

مقایسه پیامدهای کوتاه مدت وازوپرسین و ترانکسامیک اسید در خونریزی حاد گوارشی

چکیده

دریافت: ۱۴۰۲/۰۹/۰۱ ویرایش: ۱۴۰۲/۰۹/۰۸ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۰/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۲/۱۱/۰۱

زمینه و هدف: خونریزی حاد گوارشی یکی از اورژانس‌های پزشکی است که در صورت مدیریت صحیح، پیش‌آگهی خوبی دارد. جهت تثبیت وضعیت همودینامیک این بیماران، ترکیبی از درمان‌های دارویی، بهترین نتایج بالینی ممکن را داشته است در این مطالعه پیامدهای کوتاه مدت تجویز همزمان وازوپرسین و ترانکسامیک اسید با تجویز هر یک به تنهایی و بدون تجویز این داروها، مقایسه شد.

روش بررسی: در این مطالعه کار آزمایشی بالینی دو سوکور از آبان ماه ۱۳۹۹-۱۳۹۸ در بیمارستان ولیعصر اراک، ۱۲۰ بیمار واجد شرایط با خونریزی حاد گوارشی در چهار گروه مورد بررسی قرار گرفتند. سه گروه علاوه بر اقدامات معمول، وازوپرسین یا ترانکسامیک اسید به تنهایی و یا ترانکسامیک اسید به همراه وازوپرسین دریافت کردند. پیامدهای کوتاه مدت در ۲۴ ساعت پیگیری شد.

یافته‌ها: در این مطالعه، گروه وازوپرسین کاهش بیشتری در هموگلوبین داشتند ($P \geq 0/05$)، افزایش اوره خون در دو گروه دریافت‌کننده وازوپرسین کمتر از گروه‌های دیگر بود ($P \geq 0/05$)، گروه تحت درمان با ترانکسامیک اسید نسبت به گروه تحت درمان با وازوپرسین شرایط بسیار بهتری از نظر هماتوشزی یا قطع هماتمز، نیاز به انتقال خون، خونریزی مجدد، نیاز به آندوسکوپی و جراحی اورژانسی داشتند و افزودن وازوپرسین به ترانکزامیک اسید نیز منجر به بهبود نتایج شد ($P \geq 0/05$).

نتیجه‌گیری: استفاده از ترانکسامیک اسید همراه با وازوپرسین در خونریزی دستگاه گوارش، با بهبود عملکرد کلیوی و قطع خونریزی و کاهش خطر خونریزی مجدد، نیاز به تزریق خون و مداخله آندوسکوپی و جراحی همراه است. نتایج بلند مدت آن نیاز به مطالعه بیشتر دارد.

کلمات کلیدی: خونریزی گوارشی، ترانکسامیک اسید، وازوپرسین.

سید آرش یزدان‌بخش^۱، سیمین نجف‌قلیان^{۱*}، آرش ایزدپناه^۱، محمد پروهان^۱، عظیم فروزان^۲، امیر الماسی حشینیان^۳

۱- گروه اورژانس، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۲- گروه بیماری‌های گوارش، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۳- گروه اپیدمیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

* نویسنده مسئول: اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پزشکی، گروه اورژانس.

تلفن: ۰۸۶-۳۲۲۱۳۹۰۳

E-mail: S.najafgholian@arakmu.ac.ir

مقدمه

یکسان بوده و با افزایش سن افزایش می‌یابد در برخی از مطالعات، میزان مرگ‌ومیر آن بین ۱۴٪-۳٪ گزارش شده است.^۱ اگر چه بروز خونریزی دستگاه گوارش فوقانی حاد در بیش از ۱۰ سال گذشته حدود ۳۰٪ کاهش داشته است، لیکن هزینه مدیریت و درمان آن بار اقتصادی عمده‌ای را به سیستم بهداشتی و بیماران تحمیل نموده است.^۲ حداقل ۸۰٪ از موارد خونریزی دستگاه گوارش فوقانی، در

خونریزی گوارشی یکی از اورژانس‌های پزشکی است که به دو دسته خونریزی گوارشی فوقانی و تحتانی تقسیم می‌شود.^۱ خونریزی حاد از دستگاه گوارش، بیماری شایعی است که منجر به مرگ‌ومیر و هزینه بالای درمانی می‌شود. شیوع این بیماری در زنان و مردان

مرگ‌ومیر (۱/۰۱، ۰/۸۳، ۱/۲۲)، کنترل خونریزی (۰/۹۶، ۰/۹۱، ۱/۰۲)، خونریزی مجدد زودرس (۰/۹۱، ۰/۶۶، ۱/۲۴)، خونریزی مجدد دیررس (۰/۹۴، ۰/۵۶، ۱/۶۰)، انتقال خون (۰/۳۹، ۰/۳۱، ۰/۰۴) و بستری در بیمارستان (۱/۰۶، ۲/۸۰، ۰/۶۹) تاثیر دارد.^{۱۱} با این حال، تاکنون شواهدی مبنی بر مقایسه ترانگزامیک اسید و وازوپرسین در ترکیب با اقدامات متداول یا به تنهایی ارایه نشده است. بنابراین مطالعه حاضر با هدف دستیابی به پروتکل درمانی مناسب و موثرتر کنترل خونریزی حاد گوارشی به مقایسه اثر وازوپرسین در برابر ترانکسامیک اسید بر کنترل خونریزی و پیامدهای کوتاه مدت پرداخت.

