

رهنمون برای درمان و جلوگیری از زخم‌های پتیک ناشی از مصرف داروهای NSAID

ترجمه از: دکتر شاهین مرآت*

پزشکانی که می‌خواهند NSAID تجویز می‌کنند با دو مسئله اصلی مواجه هستند:

- ۱- پیشگیری از بروز زخم، به خصوص در گروه‌های پرخطر.
 - ۲- درمان زخم‌ها در بیمارانی که به علت بیماری زمینه‌ای ناچار به ادامه NSAID هستند. مسئله سوم این است که جدیداً مشخص شده است که داروهای NSAID آسیب‌هایی را در روده کوچک و کولون نیز ایجاد می‌کنند.
- هدف مقاله، ارائه رهنمودهای پیشنهادی برای این مسائل بر پایه تحقیقات موجود است.

پیشگیری از زخم‌های ایجاد شده توسط NSAID

پیشنهاد: بیمارانی که ریسک بالایی برای خونریزی یا سوراخ شدن با NSAID دارند باید جهت پیشگیری به آنها میزوپروستول (misoprostol) داده شود. روش قابل قبول دیگر استفاده از داروهای مهارکننده پمپ پروتونی (PPI) مثل امپرازول (OM) است. مهارکننده‌های گیرنده H2 (H2RA) فقط از بروز زخم دوازدهه جلوگیری می‌کنند و لذا مناسب نیستند عواملی که خطر بروز عوارض گوارشی NSAID را افزایش می‌دهند عبارتند از:

۱- سابقه گرفتاری گوارشی قبلی (خونریزی یا زخم)

۲- سن بیش از ۶۰ سال

۳- مقدار مصرف زیاد NSAID

۴- استفاده همزمان از کورتیکوستروئیدها

۵- استفاده همزمان از داروهای ضد انعقادی

گرچه ارتباط مستقیم بین زخم‌های ناشی از NSAID و خونریزی یا سوراخ شدگی هنوز به اثبات نرسیده است اما این عوارض در افراد روی NSAID شایعتر است. همچنین بیمارانی دارای عوامل خطرزای فوق‌الذکر بیشتر مستعد این عوارض هستند. (جدول ۱)

پژوهش‌های متعددی به صورت راندوم و کنترل شده (RCTs) جهت این امر که با درمان‌ها می‌توان از تجلی و گسترش زخم معده (GU) و زخم دوازدهه (DU) در بیمارانی که NSAIDs می‌گیرند صورت گرفته است، اما تنها یک بررسی جهت جلوگیری از عوارض این زخم‌ها (یعنی خونریزی و سوراخ شدگی) انجام شده است. البته منطقی است تصور کنیم که جلوگیری از بروز زخم‌ها منجر به جلوگیری از بروز عوارض زخم‌ها هم می‌شود.

رهنمودهای کلینیکی به قصد نمایاندن عملکردهای ارجح، بر اساس تحقیقات معتبر علمی ارائه می‌شوند. تحقیقات placebo controlled, Double-blind در اولویت اند اما از انواع دیگر تحقیقات و مقالات موجود در Medline نیز استفاده می‌شود. در صورتی که اطلاعات بدون نقص نظر علمی موجود نباشد، رهنمود به صورت نظر گروهی متخصصین* (Consensus of experts) ارائه می‌شود. این رهنمودها جهت کلیه پزشکانی که در موضوع مطرح شده فعالیت دارند اعم از متخصص یا غیر متخصص قابل استفاده است. هدف، پیشنهاد روش ارجح می‌باشد که لزوماً تنها روش قابل توجه و روش قابل قبول در موضوع مطرح نمی‌باشد. رهنمودها انعطاف‌پذیر می‌باشند و با استانداردها و قوانین بهداشتی که غیر قابل انعطاف هستند تفاوت دارند. یک پزشک باید همیشه تمامی جوانب بیمار را بررسی کرده، براساس متغیرهای موجود در هر مورد جداگانه تصمیم بگیرد.

رهنمودها زیر نظر American college of Gastroenterology و کمیته Practice parameters آن تهیه و توسط صاحب‌نظران مربوطه تأیید می‌شود. لذا توصیه‌های هر رهنمود در زمان تهیه آنها و با اطلاعات موجود در آن زمان معتبر است. تحولات جدید و اطلاعات تازه‌تر طی زمان در رهنمودهای مذکور دخالت داده می‌شود.

مقدمه:

رابطه بین مصرف داروهای NSAID و آسیب‌های معده و دوازدهه به وضوح مشخص است و تقریباً ۱۵ تا ۲۰٪ بیماران استوآرترویتی (OA) و آرتريت رماتیسمی (RA) که تحت درمان NSAID قرار دارند دارای زخم در ناحیه معده یا دوازدهه هستند. عوارض زخم مانند خونریزی و سوراخ‌شدگی نیز در بیماران روی NSAID بسیار شایعتر است. خطر بروز عوارض جدی در این بیماران سه برابر دیگر افراد است و این نسبت در افراد بالای ۶۰ سال به ۵ برابر می‌رسد. در افراد جوانتر درصد خطر کمی بیش از ۱۲ برابر است. در افراد مسن احتمال جراحی ۱۰ برابر و احتمال مرگ به علل مسائل گوارشی ۴۱۲ برابر است. در آمریکا تقریباً ۲۰ میلیون نفر بطور مداوم NSAID مصرف می‌کنند. خطر بستری شدن به علت عوارض جدی گوارش در ۲٪ بوده که منجر به حدود ۴۰۰/۰۰۰ - ۲۰۰/۰۰۰ مورد بستری در سال می‌شود. خرج متوسط هر بستری حدود ۴۰۰۰ دلار است، بنابراین سالانه ۱/۶-۰/۸ میلیارد دلار هزینه بستری این بیماران است. علاوه بر هزینه مذکور، عواملی از قبیل حقوق‌های از دست رفته و مخارج بعد از عمل نیز به این مبلغ افزوده می‌شود.

