

مقایسه تأثیر داروهای آنتی‌کواگولان خوراکی و تزریقی در میزان خونریزی در بیماران تحت جراحی‌های ژنیکولوژیک

دکتر سهیلا امینی مقدم^۱، دکتر امینه عرب خزائل مهابادی^{۲*}

۱. استاد گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۲. رزیدنت گروه زنان و مامایی، واحد توسعه تحقیقات بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۹/۰۷ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۲/۰۳

خلاصه

مقدمه: سرطان‌های زنان از جمله آندومتر، تخمدان، سرویکس و ولوو، از جمله سرطان‌های رایج زنان بوده و یکی از مهم‌ترین درمان‌های مؤثر، استفاده از تکنیک جراحی می‌باشد. امروزه استفاده از داروهای ضد انعقادی تزریقی (هپارین و انوکسپارین) قبل و بعد از جراحی‌های سرطان زنان در پروتکل‌های درمانی رایج می‌باشد. مطالعه حاضر با هدف مقایسه تأثیر داروهای آنتی‌کواگولان خوراکی (آپیکسابان) و تزریقی (انوکسپارین) در بیماران تحت جراحی‌های ژنیکولوژیک انکولوژیک انجام شد.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی از سال ۱۴۰۰ تا ۱۴۰۱ بر روی ۸۰ نفر از زنان مراجعه کننده به بیمارستان دانشگاه علوم پزشکی ایران با عارضه سرطان زنان (تخمدان، رحم، سرویکس، ولوو و واژن، ...) که بیماری آنها توسط ارزیابی‌های آزمایشگاهی، تشخیصی و پزشک متخصص تأیید شده و برای جراحی تشخیص داده شده بودند، انجام شد. تمام بیماران بعد از ترخیص در طی ۲۸ روز از دو پروتکل درمانی دارویی ضد انعقاد خوراکی و یا داروی تزریقی استفاده کردند. اطلاعات دموگرافیک و شاخص‌های آزمایشگاهی بیماران مورد ارزیابی قرار گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) و آزمون من‌ویتنی انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: بین گروه‌های دریافت کننده ضد انعقاد‌های خوراکی و تزریقی از نظر مدت زمان خونریزی و هم‌چنین مدت زمان بستری تفاوت معناداری وجود نداشت ($p > 0/05$). هم‌چنین میزان هموگلوبین و پلاکت در هر دو گروه بعد از جراحی در مقایسه قبل از جراحی کاهش یافته بود که از نظر آماری معنادار بود ($p < 0/05$).
نتیجه‌گیری: استفاده از ضد انعقاد‌های خوراکی و تزریقی، تأثیری در میزان خونریزی بعد از جراحی در بیماران مبتلا به سرطان‌های ژنیکولوژیک ندارد.

کلمات کلیدی: آپیکسابان، جراحی‌های انکولوژیک، هپارین

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر امینه عرب خزائل مهابادی؛ واحد توسعه تحقیقات بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. تلفن:

Amym.940225@gmail.com؛ پست الکترونیک: ۰۲۱-۴۲۳۲۶۶۵۸

مقدمه

امروزه بیماری‌های مربوط به زنان و زایمان در حال افزایش می‌باشد. افزایش شیوع این بیماری‌ها نیازمند استفاده از درمان‌های نوین برای درمان بیماران می‌باشد (۱). اگرچه استراتژی‌های درمانی برای درمان بیماران گسترش یافته است، با این حال برخی روش‌های درمانی، دارای یک‌سری عوارض برای بیماران می‌باشند. جراحی، یکی از روش‌های معمول برای درمان بیماری‌های ژنیکولوژیک می‌باشد. بیماری‌های ژنیکولوژیک، طیف وسیعی از اختلالات را دربر می‌گیرد که سرطان‌ها نیز جزئی از آن‌ها می‌باشد (۱، ۲).

بیماران مبتلا به بدخیمی‌های زنان که نیازمند جراحی می‌باشند، باید تحت مراقبت‌های طولانی و همچنین بستری بعد از عمل قرار بگیرند. خون‌ریزی، یکی از عوارضی است که می‌تواند در حین و یا بعد از عمل در بیماران مشاهده گردد (۳). میزان خون‌ریزی بر اساس نوع جراحی و همچنین شرایط بالینی بیمار می‌تواند متفاوت باشد. بر این اساس، در برخی بیماران نیاز است قسمتی از بافت‌ها و یا اندام‌های مورد نظر به دلیل جلوگیری از متاستاز برداشته شود (۴). این فرآیند می‌تواند باعث خون‌ریزی در بیماران گردد. تاکنون داروهای مختلفی برای جلوگیری و کنترل خون‌ریزی در بیماران تحت جراحی استفاده شده است. با این حال داروها به‌طور کامل باعث کنترل خون‌ریزی در بیماران نشده‌اند.