روش بررسی

در این مطالعه کار آزمایی بالینی تصادفی شده دو سوکور با کد اخلاق IR.ARAKMU.REC.1398.304 و با آلفا ۵٪ و توان ۸۰٪، براساس مطالعه مشابه^{۱۳}، و با انتظار بهبود شش واحدی هموگلوبین با استفاده از نرم افزار Stata نسخه ۱۴ تعداد ۱۲۰ بیمار واجد شرایط، با تشخیص خونریزی گوارشی شدید، مراجعه‌کننده به اورژانس بیمارستان امیرالمومنین و ولیعصر اراک به روش تصادفی ساده انتخاب شدند.

نمونه‌ها از طریق بلوک‌بندی تصادفی با اندازه بلوک‌های چهار تایی به چهار گروه ۳۰ نفری تقسیم شدند. همه گروه‌ها اقدامات و درمان‌های معمول بخش اورژانس، شامل مانیتورینگ کامل از نظر درصد اشباع اکسیژن (spo2)، ضربان قلب (PR)، فشارخون (BP) و سنجش دمای بدن، مایع درمانی کریستالوئید و تجویز پنتوپرازول وریدی با دوز اولیه ۸۰ mg و دوز نگهدارنده ۸ mg/h و نیز اکتروتاید (Octreotide) در صورت لزوم همراه با درخواست رزرو دو واحد خون (packed cell) را دریافت کردند.

در گروه اول (گروه TXA) درمان رایج همراه با ترانکسامیک اسید، ابتدا به میزان ۱۰ mg/kg به صورت دوز ابتدایی طی ۲۰ دقیقه انفوزیون شد و سپس به میزان ۱ mg/kg در ساعت به صورت دوز نگهدارنده تا چهار ساعت دریافت کرد.^{۱۳} گروه دوم (گروه VP) درمان رایج همراه با انفوزیون ۳۰ واحد در ساعت، با سرعت نیم واحد در دقیقه، طی شش ساعت دریافت کرد.^{۱۴} گروه سوم (گروه R)

صورت مدیریت صحیح، پیش‌آگهی خوبی دارند.^۴ پپتیک اولسر، واریس مری معده و ازوفازیت، سه علت اصلی خونریزی‌های گوارشی فوقانی هستند.^۵ که خونریزی در آنها اغلب ناگهانی و حجیم بوده و همودینامیک بیمار مختل است. تشخیص افتراقی این عوامل اتیولوژیک، در بخش اورژانس، چالش برانگیز است. در این بیماران، پس از تثبیت وضعیت همودینامیک، آندوسکوپی موثرترین اقدام درمانی است.^۳

جهت تثبیت وضعیت همودینامیک بیمار و برنامه‌ریزی برای آندوسکوپی موفق‌آمیز و ترجیحا غیراورژانسی، ترکیبی از درمان‌های دارویی و آندوسکوپی، بهترین نتایج بالینی ممکن را داشته است.^۶ ترانگزامیک اسید (Tranxamic acid, TXA)، به عنوان یک داروی ضد فیبرینولیتیک مصنوعی، با مهار تخریب فیبرین توسط پلاسمین، تجزیه لخته را کاهش می‌دهد و به عنوان یک درمان دارویی کارآمد در خونریزی گوارشی، شناخته شده است.^۷

نتایج کارآزمایی CRASH-2 نشان داد که تجویز TXA به طور قابل توجهی میزان مرگ‌ومیر (خطر نسبی ۰/۹۱، ۰/۸۵، ۰/۹۷) و مرگ ناشی از خونریزی (خطر نسبی ۰/۸۵، ۰/۷۶، ۰/۹۶) را کاهش می‌دهد.^۸ در یک مرور سیستماتیک و متآنالیز TXA در بیماران مبتلا به خونریزی دستگاه گوارش فوقانی، هشت کارآزمایی تصادفی شده با مجموع ۱۷۰۲ بیمار مورد بررسی قرار گرفت و کاهش آماری معناداری در مرگ‌ومیر با TXA (RR ۰/۶۰، ۰/۴۲، ۰/۸۷) دیده شد اما خونریزی مجدد (۰/۷۲، ۰/۵۰، ۰/۰۳) کاهش قابل توجهی نداشت.^۹

وازوپرسین (Vasopressin, VP) به عنوان یک نانوپپتید، عملکردهای فیزیولوژیکی متنوعی را در رابطه با دیورز و تثبیت همودینامیک از خود نشان می‌دهد. وازوپرسین آگروژن از طریق گیرنده‌های V1 منجر به انقباض عروقی، افزایش حجم خون شریانی و کاهش فشار پورتال و نهایتاً کنترل فشارخون در طول شوک سیستمیک می‌شود. همچنین از طریق گیرنده‌های V2 می‌تواند سیستم‌های انقباض عروق کلیوی را غیرفعال کند و در نتیجه نرخ فیلتراسیون گلومرولی (GFR) و پرفیوژن و عملکرد کلیه را بهبود بخشد.^{۱۰} از این دارو قبلاً در کنترل خونریزی‌های گوارشی استفاده شده است. اخیراً نیز در یک مطالعه سیستماتیک کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی و کنترل‌شده معتبر، مورد بررسی قرار گرفته و مشخص شد که استفاده از وازوپرسین یا ترلیپرسین (Terlipressin)، بر خطر