Randomized Control Trials = RCTs - ۱

جدول ۱

Factors Related to Increased Risk of NSAID Induced GI Complications

Risk Factor	Relative Risk	95% CI	Ref#
Overall	2.74	2.54-2.97	6
Age (>60)	5.52	4.63-6.60	6
Prior GI event	4.76	4.05-5.59	6
High dosage (>2 × normal)	10.1	4.6-22.0	43
Concurrent corticosteroids	4.4	2.0-9.7	44
Concurrent anticoagulants	12.7	6.3-25.7	45

Fore cannot be recommended for prophylaxis. Factors that have been identified as placing patients at increased risk for NSAID-related GI complications include the following:

1. Prior history of gastrointestinal event (ulcer, hemorrhage)
2. Age >60 yr
3. High dosage
4. Concurrent use of corticosteroids
5. Concurrent use of anticoagulants

بالای ۶۵ سال نشان داده است که خطر خونریزی در این افراد (بالای ۶۵ سال) با دوازده بالای دارو (Odd Ratio = 8)، مصرف همزمان کورتون یا داروهای ضد انعقاد و شروع کوتاه مدت دارو (کمتر از یک ماه) افزایش می‌یابد. یک مطالعه بزرگ کالبد شکافی روی بیماران دارای سابقه مصرف NSAID نشان داده است که زخم‌های دوازدهه و معده در افرادی که کمتر از سه ماه NSAID گرفته‌اند شایع‌تر بوده و در مقابل افرادی که مدت طولانی‌تری دارو مصرف کرده‌اند زخم‌های بیشتری در روده کوچک و کولون داشته‌اند.

بسیاری از تحقیقات دیگر نشان داده‌اند که سن بالای ۶۰ سال یک عامل خطر است. در یک مطالعه بزرگ همگروه (Cohort) آینده‌نگر و چندمرکزی روی بیماران OA و RA^۴ مهمترین عامل خطر برای بستری شدن به علت عوارض جدی گوارشی عبارت بود از سن بالا، عوارض قبلی با NSAID، سابقه بستری به علت مسائل گوارشی، مصرف کورتون و از کارافتادگی. در مجموع ریسک بستری شدن بیماران RA تحت درمان با NSAID حدود ۱/۵۸٪ بود.

بررسی‌های بزرگ متاآنالیز (بررسی جامع آماری = فراتحلیلی) این پژوهش‌ها و دیگر پژوهش‌ها نشان می‌دهد که در مجموع بیماران روی NSAID خطر خونریزی گوارشی ۲/۷۴ برابر افراد عادی دارند و در افراد دارای سابقه قبلی این رقم ۴/۷۶ برابر (Odds Ratio) است. سن بالای

مطالعات راندوم و کنترل‌شده‌ای (RCTs) چه در افراد نرمال و چه در بیماران آرتریتی انجام شده است تا اثر داروهای مختلف را در جلوگیری از بروز زخم معده و یا دوازدهه و یا گاستروپاتی ناشی از NSAIDها بیابند. در کل نتیجه این مطالعات این بوده است که همتهای پروستاگلاندین E1 (میزوپروستول) می‌تواند از ایجاد زخم معده و دوازدهه در بیمارانی که NSAIDها را (گونه‌های مختلف آن را) مصرف می‌کنند جلوگیری کند. om^۱ بروز زخم دوازدهه را می‌گیرد و بروز زخم معده را کم می‌کند و H2RA جلوی بروز زخم دوازدهه را می‌گیرد اما در جلوگیری از زخم معده مؤثر نمی‌باشد.

پیشگیری با پروستاگلاندین‌ها (PG) یا PPI^۲ برای تمام بیماران روی NSAID الزامی و مقرون به صرفه نیست. تحقیقات نشان داده است که mis^۳ ممکن است در گروه‌های پر خطر مقرون به صرفه (cost-effective) باشد. با توجه به عوامل مختلف مؤثر در این گونه محاسبات، محاسبه مقرون به صرفه بودن در مورد نحوه پیشگیری از زخم‌های ناشی از NSAID بسیار دشوار است. مسائلی که باید در نظر گرفته شود عبارتند از زمانی که بیمار نمی‌تواند کار کند، هزینه بیمارستان یا بدون عمل جراحی. قیمت داروهایی که جهت پیشگیری به کار می‌روند و چگونگی وضعیت بیمار (کیفیت زندگی) در هنگامی که داروها را مصرف می‌کند یا نمی‌کند.

عوامل خطر:

تمامی افرادی که NSAID می‌گیرند لازم نیست درمان پیشگیری شوند. داروهای NSAID در مدت‌های کوتاه برای موارد متعددی استفاده می‌شوند.

داروهای NSAID در مقادیر ضد التهابی برای مدت‌های کوتاه (تا ۷ روز) در داوطلبان سالم و جوان بسیاری بدون بروز عوارض گوارشی مهمی استفاده شده است. اما در عمل بیمارانی از تمام گروه‌های سنی مقادیر ضد التهابی NSAID را برای مدت زمان‌های طولانی‌تر مصرف می‌کنند و تحقیقات نشان می‌دهد که عوارض جانبی از قبیل خونریزی گوارشی در این بیماران بیشتر اتفاق می‌افتد. افزایش خطر خونریزی حتی در بیماران قلبی که از مقدار بسیار کم آسپیرین استفاده می‌کنند نیز دیده شده است.