اخیراً نشان داده شده که استفاده از ضد انعقادهای خوراکی و تزریقی می‌تواند تأثیر متفاوتی در میزان خون‌ریزی به واسطه جراحی داشته باشد (۵). با این حال مطالعاتی که تاکنون انجام شده است، تأثیر این نوع داروها را به‌طور کامل مورد ارزیابی قرار نداده‌اند (۶). مطالعات اخیر، ارزیابی ضد انعقادهای خوراکی و تزریقی برای کنترل خون‌ریزی و همچنین به‌عنوان پروفیلاکسی در زنان تحت عمل جراحی زنان را مورد ارزیابی قرار داده است. در مطالعه گونتوپالی و همکاران (۲۰۲۰) نشان داده شد که استفاده از آپیکسابان در مقایسه با انوکسپارین می‌تواند به واسطه در دسترس بودن و ایمن بودن، به‌عنوان یک پروفیلاکسی برای

جلوگیری از ترومبوآمبولیسم استفاده گردد (۷). همچنین مطالعه ژو و همکاران (۲۰۲۰) نشان داد که استفاده از ضد انعقادهای خوراکی در بیماران مبتلا به سرطان‌های پلوئیک و شکمی که تحت جراحی قرار می‌گیرند، می‌تواند به‌عنوان پروفیلاکسی برای جلوگیری از ترومبوآمبولیسم مناسب باشد (۸). شیمیزو و همکاران (۲۰۲۳) نشان دادند که استفاده از ضد انعقادهای خوراکی می‌تواند احتمالاً در بیمارانی که دارای ریسک فاکتور ترومبوآمبولیسم هستند، با ضد انعقادهای دیگر از جمله ضد انعقادهای تزریقی جایگزین گردد (۹). در مطالعه لانگو و همکاران (۲۰۲۲) استفاده از ریواروکسابان در مقایسه با انوکسپارین، تفاوتی در جلوگیری از خون‌ریزی و بروز ترومبوز در بیماران مبتلا به بدخیمی‌های زنان که تحت جراحی بودند، نداشت (۱۰).

مطالعه حاضر با هدف مقایسه تأثیر داروهای آنتی‌کواگولان خوراکی (آپیکسابان) و تزریقی (انوکسپارین) در بیماران تحت جراحی‌های ژنیکولوژیک انکولوژیک از سال ۱۴۰۱-۱۴۰۰ در بیمارستان فیروزگر دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام شد. نتایج حاصل از این مقاله می‌تواند در جهت ایجاد یک پروتکل مؤثر درمانی داروهای ضدانعقادی با هدف کنترل ترومبوآمبولی در جراحی بیماران دچار انواع سرطان زنان منجر شود.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی از سال ۱۴۰۰ تا ۱۴۰۱ بر روی ۸۰ نفر از زنان مراجعه کننده به بیمارستان دانشگاه علوم پزشکی ایران با عارضه سرطان زنان (تخمدان، رحم، سرویکس، ولوو و واژن، ...) که بیماری آنها توسط ارزیابی‌های آزمایشگاهی، تشخیصی و پزشک متخصص تأیید شده و برای جراحی تشخیص داده شده بودند، انجام شد. بر اساس ارزیابی‌ها و بررسی نتایج آزمایشگاهی و بالینی بیماران، حدود ۸۰ بیمار وارد مطالعه شدند. جهت تعیین حجم نمونه، پیامد ۰/۱۶ در گروه خوراکی و ۰/۱۲ در گروه تزریقی با مارژین ۱۵٪ برای non-inferiority حساب گردید. با این حال

عمقی (DVT)^۱ و ترومبوآمبولیسم ریوی (PTE)^۲، سابقه خون‌ریزی گوارشی، حاملگی و شیردهی، کواگولاپاتی، سابقه داشتن دوره شیمی درمانی یا رادیوتراپی، سابقه بستری طولانی مدت و بی‌حرکتی بود. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) انجام شد. برای گزارش داده‌های کمی از میانگین و انحراف معیار و برای داده‌های کیفی از فراوانی و درصد استفاده شد. با توجه به نرمال نبودن توزیع داده‌ها از طریق آزمون کولموگروف اسمیرنوف، جهت مقایسه داده‌ها در دو گروه مداخله و کنترل از آزمون من‌ویتنی استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه بیماران بر اساس مصرف داروهای ضد انعقادی خوراکی (آپیکسابان) و تزریقی (انوکسپارین) به دو گروه تقسیم شدند که گروه اول، دریافت‌کننده داروهای ضد انعقادی خوراکی (آپیکسابان) و گروه دوم، دریافت‌کننده داروهای ضد انعقادی تزریقی (انوکسپارین) بودند.

داده‌های دموگرافیک دو گروه مورد بررسی در جدول ۱ نشان داده شده است. بر اساس آنالیز داده‌ها، هیچ‌گونه ارتباط معناداری بین متغیرهای دموگرافیک دو گروه مشاهده نشد ($p > 0/05$).

نمونه‌ها بر اساس در دسترس انتخاب شدند و در هر گروه ۴۰ بیمار انتخاب گردید.

ابتدا با استفاده از کامپیوتر، جدول اعداد تصادفی ایجاد شد و سپس جهت تخصیص تصادفی و بعد از گرفتن رضایت آگاهانه، برای اولین بیمار یک عدد به صورت تصادفی از جدول اعداد حقیقی انتخاب گردید. برای بیماران بعدی در جدول اعداد تصادفی یک خانه به سمت راست حرکت کرده و در صورت زوج بودن اعداد، فرد به گروه دوم و در صورت فرد بودن اعداد، فرد به گروه اول اختصاص می‌یافت.

