

تحقیقی

## تأثیر داروی ترانکسامیک اسید در کاهش خونریزی در عمل جراحی کنارگذر عروق کرونر

### چکیده

زمینه و هدف: یکی از روش‌های درمان بیماری قلبی-عروقی که اصلی‌ترین علت آن آترواسکلروز عروق کرونر است، جراحی کنارگذر عروق کرونر (CABG) است. خونریزی در بعد از جراحی CABG از مهم‌ترین عوارض این نوع عمل جراحی است. روش‌های مختلف در جلوگیری و یا کاهش خونریزی عمل CABG پیشنهاد شده است که هدف این مطالعه بررسی اثرات داروی ترانکسامیک اسید (T.A) در کاهش خونریزی متعاقب عمل جراحی CABG است.

روش بررسی: این تحقیق یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی می‌باشد که در بیمارستان دکتر شریعتی تهران در سال‌های ۸۲-۱۳۸۰ انجام شده است. ۱۰۰ بیمار که کاندید عمل جراحی CABG بودند، به صورت تصادفی به دو گروه مورد (۵۰ نفر) و شاهد (۵۰ نفر) انتخاب شدند. در گروه مورد ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم از داروی ترانکسامیک اسید در هنگام جراحی تزریق شد و پس از اتمام پمپ قلبی - ریوی و ختنی کردن اثر درمانی هپارین، دوز دوم داروی ترانکسامیک اسید به میزان ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به بیماران تزریق شد. برای گروه شاهد همین روش استفاده می‌شد ولی به جای ترانکسامیک اسید از نرمال سالین با همان حجم استفاده گردید. پس از عمل متغیرهایی مثل میزان خونریزی، PT، aPPT، HCT و پلاکت بررسی شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS-11 و آزمون آماری تی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: از مجموعه ۱۰۰ بیمار و هر گروه ۵۰ بیمار، پایین‌ترین سن ۲۸ سال و بالاترین سن ۷۵ سال بوده است که از نظر سنی دو گروه از توزیع نرمال تبعیت می‌کردند. نسبت سن نیز در دو گروه اختلافی معنی‌داری نداشت. میزان خونریزی بعد از عمل در گروه مورد  $333 \pm 45$  میلی‌لیتر و در گروه شاهد  $490 \pm 81$  میلی‌لیتر بود که اختلاف معنی‌داری داشت. همچنین در میزان پلاکت، HCT بعد از عمل بین گروه مورد و شاهد اختلاف معنی‌داری وجود داشت ( $P < 0.05$ ).

نتیجه‌گیری: با توجه به تحقیق انجام شده استفاده از داروی ترانکسامیک اسید در کنترل خونریزی حین و بعد از عمل جراحی CABG توصیه می‌شود.

کلیدواژه‌ها: ترانکسامیک اسید (T.A) - جراحی کنارگذر عروق کرونر (CABG)

- بیماری‌های ایسکمیک قلبی - جراحی

دکتر کاظم کاظم‌نژاد

استادیار گروه بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی گرگان

دکتر محمد قرقه‌چی

استادیار گروه بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی ارتش

نویسنده مسئول: دکتر کاظم کاظم‌نژاد

پست الکترونیکی: [kazemmeja1341@yahoo.com](mailto:kazemmeja1341@yahoo.com)

نشانی: گرگان، مرکز آموزشی درمانی پنجم آذر گرگان

تلفن: ۴-۲۲۲۰۵۶۱-۲۲۲۰۱۷۱

نمبر: ۲۲۳۰۲۳۰

وصول مقاله: ۸۴/۱۱/۱۸

اصلاح نهایی: ۸۵/۲/۱۶

پذیرش مقاله: ۸۵/۳/۱۰

## مقدمه

یکی از شایع‌ترین علت مرگ انسان‌ها، بیماری‌های قلبی-عروقی می‌باشد و شایع‌ترین علت آن، بیماری‌های ایسکمیک قلب است که آن نیز به علت آترواسکلروز عروق کرونر می‌باشد (۱).

در کشور ما نیز بیماری‌های قلبی-عروقی، سالیانه جان هزاران بیمار را به مخاطره انداخته و شایع‌ترین علت مرگ و میر بیماران می‌باشد. به منظور پیشگیری از بیماری‌های قلبی-عروقی، اقدامات پیشگیری و درمانی متعددی توسط جامعه پزشکی در حال انجام است. یکی از روش‌های درمانی، جراحی کنار گذر عروق کرونر (CABG) (Coronary Artery Bypass Grafting) می‌باشد که در این روش به طریق جراحی پیوند عروق کرونر صورت می‌پذیرد و در نتیجه آن خونرسانی و عملکرد سلول‌های قلبی (میوکارد) بهبود می‌یابد (۲).

