

بررسی مقایسه‌ای دیلاتاسیون پنوماتیک با تزریق توکسین بوتولینوم در درمان آشالازی

نویسندگان: دکتر جواد میکائیلی، دکتر رضا ملک‌زاده، دکتر محمد یعقوبی، دکتر قدرت‌الله منتظری

مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده:

تزریق توکسین بوتولینوم در اسفنکتر تحتانی مری اخیراً به عنوان یک روش مؤثر و بی‌خطر در درمان بیماران مبتلا به آشالازی مطرح شده است. هدف این مطالعه بررسی اثرات سریع و درازمدت این روش در مقایسه با دیلاتاسیون پنوماتیک است. به این منظور ۴۰ بیمار مبتلا به آشالازی که مساوی یا بیشتر از چهار سال سن داشتند به طور تصادفی به دو گروه تزریق توکسین بوتولینوم (BT) و دیلاتاسیون پنوماتیک (PD) تقسیم شدند؛ ۲۰ بیمار با تزریق ۲۰۰ واحد توکسین بوتولینوم به داخل اسفنکتر تحتانی مری (LES) و ۲۰ بیمار دیگر با دیلاتاسیون پنوماتیک LES درمان شدند (بالون ۳ سانتی‌متری در ابتدا و ۳/۵ سانتی‌متری در دیلاتاسیون‌های مجدد به کار رفت).

بیماران قبل از درمان تحت مانومتری و تعیین شدت علائم بالینی (Symptom scores) قرار گرفتند. ۲۰ بیمار از گروه BT و ۱۹ بیمار از گروه PD پی‌گیری شدند. هر دو روش در کوتاه‌مدت (یک ماه بعد از درمان) باعث بهبود و کاهش قابل ملاحظه در علائم بالینی و فشار LES شدند. در گروه BT میانگین درجه شدت علائم از ۸ به ۴/۶۷ ($P < 0/01$) و میانگین فشار اسفنکتر تحتانی مری (mean LES pressure) از ۶۳/۳۵ به ۴۸/۱۲ میلیمتر جیوه رسید. ($P < 0/01$)

در گروه PD میانگین درجه شدت علائم از ۸/۳۹ به ۱/۷۹ و میانگین فشار LES از ۵۲/۱۷ به ۴۳/۳ میلیمتر جیوه رسید. ($P < 0/01$) یک سال بعد از شروع درمان میانگین درجه شدت علائم در گروه BT، ۷ بود و تنها ۳۰٪ (۶ نفر از ۲۰ بیمار) در مرحله بهبود علامتی (Symptomatic remission) قرار داشتند (درجه شدت علائم کمتر از ۵۰٪ میزان اولیه) اما در گروه PD میانگین درجه شدت علائم ۳/۳۳ بود و ۷۳/۳٪ (۱۴ نفر از ۱۹ بیمار) بهبود علائم داشتند، بنابراین اختلاف قابل ملاحظه‌ای در میزان بهبود یکساله در دو گروه مشاهده گردید. ($P < 0/01$)

اختلاف معنی‌داری بین پاسخ به درمان و سن، جنس، طول مدت بیماری و میزان اولیه شدت علائم بالینی وجود نداشت. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که تأثیر درازمدت دیلاتاسیون پنوماتیک به مراتب بیشتر از تزریق توکسین بوتولینوم است و می‌تواند اولین درمان آشالازی باشد.

کلواژگان: دیلاتاسیون پنوماتیک، توکسین بوتولینوم، آشالازی، اسفنکتر تحتانی مری، مانومتری

مقدمه:

آشالازی شایع‌ترین اختلال حرکتی مری است، که اتیولوژی آن ناشناخته است و با دیسفاژی، رگورژیتاسیون و درد قفسه سینه تظاهر می‌کند. ضایعات عصبی در آشالازی غیر قابل ترمیم هستند و درمان جهت تسکین دادن علائم و جلوگیری از عوارض است^(۱). دیلاتاسیون پنوماتیک و کاردیومیوتومی اثرات مفید درازمدت داشته اما هر کدام عوارضی دارند.