به وضوح تمام بیمارانی که NSAID مصرف می‌کنند دچار عوارض جدی نمی‌شوند، لذا مسلم است که باید عوامل خطری وجود داشته باشد که بیماران را مستعد بروز خونریزی، سوراخ‌شدگی، وضعی که نیاز به جراحی دارد و حتی مرگ می‌کند.

یک سری تحقیقات روی افراد بستری شده به علت خونریزی معده

omepraxol = om - ۱

Proton Pump inhibitor = PPI - ۲

misoprostol = mis - ۳

۴ - OA حروف اول استئوآرتریت و RA حروف اول روماتوئید آرترایتیس است.

NSAID Protection Studies With Misoprostol for Gastric Ulcer

Ref.	Misoprostol			Placebo			p
	Dose	N	Ulcers	N	Ulcers	%	
16	100µg q.i.d.	143	8	138	30	21.7	0.001
	200µg q.i.d.	139	2				
17	200µg q.i.d.	320	6	323	25	7.7	0.001
19	200µg b.i.d.	465	27	465	47	10.3	0.01
	200µg t.i.d.	474	15				
	200µg q.i.d.	229	7				
21	200µg t.i.d. or q.i.d.	32	4	38	11	28.9	0.05
Sucralfate 1 gm q.i.d.							
18	200µg q.i.d.	122	2	131	21	16.0	0.001
Ranitidine 150 mg t.i.d.							
22	200µg q.i.d.	180	1	194	11	5.7	0.01

گروه از گروه ibuprofen تنها (۸ زخم) تعداد زخم‌های کمتری داشتند. در مطالعه آندوسکوپیک دیگری Nabumetone 1000 m.g QD با Naproxane 500 m.g QID در بیماران رماتیسمی به مدت ۴ هفته مقایسه گردید. از ۲۲ نفر گروه Nabumetone یک نفر زخم داشت و از ۳۰ بیمار گروه Naproxane ۸ نفر زخم داشتند. در یک مطالعه دیگر ۲۷ بیمار با OA یا RA به مدت ۵ سال روی Naproxane 250 m.g QID یا Nabumetone 1000 m.g QD قرار گرفتند. در ۸ بیمار از ۱۲ بیمار گروه اول و یک بیمار از ۱۵ بیمار گروه دوم زخم مشاهده گردید و در هیچ یک از دو گروه خونریزی مشاهده نشد.

ترکیب سن بالا و هر یک از دیگر عوامل ذکر شده، خطر عوارض NSAID را باز هم بیشتر افزایش می‌دهد (به ویژه در ماه اول استفاده از NSAID) خطر عوارض منجر به جراحی و مرگ نیز به نحو قابل توجهی بعد از ۶۰ سالگی افزایش می‌یابد. با وجود مشاهده ۱۵ الی ۲۵٪ زخم در افراد روی NSAID، درصد خونریزی حدود ۴-۲٪ است.

در یک بررسی فراتحلیلی (متآنالیز) که بر روی ۱۰۰ پژوهش صورت گرفته است، مشاهده شده: از ۱۱۵۷ بیماری که NSAID می‌گرفته‌اند ۲۴ بیمار دچار خونریزی شده‌اند (یعنی ۲٪) و در گروه شاهد تنها در ۸ نفر از ۱۱۰۳ نفر خونریزی وجود داشته (یعنی ۰/۱۶٪). از این داده چنین برمی‌آید که از هر ۱۰ زخم NSAID تقریباً تنها یک عدد خونریزی می‌کند. در یک پژوهش بزرگ و جدید و چندکانونی که به صورت دو سر کور و با کنترل (RCT) بر روی بیش از ۸۰۰ بیمار آرتریتی صورت گرفته، مشخص شده است که آنهایی که میزوپروستول می‌گرفته‌اند در مقایسه با پلاسبو ۴۰٪ کمتر دچار عوارض مهم دارویی (سوارخ‌شدگی، انسداد راه خروجی، خونریزی) می‌شوند. در این پژوهش عوارض دارویی

۶۰ سال و مصرف همزمان کورتون در مدت کمتر از ۳ ماه خطر را بیشتر می‌کند اما جنسیت، کشیدن سیگار و مصرف الکل اثری روی خطر ندارد.

در یک مطالعه بزرگ روی بیش از ۸۰۰۰ بیمار آرتریت روماتوئیدی، سابقه بیماری قلبی نیز در بروز عوارض NSAID مؤثر تشخیص داده شده است. در همین مطالعه، سن بالای ۷۵ سال، سابقه قبلی زخم و سابقه خونریزی معده نیز مؤثر بوده است.

به نظر می‌رسد بین NSAIDهای مختلف از نظر ایجاد عوارض اختلاف وجود داشته باشد. در ۴ مطالعه بزرگ این اختلافات بررسی شده است. در کل به نظر می‌رسد Ketorolac و piroxicam عوارض شدیدتری داشته باشند و Ketoprofen- Indomethacin- Naproxen و diclofenac عوارض متوسط دارند و ibuprofen از همه کمتر عوارض داشته باشد. اگر چه کمتر بودن عوارض ibuprofen ممکن است به علت دوز کمتر مصرف این دارو بوده باشد که بطور آزاد در داروخانه‌ها به فروش می‌رسد.