این روش جراحی نیز همانند تمام روش‌های جراحی، خود دارای یکسری عوارض می‌باشد که مهم‌ترین عارضه آن خونریزی بعد از عمل جراحی می‌باشد (۳).

به نظر می‌رسد علت اصلی خونریزی ایجاد اختلال در عملکرد پلاکت‌ها و عوامل انعقادی، در اثر تماس خون بیمار با پمپ قلبی-ریوی (Cardio pulmonary pump) CPP می‌باشد (۴ و ۵).

در بررسی‌های به عمل آمده میزان خونریزی غیرطبیعی در عمل جراحی CABG، ۵-۲ درصد گزارش شده است (۶). همچنین در بررسی‌ها میزان نیاز بیماران تحت عمل جراحی CABG به فرآورده‌های خونی، در حدود ۱-۳ واحد خون اتولوگ می‌باشد و نیز ۳ درصد بیماران به علت خونریزی فراوان نیاز به عمل جراحی مجدد پیدا می‌کنند (۷).

در نهایت حفظ خون بیماران در طی اعمال جراحی قلب از اهمیت بسیار بالایی برخوردار می‌باشد. چرا که افزایش خونریزی ناشی از جراحی، با افزایش خطر تامپوناد قلبی، نیاز به ترانسفوزیون خون و عمل جراحی مجدد قلب و افزایش هزینه‌های بیمارستانی و هزینه‌های بیمار و در نهایت افزایش موریبیدیتی و مورتالیتی همراه است. به این منظور پژوهشگران مطالعات متعددی را به منظور پیدا کردن راهکارهایی در جهت

حفظ خون بیماران تحت عمل جراحی کنار گذر عروق کرونر انجام داده که از جمله آنها کاربرد داروهای مانند آمینو کاپرونیک اسید (۸)، آپروتینین (۹) و ترانکسامیک اسید (۱۰) می‌باشد. در کاربرد داروی T.A (Tranexamic Acid) به منظور پیشگیری از خونریزی در منابع مختلف اختلاف نظر وجود دارد. بعضی‌ها اعتقاد به استفاده از این دارو را دارند و بعضی‌ها داروهای دیگر را پیشنهاد می‌کنند. تحقیق حاضر با هدف بررسی اثرات داروی T.A در کاهش خونریزی و کاهش نیاز به ترانسفوزیون خون در بیماران تحت عمل جراحی کنار گذر عروق کرونر در بیمارستان دکتر شریعتی تهران انجام شد.

## روش بررسی

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی روی ۱۰۰ بیمار کاندید عمل جراحی الکتیو CABG در سال ۱۳۸۰ لغایت ۱۳۸۲ در بیمارستان دکتر شریعتی تهران انجام شد. نمونه‌گیری به صورت تصادفی دوسوکور بود (به طوری که نه بیمار و نه پزشک هیچ کدام اطلاع نداشتند). بدین صورت که بیمار اول در گروه مورد (تزریق T.A) و بیمار دوم گروه شاهد (پلاسیبو، تزریق نرمال سالین) شرکت داشتند.

مشخصات ورود به پژوهش شامل عدم مصرف آسپرین، نداشتن بیماری‌های عروق محیطی، عروق کاروتید، نارسایی کلیه ( $creat > 1.5$ ) و عدم استفاده از داروهای ضدانعقاد بود.

روز قبل از عمل تمام بیماران ویزیت شده و میزان PT، aPTT و CBC به عنوان متغیر قبل از عمل و به صورت پایه اندازه‌گیری می‌شد و چنانچه بیماران مشخصات ورود به پژوهش را نداشتند، حذف می‌شدند. پس از عمل، از تمام بیماران آزمایشات PT، aPTT و CBC به عمل می‌آمد. دو گروه شاهد و مورد به یک روش بیهوش می‌شدند.

به بیماران گروه مورد بعد از شروع جراحی و قبل از برش استخوان استرنوم داروی T.A،  $15 \text{ mg/kg}$  در طی ۲۰ دقیقه تزریق شد و برای گروه شاهد در همین زمان  $20 \text{ ml}$  نرمال سالین تزریق گردید و سپس در مرحله دوم بعد از اتمام پمپ قلبی-ریوی CPP و بعد از خنثی کردن هیپارین توسط سولفات پروتامین به گروه مورد T.A،  $15 \text{ mg/kg}$  در طی ۲۰ دقیقه و در گروه شاهد  $20 \text{ ml}$  از نرمال سالین تزریق گردید.