Pasricha و همکارانش حدود ۷ سال پیش تزریق توکسین بوتولینوم را به عنوان درمانی مؤثر در آشالازی معرفی کرده‌اند^(۲-۴). توکسین بوتولینوم تیپ A از تخمیر کنترل شده کلسترییدیوم بوتولینوم ایجاد می‌شود و مصرف شکل کریستالیزه آن در دسامبر ۱۹۸۹ توسط FDA برای درمان اختلالات اسپاستیک تأیید شده است^(۵). تزریق مستقیم این ماده به داخل عضلات اسکلتی در رشته نورولوژی در درمان اختلالات اسپاستیک موضعی غیراختیاری استفاده می‌شود^(۵-۶). این ماده به گیرنده‌های قبل از سیناپسی اعصاب کلینرژیک اتصال می‌یابد و به

طور غیرقابل برگشت با آزاد شدن استیل کولین مقابله می‌کند^(۱-۲). مطالعات اولیه تأثیر ۶۶ درصدی تزریق توکسین را در بهبود علائم آشالازی در طول ۶ ماه نشان داده است^(۳) و Annese و همکاران اثرات تزریق توکسین بوتولینوم با تزریق دارونما (Placebo) را در سال ۱۹۹۶ مقایسه کردند. یک ماه بعد از تزریق در تمام بیمارانی که توکسین دریافت کرده بودند بهبود علائم وجود داشت، در حالی که در تمام کسانی که دارونما گرفتند علائم بدون تغییر مانده بود که همه‌شان تحت دیلاتاسیون پنوماتیک قرار گرفتند.

در سال ۱۹۹۷ Cuilliere بهبود ۶۰٪ را در طول ۶ ماه (۳۳ نفر از ۵۵ بیمار) در یک مطالعه چندمرکزی نشان داد^(۴). واعظی و همکاران اثرات PD را با BT در ۴۲ بیمار در یک مطالعه تصادفی (randomized trial) مقایسه کرده و بهبود ۳۲٪ را در گروه BT و ۷۰٪ را در گروه PD در طول یک سال نشان دادند^(۵). اما اغلب مطالعات قبلی روی تعداد کمی از بیماران انجام شده بود، که علت آن شیوع پائین بیماری است. در این مطالعه ما اثرات درازمدت تزریق

A RANDOMIZED COMPARATIVE STUDY OF PNEUMATIC DILATATION VERSUS BOTULINUM TOXIN INJECTION IN THE TREATMENT OF ACHALASIA

J. Mikaeli, M. Yaghoobi, G. Montazeri, R. Malekzadeh

Digestive Diseases Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

ABSTRACT

Background: Intraspincteric injection of botulinum toxin has been recently introduced as a safe procedure in the treatment of achalasia.

Aim: To evaluate the short and long term efficacy of Botulinum toxin (BT) comparing with Pneumatic dilatation (PD).

Methods: 40 patients (≥ 40 yrs.) with confirmed achalasia were randomized in two groups (BT & PD), 20 patients treated by injection of 200 IU of BT into the lower esophageal sphincter (LES) and 20 other patients treated by balloon dilatation of LES (3 cm diameter balloon initially and 3.5 cm in redilatations). Patients underwent esophageal manometry and symptom scores assessed initially. Esophageal manometry repeated at one month and symptom scoring at 1, 6 and 12 months after treatment.

Results: 20 patients of BT group and 19 patients of PD group were included. In follow up BT and PD both resulted in significant reduction of symptom scores and LES pressure at one month after treatment. In BT group mean symptom score decreased from 8.00 to 4.67 ($P < 0.01$) and mean LES pressure from 63.35 mmHg to 48.12 mmHg ($P < 0.01$). In PD group mean symptom score decreased from 8.39 to 1.79 and mean LES pressure from 52.17 mmHg to 43.30 mmHg ($P < 0.01$).

At one year after treatment mean symptom score of BT group was 7.00 and only 30% (6/20) of patients were in symptomatic remission (symptom score $< 50\%$ of initial score) but in PD group mean symptom score was 3.33 and 73.3% (14/19) of patients were in symptomatic remission. There has been a significant difference between one-year remission rates of two groups ($P < 0.01$).

There has not been any meaningful correlation between response to therapy and sex, age and duration of disease as well as initial symptom score.

Conclusion: Long term efficacy of PD is significantly higher than BT and can be the first line therapy of achalasia.

