

بررسی تاثیر مصرف داروی تران اگزامیک اسید به عنوان پروفیلاکسی در بیماران مبتلا به هموفیلی

دکتر یحیی مدیحی* ، دکتر محمد رضا عابدین زاده**

چکیده:

هموفیلی A و B از انواع اختلالات انعقادی هستند که دارای علائم و عوارض خود بیماری و عوارض ناشی از درمان دارویی می باشد. درمان اصلی این بیماری جایگزین کردن فاکتورهای انعقادی و در کنار آن استفاده از داروهایی مثل آنالوگهای وازوپرسین و داروهای آنتی فیبرینولیتیک می باشد.

این مطالعه با هدف بررسی پموفیلاکتیک تاثیر داروی Tranexamic Acid که یک داروی آنتی فیبرینولیتیک است بر روی کاهش خون ریزی و کاهش نیاز به فاکتورهای انعقادی در بیماران هموفیلی صورت گرفته است.

مطالعه فوق یک مطالعه مداخله ای - مقایسه ای می باشد که بر روی ۲۸ نفر از بیماران مبتلا به هموفیلی انجام شده است. بیماران به دو گروه تقسیم شدند. به گروه I روزانه ۲۰ mg/kg تران اگزامیک اسید به صورت خوراکی تجویز شد و به گروه II پلاسبو داده شد. میزان خون ریزی، میزان نیاز به فاکتورهای انعقادی و PTT در هر دو گروه بررسی شد.

بر اساس نتایج حاصل از پژوهش میزان خون ریزی در گروه I از ۴/۰۷ مرتبه در ماه برای هر نفر به ۳ مرتبه در ماه و میزان دریافت فاکتورهای انعقادی از ۸۰/۱۵ Units/kg در ماه به ۵۸/۷۶ Units/kg ($p < 0/05$) در ماه کاهش داشت، که نشان دهنده تاثیر مثبت دارو بود. از طرفی در گروه I PTT به میزان قابل ملاحظه ای افزایش یافت.

با توجه به نتایج حاصله می توان گفت که در گروه I دنبال کم شدن خون ریزی، بیماران جهت تزریق فاکتورهای انعقادی مراجعه نکرده و در نتیجه PTT به طور قابل ملاحظه ای افزایش نشان داده است و احتمالا این مسئله می تواند خطر خون ریزیهای بالقوه شدیدی را به دنبال داشته باشد. با توجه به یافته های حاصل از این تحقیق مصرف داروی تران اگزامیک اسید در بیماران هموفیلی به عنوان پروفیلاکسی از خون ریزی توصیه نمی شود.

واژه های کلیدی: تران اگزامیک اسید، فاکتورهای انعقادی، هموفیلی، PTT.

مقدمه:

بر اساس مطالعه انجام شده در آمریکا و اروپای شمالی علت ۶۸٪ تا ۸۰٪ اختلالات انعقادی در این مناطق هموفیلی A است و شیوع هموفیلی A ۸-۴ برابر هموفیلی B می باشد (۳). به عبارت دیگر شیوع هموفیلی B حدود ۲۰٪ هموفیلی A است.

کمبود فاکتورهای VIII (هموفیلی A) و IX (هموفیلی B) شایع ترین انواع کمبود فاکتورهای انعقادی می باشند. هموفیلی A در ۵۰۰۰:۱ از کودکان مذکر اتفاق می افتد. شیوع هموفیلی B تقریبا یک پنجم آن می باشد (۳،۸).

* متخصص بیماری های کودکان ، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، بیمارستان هاجر ، بخش اطفال تلفن : ۰۲۲۲۰۰۱۶ - ۰۳۸۱ (مؤلف مسئول)

** استادیار گروه بیهوشی ، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

کمیبود فاکتورهای انعقادی، سبب خون ریزی در بافتهای عمقی و مفاصل می گردند و نقایص خفیف تر، ممکن است به صورت خون ریزی تاخیری پس از جراحی تظاهر نماید. از تظاهرات بسیار خطرناک هموفیلی خون ریزی دستگاه عصبی مرکزی است که می تواند بدون وارد آمدن تروما یا بدون شواهدی از یک ضایعه اختصاصی ایجاد شود. (۸)