شاهد  $28/9 \pm 1/8$  بود که اختلاف معنی‌داری وجود داشت ( $P < 0/05$ ). میانگین پلاکت بعد از عمل جراحی در گروه مورد  $162416 \text{ mm}^2$  و در گروه شاهد  $123350 \text{ mm}^2$  با  $P < 0/05$  اختلاف معنی‌داری وجود داشت (جدول ۲).

همچنین میزان خونریزی بعد از عمل جراحی (جمع آوری شده در Ches tube بیمار) در گروه مورد  $333/4 \pm 45 \text{ ml}$  و در گروه شاهد  $490 \pm 81 \text{ ml}$  بوده است که اختلاف معنی‌داری داشت ( $P < 0/05$ ).

### بحث

برابر یافته‌های مطالعه حاضر میزان خونریزی در MCTD (Mediastinal chest tube drainage) به میزان  $333 \text{ ml}$  در گروه دریافت‌کننده T.A و در گروه کنترل  $490 \text{ ml}$  بود ( $P < 0/05$ ) که نتایج این مطالعه با تحقیق Brown و همکاران که میزان خونریزی بعد از جراحی در MCTD به میزان  $710 \text{ ml}$  در گروه دریافت‌کننده TA و  $1202 \text{ ml}$  در گروه کنترل بود (۱۱)، هم‌خوانی داشت.

همچنین نتایج این مطالعه با مطالعات Pleym (۱۲)، Jaresm (۱۳)، Andreassenjj (۱۴) و Santos (۱۵) مطابقت دارد.

در مطالعه حاضر میزان دریافت خون بیماران در گروه دریافت‌کننده TA،  $121/8 \pm 33 \text{ ml}$  و در گروه کنترل  $381/8 \pm 110 \text{ ml}$  بود که مطالعه ما با نتایج مطالعه Rouson (۱۶) هم‌خوانی داشت.

در مطالعه Rouson و همکاران داروی T.A قبل از شروع پمپ قلبی - ریوی به کار برده شد. میزان خونریزی در MCTD در حدود  $803/7 \text{ ml}$  در گروه دریافت‌کننده T.A و به میزان  $1114/1 \text{ ml}$  در گروه کنترل بود. همچنین در گروه دریافت‌کننده T.A به میزان  $0/69$  واحد خون ترانسفوزیون شد در حالی که در گروه کنترل  $1/7$  واحد خون ترانسفوزیون

پس از عمل جراحی در طی ۲۴-۱۲ ساعت، CBC، PT، aPTT، مقدار پلاکت و میزان خونریزی بیماران اندازه‌گیری و همچنین میزان ترانسفوزیون خون، مورد بررسی قرار گرفت و دو گروه با هم مقایسه گردیدند. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-11 و آزمون آماری تی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. ضریب اطمینان مطالعه ۹۵ درصد ( $\alpha < 0/05$ ) تعیین شد.

### یافته‌ها

گروه مورد شامل  $38/04$  درصد زن و  $61/54$  درصد مرد بود. از نظر سنی در گروه مورد حداقل سن ۲۸ و حداکثر ۷۵ با میانگین  $54/2 \pm 1/7$  و در گروه شاهد حداقل ۳۶ و حداکثر ۶۸ با میانگین سنی  $56/6 \pm 2/7$  بوده است که بین دو گروه از نظر آماری اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. میزان HCT، PT و aPTT قبل از عمل در دو گروه مورد بررسی قرار گرفت که اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. مشخصات دموگرافیک بیماران در جدول یک و مشخصات قبل از عمل و بعد از عمل بیماران در جدول ۲ آمده است.

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک بیماران

ارزش P	گروه شاهد انحراف معیار میانگین	گروه آزمایش انحراف معیار میانگین
$> 0/05$	$56/6 \pm 2/7$	$54/2 \pm 1/7$
$> 0/05$	$69/5 \pm 4/1$	$71/2 \pm 2$
$> 0/05$	$1/7 \pm 0/6$	$1/8 \pm 0/2$
$> 0/05$	$44/5 \pm 2/0$	$43/7 \pm 1/6$

EF = Ejection fraction, BSA = Body surface Area

میزان PT و aPTT بعد از عمل در دو گروه مورد بررسی قرار گرفت که اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. میانگین هماتوکریت بعد از عمل در گروه مورد  $33/6 \pm 0/7$ ، در گروه