توکسین بوتولینوم را با دیلاتاسیون پنوماتیک مقایسه کردیم.

مواد و روش‌ها:

بیماران: از بین تمام بیمارانی که جدیداً تشخیص آشالازی برایشان محرز شده بود و از سال ۱۳۷۵ تا پایان سال ۱۳۷۷ به مرکز ما یعنی بیمارستان شریعی معرفی شده بودند بیماران بالای چهل سال که خصوصیات خروج از مطالعه را نداشتند در این بررسی وارد و به یکی از دو روش فوق‌الذکر درمان شدند و به صورت آینده‌نگر تحت‌نظر قرار گرفتند. مواردی که باعث خروج از مطالعه می‌گردید عبارت بودند از: خانم‌های حامله، بیماران مبتلا به نارسائی قلبی پیشرفته، سکته قلبی اخیر، اختلالات نوروموسکولر، هرنی هیاتال بزرگ، دیورتیکول اپی‌فرینیک و زمان پروترومبین طولانی (سه ثانیه بیشتر از زمان کنترل) و بیماران مبتلا به آشالازی ثانویه.

رضایت‌نامه کتبی برای ورود به مطالعه از تمام بیماران اخذ شد. لازم به ذکر است که بیماران دیگری که کمتر از چهل سال سن داشتند با روش دیلاتاسیون پنوماتیک درمان شده، اما وارد مطالعه نشدند.

طراحی مطالعه (Study Design): تمام بیماران مورد مطالعه در ابتدا تحت بررسی کامل، شامل: تعیین شدت علائم، مطالعه مری با باریم، آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی و مانومتری مری قرار گرفتند. بعد از رد کردن کارسینوم بیماران به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند و تحت تزریق ۲۰۰ واحد توکسین بوتولینوم به داخل LES یا دیلاتاسیون پنوماتیک LES با بالون ۳ سانتی‌متری قرار گرفتند. سپس بیماران به مدت ۶ ساعت در بخش آندوسکوپی تحت نظر قرار گرفته، از نظر عوارض احتمالی مانند پرفوراسیون مری کنترل شدند.

یک ماه بعد از درمان تمام بیماران مجدداً تحت بررسی بالینی (مصاحبه با بیمار برای تعیین میزان بهبود علائم) و مانومتری قرار گرفتند. بررسی بالینی ۶ و ۱۲ ماه بعد از درمان نیز انجام شد. در طول پی‌گیری بیماران هر زمان که میزان شدت علائم بالینی بیمار به بیش از ۵۰٪ میزان اولیه (قبل از درمان) می‌رسید به عنوان عود (relapse) تلقی می‌شد و در گروه BT تزریق مجدد ۲۰۰ واحد توکسین بوتولینوم و در گروه PD دیلاتاسیون مجدد LES با بالون ۳/۵ سانتی‌متری انجام می‌شد. اگر میزان شدت علائم مجدداً به بیش از ۵۰٪ میزان اولیه

می‌رسید به عنوان شکست روش درمانی تلقی شد، بیمار تحت درمان با روش مقابل قرار می‌گرفت.

تعیین شدت علائم بالینی (Symptom Scoring): درجه‌بندی علائم هر بیمار براساس شدت ۵ علامت عمده آشالازی یعنی دیسفاژی به جامدات و مایعات، رگورژیتاسیون اکتیو و پاسیو و درد قفسه سینه انجام شد. هر کدام از این ۵ علامت اصلی بر اساس شدت از صفر تا ۳ درجه‌بندی شد. جدول شماره یک روش درجه‌بندی را نشان می‌دهد. این علائم در ابتدا و ۱، ۶ و ۱۲ ماه بعد از درمان درجه‌بندی شدند. علاوه بر این ۵ علامت عمده سایر علائم مثل کاهش وزن و مواردی مانند سن شروع بیماری، اولین علامت بیماری و نیز عوامل تشدیدکننده و تخفیف‌دهنده دیسفاژی نیز در اولین مصاحبه تعیین شدند. بعد از درمان و در طول پیگیری بیماران، افزایش درجه شدت علائم (مساوی یا بیشتر از ۵۰٪ میزان اولیه) به عنوان عود (relapse) و نیز عود مجدد بعد از دومین نوبت درمان به عنوان شکست (failure) روش درمانی تلقی گردید.