هماتوشیزی ظرف مدرج یا گاز غیراستریل در اختیار بیمار قرار داده شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از SPSS software, version 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) استفاده شد آمار توصیفی برای داده‌های کمی با استفاده از میانگین، انحراف معیار و برای داده‌های کیفی با استفاده فراوانی و درصد بیان شد. برای آنالیز تحلیلی از variance analysis test و تست‌های تعقیبی (Post hoc test) استفاده شد و برای متغیرهای کیفی از Chi-square test استفاده شد.

یافته‌ها

براساس نتایج آزمایشات INR، PTT و PT هیچ یک از بیماران اختلال انعقادی نداشتند. همچنین براساس Chi-square test، نسبت جنسی و بیماری زمینه‌ای در دو گروه تفاوت آماری معنادار نداشت ($P \geq 0.05$). اطلاعات پایه، براساس variance analysis test در چهار گروه مطابق جدول شماره ۱ بود.

فقط درمان‌های رایج و گروه چهارم (گروه TXA+VP) هر دو داروی ترانکزامیک اسید و وازوپرسین را همراه با درمان رایج دریافت کردند. تمامی بیماران با شکایت هماتمز و هماتوشیزی و با تشخیص خونریزی گوارشی، پس از کسب رضایت آگاهانه و اخذ سابقه عدم حساسیت شناخته شده به وازوپرسین یا ترانکسامیک اسید وارد مطالعه شدند و آن دسته از بیمارانی که مداخلات خاص نیاز داشتند یا مشکوک به انفارکتوس حاد میوکارد (MI) بودند یا اختلال انعقادی داشتند وارد مطالعه نشدند. در هر چهار گروه در بدو ورود بیمار معاینه شده و میزان دفع خون روشن به صورت هماتمز و هماتوشیزی (Hematochezia) و علائم حیاتی شامل فشارخون و ضربان قلب و سپس آزمایشات اولیه مشتمل بر، (Blood urea nitrogen, BUN)، (Hemoglobin, Hg)، (Blood sugar, BS)، (Sodium, NA)، (Creatinine, CR) و (Potassium, K) چک شد.

علائم حیاتی و میزان دفع خون هر نیم ساعت و آزمایشات هر شش ساعت برای ۲۴ ساعت کنترل شد. برای بررسی میزان هماتمز و

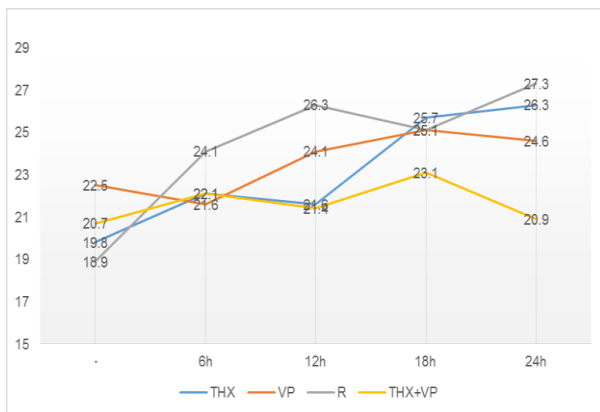
جدول ۱: اطلاعات پایه در دو ۴ گروه شرکت کننده در مطالعه

شاخص	گروه THX	گروه VP	گروه R	گروه THX+VP	P
سن /سال	۶۲/۳۲±۶/۳	۶۰/۸۴±۶	۶۱/۵۸±۵/۷	۶۲/۲۱±۷/۱	۰/۱۶۳
SBP (mmHg)	۱۱/۳±۳/۳	۱۲/۱±۲/۵	۱۱/۷±۲/۳	۱۱/۴±۳/۱	۰/۴۱۲
DBP (mmHg)	۷/۲±۱/۷	۷/۶±۱	۶/۸±۲/۳	۷/۱±۱/۹	۰/۱۳۸
BMI (m/kg ²)	۲۶/۳۲±۳/۳	۲۷/۴۱±۲/۷	۲۶/۴۱±۳/۹	۲۸/۴±۴/۸	۰/۶۱۱
BS (mg/dl)	۹۰/۲۰±۸/۷	۹۴/۹۲±۹/۴	۹۸/۲±۱۰/۳	۵۹/۶±۹/۸	۰/۷۴۹
PR	۹۸/۲±۱۰/۴	۹۶/۵±۹/۲	۱۰۳/۲±۱۱/۷	۴۹/۹±۱۳/۶	۰/۶۰۸
Hg (mg/dl)	۱۱/۲±۱/۱	۱۰/۵±۱/۶	۱۰/۸±۱/۷	۱۰/۹±۱/۶	۰/۷۷۳
BUN (mg/dl)	۱۹/۸±۴/۵	۲۲/۵±۵/۱	۱۸/۹±۴/۹	۲۰/۷±۵/۲	۰/۹۰۱
CR (mg/dl)	۲/۲±۰/۴	۱/۸±۰/۶	۲/۳±۰/۷	۲/۰±۰/۵	۰/۳۷۳
NA (mg/dl)	۱۳۴/۲±۱۱/۱	۱۲۸/۵±۱۴	۱۳۱/۶±۱۵/۷	۱۲۶/۹±۱۲/۱	۰/۴۲۱
K (mg/dl)	۳/۸±۰/۹	۴/۱±۱/۰	۴/۳±۰/۹	۴/۵±۱/۱	۰/۰۹۴