روش انجام کار بدین صورت بود که از بین زنان مراجعه‌کننده به بیمارستان فیروزگر با عارضه سرطان زنان (تخمدان، رحم، سرویکس، وولو و واژن، ...) که بیماری آنها توسط ارزیابی‌های آزمایشگاهی، تشخیصی و پزشکی متخصص تأیید شده و برای جراحی تشخیص داده شده بودند، ۸۰ نفر بیمار به طور تصادفی انتخاب شدند. روش تشخیص سرطان قبل از عمل با نمونه‌برداری از رحم و سرویکس و یا فروزن حین عمل صورت گرفت. به منظور جلوگیری از ایجاد خطا و کاهش عوامل مداخله‌گر در تحقیق، شرایط زیر اعمال گردید.

بیماران شرکت‌کننده در مطالعه قبل از عمل و در حین بستری در بیمارستان از داروهای ضد انعقاد خوراکی و تزریقی تحت درمان قرار گرفتند. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه ۴۰ نفره دریافت‌کننده ضد انعقاد خوراکی و گروه دریافت‌کننده ضد انعقاد تزریقی تقسیم شدند. داروی خوراکی ۵ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت و داروی تزریقی ۴۰ میلی‌گرم روزانه برای بیماران تجویز گردید. همه بیماران بعد از ترخیص در طی ۲۸ روز از دو پروتکل درمانی دارویی تعریف شده استفاده کردند. اسکور ترومبوآمبولی بر روی ۳ و بالاتر، به عنوان حد آستانه برای شروع داروهای آنتی‌کواگولان انتخاب گردید.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: داشتن سن ۷۰-۱۸ سال، کسب رضایت آگاهانه و ابتلاء به سرطان‌های زنان بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: نارسایی کبدی و کلیوی (GFR کم تر از ۳۰)، سابقه ترومبوز سیاهرگی

¹ Deep vein thrombosis

² Pulmonary thromboembolism

جدول ۱- مقایسه اطلاعات دموگرافیک و بالینی پایه در دو گروه اول و دوم مورد مطالعه

متغیر	گروه اول (۴۰ نفر)	گروه دوم (۴۰ نفر)	سطح معنی داری*
سن (انحراف معیار ± میانگین)	۵۲/۲۵ ± ۱۱/۲۵	۶۶/۵۷ ± ۱۱/۹۹	۰/۲۴۱
گراوید (انحراف معیار ± میانگین)	۳/۱۵ ± ۱/۷۳	۲/۶ ± ۰/۹۸	۰/۱۴۰
پاریتی (انحراف معیار ± میانگین)	۲/۵ ± ۱/۵۳	۲/۰ ± ۰/۹۸	۰/۲۹۲
زنده‌زایی (انحراف معیار ± میانگین)	۲/۵ ± ۱/۵۳	۲/۰ ± ۰/۹۸	۰/۲۹۲
سقط (انحراف معیار ± میانگین)	۰/۷ ± ۰/۷۹	۰/۶ ± ۰/۷۴	۰/۵۷۶
آندومتر	۱۹ (۴۸/۷)	۱۴ (۳۳/۰)	۰/۲۱۱
سابقه بیماری (سرطان)	۱۴ (۳۵/۹)	۱۳ (۳۲/۵)	
سرویکس	۶ (۱۵/۴)	۱۳ (۳۲/۵)	
دیابت	۴ (۱۰/۰)	۱۰ (۲۵/۰)	
فشار خون	۱۵ (۳۷/۵)	۱۵ (۳۷/۵)	۰/۳۰۴
نارسایی قلبی	۱ (۲/۵)	۱ (۲/۵)	
سایر	۲۰ (۵۰)	۱۴ (۳۵)	
سابقه جراحی ۲ ماه اخیر	ندارد	۲۷ (۶۷/۵)	۰/۴۰۷
	دارد	۱۳ (۳۲/۵)	
سابقه بدخیمی انکولوژی	ندارد	۲۱ (۵۲/۵)	۰/۰۸۴
درجه ۱	دارد	۱۹ (۴۷/۵)	
سابقه خانوادگی PE	ندارد	۴۰ (۱۰۰/۰)	۱
DVT	دارد	۰ (۰/۰)	
سابقه بیماری گوارشی	ندارد	۴۰ (۱۰۰/۰)	۱
ثابت شده	دارد	۰ (۰/۰)	
سابقه GIB	ندارد	۴۰ (۱۰۰/۰)	۱
	دارد	۰ (۰/۰)	
مصرف آنتی‌گولان قبل جراحی	ندارد	۳۹ (۹۷/۵)	۰/۵
	دارد	۱ (۲/۵)	
مصرف دارو	ASA	۵ (۱۲/۵)	۰/۳۷۸
	سایر	۳۳ (۸۲/۵)	
در حال کموتراپی	خیر	۲۹ (۷۲/۵)	۰/۱۳۷
	بله	۱۱ (۲۷/۵)	
سیک جراحی	عمل باز	۴۰ (۱۰۰/۰)	۱
	لاپاراسکوپی	۰ (۰/۰)	
نرمال بودن سونوگرافی	خیر	۴۰ (۱۰۰/۰)	۱
داپلر حین بستری	بله	۰ (۰/۰)	

*آزمون من‌ویتنی. متغیرهای کمی بر اساس میانگین ± انحراف معیار و متغیرهای کیفی بر اساس تعداد (درصد) بیان شده‌اند.