مانومتري مری: مانومتري مری با کاتتر هشت کانالی «synectics» انجام شد. فشار LES با روش Rapid Pull Through اندازه‌گیری شد. حداقل ۵ نوبت RPT انجام گردید. برای مطالعه امواج تنه مری پائین‌ترین کانال حدود ۲ سانتی‌متر بالای LES قرار داده شد و امواج تنه مری با استفاده از ده بلع خشک (dry swallow) و ده مورد بلع آب (wet swallow) با استفاده از ۵ml آب در هر بلع اندازه‌گیری شد. کاتتر Sleeve در دسترس نبود بنابراین شل شدن LES (relaxation) را نیز با همان کاتتر هشت کانالی اندازه‌گیری کردیم. **تزریق توکسین بوتولینوم:** ۲۰۰ واحد توکسین کلسترییدیوم بوتولینوم تیپ A (کمپلکس توکسین - همالگوتینین) با اسم تجارتي

(Ipsen, Milan, Italy) Disport توسط سوزن اسکروترایی از طریق آندوسکوپ به داخل LES تزریق شد (۵۰ واحد در هر ربع از اسفنکتر) این مقدار معادل ۸۰ واحد توکسین کلسترییدیوم بوتولینوم با اسم تجارتي (Allergen, Irvine, U.S.A) Botox می‌باشد که در اغلب مطالعات قبلی استفاده شده است^(۱۷). بیماران قبل از آندوسکوپی دیازپام و مپریدین به ترتیب ۱۰ و ۵۰ میلی‌گرم داخل وریدی دریافت کردند.

دیلاتاسیون پنوماتیک: دیلاتاسیون LES با استفاده از بالون Rigiflex با قطر ۳ سانتی‌متر (Microvasine, Boston Scientific Corporation) با فشار PSI ۱۰-۶ به مدت ۳۰ ثانیه با ویدئو آندوسکوپی پنتاکس (EG-2901) توسط آندوسکوپيست ورزیده‌ای که حداقل ۱۰۰ مورد دیلاتاسیون قبل از آن انجام داده بود به عمل آمد. تمام بیماران قبل از آندوسکوپی دیازپام و مپریدین ۱۰ و ۵۰ میلی‌گرم به صورت داخل وریدی دریافت کردند. اگر به علت عود علائم دیلاتاسیون مجدد لازم می‌شد این بار بالون ۳/۵ سانتی‌متری به کار می‌رفت.

نتایج:

از سال ۱۳۷۵ تا پایان سال ۱۳۷۷ (۱۹ مرد و ۲۱ زن) با سن متوسط ۵۴ سال (از ۴۰ تا ۸۲ سال) در این مطالعه وارد شد، به طور تصادفی به دو گروه BT و PD تقسیم شدند. جدول شماره ۲ ارزیابی علائم بیماران را نشان می‌دهد. اختلاف قابل ملاحظه‌ای بین میانگین درجه شدت علائم دو گروه وجود نداشت. جدول شماره ۳ عوامل تخفیف‌دهنده و تشدیدکننده دیسفاژی را بیان می‌کند. موارد منع استفاده از روش‌های درمانی فوق‌الذکر در هیچکدام از بیمارانی که وارد مطالعه شدند وجود نداشت.

۲۰ بیمار (۹ مرد و ۱۱ زن) با سن متوسط ۵۰/۱ سال (۴۰ تا ۷۱

جدول شماره یک: روش درجه‌بندی و نمره‌گیری علائم بالینی

علائم	هیچ	گهگاه	روزانه	در هر وعده غذائی
دیسفاژی به جامدات	صفر	۱	۲	۳
دیسفاژی به مایعات	صفر	۱	۲	۳
رگورژیتاسیون اکتیو ^(۱)	صفر	۱	۲	۳
	هیچ	به ندرت	گهگاه	روزانه
رگورژیتاسیون پاسیو ^(۲)	صفر	۱	۲	۳
درد قفسه سینه	صفر	۱	۲	۳

۱- رگورژیتاسیون اکتیو به برگشت مواد غذائی به دهان به فاصله کوتاهی بعد از گیرکردن این مواد در LES و در طول غذا خوردن گفته می‌شود.

