

# خونریزیهای گوارشی در بیماران تحت درمان با داروهای ضد انعقاد، بررسی علل و یافته‌های آندوسکوپی

دکتر احمد خسروی<sup>۱</sup> - دکتر مهدی حسن زاده<sup>۲</sup> - دکتر حسن وثوقی نیا<sup>۳</sup>  
دکتر حسن سعادت نیا<sup>۴</sup> - دکتر محمد تقی شاکری<sup>۵</sup>

## چکیده

**زمینه و هدف:** خونریزیهای گوارشی در بیمارانی که تحت درمان با داروهای ضد انعقاد می‌باشند، یکی از مشکلات عمده و اساسی در طب داخلی است. ادامه داروهای ضد انعقاد در این بیماران با توجه به علت زمینه‌ای خونریزیها، تحت تأثیر قرار خواهد گرفت. مطالعات متعدد نشان‌دهنده شیوع بالای ضایعات مخاطی دستگاه گوارش در این بیماران است. مطالعه حاضر با هدف تعیین عوامل اتیولوژیک خونریزیهای گوارشی در مصرف‌کنندگان داروهای ضد انعقاد و مقایسه آن با افرادی که این ترکیبات را مصرف نمی‌کنند، انجام شد. **روش تحقیق:** این تحقیق به صورت آینده نگر در فاصله شهریور ماه ۱۳۸۳ تا آبان ماه ۱۳۸۴ انجام شد. در مجموع ۱۸۰ نفر مورد مطالعه قرار گرفتند. ۶۰ بیمار که به علت خونریزیهای گوارشی به اورژانس بیمارستان قائم (عج) مراجعه کرده بودند و داروهای ضد انعقادی خوراکی (وارفارین) استفاده می‌کردند، مورد بررسی بالینی و آندوسکوپی قرار گرفتند؛ همچنین ۱۲۰ نفر که با خونریزی گوارشی مراجعه کرده بودند و تحت درمان با داروی خاصی نبودند، در گروه شاهد مورد بررسی و مقایسه قرار گرفتند. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمونهای آماری t و  $\chi^2$  در سطح معنی داری  $P \leq 0.05$  مورد تحلیل قرار گرفتند. **یافته‌ها:** میانگین سنی بیماران مورد مطالعه  $62 \pm 12$  سال بود. در ۹۰٪ از بیماران منشأ اصلی خونریزی با مطالعات بالینی و آندوسکوپی مشخص شد. منشأ اصلی خونریزی در بیماران، دستگاه گوارش و به طور عمده ثانوی به ضایعات مخاطی (اولسروزویون) در معده و دئودنوم بود. بیشتر بیماران دارای وضعیت همودینامیک پایدار بودند و میزان شوک در بیمارانی که INR (International Normalization Ratio) بیش از محدوده درمانی داشتند، بیشتر بود. ارتباط مستقیمی بین مدت و میزان مصرف داروهای ضد انعقاد و نوع بیماری خونریزی‌دهنده وجود نداشت. ۳۰٪ از مجموع بیماران مورد مطالعه نیاز به روشهای درمانی آندوسکوپی پیدا کردند.

**نتیجه‌گیری:** در این مطالعه، اتیولوژی اصلی خونریزیهای گوارشی در بیماران تحت درمان با داروهای ضد انعقاد، تفاوتی با گروه شاهد نداشت. شدت خونریزی در افرادی که INR افزایش یافته داشتند، بیش از گروه شاهد بود و روشهای درمانی نیز در هر دو گروه تفاوت خاصی نداشت.

**کلید واژه‌ها:** خونریزی گوارشی؛ درمان ضد انعقاد؛ آندوسکوپی

افق دانش؛ مجله دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی گناباد (دوره ۱۳؛ شماره ۱؛ بهار سال ۱۳۸۶)

دریافت: ۱۳۸۶/۴/۳۱ اصلاح نهایی: ۱۳۸۶/۷/۳۰ پذیرش: ۱۳۸۶/۸/۳۰

<sup>۱</sup> نویسنده مسؤول؛ دانشیار گروه آموزشی بیماریهای داخلی (گاستروانترولوژی)، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد  
آدرس: مشهد- بیمارستان قائم- گروه داخلی تلفن: ۱۷-۰۵۱۱-۸۴۰۶۰۱۴ پست الکترونیکی: khosravikhorashad@yahoo.com

<sup>۲</sup> دانشیار گروه آموزشی قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

<sup>۳</sup> استادیار گروه آموزشی بیماریهای داخلی (گاستروانترولوژی)، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

<sup>۴</sup> استاد گروه آموزشی بیماریهای داخلی (گاستروانترولوژی)، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

<sup>۵</sup> دانشیار گروه آموزشی پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

**مقدمه**

خونریزی در بیمارانی که داروهای ضد انعقاد دریافت می‌کنند، یکی از عوارض شایع است و خونریزیهای مهم در حدود ۲۰٪ این بیماران اتفاق می‌افتد (۱-۲).