در مورد داروهای جدید NSAID که ادعا می‌شود عوارض کمتری داشته باشند مثل Nabumetone و etodolac و oxaproxin هنوز مطالعات بزرگی صورت نگرفته است. به نظر می‌رسد خطر خونریزی این داروها حدود ۰/۱۵٪ باشد. از این داروهای جدید از همه بیشتر روی Nabumetone کار شده است یک مطالعه آندوسکوپیک ۱۲ هفته‌ای Nabumetone 1000 m.g QD را با ibuprofen 600 m.g QID مقایسه نموده است. هیچ اختلافی در میان زخم‌های مشاهده شده در گروه‌های نابومتون و ایبوپروفن/ میزوپروستول مشاهده نشد (صفر الی یک زخم) و این دو

همانندی در جلوگیری از زخم دوازدهه داشته‌اند (جدول ۳) مقادیر کمتر میزوپروستول نیز در جلوگیری از زخم معده و دوازدهه مؤثر بوده‌اند. در این مقادیر عوارض دارویی همانند دارونما (پلاسیبو) بوده است. در یک مطالعه آندوسکوپی (به صورت RCT) ۲ گروه بیمار با معده سالم یا معده دارای آسیب غیر از زخم را به مدت دو هفته روی mis قرار دادند، عوارض NSAID در هر دو گروه کاهش یافت. در مطالعه دیگری مؤثر بودن mis (اما نه رانیتیدین) در جلوگیری از زخم معده ناشی از هر NSAID ثابت شده است و مشخص شده است که برای پیشگیری از هر زخم معده در بیمارانی که به مدت کوتاه یا بلند روی NSAID هستند باید به ترتیب ۱۱ و ۲۵ بیمار را تحت پیشگیری با mis قرار داد.

بازدارنده‌های پمپ پروتونی (PPI)

امپرازول (OM) اثر دفاعی در مقابل عوارض NSAID دارد. در مطالعه‌ای اسپرین را با و بدون 40 mg OM به مدت ۱۴ روز استفاده

در ۲۲ نفر از ۴۴۰۴ نفر که میزوپروستول (mis) می‌گرفته‌اند در مقایسه با ۴۲ نفر از ۴۴۳۹ نفر که پلاسیبو می‌گرفته‌اند مشاهده شده است.

پروستاگلندین‌ها:

در حال حاضر، تنها پروستاگلندین موجود میزوپروستول (mis) است که از همتهای (آنالوگ‌های) پروستاگلندین E1 است. یک سری بررسی RCT در داوطلبان نرمال نشان داده است که این دارو می‌تواند جلوی بوجود آمدن آروزیون و زخم ناشی از NSAID را بگیرد. همچنین بررسی‌های دیگری که در پی بررسی قبلی در بیماران مبتلا به OA و RA انجام شده (به صورت RCT) نشان داده که mis به طور چشمگیری بیش از دارونما (پلاسیبو)، سوکرایفیت و رانیتیدین در جلوگیری از زخم‌های معده ناشی از دارو مؤثر است (جدول ۲) میزوپروستول همچنین به طور چشمگیری در جلوگیری از زخم دوازدهه مؤثرتر از دارونما (پلاسیبو) بوده است. البته رانیتیدین و پلاسیبو اثر

جدول ۳

NSAID Protection Studies With Misoprostol for Duodenal Ulcer

Ref.	Misoprostol			Placebo			p
	Dose	N	Ulcers	N	Ulcers	%	
17	200µg q.i.d.	320	2	323	15	4.6	0.002
19	200µg b.i.d.	465	10				0.05
	200µg t.i.d.	474	12	465	26	5.7	0.05
	200µg q.i.d.	229	2				0.01
Ranitidine 150 mg b.i.d.							
22	200µg q.i.d.	181	2	185	2	1.1	NS

جدول ۴

NSAID Protection Studies With Omeprazole

Ref.	Regimen	Ulcers (%)		p*
		GU	DU	
24	O 20 q.d.	2/85 (2.4)	2/85 (2.4)	>0.005 vs placebo
	Placebo	6/90 (6.6)	15/90 (16.7)	
25	O 20 q.d.	GU	DU	0.001 vs M and placebo
	M 200 b.i.d.	35/274 (12.0)	7/274 (3)	
	Placebo	50/155 (30.3)	19/155 (12)	
26	O.20 q.d.	11/210 (5.2)	1/210 (0.5)	0.004 vs R
	R 150 b.i.d.	35/215 (16.3)	7/215 (4.2)	

* All ulcers combined (GU and DU).

O = Omeprazole (in mg) ; M = misoprostol (in µg) ; R = ranitidine (in mg).

کردند. OM آسیب‌های ناشی از NSAID را کاهش داد و افراد گروه OM عوارضی پیدا نکردند. هیچ یک از افراد گروه OM مشکل دوازدهه پیدا نکردند اما گروه بدون OM ۵۰٪ آروزیون و ۱۵٪ زخم دوازدهه نشان دادند.

در چند مطالعه بزرگ اثرات Mis, OM و رانی‌تیدین و پلاسبو در پیشگیری از زخم مقایسه شده است (جدول ۴). در کل OM از پلاسبو و رانی‌تیدین مؤثرتر بود. در مورد جلوگیری از زخم دوازدهه از mis بهتر بودو در جلوگیری از زخم معده با mis برابر بود.