۲- رگورژیتاسیون پاسیو به برگشت مواد غذائی و ترشحات احتباس یافته در مری به دهان در طول شب یا مواقعی که بیمار به پشت دراز می‌کشد گفته می‌شود. رگورژیتاسیون پاسیو معمولاً در آشالازی پیشرفته همراه با دیلاتاسیون مری دیده شده و اغلب توأم با علائم ریوی مانند سرفه می‌باشد.

سال) با میانگین درجه شدت علائم ۸/۳۹ (۴-۱۳) (SD=۲/۸۱) تحت دیلاتاسیون پنوماتیک قرار گرفتند و ۲۰ بیمار دیگر (۹ مرد و ۱۱ زن) با سن متوسط ۵۷ سال (۴۰-۸۲) و میانگین درجه شدت علائم ۸ (۴-۱۳) (SD=۲/۰۷) با تزریق توکسین بوتولینوم درمان شدند. یک بیمار از گروه PD برای پیگیری مراجعه نکرد و از مطالعه حذف شد، بنابراین گروه‌های BT و PD به ترتیب با ۲۰ و ۱۹ بیمار پیگیری شدند.

میزان بهبود (Remission): در پایان ماه اول بعد از درمان میانگین درجه شدت علائم در گروه PD به ۱/۷۹ (SD=۲/۰۲) و در گروه BT به ۴/۶۷ (SD=۳/۱۱) رسید. علائم در ۲ بیمار گروه PD و ۷ بیمار گروه BT عود کرد. در گروه PD میانگین درجه شدت علائم در ۶ ماه به ۲/۱۸۸ (SD=۲/۱۸) و در یک سال به ۳/۳۳ (SD=۲/۵) رسید و در گروه BT میانگین درجه شدت علائم در ۶ ماه ۵/۴۲ (SD=۲/۸۱) و در پایان یک سال ۷ (SD=۳/۶۱) بود.

اختلاف معنی‌داری بین بهبود یکماهه در گروه PD (۸۹/۴٪) و گروه BT (۶۵٪) وجود نداشت ($P < 0/1$) در پایان شش ماه میزان بهبود (با تکرار درمان در صورت عود) به ۸۴/۳٪ (۱۶ نفر از ۱۹ بیمار) در گروه PD و ۳۰٪ (۶ نفر از ۲۰ بیمار) در گروه BT کاهش پیدا کرد. ($P < 0/01$) میزان بهبود یکساله در گروه PD ۷۳/۷٪ (۱۴ نفر از ۱۹ بیمار) در مقایسه با ۳۰٪ (۶ نفر از ۲۰ بیمار) در گروه BT بود ($P < 0/01$) اختلاف معنی‌داری بین میزان بهبود دو گروه در پایان ۶ ماه و یک سال وجود داشت. جدول شماره ۴ میزان بهبود را در دو گروه مقایسه می‌کند.

میزان بهبود بدون تکرار روش‌های درمانی: در گروه BT میزان بهبود بعد از یک نوبت تزریق در شش ماه ۲۵٪ (۵ نفر از ۲۰ بیمار) و در یکسال ۱۵٪ (۳ نفر از ۲۰ بیمار) بود. در گروه PD این میزان بعد از یک

نوبت دیلاتاسیون LES در شش ماه ۷۳/۷٪ (۱۴ نفر از ۱۹ بیمار) و در یک سال ۵۲/۶٪ (۱۰ نفر از ۱۹ بیمار) بود که اختلاف در دو گروه معنی‌دار است. ($P < 0/01$)

فشار LES: فشار متوسط LES در گروه PD از ۵۲/۱۷ میلی‌متر جیوه (۸۴/۹ - ۳۵) (SD=۲۵/۱۸) قبل از درمان به ۴۰/۳۳ میلی‌متر جیوه (۱۰/۰۶ - SD) در یک ماه بعد از درمان رسید. ($P < 0/05$)

در گروه BT فشار متوسط LES از ۶۳/۳۵ میلی‌متر جیوه (۸۵/۷ - ۳۸/۸) (SD=۱۱/۱۵) قبل از درمان به ۴۸/۱۲ میلی‌متر جیوه (۱۱/۵ - SD) در یک ماه بعد از درمان رسید. ($P < 0/01$)