اطلاعات شاخص‌های بالینی و آزمایشگاهی

نرمال شده بین‌المللی (INR)^۱، آلکالن فسفاتاز (ALK)^۲ و زمان پروترومبین (PT)^۳ در گروه اول در مقایسه با گروه دوم بیشتر بود، با این حال اختلاف آماری معناداری بین آنها مشاهده نگردید ($p > 0.05$).

داده‌های آزمایشگاهی بیماران هر دو گروه در جدول ۲ نشان داده شده است. میانگین هموگلوبین، پلاکت، کراتینین و AST در گروه دوم در مقایسه با گروه اول بیشتر بود، در حالی که میانگین شاخص‌های نسبت

¹ international normalised ratio

² Alkaline phosphatase

³ Prothrombin Time

جدول ۲- شاخص‌های بالینی و آزمایشگاهی دو گروه اول و دوم

متغیر	گروه	گروه اول (۴۰ نفر)		گروه دوم (۴۰ نفر)	
		(میانگین ± انحراف معیار)	(میانگین ± انحراف معیار)	(میانگین ± انحراف معیار)	(میانگین ± انحراف معیار)
هموگلوبین (گرم بر دسی‌لیتر)		۱۲/۱۴ ± ۱/۳۸	۱۲/۴۱ ± ۱/۵۲	۰/۴۴۹	سطح معنی‌داری*
پلاکت (میکرولیتر)		۲۵۱/۱۵ ± ۶۶/۵۳	۲۶۶/۴ ± ۶۲/۱۵	۰/۳۵۵	
نیتروزن اوره خون (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)		۲۳/۳۴ ± ۱۱/۳۸	۱۸/۰۲ ± ۸/۰۸	۰/۰۲۴	
کراتینین (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)		۰/۸۲ ± ۰/۱۳	۰/۸۵ ± ۰/۰۸	۰/۵۰۵	
زمان پروترومبین (ثانیه)		۱۳/۷۲ ± ۱/۰۶۹	۱۳/۲۸ ± ۱/۱۳	۰/۵۸۰	
زمان ترومبوپلاستین نسبی فعال شده (ثانیه)		۲۹/۶۷ ± ۳/۷۳	۲۹/۷۷ ± ۳/۴۹	۰/۸۰۱	
نسبت نرمال شده بین‌المللی		۱/۰۳ ± ۰/۰۸	۱/۰۰ ± ۰/۰۴	۰/۳۰۹	
آسپاراتات آمینوترانسفراز (واحد بین‌المللی بر لیتر)		۲۳/۶۷ ± ۱۰/۵	۲۴/۱۲ ± ۷/۵	۰/۴۱۲	
آلانین ترانس آمیناز (واحد بین‌المللی بر لیتر)		۲۱/۲۵ ± ۱۲/۰۶	۲۰/۳ ± ۱۰/۴۴	۰/۹۵۸	
آلکالن فسفاتاز (واحد بین‌المللی بر لیتر)		۱۹۹/۲۷ ± ۷۲/۴۷	۱۹۸/۸۵ ± ۶۴/۰۸	۰/۵۷۶	

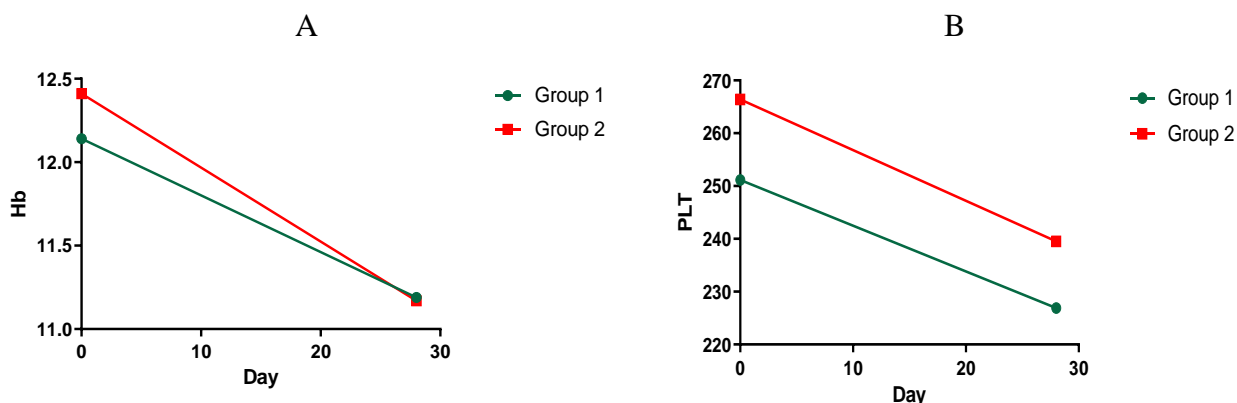
ارزیابی میزان هموگلوبین و پلاکت قبل و بعد از مداخله
 بر اساس جدول ۳، میزان هموگلوبین و پلاکت در هر دو گروه بعد از مداخله در مقایسه با قبل از مداخله کاهش یافته بود که از نظر آماری معنادار بود ($p < 0.05$).