مهارکننده‌های گیرنده H2 (H2RA)

با وجودی که این داروها به فراوانی همراه NSAID تجویز می‌شوند ثابت نشده که در پیشگیری از زخم معده که شایعترین عارضه NSAID است، مؤثر باشند. اما در جلوگیری از زخم دوازدهه مؤثرند. بیشترین مطالعه روی رانی‌تیدین صورت گرفته است. رانی‌تیدین در مقصدار ۱۵۰ mg دو بار در روز همراه با انواع NSAID مطالعه شده است. در تمام مطالعات اثری روی بروز زخم معده مشاهده نشده اما زخم دوازدهه کاهش یافته است. nizatidine در کل اثری در کاهش بروز زخم نداشته اما در افراد گروه پر خطر (سن بالای ۶۵ یا سابقه زخم) کاهش زخم معده و دوازدهه مشاهده شده است. در یک مطالعه دیگر از فاموتیدین ۲ بار در روز ۲۰ یا ۴۰ میلی گرم استفاده گردیده است. بروز زخم معده در گروه پلاسبو ۲۰٪ و در گروه فاموتیدین ۸٪ بود اما بازگشت زخم با قطع کردن فاموتیدین نسبتاً شایع بوده است. دزای بالای رانی‌تیدین در جلوگیری از زخم معده مؤثر نبوده اما در جلوگیری از زخم دوازدهه مؤثر بوده است. احتمال بازگشت زخم دوازدهه در بیماران روی NSAID که سابقه زخم داشته‌اند بیشتر بوده است.

داروهای دیگر:

مؤثر بودن سوکرافیت در جلوگیری از زخم‌های مرتبط با NSAID نشان داده نشده است. در یک بررسی جدید که در دو مرکز اروپا صورت گرفته است، ۱۰۷ بیمار آرتیتری دیکلوفناک به مقدار ۲۰۰ میلی‌گرم هر روز یا نیروکسن (Naproxen) به میزان یک گرم روزانه همراه با ژل سوکرافیت به میزان یک گرم دو بار در روز (تعداد بیماران ۵۳ نفر) و یا دارونما (تعداد بیماران ۵۴ نفر) به مدت ۱۴ روز به صورت RCT داده شده است. اگرچه اختلاف توجیه‌نشده‌ای از نظر بروز زخم در دو مرکز وجود نداشته اما رخداد زخم در هر دو مرکز در بیماران که سوکرافیت گرفته‌اند (۸٪) در مقایسه با آنها که دارونما گرفته‌اند (۲۸٪) کاهش داشته است ($p < 0.05$). در این بررسی‌ها بروز زخم دوازدهه و معده مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته و مشخص شد که تأثیر سوکرافیت در جلوگیری از زخم دوازدهه موجب این کاهش بوده است. پژوهش‌ها نشان داده‌اند که آنتی‌اسید و قرص‌های تامپونی (Buffered Tablets) نمی‌توانند از گزندهای ناشی از NSAID بکاهند. قرص‌های پوشش‌دار

که در روده باز می‌شوند می‌توانند در جلوگیری از زخم‌های معده و دوازدهه مؤثر واقع شوند اما ریسک عوارض زخم ناشی از NSAID را نمی‌کاهند.

ترکیبات جدیدی بر روی مدل‌های حیوانی و انسان تجربه شده‌اند. سولگلیکوتید (Sulglycotide) به میزان ۲۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز، در بیماران RA تجربه شده است. در یک بررسی در کسانی که این دارو را دریافت کرده‌اند تنها ۶ نفر از ۴۲ نفر (۱۸٪) زخم معده و دوازدهه نشان دادند، در صورتی که ۱۵ نفر از ۴۴ نفر گروهی که دارونما دریافت کرده بودند (۳۴٪) دچار زخم معده و دوازدهه شدند ($p = 0.02$). داروی جدید دیگر اسکسونیت روی یا زاک (Zinc Acexonit = ZAC) است. در پژوهشی که بر روی آن به صورت RCT صورت گرفته است ۳۰۰ میلی‌گرم زاک روزانه یا دارونما به صورت راندوم و دو سر کور به ۲۶۷ بیمار آرتیتری که NSAID دریافت می‌کردند داده شد، از ۱۴۱ بیمار که زاک دریافت می‌کردند کسی به زخم معده دچار نشد و تنها یک زخم دوازدهه بروز کرد (۹٪) در صورتی که ۱۲ بیمار از ۱۳۵ بیمار که پلاسبو دریافت می‌کردند (۶٪) زخم را نشان دادند. البته عوارض بعد از قطع دارو و پیگیری ناقص این بیماران در این بررسی مطرح است. به علت فقدان بررسی‌های تأییدی (Confirmatory) در مورد این داروها نمی‌توان هنوز آنها را پیشنهاد کرد.

آنچه که نویدبخش است ساخته شدن داروهای جدید و غیرتوکسیک NSAID می‌تواند باشد. این داروها به دو دسته بازدارنده‌های اختصاصی Cox2 و داروهای NSAID آزادکننده نیتریک اکساید: Releasing NSAID - (NO) تقسیم می‌شوند. بررسی در مورد این داروها خیلی محدود بوده است. (ملوکسی‌کام ۱۵ میلی‌گرم روزانه) که یک داروی ضعیف بازدارنده Cox2 است (نسبت Cox1 به Cox2 برابر ۰/۳۳ است) بر روی ۳۵۷ بیمار که دچار آرتیتری روماتوئید بوده‌اند مورد بررسی قرار گرفته است (با روش کنترل نشده). عوارض شدید جانبی (خونریزی، سوراخ‌شدگی و زخم) در تنها سه بیمار دیده شد (۰/۸٪). آثار و عوارض گوارشی داروهای قویتر بازدارنده Cox-2 تنها بر روی داوطلبان نرمال بررسی شده است. این بررسی‌ها نشان می‌دهد که در درجات کمتری این داروها باعث ایجاد آروزیون و زخم در مقایسه با NSAID های معمولی می‌شوند. تاکنون مقاله‌ای به صورت RCTs در مورد No-NSAID ها در بیماران و یا در داوطلبان چاپ نشده است.