متاسفانه این بیماری در حال حاضر درمان قطعی ندارد و بیماران بایستی هنگام ایجاد خون ریزی (به صورت خود به خود یا به دنبال تروما) ویا برای پیش گیری از خون ریزی حین عمل، چند روز متوالی مراجعه نموده و مبادرت به تزریق فاکتور نمایند. در مراکز درمانی مجهز این فاکتورها حتی در هنگام عدم خون ریزی به عنوان پروفیلاکسی تزریق می شوند تا سطح فاکتورها در یک وضعیت مطلوب نگهداری شود و از خون ریزی جلوگیری گردد (۸،۳). مراجعات مکرر برای بسیاری از بیماران به خصوص برای کودکان قابل قبول و پذیرش نمی باشد و می تواند آنها را تحت فشارهای روحی سنگین قرار دهد. هم چنین تزریق مکرر فراورده های خونی در این بیماران خطر ابتلا به بیماری های ویروسی خطرناک مثل هپاتیت و ایدز را در بر خواهد داشت (۲). از طرفی هزینه های هنگفت ناشی از درمان نیز مشکل دیگری است که بر دوش وزارت بهداشت و درمان می باشد.

بنابر این اگر بتوان به روش درمان دارویی، نیاز به جایگزینی فاکتورها را کم کرد، برای بالا بردن کیفیت زندگی بیماران هموفیل گام بسیار مؤثری برداشته می شود. در این زمینه یکی از مواردی که به نظر مؤثر می رسد استفاده از داروهای آنتی فیبرینو لیتیک می باشد. این داروها مانع از لیز شدن لخته خونی تشکیل شده به دنبال پروسه انعقادی می شوند. از داروهای مهم موجود در این دسته داروی تران آگزامیک اسید است. این دارو به طور معمول جهت کنترل خون ریزی های دهان و لثه بکار می رود (۱).

به نظر می رسد که استفاده روزانه از این دارو می تواند باعث کاهش احتمالی خون ریزی در بیماران هموفیلی شود. بنابراین ممکن است نیاز آنها را به فاکتور های خونی کاهش داده و باعث کاهش مراجعات مکرر بیماران جهت دریافت فراورده های خونی شود.

اثرات درمانی این دارو به دنبال خونریزی در بیماران هموفیلی کاملاً شناخته شده است و استفاده از آن در این موارد معمول است (۹،۳). اما متاسفانه تحقیق مشابهی در مورد استفاده پروفیلاکسی از این دارو در بیماران هموفیلی که قابل استناد باشد به دست نیامد.

مواد و روشها:

مطالعه فوق یک مطالعه مداخله ای مقایسه ای بود که با هدف بررسی تاثیر مصرف داروی تران آگزامیک اسید روی کاهش خون ریزی و کاهش نیاز به فاکتور های انعقادی در بیماران

گردید. هم چنین PTT در بیماران هر ۱۵ روز یکبار آزمایشات کنترل می شد. اطلاعات از طریق نرم افزار SPSS و آزمون های آماری Sign Test و wilcoxon مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج:

تمامی بیماران مورد مطالعه از جنس مذکر بودند. حیطة سنی بیماران در گروه مورد مطالعه در محدوده ۳۰ - ۴ سال قرار داشت. ۴۶/۴٪ بیماران در گروه سنی ۱۹ - ۱۰ سال قرار داشتند. ۸۵/۷٪ بیماران هموفیلی نوع شدید مقدار فعالیت فاکتور در بدن کمتر از ۱٪ نرمال داشتند. نتایج مربوط به تاثیر داروی تران اگزامیک اسید روی میزان خون ریزی بیماران و مقدار نیاز به تزریق فاکتورهای انعقادی در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. یافته ها بیانگر کاهش قابل ملاحظه در دفعات خون ریزی و هم چنین کاهش مقدار مصرف فاکتور انعقادی در گروه I در طی انجام مطالعه می باشد ($p < 0/05$).