نداشت. اما در ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد، تفاوت بین گروه‌ها از نظر آماری معنادار بود.

آزمون LSD نشان داد که گروه دریافت کننده اقدامات معمول، ۱۲ ساعت پس از پذیرش بالاترین سطح اوره خون را داشت و با سه گروه دیگر تفاوت آماری معناداری داشت. در ۲۴ ساعت پس از پذیرش نیز گروه اقدامات معمول و گروه ترانکسامیک اسید، بالاترین سطح اوره خون را داشتند و گروه دریافت کننده ترانکسامیک اسید همراه با وازوپرسین، کمترین سطح اوره خون را داشت.

در مجموع نیز گروه ترانکسامیک اسید به همراه وازوپرسین کمترین افزایش سطح اوره خون را در ۲۴ ساعت نشان داد (نمودار شماره ۲).



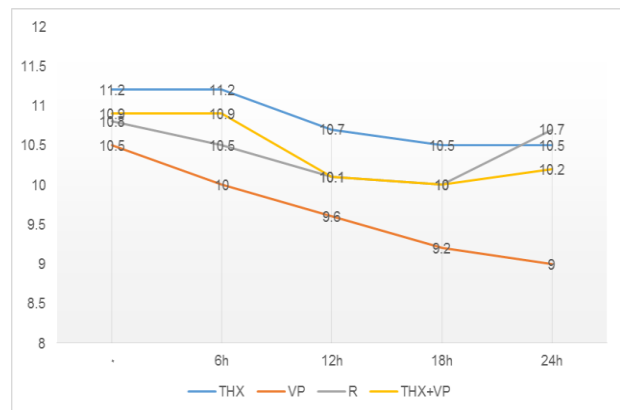
نمودار ۲: روند تغییرات اوره خون در ۲۴ ساعت به تفکیک گروه

به منظور مقایسه تاثیر چهار گروه درمانی در کنترل خونریزی گوارشی شدید و قطع بروز هماتوژی یا هماتمز، نیاز به تزریق خون، شروع خونریزی مجدد و نیاز به آندوسکوپی اورژانس یا عمل جراحی از آزمون آنالیز واریانس استفاده شد که نتایج مطابق جدول شماره ۲ بود.

آزمون حداقل تفاوت معنادار یا LSD نشان داد که قطع هماتوژی یا هماتمز در شش ساعت پس از مداخله در گروه THX+VP از گروه VP بیشتر بود اما در مقاطع زمانی بعد تفاوت آماری معنادار دیده نشد.

نتایج جدول ۱ در برگزیده عدم تفاوت معنادار بین چهار گروه در متغیر جمعیت شناختی سن و متغیرهای آزمایشگاهی و علائم حیاتی اولیه است. بنابراین می‌توان اظهار نمود که این چهار گروه از لحاظ متغیرهای موردنظر همگن می‌باشند. همچنین مفروضه توزیع نرمال داده‌ها و همگنی واریانس در چهار گروه براساس نمره SPIN انجام شد. از آنجا که در نمونه‌های با حجم کوچکتر از ۵۰ نفر، از Shapiro-Wilk test استفاده می‌شود، در مطالعه حاضر نیز، این آزمون به کار گرفته شد و نتایج بیانگر توزیع نرمال داده‌ها بود ($P \geq 0.05$). در مورد همگنی واریانس چهار گروه براساس نمره SPIN هم از آزمون لون (Leven's test) استفاده شد که نتایج، همگنی واریانس در چهار گروه را تایید کرد ($P = 0.21$, شاخص لون = $1/28$, $df = 3$).

براساس variance analysis test، میانگین هموگلوبین در بدو پذیرش در چهار گروه تفاوت آماری معنادار نداشت. اما در ۶، ۱۲، ۱۸ و ۲۴ ساعت بعد، تفاوت بین گروه‌ها از نظر آماری معنادار بود. آزمون حداقل تفاوت معنادار (Least significant difference, LSD) نشان داد که گروه دریافت کننده وازوپرسین، در ۶، ۱۲، ۱۸ و ۲۴ ساعت بعد، هموگلوبین کمتری داشت. اما تفاوت بین سه گروه دیگر معنادار نبود (نمودار شماره ۱).