درمان زخم‌های ایجاد شده توسط NSAID

پیشنهاد:

درمان زخم‌های ناشی از NSAID با هر یک از درمان‌های پذیرفته شده زخم‌های پپتیک امکان پذیر است در صورت امکان باید درمان با NSAID را قطع کرد. در مواقعی که لازم است درمان با NSAID ادامه یابد یا در مورد زخم‌های بزرگ، داروهای PPI داروهای انتخابی‌اند. در

صورت وجود عفونت با *H. pylori*، درمان آن نیز توصیه می‌شود. درمان زخم‌های ناشی از NSAID با هر یک از درمان‌های پذیرفته شده زخم‌های پپتیک امکان پذیر است. در صورت قطع شدن NSAID سرعت بهبود اغلب افزایش می‌یابد و شبیه به سرعت بهبود زخم‌های پپتیک خواهد بود. اخیراً چندین مطالعه روی سرعت بهبود زخم‌های ناشی از NSAID با درمان PPI یا H2RA صورت گرفته است (جدول ۵) این مطالعات نشان می‌دهد که نتایج خوبی را می‌توان هم پس از ۴ هفته و هم پس از ۸ هفته درمان با هر یک از این دو نوع دارو گرفت. در این مطالعات سرعت بهبود در صورت قطع شدن NSAID بهتر بوده است ولی حتی بدون قطع کردن NSAID نیز بهبود با درمان طولانی مدت‌تر به خوبی انجام می‌شود. در بیمارانی که NSAID را قطع نمی‌کرده‌اند، OM بهتر از رانی‌تیدین بوده است. در یک مطالعه دیگر مشاهده شد که با درمان فاموتیدین ۴۰ میلی گرم دو بار در روز، زخم‌های معده ناشی از NSAID سریع‌تر از زخم‌های معده غیر NSAID بهبود می‌یابند. در یک مطالعه نیز nizatidine به مدت ۸ هفته با هر ۳ روز ۱۵۰ mg یک بار در روز یا ۱۵۰ mg دو بار در روز یا ۳۰۰ mg دو بار در روز، در بیماران زخم پپتیک بدون قطع کردن NSAID بیش از ۹۰٪ بهبود ایجاد کرده است.

در مطالعه دیگری مشاهده شد که جایگزین کردن آسپیرین پوشش‌دار به جای آسپیرین معمولی در بیماران دارای زخم ناشی از آسپیرین تأثیری در بهبود زخم‌های مربوطه توسط ۴۰۰ mg سایمیتیدین و آنتی اسید دارد.

H. pylori با زخم‌های پپتیک بخصوص زخم‌های دوازدهه ارتباط دارد اما این ارتباط در زخم‌های ناشی از NSAID مشاهده نشده است. در یک مطالعه آسیب معده در افراد HP مثبت شدیدتر بوده و برخی مطالعات جدید نشان داده‌اند شیوع زخم دوازدهه در افراد HP مثبت که روی NSAID باشند بیشتر است اما در مطالعه دیگری دیده شد که درمان HP اثری در سرعت بهبود زخم‌های معده و دوازدهه در بیمارانی که بطور دراز مدت NSAID مصرف می‌کنند ندارد. جدیداً گزارش شده است که درمان HP قبل از شروع درمان با naproxen (750mg QD) بروز زخم را شدیداً کاهش می‌دهد. مطالعه جدید دیگری بر روی خونریزی ناشی از زخم در افراد مسن تحت درمان با NSAID، نشان داده است که مصرف NSAID و وجود HP هر یک جداگانه خطر خونریزی را افزایش می‌دهند، با توجه به گزارش‌های ضد و نقیض، جهت درمان پیشنهاد می‌شود که تمام افرادی را که می‌خواهیم تحت درمان با NSAID قرار دهیم ابتدا برای HP تست کنیم. حتی برخی از گزارش‌های اخیر حاکی از این است که زخم‌های ناشی از NSAID در افراد HP مثبت سریعتر بهبود می‌یابند تا افراد HP منفی. با وجود این متخصصین هنوز بر این اعتقاد هستند که بیماران دچار HP که دارای زخم هستند یا سابقه زخم دارند باید برای HP نیز درمان شوند زیرا

مشخص نیست که علت زخم آنها NSAID بوده است یا HP. آسیب‌های روده کوچک و کولون ناشی از NSAID. پیشنهاد:

عوارض ناشی از NSAID در روده کوچک و کولون عبارتند از خونریزی به صورت نآشکار (OB) مثبت یا خونریزی آشکار، سوراخ شدن، انسداد، کولیت حاد و تشدید بیماری زمینه‌ای کولون. پزشکانی که NSAID تجویز می‌کنند باید متوجه این عوارض باشند. جدیداً گزارش‌های پراکنده‌ای در مورد آسیب‌های روده کوچک و کولون ناشی از NSAID انتشار یافته است. عوارض ناشی از NSAID بعد از دوازدهه بسیار نادرتر از عوارض آن در معده و دوازدهه است با وجود این شیوع آن به اندازه کافی زیاد هست که درخور توجه جدی از طرف پزشک تجویز کننده NSAID باشد.