نتایج مربوط به تاثیر داروی تران اگزامیک اسید روی PTT در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. یافته ها بیانگر افزایش قابل ملاحظه زمان PTT در گروه I و کاهش قابل ملاحظه زمان PTT در گروه II، در مقایسه با قبل از شروع مطالعه بود ($P < 0/05$).

مبتلا به هموفیلی انجام شد. نمونه مورد مطالعه ۳۹ بیمار هموفیل شهرستان سندج تشکیل می دادند که در بیمارستان آموزشی درمانی هجرت دارای پرونده پزشکی بوده اند. شرایط خروج از مطالعه عدم رضایت بیمار و سابقه بیماری کلیوی بود. از این تعداد نهایتاً ۲۸ نفر در مطالعه شرکت کردند. که همه آنها هموفیلی نوع A داشتند و فاکتور VIII دریافت می کردند بیماران به تمایل خود به دو گروه I (۱۳ نفر) و II (۱۵ نفر) تقسیم شدند. بدلیل عدم امکان تخصیص تصادفی (عدم رضایت بیماران)، دو گروه با همدیگر مقایسه نشدند و هر گروه با خودش مقایسه گردید. گروه I تحت درمان پروفیلاکسی با قرص تران اگزامیک اسید به مقدار 20 mg/kg روزانه قرار گرفتند و به گروه II داروی پلاسبو داده شد. در صورت بروز علائم خون ریزی حاد در هر دو گروه، از فاکتورهای انعقادی یا کرایو پرسیپیتیت استفاده شد. بیماران هموفیل بر اساس سن، شدت بیماری بر اساس درصد فعالیت فاکتور در بدن که از قبل در پرونده هر بیمار موجود بود به سه دسته: شدید، متوسط و خفیف تقسیم بنسبی شدند (۸ و ۹)، متوسط دفعات خون ریزی و متوسط نیاز به دریافت فاکتورهای انعقادی که بر پایه (unit/kg) در ماه بود توسط پرسشنامه کد دار جمع آوری

جدول شماره ۱: تأثیر داروی تران اگزامیک اسید بر دفعات خون ریزی و مقدار نیاز به تزریق فاکتورهای انعقادی در دو گروه I و II در بیماران هموفیل مورد مطالعه

| تعداد دفعات خونریزی در ماه و مقدار دریافت فاکتور در ماه (Unit/Kg) | | | | گروه مورد مطالعه |
|---|---------------------|---------------------|---------------|------------------|
| در هنگام مطالعه | | قبل از مطالعه | | |
| مقدار دریافت فاکتور | دفعات خونریزی | مقدار دریافت فاکتور | دفعات خونریزی | |
| ۵۸/۷۶±۲۸/۴۵ P<۰/۰۵ | ۳±۱/۷۸ P<۰/۰۵ | ۸۰/۱۵±۲۵/۲۷ | ۴/۰۷±۰/۰۹۵ | I |
| ۳۹/۶۰±۲۴/۹۲ P>۰/۰۵ | ۲/۳۳±۱/۲۹ P>۰/۰۵ | ۴۰/۲۶±۲۶/۲۱ | ۲/۳۳±۱/۰۴ | II |

یافته های جدول فوق بیان گر کاهش قابل ملاحظه در دفعات خون ریزی و هم چنین کاهش مقدار مصرف فاکتور در گروه I در طی انجام مطالعه می باشد.

جدول شماره ۲: تأثیر مصرف داروی تران اگزامیک اسید روی زمان PTT در دو گروه I و II در بیماران هموفیل

| Pvalue | در طی دو ماه حین مطالعه | | قبل از مطالعه | | آزمایش PTT |
|--------|-------------------------|---------|---------------|---------|------------|
| | انحراف معیار | میانگین | انحراف معیار | میانگین | |
| P<0/05 | ۲۸/۴۸ | ۸۳/۶۷ | ۲۰/۹۶ | ۶۷/۳۰ | گروه I |
| P<0/05 | ۷/۵۷ | ۵۴/۹۳ | ۲۳/۵۷ | ۷۲/۲۶ | گروه II |

یافته های فوق بیانگر افزایش قابل ملاحظه زمان PTT در گروه I و کاهش قابل ملاحظه زمان PTT در گروه II، در مقایسه با قبل از شروع مطالعه می باشد.