نمودار ۱: روند تغییرات هموگلوبین در ۲۴ ساعت به تفکیک گروه

براساس variance analysis test، میانگین اوره خون در بدو پذیرش، ۶ و ۱۸ ساعت بعد در چهار گروه تفاوت آماری معنادار

جدول شماره ۲: مقایسه پیامدهای کوتاه مدت به تفکیک زمان در چهار گروه

شاخص	گروه	۶ ساعت بعد	۱۲ ساعت بعد	۱۸ ساعت بعد	۲۴ ساعت بعد	کل
قطع هماتوژی یا هماتمز	THX	۰/۵۳/۳	۰/۶/۶	۰/۱۳/۳	۰/۶/۶	۰/۸۰
	VP	۰/۳۳/۳	۰/۱۳/۳	۰/۶/۶	۰	۰/۵۳/۳
	R	۰/۳۰	۰/۳/۳	۰	۰/۳/۳	۰/۳۶/۶
	THX+VP	۰/۶۰	۰/۱۳/۳	۰/۱۳/۳	۰/۶/۶	۰/۹۳/۳
	P	۰/۰۰۱	۰/۳۱۱	۰/۴۷۱	۰/۳۷۰	۰/۰۰۰
تزریق خون	THX	۰/۱۳/۳	۰/۶/۶	۰/۱۰	۰/۶/۶	۰/۴۰
	VP	۰/۱۳/۳	۰/۲۰	۰/۱۳/۳	۰/۲۳/۳	۰/۵۰
	R	۰/۲۰	۰/۱۳/۳	۰/۲۰	۰/۱۳/۳	۰/۶۳/۳
	THX+VP	۰/۶/۶	۰/۶/۶	۰/۳/۳	۰/۶/۸	۰/۲۳/۳
	P	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۱۱	۰/۵۵۳	۰/۰۰۱
خونریزی مجدد	THX	۰/۲۰	۰/۱۰	۰/۶/۶	۰/۲۳/۳	۰/۴۰
	VP	۰/۳۰	۰/۲۰	۰/۱۶/۶	۰/۱۳/۳	۰/۸۳/۳
	R	۰/۳۶/۶	۰/۲۶/۶	۰/۱۶/۶	۰/۱۶/۶	۰/۹۶/۶
	THX+VP	۰/۱۳/۳	۰/۶/۶	۰/۱۰	۰	۰/۳۰
	P	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱
آندوسکوپی اورژانس	THX	۰	۰	۰	۰	۰/۱۳/۳
	VP	۰	۰	۰/۲۳/۳	۰/۱۶/۶	۰/۴۰
	R	۰	۰	۰/۲۶/۶	۰/۲۳/۳	۰/۵۰
	THX+VP	۰	۰	۰	۰/۱۰	۰/۱۰
	P	۱	۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱
عمل جراحی	THX	۰	۰	۰	۰	۰
	VP	۰	۰	۰	۰/۶/۶	۰/۶/۶
	R	۰	۰	۰/۳/۳	۰/۳/۳	۰/۶/۶
	THX+VP	۰	۰	۰	۰	۰
	P	۱	۱	---	۰/۴۲۲	۰/۷۷۷

گروه با همدیگر تفاوت آماری معنادار نداشتند. در کل پس از گذشت ۲۴ ساعت نیز خونریزی مجدد در گروه THX، THX+VP، VP و R به ترتیب (۰/۳۰، ۰/۴۰، ۰/۸۳/۳ و ۰/۹۶/۶) بود. در ۱۲ ساعت اول هیچ یک از بیماران آندوسکوپی اورژانس نداشتند. در کل و پس از گذشت ۲۴ ساعت نیز آندوسکوپی اورژانس در گروه THX+VP، THX، VP و R به ترتیب (۰/۱۳/۳، ۰/۱۰، ۰/۴۰ و ۰/۵۰) بود. عمل جراحی اورژانس نیز در دو گروه THX و THX+VP نیاز نبود و در دو گروه VP و R نیز برابر ۰/۶/۶ بود.

در کل پس از گذشت ۲۴ ساعت نیز قطع هماتمز یا هماتوژی در گروه THX، THX+VP، VP و R به ترتیب (۰/۹۳/۳، ۰/۸۰، ۰/۵۳/۳ و ۰/۳۶/۶) بود. نیاز به تزریق خون در گروه R در همه مقاطع بیشتر از سه گروه دیگر بود (جدول ۲). در کل پس از گذشت ۲۴ ساعت نیز تزریق خون در گروه THX، THX+VP، VP و R به ترتیب (۰/۲۳/۳، ۰/۴۰، ۰/۵۰ و ۰/۶۳/۳) بود. خونریزی مجدد نیز در هر چهار مقطع زمانی بین گروه‌ها تفاوت آماری معنادار داشت (جدول ۲). در همه مقاطع گروه R و گروه VP بیشتر از دو گروه دیگر بودند. اما این دو

بحث

نیاز به جراحی اثر مفیدی داشت.^{۲۱} در یک مرور سیستماتیک دیگر که ۱۳ کارآزمایی تصادفی‌سازی و کنترل‌شده را مورد بررسی قرار داده بود، ترانگزامیک اسید به‌طور قابل‌توجهی میزان خونریزی، مداخله فوری آندوسکوپی و مرگ‌ومیر را در مقایسه با دارونما کاهش داد.^{۲۲} به نظر می‌رسد که تفاوت در استراتژی‌های جستجوی مطالعات، طراحی مطالعات، انتخاب بیماران، خطر تورش و نحوه اندازه‌گیری داده‌ها، نحوه مصرف و دوز ترانکسامیک اسید و مدت درمان منجر به اختلاف در نتایج مطالعات شده است. چرا که ترانکسامیک اسید به‌عنوان یک داروی آنتی‌فیبرینولیتیک، به‌طور گسترده در بیماران ترومای هموراژیک و بیماران قلبی عروقی، ارتوپدی و جراحی زنان استفاده می‌شود.