آسیب‌های روده کوچک:

این آسیب‌ها می‌تواند به صورت سوراخ شدگی، زخم، تنگی یا نوعی آنتروپاتی (NSAID-induced enteropathy) دیده شوند. سوراخ شدگی گرچه نادر است اما در یک مطالعه گذشته‌نگر دیده شده که افرادی که NSAID می‌گیرند شایع‌تر است. زخم‌ها و تنگی‌های روده کوچک شایع‌تر از سوراخ شدگی هستند. تنگی‌های دیافراگمی شکل اغلب با یک سوراخ بسیار تنگ، شدیداً مشخص کننده آسیب ناشی از NSAID می‌باشند. تنگی‌های پایه پهن (Broader-Based Stricture) نیز که اغلب همراه با زخم هستند گزارش شده است این عوارض اغلب با علائم انسداد همراهند. در یک مطالعه گذشته‌نگر بر روی تمامی رزکسیون‌های روده در طی ۱۱ سال، ۷ مورد از ۴۵۶ مورد به نظر می‌رسید ناشی از NSAID باشند. یک مطالعه کالبدشکافی جدیدتر که روده ۷۱۳ کالبد را مورد بررسی قرار داده است و در آن ۷۴ نفر از این بیماران NSAID را به طور منظم و پیوسته استفاده می‌کرده‌اند و ۲۴۹ نفر از این بیماران NSAID را تا حدی در ۶ ماه قبل مورد استفاده قرار می‌داده‌اند. زخم‌های روده کوچک که هیچ علت دیگری برای آنها وجود نداشته (مثلاً کرون نداشته‌اند) در ۲۱ مورد از مواردی که NSAID مصرف کرده‌اند دیده شده که بیشتر از افراد دیگر که NSAID نمی‌گرفته‌اند بوده است. تشخیص آسیب‌های روده کوچک بسیار مشکل است و ممکن است نیاز به عکس‌های انمای روده کوچک (small bowel antrokolonoscopy) با احتیاط و دقت فراوان باشد. (small bowel enema) بخصوص در مورد تنگی‌های دیافراگمی شکل که اغلب کاملاً شبیه plica circularis هستند. اخیراً از آندوسکوپی روده کوچک بیشتر استفاده می‌شود، که ممکن است برای تشخیص این گونه عوارض لازم باشد.

خونریزی‌های میکروسکوپی روده کوچک، از دست دادن پروتئین و سوءجذب نیز ممکن است ناشی از NSAID-related enteropathy

Treatment of NSAID-Related Ulcers

Ref	Based on Treatment	Region	% Healed		p
			4 wk	8 wk	
25		O 20 q.d.	65	80	<0.001 vs R 150 b.i.d.
	All ulcers	O 40 q.d.	63	79	<0.001 vs R 150 b.i.d.
	NSAIDs con't	R 150 b.i.d.	52	63	
26		O 20 q.d.	56	75	NS vs O 40 and M 200
	All ulcers	O 40 q.d.	60	75	NS vs O and M 200
	NSAIDs con't	M 200 b.i.d.	56	71	NS vs O 20 and O 40
84		O 20 q.d.	61	82	<0.001 vs R 150 b.i.d.
	GU only	O 40 q.d.	81	75	<0.03 vs R 150 b.i.d.
	NSAIDs con't	R 150 b.i.d.	332	63	
82	R 150 b.i.d.	8 wk	12 wk	8 wk	12 wk
	GU NSAIDs DC'd	95	100	0.001	= 0.004
	NSAIDs Con't	63	79	DC'd con't NSAIDs	
	DU NSAIDs DC'd	100	100	0.006	
	NSAIDs con't	84	92	DC'd vs con't NSAIDs	
83		R 150 b.i.d.	4 wk		
	GU NSAIDs Con't		67	NS vs placebo	
	NSAIDs DC'd placebo		68	NS vs placebo	
	NSAIDs DC'd		47		
	DU R 150 b.i.d.				
	NSAIDs Con't		61	NS vs placebo	
	NSAIDs DC'd placebo		81	0.02 vs placebo	
	NSAIDs DC'd		42		

O = Omeprazole (in mg) ; M = misoprostol (in µg) ; R = ranitidine (in mg).

ولی به نظر می‌رسد که هر دو جزو مسیر پیدایش آسیب‌های روده‌ای ناشی از NSAID هستند. دلیلی در دست نیست که پروستاگلاندین‌ها یا دیگر داروها در پیشگیری از عوارض NSAID در روده کوچک مؤثر باشند.

آسیب‌های کولون:

آسیب‌های کولون را می‌توان به دو گروه تقسیم کرد: اول آسیب‌های کولونی در بیمارانی که قبلاً سالم بوده‌اند دوم تشدید بیماری زمینه‌ای کولون. کولیت حاد در افرادی که سابقاً نرمال بوده‌اند و NSAID دریافت می‌کرده‌اند گزارش شده است. این عارضه بیشتر با NSAIDهای گروه fenemate دیده شده است (مانند mefenamic acid و

باشد. مطالعات با ^{51}Cr -EDTA نشان داده‌اند که هم در داوطلبین سالم و هم در بیماران، تجویز NSAID منجر به افزایش نفوذپذیری روده می‌شود. مطالعات در موش این احتمال را مطرح می‌کند که سیکل انترو هیاتیک داروهای NSAID در این اثر نقش مهمی داشته باشد. آماس روده کوچک نیز گزارش شده است (با استفاده از گلیبول‌های سفید نشان‌دار با $^{111}\text{Indium}$) بیش از ۵۰٪ بیمارانی که برای مدت ۶ ماه NSAID مصرف کرده‌اند تغییرات رادیوایزوتوپ در روده کوچک دارند بر خلاف IBD که تغییرات رادیوایزوتوپ در تصاویر اولیه دیده می‌شود در مورد بیماران NSAID این تغییرات در عکس‌های تأخیری دیده می‌شوند (حدود ۲۰ ساعت). رابطه بین افزایش نفوذپذیری که خیلی زودتر ظاهر می‌شود با آماس که دیرتر ظاهر می‌شود مشخص نمی‌باشد