در ۶ بیمار گروه PD علائم بیماری عود کرد که تحت دیلاتاسیون مجدد با بالون ۳/۵ سانتی‌متری قرار گرفتند و چهار نفر از آنها در پایان یک سال در بهبود (remission) بودند. در گروه BT نیز شش مورد عود اتفاق افتاد که مجدداً با تزریق توکسین درمان شدند که سه نفر از آنها در پایان یک سال در بهبود بودند و از سه نفری که دوباره علائم‌شان عود کرد و این موارد به عنوان شکست روش BT تلقی گردید دو نفر تحت PD و یک نفر تحت میوتومی قرار گرفتند که هر سه نفر در پایان یک سال بهبود علائم داشتند.

در مجموع ۲۸ مورد دیلاتاسیون LES انجام شد (۲۰ مورد دیلاتاسیون نوبت اول، ۶ مورد تکرار دیلاتاسیون به علت عود علائم و دو مورد در کسانی که روش BT شکست خورده بود) که در این مورد هیچ عارضه عمده‌ای مانند پرفوراسیون مری دیده نشد. ۲۶ مورد تزریق توکسین نیز انجام شد (۲۰ مورد تزریق نوبت اول و ۶ مورد تکرار تزریق به علت عود علائم) که در این افراد هم عارضه جانبی مشاهده نگردید. ارتباط معنی‌داری بین جنس ($P=0/57$)، سن ($P=0/49$) طول دوره بیماری ($P=0/20$) و شدت اولیه علائم ($P=0/58$) با میزان بهبودی در

جدول شماره ۲: علائم بالینی بیماران مورد مطالعه

علائم	درصد کلی	گهگاه	روزانه	در هر وعده غذائی
دیسفاژی به جامدات	٪۱۰۰	٪۵	٪۱۰	٪۸۵
دیسفاژی به مایعات	٪۹۷/۵	٪۷/۵	٪۳۲/۵	٪۵۷/۵
رگورژیتاسیون اکتیو	٪۸۰	٪۵۰	٪۱۷/۵	٪۱۲/۵
علائم	درصد کلی	به ندرت	گهگاه	روزانه
رگورژیتاسیون پاسیو	٪۶۵	٪۴۰	٪۱۰	٪۱۵
درد قفسه‌سینه	٪۵۷/۵	٪۲۰	٪۱۰	٪۲۷/۵
کاهش وزن*	٪۶۵			
علائم تنفسی	٪۵۰			
سکسکه	٪۲۰			
سوزش پشت جناغ	٪۱۰			

* - میانگین کاهش وزن ۲/۶۶ کیلوگرم در ۶ ماه بود.

دو گروه وجود نداشت. هم چنین ارتباط معنی داری بین میانگین درجه شدت علائم و فشار LES دیده نشد. ($P=0/051$)

بحث (Discussion):

این مطالعه اثرات زودرس و درازمدت BT و PD را مقایسه و ارتباط میزان بهبود را با متغیرهای مختلف مثل سن، جنس، طول مدت بیماری و شدت علائم بررسی کرده است.

این مطالعه نشان داد که اختلاف قابل ملاحظه‌ای در اثرات زودرس دو روش درمانی وجود ندارد.

(65% در مقابل 89% در پایان یک ماه) ($P>0/01$) اما در درازمدت PD با میزان بهبود بیشتر (74% در پایان یک سال) همراه بود، که می‌تواند انتخاب بهتری باشد.

ما در دیلاتاسیون پنوماتیک روش تدریجی و قدم به قدم (graded) را به کار برده و ابتدا از بالون با قطر ۳ سانتی‌متر و در صورت عود علائم از بالون ۳/۵ سانتی‌متری استفاده کردیم.

یافته‌های ما مطابق با یافته‌های kadika^(۱۰) و واعظی^(۹) بود که با روش PD به ترتیب بهبود 79% و 70% را در طول یک سال گزارش کرده‌اند. ما همچنین تأثیر یک نوبت به کارگیری این روش‌های درمانی را مقایسه کردیم که نتیجه آن میزان بهبود یکساله 52% در روش PD در مقابل 15% در روش BT بود.