جدول ۳- جدول شاخص‌های هموگلوبین و پلاکت قبل و بعد از مداخله در دو گروه

گروه‌ها	متغیر	قبل مداخله گروه دوم (۴۰ نفر)	بعد مداخله گروه دوم (۴۰ نفر)	سطح معنی‌داری*
گروه اول	هموگلوبین (گرم بر دسی‌لیتر)	۱۲/۱۴ ± ۱/۳۸	۱۱/۱۹ ± ۱/۰۸	۰/۰۰۱
	پلاکت (میکرولیتر)	۲۵۱/۱۵ ± ۶۶/۵۳	۲۲۶/۹۲ ± ۵۶/۲۸	۰/۰۰۹
گروه دوم	هموگلوبین (گرم بر دسی‌لیتر)	۱۲/۴۱ ± ۱/۵۲	۱۱/۱۷ ± ۰/۹۷	۰/۰۰۱
	پلاکت (میکرولیتر)	۲۶۶/۴ ± ۶۲/۱۵	۲۳۹/۸۵ ± ۴۴/۲۲	۰/۰۰۷

*آزمون من ویتنی

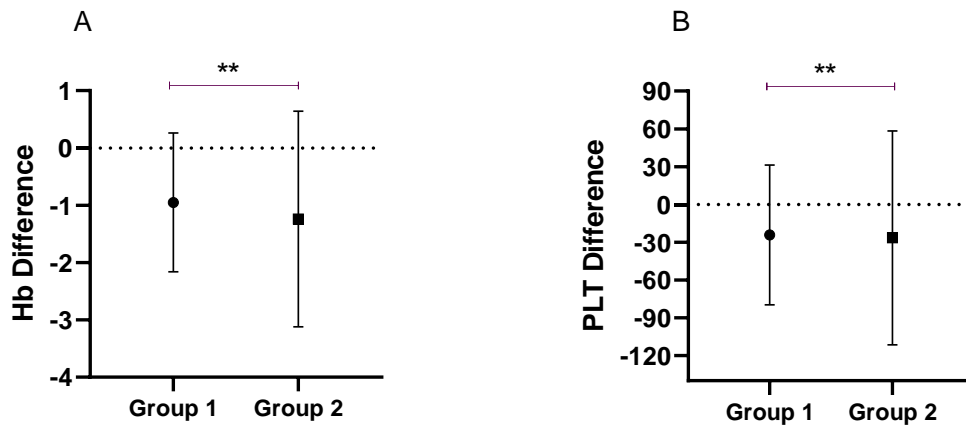
در شکل زیر تغییرات هموگلوبین و پلاکت قبل و بعد از مداخله نشان داده شده است.



شکل ۱- تغییرات میانگین مقدار (A)، هموگلوبین و (B)، پلاکت در دو گروه اول و دوم قبل و بعد مداخله.

اختلاف میزان هموگلوبین و پلاکت در دو گروه قبل و بعد از مداخله

بر اساس شکل زیر، اختلاف دو اندکس هموگلوبین و پلاکت در گروه دوم نسبت به گروه اول بیشتر می‌باشد که این اختلاف از نظر آماری معنادار بود ($p < 0.05$).



شکل ۲- تغییرات اختلاف میانگین مقدار (A)، هموگلوبین و (B)، پلاکت در دو گروه اول و دوم قبل و بعد مداخله. گروه دوم اختلاف بالاتری نسبت به گروه اول دارد. $p < 0.01$ **

رحم و واژن می‌باشند. هر یک از این سرطان‌ها دارای مکانیسم‌های منحصر به فرد خود هستند که می‌توانند در مقایسه با دیگر موارد متمایز باشند (۱۳). درمان‌های مختلفی برای درمان این بیماری‌ها در نظر گرفته شده است که این درمان‌ها می‌تواند شامل: درمان‌های دارویی و یا جراحی باشد. هر یک از این درمان‌ها می‌تواند بر اساس شرایط بالینی بیمار انتخاب گردد. جراحی، یکی از روش‌های درمانی می‌باشد که برای درمان مورد استفاده قرار می‌گیرد. خون‌ریزی‌های حین و بعد از جراحی، یکی از عوارضی می‌باشد که برای بیماران رخ می‌دهد. برای کنترل خون‌ریزی معمولاً از ضد انعقادها استفاده می‌گردد (۱۴).

امروزه استفاده از داروهای ضد انعقادی برای درمان بیماران مبتلا به سرطان که اندیکاسیون جراحی دارند، بسیار حائز اهمیت می‌باشد. استفاده از این داروها از این جهت حائز اهمیت می‌باشد که می‌تواند بر روی روند خون‌ریزی در حین و بعد از عمل جراحی تأثیرگذار باشد (۱۵). داروهای خوراکی انواع متفاوتی دارد که هر یک از آن‌ها دارای یک‌سری از فارماکوکینتیک و همچنین ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی مخصوص به خود هستند.

ارزیابی شاخص‌های بالینی در دو گروه بعد از مداخله بروز عوارض به واسطه مصرف داروها در دو گروه مورد ارزیابی قرار گرفت که بر اساس نتایج، ارتباط معناداری بین دو گروه از نظر شاخص‌های بالینی (اختلاف سائز در دو اندام فوقانی و تحتانی، تنگی نفس، درد در دو اندام فوقانی و تحتانی، تورم در دو اندام فوقانی و تحتانی، و درد قفسه سینه پلورتیک) وجود نداشت ($p > 0.05$).