جدول ۲: مشخصات قبل و بعد از عمل بیماران مورد و شاهد

ارزش P	مورد		شاهد		
	قبل از عمل جراحی	بعد از عمل جراحی	قبل از عمل جراحی	بعد از عمل جراحی	
$< 0/05$	$43/8 \pm 0/7$	$33/6 \pm 0/7$	$28/9 \pm 1/8$	$41/7 \pm 0/4$	HCT (%)
$> 0/05$	$14/4 \pm 0/2$	$17/5 \pm 0/2$	$23 \pm 5$	$13/9 \pm 0/2$	PT (s)
$> 0/05$	$42 \pm 1/9$	$51/6 \pm 5$	$60 \pm 17$	$40/4 \pm 2/2$	PTT
$< 0/05$	$254/4 \pm 10/2 \times 10^3$	$162/4 \pm 12/9 \times 10^3$	$123/2 \pm 8/5 \times 10^3$	$228/4 \pm 39/6 \times 10^3$	پلاکت

شد (۱۶).

داروی ترانکسامیک اسید و آپروتین را در کاهش خونریزی در اعمال جراحی کنار گذر عروق کرونر در ۱۵۰ بیمار مورد بررسی قرار دارند و مشاهده گردید که میزان خونریزی جمع آوری شده در MCTD در گروه ترانکسامیک اسید ۷۰۸ml و در گروه آپروتین ۶۰۰ml بود که اختلاف معنی داری نداشت و همچنین میزان ترانسفوزیون خون در گروه ترانکسامیک اسید ۲۷ درصد موارد و در گروه آپروتین ۲۵ درصد موارد بود که اختلاف معنی داری نداشتند و نتیجه گرفتند که هر دو دارو به یک اندازه در کاهش خونریزی و کاهش انسیدانس ترانسفوزیون به بیماران موثر است (۱۹).

### نتیجه گیری

با توجه به مطالعات گذشته و این مطالعه توصیه می شود داروهای TA از لحاظ قیمت مناسب و در دسترس بودن، به طور روتین در تمام اعمال جراحی عروق کرونر استفاده گردد تا بدین وسیله میزان خونریزی را کاهش داده و در نتیجه میزان مصرف خون که می تواند باعث ایجاد عوارضی برای بیماران شود را کاهش دهیم.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از همکاران بخش اطاق عمل و ICU بخش جراحی قلب بیمارستان دکتر شریعتی تهران که در جمع آوری اطلاعات نهایت همکاری را نموده اند، سپاسگزاری می نمایند. همچنین از زحمات اساتید گرانقدر و بزرگوار جناب آقایان دکتر افلاطون مهرآئین و دکتر عباس قیاس صمیمانه تقدیر و تشکر می گردد.

همچنین در تحقیق دیگری توسط Casati و همکاران در ایتالیا از ۱۰۲ بیمار مورد بررسی، ۵۱ بیمار به صورت On-Pump و ۵۱ بیمار به صورت Off-pump تحت جراحی الکتیو کنار گذر عروق کرونر قرار گرفتند و به آنان داروی تراکسامیک اسید تزریق و مشاهده شد که داروی فوق باعث کاهش ۴۳ درصد خونریزی در بیماران On-pump و کاهش ۲۷ درصد خونریزی در بیماران Off-pump شد ( $P < 0.05$ ). همچنین ۵۸ درصد کاهش ترانسفوزیون خون در بیماران هر دو گروه وجود داشت که با کاهش نیاز بیماران به ترانسفوزیون در مطالعه ما هم خوانی داشت (۱۰).

در مطالعه Vacharaksa و همکاران در هنگ کنگ، ۶۷ کودک که تحت درمان ترمیمی بیماری سیانوتیک قلبی بودند، به دو گروه تقسیم شدند. به گروه مورد، داروی TA و به گروه شاهد به همان حجم پلاسبو (نرمال سالین ۰/۹ درصد) تزریق و مشاهده گردید در گروه دریافت کننده TA میزان خونریزی  $12/51 \pm 13/2$  ml/kg و در گروه پلاسبو  $10/68 \pm 6/38$  ml/kg بود که از لحاظ آماری اختلاف معنی داری نداشتند (۱۷).