شایعترین شکل خونریزی در این بیماران، خونریزیهای دستگاه گوارش است و در اغلب این بیماران، ضایعات مخاط دستگاه گوارش مشاهده شده است (۳-۴).

شدت خونریزی در این بیماران به عوامل متعددی بستگی دارد؛ می‌توان به مواردی مثل شدت درمان ضد انعقادی، اختلال زمینه‌ای بیمار و استفاده همزمان از سایر داروهای تأثیرگذار مانند آسپیرین اشاره کرد (۵).

یافته‌های آندوسکوپی در این بیماران، عموماً یافته‌های مشابهی با افرادی که داروی ضد انعقاد استفاده نمی‌کنند نشان داده است و روشهای درمانی به کار گرفته شده نیز تقریباً یکسان بوده است.

در این مطالعه به طور اختصاصی به بررسی عوامل اتیولوژیک خونریزیهای گوارشی در مصرف‌کنندگان داروهای ضد انعقاد و مقایسه آن با افرادی که این ترکیبات را مصرف نمی‌کنند پرداخته شده؛ همچنین روشهای درمانی به کار گرفته شده در دو گروه مورد مقایسه قرار گرفته است.

**روش تحقیق**

این تحقیق به صورت آینده نگر و در فاصله شهریور ماه ۱۳۸۳ تا آبان‌ماه ۱۳۸۴ انجام شد. در مجموع، تعداد ۱۸۰ بیماری که به علت خونریزیهای دستگاه گوارش به بیمارستان قائم (عج) مشهد مراجعه کرده بودند، در دو گروه هدف و شاهد انتخاب شدند.

گروه هدف ۶۰ نفر از بیمارانی بودند که به دلایل گوناگون به صورت طولانی مدت (حداقل سه هفته) تحت درمان داروهای ضد انعقاد قرار گرفته بودند و در زمان بررسی نیز تحت این درمان قرار داشتند. علل استفاده از این داروها در بیماران گروه هدف، بیماریهای قلبی- عروقی، دریچه‌های مصنوعی، فیبریلاسیون دهلیزی مزمن و ترومبوفلیت بوده است.

در گروه شاهد ۱۲۰ بیمار که به دلیل خونریزیهای گوارشی بستری شده بودند و هیچ یک از داروهای تأثیرگذار در سیستم

انعقادی را مصرف نمی‌کردند، قرار گرفتند.

اطلاعات فردی و یافته‌های بالینی بیماران، با شرح حال و معاینه دقیق بررسی شد و در پرسشنامه‌های مخصوص درج گردید. بیماران از نظر شدت خونریزی در سه گروه پایدار، بیماران با افت فشار خون ارتوستاتیک و بیماران دچار شوک قرار گرفتند.

بررسیهای پاراکلینیک لازم شامل CXR، ECG و کنترل تست‌های انعقادی شامل PT، PTT، INR و BT برای بیماران انجام شد؛ سپس تمامی بیماران مورد آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی قرار گرفتند.

محدوده درمانی INR در بیماران بین ۱/۵ تا ۳/۵ و زیر ۱/۵ کمتر از محدوده درمانی و بالای ۳/۵ بالاتر از محدوده درمانی منظور شد.

یافته‌های آندوسکوپی در فرم‌های مخصوص ثبت شد و در صورت لزوم روشهای آندوسکوپی درمانی نیز در مورد بیماران به کار گرفته شد.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمونهای آماری t و  $\chi^2$  در سطح معنی داری  $P \leq 0.05$  مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

**یافته‌ها**

در مجموع ۱۸۰ نفر شامل دو گروه هدف (۶۰ نفر) و شاهد (۱۲۰ نفر) در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند، محدوده سنی بیماران بین ۱۹ تا ۱۰۴ سال با میانگین سنی  $62 \pm 12$  سال بود.

در گروه هدف، ۲۸ نفر (۴۶/۷٪) و در گروه شاهد ۵۸ نفر (۴۸/۳٪) زن بودند. دو گروه از نظر سن ( $3 \pm$  سال) و جنس با هم همسان بودند ( $P > 0.05$ ).