در این مورد مطالعه دیگری به غیر از مطالعه Gordon در سال ۱۹۹۷ وجود ندارد که میزان بهبود $43/7\%$ در شش ماه را با یک بار تزریق توکسین بوتولینوم گزارش کرده است^(۱۱).

در مطالعه ما کاهش قابل ملاحظه فشار LES در هر دو گروه دیده شد. این اثر قبلاً توسط واعظی در مورد PD نشان داده شده

جدول شماره ۴: مقایسه میزان بهبود در دو گروه BT و PD

Pivalue	BT	PD	فاصله زمانی بعد از درمان
NS	65%	$89/4\%$	یک ماه
$P<0/001$	30%	$84/3\%$	شش ماه
$P<0/01$	30%	$73/7\%$	یک سال

NS=Non Significant

($P<0/001$) ولی در مورد BT گزارش نشده بود^(۹). در حالی که در مطالعه ما BT باعث کاهش قابل ملاحظه فشار LES گردید. ($P<0/01$) در مطالعه Cuillier^(۸) و Pasricha^(۷) هم به این نتیجه دست یافته بودند. در مطالعه Annesse^(۶) نیز کاهش 49% درصدی در فشار LES با BT و کاهش 72% درصدی با PD گزارش شده است.

هیچ تغییری مثل سن، جنس، شدت علائم، طول دوره بیماری و فشار LES نتوانست پیش‌بینی کننده میزان پاسخ به درمان باشد همچنان که Cuillier در سال ۱۹۹۷ (۸) و واعظی در سال ۱۹۹۹^(۹) نشان داده بودند.

این مسئله بر خلاف یافته‌های Pasricha در سال ۱۹۹۶ است که پاسخ بهتری را به تزریق توکسین بوتولینوم در افراد بالای ۵۰ سال گزارش کرده بود^(۶) البته مطالعه ما در افراد بالای چهل سال انجام شده و تعداد نمونه مورد مطالعه برای قضاوت در این مورد کافی نیست.

تأثیر کمتر BT در مقایسه با PD قبلاً توسط واعظی گزارش شده بود که به نتایج مشابه مطالعه ما رسیده بود (میزان بهبود 32% و 70% به ترتیب برای BT و PD) و این مطالعه تنها بررسی مشابهی است که

جدول شماره ۲: علائم بالینی بیماران مورد مطالعه

علائم	درصد کلی	گهگاه	روزانه	در هر وعده غذایی
دیسفاژی به جامدات	100%	5%	10%	85%
دیسفاژی به مایعات	$97/5\%$	$7/5\%$	$32/5\%$	$57/5\%$
رگورژیتاسیون اکتیو	80%	50%	$17/5\%$	$12/5\%$
علائم	درصد کلی	به ندرت	گهگاه	روزانه
رگورژیتاسیون پاسیو	65%	40%	10%	15%
درد قفسه‌سینه	$57/5\%$	20%	10%	$27/5\%$
کاهش وزن*	65%			
علائم تنفسی	50%			
سکسکه	20%			
سوزش پشت جناغ	10%			

* - میانگین کاهش وزن $2/66$ کیلوگرم در ۶ ماه بود.

آنها، هم چنین ارتباطی بین شدت دیسفاژی به مایعات و زمان عود علائم پیدا کردند به طوری که گروهی که دیسفاژی خفیف تری داشتند در فاصله زمانی طولانی تری نیاز به درمان مجدد پیدا کردند. در پایان باید یادآوری کرد که این مطالعه یکی از تجربیات نادر در مورد آشالازی است که دو روش درمانی را در یک بررسی بالینی تصادفی (Randomized clinical trial) مقایسه کرده است و در سایر مطالعات اغلب روی یکی از روش ها کار شده است، به جز مطالعه واعظی^(۹) که از نظر نحوه بررسی شبیه مطالعه ماست و یافته های آن تشابه و همپهنگی با یافته های ما دارد.