بحث

سرطان، یکی از شایع‌ترین بیماری‌هایی می‌باشد که امروزه در جهان گسترش یافته است. هر ساله تعداد زیادی از بیماران به واسطه سرطان از دنیا می‌روند، از این رو آمار مرگ‌ومیر مرتبط با سرطان رو به افزایش می‌باشد (۱۱). سرطان‌های ژنتیکولوژیک، یک دسته از انواع سرطان‌ها می‌باشد که در زنان بروز می‌یابد. این سرطان‌ها عمده‌تاً دستگاه تناسلی زنان را دربر می‌گیرد (۱۲). بر اساس اینکه سرطان‌ها کدام نوع از اندام‌ها را درگیر سازند، با نام‌های مختلفی مشخص می‌شوند که برخی از آن‌ها شامل: سرطان رحم، سرطان تخمدان، ولوو، دهانه

نشان داد که آپیکسابان در مقایسه با انوکسپارین، ریواروکسابان و هپارین با وزن ملکولی پایین، دارای اثرات بهتر و ایمن‌تر می‌باشد که می‌تواند باعث کاهش خون‌ریزی در بیماران گردد (۱۸). به‌طور کلی یکی دیگر از تفاوت‌های نتایج داروهای ضد انعقاد خوراکی و تزریقی در میزان خون‌ریزی می‌تواند به واسطه مکانیسم‌های متفاوت هر دو دارو باشد. هر دو دارو به واسطه مکانیسم‌های متفاوت می‌تواند تأثیر مختلفی بر روی آبشارهای انعقادی و در نهایت هموستاز داشته باشند.

در مطالعه حاضر میزان هموگلوبین و پلاکت در هر دو گروه بعد از جراحی در مقایسه قبل از جراحی کاهش یافته بود که از نظر آماری معنادار بود ($p < 0.05$). این نتایج نشان داد که میانگین کاهش در گروه دوم تقریباً در مقایسه با گروه اول بیشتر بود.

در مطالعه سیگنورلی و همکار (۲۰۱۹) تعداد بیمارانی که افت هموگلوبین بعد از دریافت وارفارین، انوکسپارین و ریواروکسابان داشتند، از نظر تعداد تقریباً شبیه به یکدیگر بودند که ارتباط معناداری بین آنها مشاهده نگردید (۱۹). همچنین در مطالعه محمود (۲۰۱۷) بیماران دریافت‌کننده انوکسپارین در مقایسه با بیماران دریافت‌کننده دابیگاتران، هیچ‌گونه تزریق خون و افت هموگلوبین نداشتند (۲۰).

به‌طور کلی تفاوت در میزان شاخص‌های آزمایشگاهی از جمله هموگلوبین و پلاکت قبل و بعد از مصرف داروهای ضد انعقادی می‌تواند تحت شرایط مصرف دیگر روش‌های دارویی نیز باشد؛ به‌عبارت دیگر، مصرف فرآورده‌های خونی از جمله پک سل و پلاکت در کنار داروهای ضد انعقادی در طول جراحی نیز می‌تواند شاخص‌های آزمایشگاهی را تحت تأثیر قرار دهد. بنابراین ارزیابی این فاکتورها در مطالعات آینده می‌تواند چشم‌اندازهای نوینی در مصرف داروهای ضد انعقادی ایجاد کند.

در مطالعه حاضر ارتباط معناداری بین علائم بالینی بین دو گروه از جمله تنگی نفس، درد در اندام‌های فوقانی و تحتانی، درد قفسه سینه پلورتیک و تورم در دو اندام فوقانی و تحتانی وجود نداشت. یک از مؤلفه‌های استفاده از داروهای ضد انعقادی، عدم بروز عوارض و تأثیر آنها

برخی از این داروها خوراکی و برخی دیگر به‌صورت تزریقی هستند. این داروها از نظر دوز، دفع و غلظت سرمی با یکدیگر متفاوت هستند (۱۶).

اخیراً مطالعات زیادی در ارتباط با تأثیر ضد انعقادها بر روی پیامدهای جراحی سرطان‌های ژنیکولوژیک و همچنین عوارض کوتاه‌مدت و بلندمدت آنها انجام شده است، با این حال مطالعات بسیار اندکی در ارتباط با مقایسه تأثیر داروهای ضد انعقاد خوراکی و تزریقی بر روی علائم بالینی بیماران انجام شده است.

در مطالعه حاضر تفاوت معناداری در گروه‌های دریافت‌کننده ضد انعقادهای خوراکی و تزریقی از نظر مدت زمان خون‌ریزی و همچنین مدت زمان بستری وجود نداشت ($p > 0.05$). همچنین میانگین هموگلوبین و پلاکت در بیماران هر دو گروه تفاوت معناداری با یکدیگر نداشت. در هر دو گروه بر اساس اینکه بیماران سرطانی تحت جراحی قرار گرفته بودند، سعی گردید که عوامل مخدوش‌کننده در هر دو گروه به حداقل ممکن برسد و تنها اثرات داروها بر روی میزان خون‌ریزی مورد ارزیابی قرار گیرد. از این رو میانگین هر دو شاخص هموگلوبین و پلاکت در دو گروه تقریباً یکسان بود.