از نظر شدت خونریزی و عوارض ناشی از آن، در بیماران تحت درمان ضد انعقاد، ۸۸/۳٪ دارای وضعیت پایدار بودند. تست Tilt در ۶/۷٪ از بیماران، مثبت بود و ۵٪ از بیماران با تابلوی شوک مراجعه کرده بودند. در گروه شاهد ۷۴/۱٪ بیماران وضعیت پایدار، ۱۴/۱٪ دارای تست Tilt مثبت و ۱۱/۶٪ تابلوی شوک داشتند. جدول ۱ وضعیت همودینامیک کل بیماران بررسی شده به تفکیک دو گروه ارائه شده است.

دیس‌پپسی در دو گروه ( $P < 0.05$ ) و همگنی در سابقه ابتلا به اولسرپپتیک ( $P > 0.05$ ) بود.

نتایج آندوسکوپی دو گروه نشان داد که در گروه هدف، در ۲۰٪ بیماران اولسر معده، ۲۸/۳٪ اولسر دئودنوم، ۲۱/۷٪ آروزویون منتشر معده و دئودنوم، ۶/۷٪ ضایعات متفرقه مثل واریس، مالوری ویس و غیره وجود داشت؛ ۱۰٪ نیز کاملاً بدون ضایعه آندوسکوپی بودند. در گروه شاهد نیز در ۲۸/۳٪ اولسر معده، ۳۵٪ اولسر دئودنوم، ۱۶/۷٪ آروزویون منتشر معده و دئودنوم و در ۵٪ یافته‌های متفرقه وجود داشت؛ ۱۰٪ بیماران دارای آندوسکوپی نرمال بودند.

جدول ۳ نتایج آندوسکوپی را به طور کلی و به تفکیک دو گروه نشان می‌دهد.

با توجه به مشخصات آندوسکوپی ضایعات و شرایط بالینی بیماران در ۱۸/۳٪ از بیماران گروه هدف اقدام به تزریق الکل، در ۲/۵٪ تزریق اپی‌نفرین و در ۱/۷۵٪ از پروب حرارتی استفاده گردید. با وجود درمان‌های انجام شده، متأسفانه ۱ نفر در گروه هدف (۱/۶٪) و ۲ نفر در گروه شاهد (۱/۶٪) فوت نمودند که از این نظر تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ( $P > 0.05$ ).

مقایسه شرایط همودینامیک و شدت خونریزی بر اساس میزان اختلال در تست‌های انعقادی، نشان می‌دهد بیماران که INR در محدوده درمانی تعریف شده برای بیماری زمینه‌ای خود یا پایین‌تر از آن داشتند، دارای وضعیت همودینامیک پایدار بودند؛ در حالی که در گروهی که INR بالاتر از حد درمانی داشتند، میزان ناپایداری همودینامیک به صورت هیپوتانسیون ارتواستاتیک و شوک بیشتر بود (جدول ۲).

مدت مصرف داروی ضد انعقاد در بیماران از ۳ هفته تا ۸ سال متغیر بود و میانگین مدت زمان بین شروع دارو تا اولین تجربه خونریزی حدود ۸ ماه بود؛ از این نظر ارتباط خاصی بین مدت زمان مصرف دارو و احتمال خونریزی وجود نداشت ( $P > 0.05$ ).

دوز داروی ضد انعقادی مصرف‌شده در بیماران از یک چهارم قرص وارفارین (روزانه ۱/۲۵ mg) تا دو قرص (روزانه ۱۰ mg) متغیر بود و این عامل تأثیری در شدت خونریزی بیماران نشان نداد. ( $P > 0.05$ ).

در گروه هدف، ۳۱/۷٪ از بیماران، سابقه دیس‌پپسی و ۶/۷٪ سابقه اولسرپپتیک شناخته شده داشتند؛ در گروه شاهد این اعداد به ترتیب ۱۶/۷٪ و ۳/۳٪ بود.

نتایج آزمونهای آماری، نشانگر عدم همگنی در سابقه ابتلا

جدول ۱- وضعیت همودینامیک در بیماران مورد مطالعه

وضعیت همودینامیک	گروهها		جمع	سطح معنی‌داری
	هدف	شاهد		
پایدار	۵۳ (۸۸/۳٪)	۸۹ (۷۴/۲٪)	۱۴۲ (۷۸/۹٪)	$P > 0.05$
افت فشار خون	۴ (۶/۷٪)	۱۷ (۱۴/۱٪)	۲۱ (۱۱/۷٪)	$P > 0.05$
شوگ	۳ (۵/۰٪)	۱۴ (۱۱/۷٪)	۱۷ (۹/۴٪)	$P > 0.05$
کل	۶۰ (۱۰۰٪)	۱۲۰ (۱۰۰٪)	۱۸۰ (۱۰۰٪)	