متأسفانه در این زمینه مطالعه مشابه ای یافت نشد، مطالعات انجام شده در ارتباط با مصرف این دارو در بیماران هموفیل بیشتر بر روی استفاده کوتاه مدت دارو (۲ تا ۸ روز) مثلاً در موارد کشیدن دندان و به منظور کاستن خون ریزی پس از آن می باشد (۱) و یا به طور

بحث:
نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان داد که مصرف داروی تران اگزامیک اسید در بیماران هموفیل باعث کاهش میزان خون ریزی و کاهش نیاز به فاکتورهای خونی می شود.

پروفیلاکسی چند روز قبل از بعضی از اعمال جراحی جهت کاستن مقدار خون ریزی حین و پس از عمل و همچنین کاهش فاکتور مورد نیاز جهت جایگزینی در این بیماران متمرکز می باشد (۷،۶،۵،۴). ولی مطالعه حاضر اثر این دارو را به مدت طولانی تری بررسی نموده است.

نتایج این تحقیق دو موضوع متفاوت را نشان داد. اول اینکه استفاده از داروی Tranexamic Acid (TEA) در گروه I باعث کاهش دفعات خونریزی شده است. ($Pvalue < 0.05$) همچنین مقدار دریافت فاکتور در این گروه طی دو ماه انجام طرح تقلیل پیدا کرده است ($Pvalue < 0.05$) با توجه به یافته های فوق می توان نتیجه گیری نمود که داروی تران اگزامیک اسید به دلیل اینکه دارای اثرات مقابله کننده با لیز شدن لخته خون تشکیل شده به دنبال خون ریزی می باشد، باعث کاهش میزان خون ریزی و کاهش نیاز به فاکتورهای انعقادی می شود. این مسئله با مطالعات دیگری که در این زمینه شده است هم خوانی دارد. (۹،۶،۴،۲).

در این مطالعه PTT در گروه I در انتهای دو ماه مصرف دارو در مقایسه با قبل از آن به طور چشمگیری افزایش پیدا کرد از ۶۷/۳ ثانیه به ۸۳/۷ ثانیه ($P < 0.05$). به نظر می رسد این یافته با یافته قبلی (کاهش خون ریزی به دنبال استفاده از داروی تران اگزامیک اسید) متناقض باشد. افزایش PTT و همزمان کاهش دفعات خونریزی و مقدار مصرف فاکتور در

گروهی که داروی TEA مصرف می کردند را می توان به این صورت توضیح داد که: داروی TEA یک داروی آنتی فیبرینولیتیک می باشد که با توجه به مکانیسم اثر شناخته شده آن هیچ تاثیری بر روی زمان PTT ندارد ولی به دلیل جلوگیری از لیز شدن لخته ایجاد شده در بدن از دفعات خونریزی می کاهد این کاهش دفعات خونریزی باعث می گردد که بیماران هموفیلی برای دریافت فاکتور جایگزین: کمتر مراجعه نمایند و مقدار فاکتور کمتری دریافت کنند، کاهش دریافت فاکتور و به تبع آن کاهش سطح خونی فاکتورهای ۸ و ۹ باعث طولانی شدن زمان PTT در این افراد شده است.

همچنین در گروه II مشاهده شد که دفعات خون ریزی قبل و حین انجام مطالعه تفاوتی نداشته اند (۲/۳۳ بار در ماه در مقابل ۲/۳۳ بار در ماه). همینطور مقدار دریافت فاکتور قبل و حین طرح تقریباً مشابه می باشند (از ۳۶/۶۰ U/kg/month قبل از شروع طرح به ۴۰/۲۶ U/kg/month بعد از پایان بررسی) با این وجود زمان PTT به طور محسوس و ناباورانه ای در انتهای طرح نسبت به قبل از شروع طرح در این افراد کاهش پیدا کرده ($Pvalue < 0.05$)، از ۷۲/۲۶ ثانیه به ۵۴/۹۳ ثانیه، که این مسئله غیر قابل توجهی می باشد، با این حال به نظر می رسد فاصله زمانی بین دریافت فاکتور و انجام تست PTT در این افراد بیش از هر مورد دیگری در بوجود آمدن چنین نتیجه غیره منتظره ای دخیل باشد و از طرف