در مطالعه اولیویرا و همکاران (۲۰۲۲) تفاوت معناداری از نظر میزان خون‌ریزی و همچنین بروز ترومبوآمبولیسم وریدی در بیماران دریافت‌کننده ضد انعقادهای ریواروکسابان و انوکسپارین وجود نداشت. علاوه بر این تفاوت معناداری بین مدت زمان جراحی در بیماران و همچنین مدت زمان بستری بیماران مشاهده نشد (۱۰) که نتایج آن با مطالعه حاضر همسو بود. در مطالعه نیکو و همکاران (۲۰۱۵) استفاده از ریواروکسابان در مقایسه با آنتاگونیست‌های ویتامین K منجر به خون‌ریزی زیاد و مدت زمان بستری زیادی بعد از عمل در بیماران مبتلا به سرطان‌های زنان شده بود که نتایج آن با مطالعه حاضر همسو نبود. دلیل این تناقض می‌تواند به‌واسطه تعداد بیماران مورد بررسی، دوز مورد استفاده و مدت زمان مصرف دارو باشد. از طرفی این مطالعه برخلاف مطالعه حاضر از نوع گذشته‌نگر بود، بنابراین از داده‌های در دسترس از پرونده‌های بیماران استفاده شده بود (۱۷). در حالی‌که مطالعه گرسل و همکاران (۲۰۲۱)

گردد. از این رو استفاده ترکیبی از داروهای ضد انعقادی در بیماران می‌تواند تا حدود زیادی از بروز تورم و درد در بیماران جلوگیری کند.

نتیجه‌گیری

استفاده از ضد انعقاد های آپیکسابان و انوکسپارین، تفاوتی در بروز عوارض و همچنین کنترل خون‌ریزی در دو گروه نداشت. از طرفی می‌توان گفت با توجه به اینکه هر دو دارو منجر به بروز عوارض در بیماران نشدند، می‌توان از آن‌ها بر اساس شرایط بیمار استفاده کرد. با این حال مصرف این داروها در بیماران، باعث تفاوت معناداری در میزان هموگلوبین و پلاکت قبل و بعد از مداخله شد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از تمام کادر درمان و پرسنل بیمارستان شهید اکبرآبادی و همچنین دانشگاه علوم پزشکی ایران تشکر و قدردانی می‌شود.

بر روی سایر ارگان‌های بیمار است. در مطالعه حاضر هیچ‌گونه عوارض ترومبوتیک مربوط به مصرف داروها در دو گروه مشاهده نگردید. این مسأله می‌تواند برای به‌کارگیری مصرف داروها برای درمان بیماران مهم باشد؛ چراکه بروز ترومبوز در اندام‌های فوقانی و تحتانی تحت مصرف داروهای ضد انعقادی می‌تواند در برخی از بیماران مشاهده گردد.

در مطالعات قبلی بیمارانی که هیپارین معمولی و هیپارین با وزن ملکولی پایین دریافت می‌کردند، تغییری در میزان بروز DVT و در نهایت درد در آن‌ها مشاهده نشد (۲۱، ۲۲).

به‌طور کلی می‌توان گفت استفاده از ضد انعقادها به‌طور ترکیبی می‌تواند از بروز ترومبوز و همچنین DVT بعد از جراحی در بیماران جلوگیری کند. جلوگیری از بروز DVT در بیماران می‌تواند باعث عدم بروز یک‌سری علائم بالینی همچون درد در اندام‌های تحتانی یا بالایی و همچنین تورم در آن‌ها گردد؛ به‌عبارت دیگر، بروز DVT در بیماران می‌تواند باعث تورم اندام در آن‌ها

منابع

1. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011; 365(11):981-92.
2. Hoffman MS, Chi DS, Clarke-Pearson DL, Cliby W, Creasman W, Underwood Jr PB. Surgical training in gynecologic oncology: past, present, future. *Gynecologic oncology* 2020; 158(1):188-93.
3. Cokkinides V, Albano J, Samuels A, Ward M, Thum J. American cancer society: Cancer facts and figures. Atlanta: American Cancer Society; 2005.
4. Kumar A, Bakkum-Gamez JN, Weaver AL, McGree ME, Cliby WA. Impact of obesity on surgical and oncologic outcomes in ovarian cancer. *Gynecologic oncology* 2014; 135(1):19-24.
5. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schüünemann HJ. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141(2):7S-47S.
6. Padbury C, Harris M, LaCouture M, Spyropoulos J. Success of online CME at improving knowledge and confidence around guideline-directed management of cancer-associated thrombosis. *Blood* 2020; 136:13.
7. Guntupalli SR, Brennecke A, Behbakht K, Tayebnejad A, Breed CA, Babayan LM, et al. Safety and efficacy of apixaban vs enoxaparin for preventing postoperative venous thromboembolism in women undergoing surgery for gynecologic malignant neoplasm: a randomized clinical trial. *JAMA network open* 2020; 3(6):e207410-.
8. Zhou H, Ye LL, Zhou JT, Ma FX, Ma JJ, Zhang JH. Direct oral anticoagulants (DOACs) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for extended thromboprophylaxis following major abdominal/pelvic cancer-related surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgical Endoscopy* 2024: 1-8.
9. Shimizu T, Iwama N, Tokunaga H, Endo S, Miyahara S, Toki A, et al. Precautions during Direct Oral Anticoagulant Introduction in Gynecologic Malignancies: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *Cancers* 2023; 15(4):1132.
10. Longo de Oliveira ALM, de Oliveira Pereira RF, Agati LB, Ribeiro CM, Kawamura Sugiura GY, Cioni CH, et al. Rivaroxaban Versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis After major Gynecological Cancer Surgery: The VALERIA Trial : Venous thromboembolism prophylAxis after gynecological pelvic cancer surgery with Rivaroxaban versus enoxAparin (VALERIA trial). *Clin Appl Thromb Hemost* 2022; 28:10760296221132556.
11. Carter J, Rowland K, Chi D, Brown C, Abu-Rustum N, Castiel M, et al. Gynecologic cancer treatment and the impact of cancer-related infertility. *Gynecologic oncology* 2005; 97(1):90-5.



