nhận 93,3% đau, 70% ngứa, 85% bầm tím, 58,33% tụ máu [3]. Nghiên cứu của Zaki WE (2020) trên 60 NB sử dụng Enoxaparin cho thấy 100% NB đều bị đau và $> 1/2$ bị bầm tím tại vị trí tiêm [7]. So sánh giữa các nghiên cứu có thể thấy tỷ lệ ngứa và bầm tím ở nghiên cứu này thấp hơn đáng kể, điều này có thể do sự khác biệt về vị trí tiêm thuốc, liều điều trị hoặc đặc điểm NB giữa các nghiên cứu.

Nghiên cứu ghi nhận mối liên quan giữa đặc điểm điều trị và đặc điểm sử dụng thuốc với TDP toàn thân và tại vị trí tiêm khi dùng Enoxaparin. Nghiên cứu của Al-Samkari H và CS tiến hành

trên 400 NB mắc COVID-19 được điều trị chống đông dự phòng cho thấy tỷ lệ xuất huyết là 4,8%, trong đó 2,3% xuất huyết nặng với các yếu tố nguy cơ gồm D-dimer > 2.500 ng/mL (OR: 3,56, 95%CI: 1,01 - 12,66), DIC, giảm tiểu cầu và giảm Fibrinogen [8]. Khác với nghiên cứu trên, nghiên cứu chúng tôi phát hiện ST, tiền căn xuất huyết trước khi dùng thuốc, thay đổi mức lọc cầu thận và số mũi tiêm trong ngày là các yếu tố liên quan làm tăng nguy cơ xuất hiện TDP toàn thân ($p < 0,05$). Phát hiện này phù hợp với nghiên cứu của Phạm Ngọc Đan (2023) trên 492 NB nhiễm COVID-19 điều trị tại trung tâm hồi sức, ghi nhận tuổi, tiền căn xuất huyết, phân độ nặng (NEJM 2021) và eGFR < 60 mL/phút/1,73m² là các yếu tố có ý nghĩa thống kê làm tăng nguy cơ xảy ra biến chứng xuất huyết ($p < 0,05$) [2].

Về các yếu tố liên quan đến nguy cơ xuất hiện TDP tại vị trí tiêm, tác giả Zaki WE (2020) nghiên cứu về tác dụng của chườm lạnh đối với vấn đề cục bộ ở NB sử dụng Enoxaparin cho thấy cường độ đau ở nữ giới nhiều hơn so với nam giới [7]. Tác giả Yun Li và CS phát hiện tiêm dưới da bụng có tỷ lệ bầm tím thấp hơn so với vùng cánh tay ($p < 0,05$) [9]. Tác giả Palese và CS (2013) ghi nhận tỷ lệ và kích thước bầm tím khi tiêm Enoxaparin trong 10 giây là 38% với

kích thước > 5mm và 20% trong 30 giây với kích thước 2 - 5mm [10]. Khác với những nghiên cứu này, nghiên cứu của chúng tôi không đề cập đến thực hành của điều dưỡng. Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm NB có độ tuổi cao và cân nặng thấp, thời gian dùng thuốc kéo dài sẽ cảm thấy đau trong tiêm nhiều hơn ($p < 0,05$). Thời gian nằm viện và thời gian dùng thuốc kéo dài làm tăng nguy cơ xuất hiện ngứa/kích ứng, tụ máu, bầm tím. NB với tiền sử THA, ĐTĐ có nguy cơ bầm tím cao hơn ($p = 0,005$ và $p < 0,001$) và sử dụng 2 mũi/ngày làm tăng nguy cơ xuất hiện nốt tụ máu ($p = 0,046$).

KẾT LUẬN

90,9% NB gặp các TDP khi sử dụng thuốc. Các TDP thường gặp là đau, tụ máu với tỷ lệ lần lượt là 87,3%, 70,9%. Một số yếu tố liên quan đến TDP toàn thân là tiền căn xuất huyết, thay đổi mức lọc cầu thận, tiền sử ST, tiêm 2 mũi/ngày ($p < 0,05$). Các yếu tố liên quan đến TDP tại vị trí tiêm là tuổi, cân nặng, thời gian nằm viện, thời gian dùng thuốc, tiền sử THA, ĐTĐ, tiêm 2 mũi/ngày với $p < 0,05$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Schulman S, Sholzberg M, Spyropoulos AC, et al. ISTH guidelines

for antithrombotic treatment in COVID-19. *J Thromb Haemost JTH*. 2022; 20(10):2214-2225. DOI:10.1111/jth.15808.

2. Phạm Ngọc Đan, Nguyễn Minh Nhựt, Trương Ngọc Nguyên Khôi, Nguyễn Công Thành, Phạm Đăng Duy Quang. Tình trạng sử dụng thuốc kháng đông và biến cố xuất huyết trên bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2. *J 108 - Clin Med Pharmacy*. Published online October 16, 2023. DOI: 10.52389/ydls.v18idbv.1995

3. Journal of Cardiovascular Nursing. Accessed July 22, 2024. https://journals.lww.com/jcnjournal/abstract/2013/09000/occurrence_and_extent_of_bruising_according_to.11.aspx.

4. Harter K, Levine M, Henderson SO. Anticoagulation drug therapy: A review. *West J Emerg Med*. 2015; 16(1):11-17. DOI:10.5811/westjem.2014.12.22933.

5. Nieuwenhuis H, Albada J, Banga J, Sixma J. Identification of risk factors for bleeding during treatment of acute venous thromboembolism with heparin or low molecular weight heparin. *Blood*. 1991; 78(9):2337-2343. DOI:10.1182/blood.V78.9.2337.2337

6. Đinh Thị Lan Anh, Nguyễn Đức Trung, Phạm Văn Huy, Nguyễn Thị Thu Thủy, Nguyễn Thị Liên Hương. Phân tích đặc điểm sử dụng enoxaparin

trên người bệnh điều trị nội trú tại Viện Tim mạch - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. *J 108 - Clin Med Phamarcy*. Published online April 1, 2021. DOI: 10.52389/ydls.v16iDB4.1011

7. Zaki WE, Hassan MS, Mourad AH, Elnaby HAA. Effect of cold application on local problems among patients receiving subcutaneous enoxaparin. *Egyptian Journal of Health Care*. 2020; 11(1):219-233.

8. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dziki WH, et al. COVID-19 and coagulation: Bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection.

Blood. 2020; 136(4):489-500. DOI:10.1182/blood.2020006520.

9. Yi L juan, Shuai T, Tian X, Zeng Z, Ma L, Song G min. The effect of subcutaneous injection duration on patients receiving low-molecular-weight heparin: Evidence from a systematic review. *Int J Nurs Sci*. 2016; 3(1):79-88. DOI:10.1016/j.ijnss.2016.02.008.

10. Palese A, Aidone E, Dante P, Pea F. Occurrence and extent of bruising according to duration of administration of subcutaneous low-molecular-weight heparin: A quasi-experimental case-crossover study. *J Cardiovasc Nurs*. DOI:10.1097/JCN.0b013e3182578b87.