علاوه بر جلوگیری از فیبرینولیز و از دست دادن خون، منجر به سرکوب التهاب و ادم، محافظت از تک لایه‌های اندوتلیال و اپیتلیال، تحریک تنفس میتوکندریایی و سرکوب ملانوزنمی گردد.^{۳۳} مطالعات مرتبط با تجویز وازوپرسین در کنترل خونریزی حاد گوارشی عموماً در دهه ۷۰ و ۸۰ انجام شده‌اند و عموماً نیز، هیچ مزیتی با درمان وازوپرسین پس از شش یا ۲۴ ساعت نشان نداده‌اند.^{۲۴-۲۶}

اخیراً استفاده از وازواکتیوها به‌طور انحصاری جهت خونریزی‌های گوارشی فوقانی ناشی از وریدهای واریسی به‌کار رفته است و مطالعه‌ای که بتوان نتایج آن را با مطالعه ما مقایسه نمود یافت نشد. اخیراً در یک مرور سیستماتیک^{۳۷} مطالعه مورد بررسی قرار گرفته و تجزیه و تحلیل کلی هیچ تفاوت معناداری را در خطر مرگ‌ومیر بین هیچ یک از داروهای وازواکتیو نشان نداد. ولی سوماتوستاتین و ترلیپرسین کاهش قابل‌توجهی در خطرات مرگ‌ومیر در ۲۴ ساعت اول را نشان دادند. ترلیپرسین به‌طور قابل‌توجهی میزان خونریزی مجدد را کاهش داد. سوماتوستاتین و وازوپرسین با هموستاز بهتر همراه بود. و ترلیپرسین و وازوپرسین به‌طور قابل‌توجهی نیاز به انتقال خون را کاهش دادند. ترلیپرسین، وازوپرسین و گلیسرین تری نیترات/وازوپرسین نیز با افزایش خطر عوارض جانبی مرتبط بودند.^{۳۷}

نتیجه‌گیری، به نظر می‌رسد استفاده از ترانکسامیک اسید همراه با وازوپرسین در خونریزی دستگاه گوارش، با بهبود عملکرد کلیوی و قطع خونریزی و کاهش خطر خونریزی مجدد، نیاز به تزریق خون و مداخله آندوسکوپی و جراحی همراه است. نتایج بلند مدت آن نیاز

در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی‌شده دو سو کور، انتظار می‌رفت که گروهی از بیماران که فقط اقدامات معمول را دریافت کرده بودند، افت بیشتری در هموگلوبین نشان دهند. اما برخلاف انتظار، گروه وازوپرسین افت بیشتری داشت که بازنگری داده مشخص نمود که در گروه اقدامات متداول، در ساعات اولیه تزریق خون شروع شده بود و در نهایت نیز بیشتر از سه گروه دیگر خون دریافت کرده بودند و به همین علت، در ۲۴ ساعت بعد، روند افزایش میزان هموگلوبین داشتند.

روند افزایش اوره خون به‌عنوان یک شاخص عملکرد کلیوی، در دو گروهی که وازوپرسین دریافت کرده بودند کمتر از دو گروه دیگر بود. در مطالعه Okazaki و همکاران وازوپرسین باعث بهبود پایداری در عملکرد کلیه، بدون تشدید ایسکمی مدولاری کلیوی و هیپوکسی یا کاهش جریان خون مزاتریک شد.^{۱۴} همچنین مشخص شده است که وازوپرسین باعث ایجاد اثرات منقبض‌کننده عروق و آنتی‌دیورتیک می‌شود.

وازوپرسین عموماً بر روی شریان‌های وایبران کلیوی اثر منقبض‌کننده دارد. و تاثیر ناچیزی بر شریان‌های آوران دارد.^{۱۶،۱۵} انقباض عروق وایبران باعث افزایش نظری در فشار پرفیوژن کلیوی گلوبولینی می‌شود که منجر به فیلتراسیون گلوبولینی بالاتر می‌شود.^{۱۹-} و احتمالاً در موقع از دست دادن حجم زیاد خون، با چنین مکانیسمی، به پایداری بهتر عملکرد کلیوی کمک می‌کند. در این مطالعه، گروه تحت درمان با ترانکسامیک اسید، از نظر قطع هماتوئیزی یا هماتمز، نیاز به تزریق خون، خونریزی مجدد، نیاز به آندوسکوپی و جراحی اورژانس به‌مراتب شرایط بهتری از گروه تحت درمان با وازوپرسین داشت و اضافه کردن وازوپرسین به ترانکسامیک اسید هم منجر به بهبود پیامدهای فوق شد بر خلاف نتایج مطالعه ما، در یک مرور سیستماتیک که ۱۲ مطالعه کارآزمایی بالینی با ۱۴۱۰۰ بیمار را بررسی کرده بود تفاوت معناداری در مرگ‌ومیر، خونریزی مجدد، نیاز به جراحی و نیاز به انتقال خون به‌دست نیامد.^{۲۰}