حیاتی و ضروری می باشد در تمام طول مدت استفاده از دارو می گردد. با توجه به این دو موضوع استفاده از داروی TEA به صورت روزانه و پروفیلاکتیک در بیماران هموفیلی چندان عاقلانه و مفید به نظر نمی رسد و بنا بر این توصیه نمی گردد. با این حال به نظر می رسد اگر بیمار اطلاعات کافی در مورد هموفیلی و عوارض آن را داشته باشد در صورتی که به موقع جهت کنترل فاکتورهای انعقادیش مراجعه نماید بتوان از این دارو جهت پیشگیری از خونریزی استفاده نمود.

تشکر و قدردانی:

بدینوسیله از همکاری و زحمات بی دریغ و صمیمانه آقای غلامرضا مبینی و سرکار خانم هوشمند قدردانی می گردد.

نتیجه غیره منتظره ای دخیل باشد و از طرف دیگر تغییرات وسیع PTT در بیماران هموفیلی چندان غیر معمول نمی باشد (۴،۵).

با توجه به تمامی مطالب ذکر شده در بالا به نظر می رسد که هر چند داروی TEA در کاهش دفعات خونریزی در بیماران هموفیلی موثر است با این حال از یک طرف به دلیل احساس بهبودی که در این بیماران ایجاد می کند و به تبع آن مراجعه کمتر آنها برای دریافت فاکتور جایگزین و نهایتاً افزایش زمان PTT ریسک خونریزیهای بالقوه خطرناک را چه به صورت خود به خودی و چه ناشی از تروما در این بیماران بالا برده و از طرف دیگر باعث بلوکه شدن یک مکانیسم دفاعی و فیزیولوژیک بدن یعنی پروسه فیبرینولیز که در مواقع لزوم بسیار

Reference:

- 1- Djulbegovic B.; Marasa M.;Pesto A.;Kushner GM.;et al. Safety and efficacy of purified factor IX cocentrate and antifibrinolytic agent for dental extraction in hemophilia B.Am J Hematol, 51(2): 168-70, 1996.
- 2- Ench RE.Viral serology (hepatitis B virus,cytomegalovirus, Epstein- Bar virus) and abnormal liver function test in trasfused patient with hereditary hemorrhagic disease. Transfusion ,19: 32,1979.
- 3-George M.;Rodgers and Charles S. Inherited coagulation disorders.In:Richard Lee G.;Foerster J.;Lukens J.;Paraskevas F.;etal.Wintrob's clinical hematology. From: Lippincott Williams and Wilkins.Philadelphia:USA.1683-1733. 1999.
- 4-Jones PK.; Ratnoff OD . sources of viability in antihemophilic factor(Factor VIII) procoagulant titers and precipitating antigen levels among obligate carriers of classic hemophilia, blood 57: 928,1981.
- 5-levine PH.;McVerry BA.;Attock B.;Dormandy KM. Helth of the intensivly treated hemophiliac,with special refrence to abnormal liver chemistries and splenectomy.Blood,50(1): 1-9,1977.
- 6-Mckusick VA.;Rapaport SI. History of classical hemophilia in a new england family. Arch Med Res, 110: 144,1962.

- 7-Meyer WH.; Levin J.; Ness PM.; Bell WR.; et al. Abnormalities of the spleen and liver in patients with hemophilia. Am J hemotol. 14(3): 235-46, 1983.
- 8-Robert IH.;Fauci AS.;Kasper DL.;Hauser SL.; et al. Harrison Prencipales of Internal Medicine. From:McGrow Hill.New York:USA.15th ed ,118:751-761,2001.
- 9-Weiss AE.;Webster WP.;Strike LE.; Brinkhous KM.Survival of trasnfused factor VIII in hemophilic patient treated with epsilon aminocaproic acid. Transfusion.16(3): 209-14,1976.