در واقع داروی ترانکسامیک اسید در کاهش خونریزی بعد از اعمال جراحی ترمیمی سیانوتیک قلبی اثری نداشته است و احتمالاً عوامل دیگری به جز اختلالات پلاکتی، مانند اختلالات انعقادی، فیبرینولیز، DIC، در خونریزی بعد از جراحی ترمیمی بیماری های سیانوتیک قلبی نقش دارد (۱۸). در مطالعه Mongan و همکاران در امریکا، اثر بخش

## References

- 1) Stoelting R, Dier of S. Anesthesia and coexisting disease. 4th Ed. New York. MC Grow – Hill Company. 2002; pp:1-10.
- 2) Magilligan DJ, Allyot DJ. Current surgical diagnosis and treatment. 11th Ed. Appleton and lange. Norwalk. 1997; pp: 212-214.
- 3) Fassin W, Himpe D, Alexander JP, Borms S, Theunissen W, Muylaert P, et al. Predictive value of coagulation testing in cardiopulmonary bypass surgery. Acta Anaesthesiol Belg. 1991;42(4):191-8.
- 4) Khuri SF, Wolfe JA, Josa M, Axford TC, Szymanski I, Assousa S, et al. Hematologic changes during and after cardiopulmonary bypass and their relationship to the bleeding time and nonsurgical blood loss. J Thorac Cardiovasc Surg. 1992;104(1):94-107.
- 5) Cramer EM, Lu H, Caen JP, Soria C, Berndt MC, Tenza D. Differential redistribution of platelet glycoproteins Ib and IIb-IIIa after plasmin stimulation. Blood. 1991;77(4):694-9.

- 6) Fullerton D, Grover F. Surgery of the chest. 6 th Ed. Toronto. Saunders Company. 1996; pp: 1884-1897.
- 7) Sobe M, Salzman E. Glenn's thoracic and cardiovascular surgery. 6 th Ed. London. Printic – Hall inter national INC. 1997; pp: 1547-1556.
- 8) Casati V, Guzzon D, Oppizzi M, Cossolini M, Torri G, Calori G, et al. *Hemostatic effects of aprotinin, tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid in primary cardiac surgery*. Ann Thorac Surg. 1999;68(6):2252-6.
- 9) Hekmat K, Zimmermann T, Kampe S, Kasper SM, Weber HJ, Geissler HJ, et al. *Impact of tranexamic acid vs. aprotinin on blood loss and transfusion requirements after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomised, double-blind trial*. Curr Med Res Opin. 2004;20(1):121-6.
- 10) Casati V, Della Valle P, Benussi S, Franco A, Gerli C, Baili P, et al. *Effects of tranexamic acid on postoperative bleeding and related hematochemical variables in coronary surgery: Comparison between on-pump and off-pump techniques*. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004;128(1):83-91.
- 11) Brown RS, Thwaites BK, Mongan PD. *Tranexamic acid is effective in decreasing postoperative bleeding and transfusions in primary coronary artery bypass operations: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. Anesth Analg. 1997;85(5):963-70.
- 12) Pleym H, Stenseth R, Wahba A, Bjella L, Karevold A, Dale O. *Single-dose tranexamic acid reduces postoperative bleeding after coronary surgery in patients treated with aspirin until surgery*. Anesth Analg. 2003; 96(4):923-8.
- 13) Jares M, Vanek T, Straka Z, Brucek P. *Tranexamic acid reduces bleeding after off-pump coronary artery bypass grafting*. J Cardiovasc Surg (Torino). 2003;44(2):205-8.
- 14) Andreasen JJ, Nielsen C. *Prophylactic tranexamic acid in elective, primary coronary artery bypass surgery using cardiopulmonary bypass*. Eur J Cardiothorac Surg. 2004; 26(2):311-7.
- 15) Santos AT, Kalil RA, Bauemann C, Pereira JB, Nesralla IA. *A randomized, double-blind, and placebo-controlled study with tranexamic acid of bleeding and fibrinolytic activity after primary coronary artery bypass grafting*. Braz J Med Biol Res. 2006; 39(1):63-9.
- 16) Rousou JA, Engelman RM, Flack JE 3rd, Deaton DW, Owen SG. *Tranexamic acid significantly reduces blood loss associated with coronary revascularization*. Ann Thorac Surg. 1995; 59(3):671-5.
- 17) Vacharaksa K, Prakanrattana U, Suksompong S, Chumpathong S. *Tranexamic acid as a means of reducing the need for blood and blood component therapy in children undergoing open heart surgery for congenital cyanotic heart disease*. J Med Assoc Thai. 2002; 85 Suppl 3:S904-9.
- 18) Levin E, Wu J, Devine DV, Alexander J, Reichart C, Sett S, et al. *Hemostatic parameters and platelet activation marker expression in cyanotic and acyanotic pediatric patients undergoing cardiac surgery in the presence of tranexamic acid*. Thromb Haemost. 2000; 83(1):54-9.
- 19) Mongan PD, Brown RS, Thwaites BK. *Tranexamic acid and aprotinin reduce postoperative bleeding and transfusions during primary coronary revascularization*. Anesth Analg. 1998; 87(2):258-65.