جدول ۲- پروفایل انعقادی و وضعیت همودینامیک در بیماران گروه هدف

میزان INR	وضعیت همودینامیک			جمع
	پایدار	افت فشارخون	شوگ	
محدوده درمانی	۳۴ (۱۰۰٪)	۰	۰	۳۴ (۱۰۰٪)
پایین‌تر از محدوده درمانی	۷ (۱۰۰٪)	۰	۰	۷ (۱۰۰٪)
بالاتر از محدوده درمانی	۲۲ (۷۵/۹٪)	۴ (۱۳/۸٪)	۳ (۱۰/۳٪)	۲۹ (۱۰۰٪)
تعداد کل بیماران	۵۳ (۸۸/۳٪)	۴ (۶/۷٪)	۳ (۵/۰٪)	۶۰ (۱۰۰٪)

جدول ۳- نتایج آندوسکوپی در بیماران مورد مطالعه

سطح معنی داری	جمع	گروهها		نتایج آندوسکوپی
		شاهد	هدف	
P>0/05	۴۶ (۲۵/۶٪)	۳۴ (۲۸/۳٪)	۱۲ (۲۰/۰٪)	اولسر معده
P>0/05	۵۹ (۳۲/۸٪)	۴۲ (۳۵/۰٪)	۱۷ (۲۸/۳٪)	اولسر دئودنوم
P>0/05	۳۳ (۱۸/۳٪)	۲۰ (۱۶/۷٪)	۱۳ (۲۱/۷٪)	اروزیون معده
P>0/05	۱ (۰/۶٪)	۱ (۰/۸٪)	۰	اولسر معده همراه با اروزیون معده
P>0/05	۱۳ (۷/۲٪)	۵ (۴/۲٪)	۸ (۱۳/۳٪)	اولسر دئودنوم همراه اروزیون معده
P>0/05	۱۸ (۱۰/۰٪)	۱۲ (۱۰/۰٪)	۶ (۱۰/۰٪)	نرمال
P>0/05	۱۰ (۵/۶٪)	۶ (۵/۰٪)	۴ (۶/۷٪)	سایر یافته‌ها
	۱۸۰ (۱۰۰٪)	۱۲۰ (۱۰۰٪)	۶۰ (۱۰۰٪)	کل

### نتیجه گیری

با توجه به نتایج این مطالعه و مطالعات مشابه انجام شده، به نظر می‌رسد دقت کافی در تجویز داروهای ضد انعقاد و تنظیم دقیق PT و INR در محدوده درمانی اگرچه نمی‌تواند از میزان شیوع خونریزی بکاهد ولی می‌تواند باعث کاهش شدت خونریزی و عوارض ناشی از آن گردد (۸). از طرفی چون طبق تمام مطالعات انجام شده، شایعترین مشکل خونریزی در مصرف‌کنندگان داروهای ضد انعقاد، خونریزیهای گوارشی است (۵)، لازم است بیماران از این نظر به دقت مورد بررسی و کنترل اولیه قرار گیرند و علائم گوارشی بیماران در طول مدت مصرف این داروها مورد دقت قرار گیرد. دقت در خصوص سایر بیماریهای همراه و همچنین داروهای مصرفی بیمار نیز از اهمیت بالایی برخوردار است. در مطالعه حاضر ۱۵ نفر از ۶۰ بیمار مصرف‌کننده وارفارین که دچار خونریزی گوارشی شده بودند، همزمان آسپیرین نیز مصرف می‌کردند و با توجه به شیوع بالای اروزیون در آندوسکوپی، احتمال نقش مهم این دارو در خونریزی ایجاد شده قابل توجه است.

### تشکر و قدردانی

در پایان از تمامی همکاران بخشهای داخلی، گوارش و قلب و عروق که در انجام این تحقیق ما را یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌گردد و برای همه بیماران عزیز، بخصوص کسانی که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند، آرزوی سلامتی داریم.