بیماران به طور تصادفی (Randomized) به دو گروه تقسیم شده اند. Cuillier میزان بهبود ۶۰٪ را در طول ۶ ماه بعد از تزریق توکسین بوتولینوم نشان داد اما Fishman و همکاران^(۱۲) میزان بهبود ۳۶٪ را در طول یک سال پی گیری گزارش کردند که قابل مقایسه با نتایج مطالعه ماست. در مطالعه اخیری که Prakash و همکاران^(۱۶) بیماران را به صورت راندوم (nonrandomized) با روش PD یا BT درمان کرده اند نشان داده شده که تزریق توکسین بوتولینوم که در صورت نیاز تکرار می شود می تواند تاثیری معادل یک نوبت PD در طول دو سال یا کمتر داشته باشد در حالی که یک نوبت PD مؤثرتر از یک نوبت BT بوده است.

REFERENCES:

1. Ray E. cluse, N. E. diamant, Motor physiology and motor disorders of the esophagus, Sleisenger, and ford tran's Gastroenterology and Liver Disease. 6th edition. Saunders. 1998 (467-497).
2. Pasricha PJ, Ravich WJ., Kalloo AN. Effects of intra-sphincteric botulinum toxin on the lower esophageal sphincter in piglets. Gastroenterology, 1993; 105: 1045-9.
3. Pasricha PJ, Ravich WJ., Hendrix TR., et al. Intrasphincteric botulinum toxin for the treatment of achalasia. N. Engl. J. Med. 1995; 332: 774-8.
4. Pasricha PJ, Rai R., Ravich WJ., et al. Botulinum toxin for achalasia; long term outcome and predictors of responses. Gastroenterology, 1996; 110(5): 1410-5.
5. Schantz EJ., Johnson EA. Properties and use of botulinum toxins and other microbial neurotoxins in medicine. Microbial Rev. 1992; 56: 80-99.
6. Pamphlett R. Early terminal and nodal sprouting of motor axons after botulinum toxin. J. Neuro. Sci. 1989; 92: 181-92.
7. Annese V., Basciani M., Perri F., et al. Controlled trial of botulinum toxin injection versus placebo and pneumatic dilatation in achalasia. Gastroenterology, 1996; 111 (6): 1418-24.
8. Cuilliere C, Ducrotte P, Zerbib F, et al. Achalasia, outcome of patients treated with intrasphincteric injection of botulinum toxin. GUT, 1997; 41(1): 87-92.
9. Vaezi MF, Richter JE, Wilcox CM, et al. Botulinum toxin versus pneumatic dilatation in the treatment of achalasia; a randomized trial. GUT; 1999; 44: 231-239.
10. Kadakia SC., Wong RK. Graded pneumatic dilataion using Rigiflex achalasia dilators in patients with primary esophageal achalasia. Am. J. Gastroenterology. 1993; 88(1): 34-8.
11. Gordon JM., Eaker EY.. Prospective study of esophageal botulinum toxin injection in high-risk achalasia patients. Am. J. Gastroenterology. 1997; 92-1812-17.
12. Fishman VM, Parkman HP, Schiano TD, et al. Symptomatic improvement in achalasia after botulinum toxin injection of the lower esophageal sphincter. Am. J. Gastroenterol. 1996; 91(9): 1724-30.
13. Lopez P., Castiella A., Montalvo I., et al. Treatment of achalasia with botulinum toxin. Rev-Esp-Enferm-Dig, 1997; 89(5): 367-74.
14. Rodriguez - Cruz E, Sheehan C, Fraiberg E, et al. Botulinum toxin A for the treatment of achalasia. Bol-Asoc-Med-P-R, 1997; 89(4-6): 57-9.
15. Fiorini A, Corti RE, Valero JL, Bai JC, et al. Botulinum toxin is effective in the short term treatment of esophageal achalasia. preliminary results of a randomized trial. Acta-Gastroenterol-Latinum. (Abstract) 1996; 26(3): 155-7.
16. Prakash C., Freedland K.E., Chan M.F, et al. Botulinum toxin injections for achalasia symptoms can approximate the short term efficacy of a sinlge pneumatic dilatation: A survival analysis approach. Am. J. gastroenterology. 94, No 2, 1999; 328-33.
17. Annesse V, Bassotti G, coccid G, et al. Comparison of two different formulation of botulinum toxin A for the treatment of esophageal achalasia. Aliment. Pharmacol. Ther. 1999, 13: 1347-50.