می‌کردند با سوراخ‌شدگی مراجعه نمودند در حالی که فقط ۸ نفر از ۶۱ نفری که NSAID نمی‌گرفتند سوراخ‌شدگی داشتند. همچنین مطالعه دیگری روی عوارض دیورتیکولوز نشان داده‌اند که ۴۸٪ این بیماران NSAID مصرف می‌کرده‌اند. اخیراً گزارش شده است که از ۱۳ بیمار دچار خونریزی اخیر دیورتیکول، ۱۲ نفر NSAID مصرف می‌کرده‌اند. اطلاعاتی در دست است که نشان می‌دهد NSAID ممکن است در بیماران IBD اثر منفی داشته باشد و در بیمارانی که IBD غیر فعال دارند می‌تواند منجر به فعال شدن بیماری چند روز بعد از شروع NSAID بشود. در یک مطالعه ۲۰۰ مورد بستری به علت IBD با افراد نرمال مقایسه شدند و مشاهده شد که احتمال مصرف همزمان یا مصرف اخیر NSAID به ترتیب حدود ۱/۷۷ و ۱/۹۳ بوده است (odds ratio). اطلاعاتی دال بر وجود هر گونه روش درمانی پیشگیری‌کننده از گزندهای ناشی از NSAID در کولون وجود ندارد.

* - دستیار فوق تخصصی گوارش و کبد، بیمارستان دکتر شریعتی، تهران

Reference:

F. L. Lanza

A Guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers.

Am. J. Gastroenterol 1998;93:2037-2036.

اکثر این اطلاعات از گزارش‌های پراکنده به دست آمده است. این نوع کولیت حاد مذکور بسیار شبیه IBD است و با یک اسهال خونی تظاهر می‌کند و با قطع کردن NSAID بهبود می‌یابد. تشخیص از طریق نمونه‌برداری آندوسکوپی است که نتیجه پاتولوژی IBD را نفی می‌کند و فقط تغییرات آماسی غیر اختصاصی نشان می‌دهد.

گاهی اوقات نیز کولیت کلاژنوز (collagenous) گزارش می‌شود. در یک بررسی از ۳۰ بیمار کولیت کلاژی، ۱۹ نفر سابقه مصرف NSAID می‌داده‌اند. در هر حال این عارضه بسیار نادر است و کمتر از ۵۰ مورد آن گزارش شده است. زخم‌های یکتا (سولیتز) در سکوم، کولون عرضی و سیگموئید افرادی که روی NSAID هستند دیده می‌شود. در یک مطالعه بزرگ گذشته‌نگر که خونریزی‌ها و سوراخ‌شدگی‌های روده کوچک و بزرگ را بررسی می‌کرده دیده می‌شود که یک چهارم بیماران مذکور سابقه مصرف NSAID به میزان ۲ برابر افراد طبیعی را می‌داده‌اند. تورم رکتوم (proctitis) و خونریزی و زخم‌های رکتوم اغلب با استفاده از شیاف‌ها، معمولاً آسپیرین و ایندومتاسین ارتباط دارد. افتراق این عوارض با بیماری کرون از طریق نمونه‌برداری امکان‌پذیر است. شیوع این عوارض دقیقاً مشخص نیست بخصوص در آمریکا که استفاده از این شیاف‌ها کم می‌باشد.

عوارض ناشی از NSAID در بیماران دیورتیکولوزی و IBD نیز گزارش شده است. در یک مطالعه روی عوارض دیورتیکولوز از جمله سوراخ‌شدگی دیده شد که ۳۱ نفر از ۹۲ نفر بیمار دیورتیکولوز عارضه‌دار در حال مصرف NSAID بوده‌اند که از افراد سالم هم سن و هم جنس بیشتر بوده است. همچنین ۱۹ نفر از ۳۱ بیماری که NSAID مصرف

واژه‌ها و اصطلاحات به کار رفته در این متن:

NSAID = Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs	ان سید : داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی
RCTs = Randomized Control Trials	تجارب راندوم و کنترل شده
Ppi = Proton Pump inhibitor	بازدارنده‌های پمپ پروتون
mis = misoprostol	میزوپروستول
om = omeprazol	امپرازول
OA = Osteo Arthritis	استئوآرتریت
RA = Rheumatoid Arthritis	آرتریت روماتوئید
ZAC = Zin Acexonite	زاک
Cox = Cyclo - oxygenase	سیکلوآکسیژناز
سیکلوآکسیژناز آنزیمی است که جهت ساخته شدن پروستاگلاندین دخالت می‌کند. سیکلوآکسیژناز II اثر اختصاصی دارد و برعکس سیکلوآکسیژناز I تنها در محل التهاب باعث ساخته شدن پروستاگلاندین می‌شود. و در نواحی دیگری که پروستاگلاندین به طور طبیعی ساخته می‌شود مانند معده و کلیه وجود ندارد، از این رو داروهای ضد التهابی CoxII می‌توانند عوارضی مانند کاهش فونکسیون کلیه یا ایجاد زخم معده را نداشته باشند.	
OB = Occult Blood	خون ناشکار