### بحث

این مطالعه نشان می‌دهد که بیشتر (۹۰٪) بیماران مصرف‌کننده داروهای ضد انعقاد، وقتی دچار خونریزیهای دستگاه گوارش می‌شوند، ضایعات آندوسکوپی دستگاه گوارش شامل اولسرواروزیون را نشان می‌دهند و تنها در ۱۰٪ از بیماران مورد مطالعه ضایعه خاصی در آندوسکوپی (که توجیه‌کننده خونریزی بیماران باشد)، مشاهده نشد. از این نظر تفاوتی بین گروه مصرف‌کننده داروی ضد انعقاد با گروهی که داروی خاصی مصرف نمی‌کردند، مشاهده نشد و در ۱۰٪ از افراد گروه شاهد نیز آندوسکوپی فوقانی دستگاه گوارش نرمال بود؛ به عبارتی عملاً در بیماران مصرف‌کننده داروی ضد انعقاد، زمینه‌ای از مشکلات گوارشی، برای ابتلا به خونریزی این سیستم وجود دارد و تنها شدت خونریزی و عوارض ناشی از آن در بیمارانی که کنترل مناسبی در مورد تست‌های انعقادی نداشته باشند، بیشتر از سایرین خواهد بود.

این نتیجه در مطالعات مشابه نیز با تفاوت‌های اندکی تأیید شده است؛ به عنوان مثال در مطالعه Egeb Aunu بر روی ۵۵۱ بیمار، شایعترین محل خونریزی در بیماران استفاده‌کننده از داروهای ضد انعقاد، دستگاه گوارش بوده و ضایعات مخاطی در اغلب بیماران تأیید شده است (۶).

همچنین در مطالعه Choudasi و Rajgobal بر روی ۵۲ بیمار، منشأ خونریزی در ۸۳٪ بیماران، مربوط به دستگاه گوارش و ضایعات مخاطی (اولسرواروزیون) بود (۷).

**منابع:**

- 1- Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in out patients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at start of outpatient therapy. *Am J Med* .1989; 87: 44-52.
- 2- Forfar JC. A 7 y ears analysis of haemorrhage in patients on long term anticoagulant treatment. *Br Heart J*. 1979; 42: 28-30.
- 3- Tabibian N. Acute gastrointestinal bleeding in anticoagulated patients: a prospective evaluation. *Am J Gastroentrol*. 1989; 84: 10-12.
- 4- Wilcox CM, Truss CD. Gastrointestinal bleeding in patients receiving long term anticoagulant therapy. *Am J Med*. 1988; 84: 683-90.
- 5- Sleisenger, Fordtran's. *Gastrointestinal and liver disease*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 2006.
- 6- Aunu JBEgeb AD, Heaf J, .Bleeding complication to oral anti coagulant therapy multivariate analysis of 1010 treatment years in 551 out patient. *ANN Intern Med*. 1999; 229: 351-55.
- 7- Choudasi C, Rajgosae K. Acute gastrointestinal heamorrhage in auticoagulated patients. *Gut*. 1996; 35: 464-66.
- 8- Gill G. *Internal Medicine Cecil*. 22<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004.

**Title:** Gastrointestinal bleeding in patients with anticoagulant therapy

**Authors:** A. Khosravi<sup>1</sup>, M. HasanZadeh<sup>2</sup>, H. VosoghiNia<sup>3</sup>, H. SaadatNia<sup>4</sup>, MT. Shakeri<sup>5</sup>

**Abstract**

**Background and Aim:** Gastrointestinal bleeding is one of the most complications in anticoagulated patients. Previous series have shown that most anticoagulated patients who present with gastrointestinal bleeding have had mucosal disease.

**Materials and Methods:** The underlying diagnosis and clinical course of 60 patients who represented with severe acute gastrointestinal haemorrhage while taking the anticoagulant warfarin is reviewed, and matched with 120 patients in control group who presented in the same, not taking warfarin.

**Results:** The mean age of patients was 62 years. A bleeding site was identified in 90% of cases and the major source of bleeding was the alimentary tract. The most common diagnosis was peptic ulcer and erosion. The most of patients were hemodynamically stable, and shock was more frequent in patients with INR more than therapeutic level. No direct relation was found between anticoagulation period, history of gastrointestinal disease and drug history of patients with bleeding severity. Endoscopic treatment was attempted in 30% of patients.

**Conclusion:** In our study the most common cause of gastrointestinal bleeding is peptic ulcer disease. Also this study shows that patients who had GI bleeding can safely undergo endoscopic treatment.

**Key Words:** Gastrointestinal bleeding; Anticoagulant therapy; Endoscopy

---

<sup>1</sup> Corresponding author, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences. Mashhad, Iran mehlui@yaho.com

<sup>2</sup> Associate Professor, Department of Cardiovascular Diseases, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences. Mashhad, Iran

<sup>3</sup> Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences. Mashhad, Iran

<sup>4</sup> Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences. Mashhad, Iran

<sup>5</sup> Associate Professor, Department of Community Medicine, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences. Mashhad, Iran