12. Ushijima K. Current status of gynecologic cancer in Japan. *Journal of gynecologic oncology* 2009;20(2):67-71.
13. Yamagami W, Nagase S, Takahashi F, Ino K, Hachisuga T, Aoki D, et al. Clinical statistics of gynecologic cancers in Japan. *Journal of gynecologic oncology* 2017; 28(2).
14. Akyüz A, Güvenç G, Üstünsöz A, Kaya T. Living with gynecologic cancer: experience of women and their partners. *Journal of nursing scholarship* 2008; 40(3):241-7.
15. Konno Y, Todo Y, Minobe S, Kato H, Okamoto K, Sudo S, et al. A retrospective analysis of postoperative complications with or without para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2011; 21(2).
16. Baruah U, Begum D, Barmon D, Aparajita. Superior Vena Cava Syndrome: An Occurrence of Surprise in Gynecological Cancer. *Indian Journal of Gynecologic Oncology* 2022; 20(4):59.
17. De Crem N, Peerlinck K, Vanassche T, Vanheule K, Debaveye B, Middeldorp S, et al. Abnormal uterine bleeding in VTE patients treated with rivaroxaban compared to vitamin K antagonists. *Thrombosis research* 2015; 136(4):749-53.
18. Gressel GM, Marcus JZ, Mullen MM, Sinno AK. Direct oral anticoagulant use in gynecologic oncology: a Society of Gynecologic Oncology clinical practice statement. *Gynecologic oncology* 2021; 160(1):312-21.
19. Signorelli JR, Gandhi AS. Evaluation of rivaroxaban use in patients with gynecologic malignancies at an academic medical center: a pilot study. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 2019; 25(2):362-8.
20. Mahmoud MS. Oral Dabigatran versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Gynecological Procedure. *International Journal of Basic and Applied Sciences* 2017; 6(4):163-167.
21. Zhang J, Xu F, Zhang Z, Sang C, Wu A. Prophylactics for lower-extremity deep venous thrombosis in high-risk patients after gynecologic surgery: a prospective study. *Int J Clin Exp Med* 2018; 11(8):8223-31.
22. Mistry DA, Chandratreya A, Lee PY. A systematic review on the use of aspirin in the prevention of deep vein thrombosis in major elective lower limb orthopedic surgery: an update from the past 3 years. *The Surgery Journal* 2017; 3(04):e191-6.

The effect of oral and injectable anticoagulant drugs on bleeding rate in patients undergoing gynecological oncological surgeries

Soheila Aminimoghaddam¹, Amineh Arab Khazael Mahabadi^{2*}

1. Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Clinical Research Developmental Unit, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: Nov 28, 2023 Accepted: Feb 22, 2024

Abstract

Introduction: Women's cancers such as endometrium, ovary, cervix, and vulva are common and one of the most effective treatments is the use of surgical techniques. Today, the use of injectable anticoagulants (heparin and enoxaparin) before and after women's cancer surgeries is common in treatment protocols. The present study was performed with aim to compare the effect of oral (apixaban) and injectable (enoxaparin) anticoagulant drugs in patients undergoing gynecological oncological surgeries.

Methods: This clinical trial study was carried out from 2021 to 2022 on 80 women referred to the hospital of Iran University of Medical Sciences with the complication of women's cancer (ovary, uterus, cervix, vulva and vagina, etc.) whose disease was confirmed by diagnostic laboratory evaluations and specialist physician and were diagnosed for surgery. After discharge, all patients used two treatment protocols of oral anticoagulants or injectable drugs within 28 days. Demographic information and laboratory indices of patients were evaluated. Data analysis was done using SPSS statistical software (version 22) and Mann-Whitney test. $P < 0.05$ was considered significant.

Results: There was no significant difference between the groups receiving oral and injectable anticoagulants in terms of bleeding time and hospitalization duration ($p > 0.05$). Also, the amount of hemoglobin and platelets in both groups decreased after surgery compared to before surgery, which was statistically significant ($p < 0.05$).

Conclusion: The use of oral and injectable anticoagulants has no effect on the amount of bleeding after surgery in patients with gynecological cancers.

Keywords: Apixaban, Heparin, Oncological surgeries

► Please cite this article as:

Aminimoghaddam S, Arab Khazael Mahabadi A. The effect of oral and injectable anticoagulant drugs on bleeding rate in patients undergoing gynecological oncological surgeries. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2024; 26(12):1-10. DOI: 10.22038/IJOGI.2024.76397.5925