حتی شانس بروز حوادث ترومبوآمبولی ریه را افزایش داد. ولی در یک متاآنالیز دیگر استفاده از ترانکسامیک اسید در خونریزی دستگاه گوارش فوقانی از نظر کاهش خطر خونریزی مجدد و کاهش

سپاسگزاری: این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی تحت عنوان "مقایسه پیامدهای کوتاه مدت وازوپرسین و ترانکسامیک اسید در خونریزی حاد گوارشی" مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی اراک در سال ۱۳۹۸ و کد ثبت کارآزمایی بالینی IRCT20190717044255N2 می باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی اراک اجرا شده است.

به مطالعه بیشتر دارد. محدودیت های مطالعه، در این مطالعه مطابق پروتکل بخش اورژانس برای هر بیمار دو واحد خون رزرو می شد و گاهی براساس شواهد بالینی پیش از نتایج آزمایشگاهی تزریق می شد. همچنین انجام آندوسکوپی و عمل جراحی اورژانس تابع محدودیت دسترسی به فوق تخصص گوارش و جراح گوارش بود. بنابراین نتایج این دو بخش با احتیاط تفسیر گردید.

References

- Orpen-Palmer J, Stanley AJ. Update on the management of upper gastrointestinal bleeding. *BMJ medicine* 2022;1(1).
- Gado AS, Ebeid BA, Abdelmohsen AM, Axon AT. Clinical outcome of acute upper gastrointestinal hemorrhage among patients admitted to a government hospital in Egypt. *Saudi Journal of Gastroenterology* 2012;18(1):34-9.
- Ebrahimi D Naser , Alborzi Frough . Approach & Treatment of Non-varicosal Upper Gastrointestinal Bleeding. *journal of Medical Council of Islamic Republic of Iran* 2016 33(4): 341-346.
- Theocharis GJ, Thomopoulos KC, Sakellariopoulos G, Katsakoulis E, Nikolopoulou V. Changing trends in the epidemiology and clinical outcome of acute upper gastrointestinal bleeding in a defined geographical area in Greece. *Journal of clinical gastroenterology* 2008;42 (2):128-33.
- Kamboj AK, Hoversten P, Leggett CL. Upper gastrointestinal bleeding: etiologies and management. *In Mayo Clinic Proceedings* 2019 (Vol. 94, No. 4, pp. 697-703). Elsevier.
- Das AM, Sood N, Hodgins K, Chang L, Carson SS. Development of a triage protocol for patients presenting with gastrointestinal hemorrhage: a prospective cohort study. *Critical Care* 2008;12:1-8.
- Twum-Barimah E, Abdelgadir I, Gordon M, Akobeng AK. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of tranexamic acid in upper gastrointestinal bleeding. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2020;51 (11):1004-13.
- Shakur H, Roberts I. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant hemorrhage (CRASH-2): a randomized, placebo-controlled trial. In: *50 Landmark Papers every Trauma Surgeon Should Know* 2019 (pp. 31-34). *CRC Press*.
- Bennett C, Klingenberg SL, Langholz E, Gluud LL. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014(11).
- Lozić M, Šarenac O, Murphy D, Japundžić-Žigon N. Vasopressin, central autonomic control and blood pressure regulation. *Current hypertension reports* 2018; 20:1-7.
- Urbach J, Goldsmith SR. Vasopressin antagonism in heart failure: a review of the hemodynamic studies and major clinical trials. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease* 2021;15: 1753944720977741.
- Huaringa-Marcelo J, Huaman MR, Brañez-Condorena A, Villacorta-Landeo P, Pinto-Ruiz DF, Urdy-Ipanaque D, Garcia-Gomero D, Montes-Teves P, Lozano Miranda A. Vasoactive Agents for the Management of Acute Variceal Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal & Liver Diseases* 2021;30(1).
- Smith SR, Murray D, Pockney PG, Bendinelli C, Draganic BD, Carroll R. Tranexamic acid for lower GI hemorrhage: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Diseases of the Colon & Rectum* 2018;61(1):99-106.
- Okazaki N, Iguchi N, Evans RG, Hood SG, Bellomo R, May CN, Lankadeva YR. Beneficial effects of vasopressin compared with norepinephrine on renal perfusion, oxygenation, and function in experimental septic acute kidney injury. *Critical Care Medicine* 2020;48 (10):e951-8.
- Bankir L, Bichet DG, Morgenthaler NG. Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation. *Journal of internal medicine* 2017;282 (4):284-97.
- Edwards RM, Trizna WA, Kinter LB. Renal microvascular effects of vasopressin and vasopressin antagonists. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 1989;256(2):F274-8.
- Rudichenko VM, Beierwaltes WH. Arginine Vasopressin-Induced Renal Vasodilation Mediated by Nitric Oxide. *Journal of vascular research* 1995;32 (2):100-5.
- Morelli A, Rocco M, Conti G, Orecchioni A, De Gaetano A, Cortese G, Coluzzi F, Vernaglione E, Pelaia P, Pietropaoli P. Effects of terlipressin on systemic and regional haemodynamics in catecholamine-treated hyperkinetic septic shock. *Intensive care medicine* 2004;30:597-604.
- Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2002;96(3):576-82.
- Kamal F, Khan MA, Lee-Smith W, Sharma S, Imam Z, Jowhar D, Petryna E, Marella HK, Aksionav P, Iqbal U, Tombazzi C. Efficacy and safety of tranexamic acid in acute upper gastrointestinal bleeding: meta-analysis of randomised controlled trials. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2020;55(12): 1390-7.
- Burke E, Harkins P, Ahmed I. Is There a Role for Tranexamic Acid in Upper GI Bleeding? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Surgery Research and Practice* 2021;2021 (1):8876991.
- Lee PL, Yang KS, Tsai HW, Hou SK, Kang YN, Chang CC. Tranexamic acid for gastrointestinal bleeding: a systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. *The American Journal of Emergency Medicine* 2021;45: 269-79.
- Prudovsky I, Kacer D, Lindner V, Rappold J, Carter DW. Tranexamic acid reduces inflammation, edema and burn wound conversion in a rodent model. *Burns* 2024;50(4):947-56.
- Söderlund C. Vasopressin and glypressin in upper gastrointestinal bleeding. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1987;22(sup137):50-5.
- Fogel Mr, Knauer Cm, Andres Ll, Mahal As, Stein De, Kemeny Mj, Rinki Mm, Walker Je, Siegmund D, Gregory Pb. Continuous intravenous vasopressin in active upper gastrointestinal bleeding: A placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 1982;96(5):565-9.
- Conn HO, Ramsby GR, Storer EH. Selective intraarterial vasopressin in the treatment of upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1972;63(4):634-45.
- Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Vasoactive agents for the management of variceal bleeding: A mixed treatment comparison network meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Drug Research* 2019;69(09):487-95.

Comparison of short-term outcomes of vasopressin and tranexamic acid in acute gastrointestinal bleeding

Abstract

Received: 22 Nov. 2023 Revised: 29 Nov. 2023 Accepted: 13 Jan. 2024 Available online: 21 Jan. 2024

Seyed Arash Yazdanbakhsh
M.D.¹
Simin Najafgholian M.D.^{1*}
Arash Izadpanah M.D.¹
Mohammad Parohan M.D.¹
Azim Forozan M.D.²
Amir Almasi Heshiani Ph.D.³

1- Emergency Medicine
Department, Faculty of Medicine,
Arak University of Medical
Sciences, Arak, Iran.

2- Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine, Arak
University of Medical Sciences,
Arak, Iran.

3- Department of Epidemiology,
Faculty of Medicine, Arak
University of Medical Sciences,
Arak, Iran.

* Corresponding author: Emergency
Medicine Department, Faculty of
Medicine, Arak University of Medical
Sciences, Arak, Iran.
Tel: +98-86 32213903
E-mail: S.najafgholian@arakmu.ac.ir

Background: Acute gastrointestinal bleeding is one of the critical emergencies with good prognosis if properly managed. Combination of drug has had the best possible clinical results to stabilize the hemodynamic status of these patients. Therefore, in this study, the short-term consequences of simultaneous administration of vasopressin and tranexamic acid were compared.

Methods: In this double-blind clinical trial study that was conducted from November 2018 to November 2019 at Valiasr Hospital in Arak 120 eligible patients with acute gastrointestinal bleeding were included. Patients were divided into four groups of 30. In the first group (TXA) the common treatment with tranexamic acid was first infused at the rate of 10mg/kg as an initial dose over 20 minutes and then received to 1mg/kg per hour as a maintenance dose for up to four hours. The second group (VP group) received common treatment with infusion of 30 units per hour for six hours. The third group (R group) received only conventional treatments and the fourth group (TXA+VP group) received both tranexamic acid and vasopressin along with conventional treatment. The amount of light blood lose and vital signs including blood pressure and heart rate and Hg, BUN, CR, NA, K, BS, PT, PTT, INR were checked.

Results: In this study, the vasopressin group had a greater decrease in hemoglobin ($p \leq 0.05$), the increase in blood urea was less in the two groups that received vasopressin than the other two groups ($p \leq 0.05$). The group of tranexamic acid had much better conditions than the group of vasopressin, in terms of hematochezia or hematemesis interruption, need for blood transfusion, re-bleeding, need for endoscopy and emergency surgery, and adding vasopressin to tranexamic acid also led to improved outcomes ($p \leq 0.05$).

Conclusion: It seems that the concurrent use of tranexamic acid and vasopressin in upper gastrointestinal bleeding improves renal function and stops bleeding and reduces the risk of re-bleeding, the need for blood transfusion and endoscopic and surgical intervention. Its long-term results need further study.

Keywords: gastrointestinal bleeding, tranexamic acid, vasopressin.