

# درمان طبی بیماری زخم پپتیک

ترجمه از: دکتر اسکندر حاجیانی\*

دیده می‌شود که توسط رنگ‌آمیزهای اختصاصی کشف می‌شود. عدم وجود گاستریت آنترال مزمن قویاً عفونت HP را رد می‌کند. چون بافت‌شناسی بسیار گرانتر از اوره‌آز است لذا در ضمن درون‌بینی عاقلانه است که دو نمونه بیوپسی را تهیه کرده و اگر نمونه اوره‌آز مثبت شد، نمونه دیگر جهت بافت‌شناسی ضرورت ندارد ولی اگر منفی شد جهت بافت‌شناسی ارسال گردد.

موارد مثبت کاذب در تست اوره‌آز توسط ارگانیس‌م‌های Campylobacter Like نادر است. موارد منفی کاذب نیز در ۱۰ درصد آزمون‌ها دیده می‌شود.

بعضی از داروها از قبیل امپرازول و بیسموت، و آنتی‌بیوتیک‌ها که باعث مهار HP می‌شوند باعث منفی کاذب شدن آزمون‌ها می‌گردند. گرچه مورد مجادله است ولی در بیماران با زخم اثنی‌عشر بدون عارضه (و بدون سابقه مصرف NSAID) درمان تجربی آنتی‌بیوتیک جهت HP، در مناطق با پرموالانس بالای عفونت، راه‌حل مناسبی به جای آزمون‌های تشخیصی هلیکوباکتریلوری می‌باشد.

## ارزیابی زخم معده:

اهمیت تشخیص قطعی در بیماران با دیس‌پسی از جهت خطر پایین ولی جدی بدخیمی در زخم‌های حتی به ظاهر خوش‌خیم معده (اطراف صاف، قاعده بدون برجستگی یا توده) می‌باشد.

درون‌بینی با دید مستقیم و برداشتن بیوپسی برای اثبات تشخیص الزامی است. اثبات ترمیم توسط رادیولوژی یا اخیراً با درون‌بین برای اثبات خوش‌خیم بودن ضروری است. با این وجود چندین مطالعه نشان داده‌اند که اگر درون‌بینی با دقت صورت بگیرد و پاتولوژیست باتجربه هم بیوپسی را مرور کند، تا ۹۸ درصد می‌توان کانسر را تشخیص داد.

چون دیسپلازی یا نئوپلاسم ممکن است در بیوپسی‌های اولیه اشتباه شوند لذا ضروری است که پزشک مسئول از نمونه بافتی کافی و تفسیر بافت‌شناسی مناسب برخوردار بوده و از پاسخ خوب به درمان، در پیگیری‌های خود مطمئن شود.

## انتخاب زمان مطالعات تشخیصی در بیماران با دیس‌پسی و روش درمان:

در بیماری دیس‌پسی که به تازگی شروع شده و ناشی از مصرف NSAD است بطور کلی سه عقیده وجود دارد.

اول این که یک دوره کوتاه مدت تجربی درمان ضد زخم در نظر گرفته شود. گرچه درمان مزبور توسط هلیکوباکتریلوری قویاً تحت‌الشعاع قرار

## راهبردهای عملی

۱۵ سال قبل تقریباً تمام زخم‌های پپتیک را ایدیوپاتیک فرض می‌کردند ولی امروزه علل اختصاصی آنها را در اکثر موارد می‌توان پیدا کرد.

در حال حاضر پذیرفته شده است که عفونت ناشی از هلیکوباکتریلوری علت مهمی برای اکثریت زخم‌های اثنی‌عشر و معده است. هلیکوباکتریلوری عفونت بسیار شایعی است ولی اکثر افراد آلوده نیز مبتلا به زخم نمی‌شوند اما مکانیسم‌های بیماری‌زایی که قادر به افتراق آن زیرگروهی که در خطر ابتلا به زخم هستند هنوز مشخص نشده است.

علت فرم شایع زخم‌های پپتیک مصرف داروهای NSAIDs می‌باشد. تعدادی از زخم‌ها در رابطه با علل غیرشایع دیگر از قبیل گاسترینوما، ماستوسیتوزیس - پانکراس حلقوی، و احتمالاً عفونت (از قبیل HSV - ۱) می‌باشند. گاهی اوقات زخم‌ها در گروه ایدیوپاتیک قرار می‌گیرند ولی در عمل بسیاری از این موارد به دلیل مصرف پنهانی NSAID و یا موارد منفی کاذب هلیکوباکتریلوری است. این احتمال وجود دارد که اسکار زیاد در محل زخم پپتیک مزمن ترمیم زخم را مختل کرده و عود را تسهیل نماید. حتی قبل از آن که علل مستعدکننده دیگر برطرف شده باشند. این تحولات در فهم بیماری‌زایی زخم‌ها، لزوم بازنگری در بررسی بالینی علل زمینه‌ای را گوشزد می‌کند.

• بعد از بررسی وسیع مقالات از طریق MEDLINE از سال ۱۹۹۳ تا نوامبر ۱۹۹۵ اصول کلی تهیه و به کمیته (ACG) Committee of the American College of Gastroenterology ارائه شده و توسط ده نفر از صاحب‌نظران و متخصصان زخم‌های پپتیک مورد تجدید نظر و بررسی قرار گرفته و آنگاه به صورت توصیه‌های تایید شده ACG و American Society for Gastroenterological Endoscopy به صورت گردآوری شده در زیر آورده شده است:

## روش‌های تشخیصی (DIAGNOSTIC APPROACH):

### بررسی عفونت هلیکوباکتریلوری:

حضور HP را می‌توان با استفاده از تست‌های غیرتهاجمی سرولوژی یا تست تنفسی اوره ( $C^{14}$  یا  $C^{13}$ ) یا بیوپسی آندوسکوپی برای اوره‌آز یا بافت‌شناسی با رنگ‌آمیزی و یا کشت اثبات کرد. بسته به تجربه آزمایشگاه موارد منفی کاذب در هر کدام از روش‌های تشخیصی فوق بین ۵ - ۱۵٪ می‌باشد. گرچه پاتولوژیست‌های باتجربه HP را با استفاده از رنگ‌آمیزی H-E می‌توانند تشخیص دهند ولی موارد منفی کاذب

## درمان قطعی عفونت هلیکوباکتریلوری:

### توصیه‌ها:

چون درمان قطعی عفونت HP باعث کاهش میزان عود زخم و تسهیل در ترمیم زخم میشود درمان با آنتی‌بیوتیک بطور قطع در تمام بیماران با زخم آلوده به HP مورد دارد.

سه رژیم درمانی [شامل بیسموت و مترونیدازول و تتراسیکلین همراه با امپرازول و رژیم کلاریترومایسین و ترامیندازول (CMO) همراه با امپرازول یا کلاریترومایسین و آموکسی‌سیلین همراه با امپرازول (CAO)] در ۹۰ درصد موارد به مدت یک هفته باعث ریشه‌کن شدن عفونت می‌شود.

در مناطقی که هزینه دارو یک مسئله جدی است در صورتی که بیمار پذیرش خوبی داشته و احتمال مقاومت به مترونیدازول زیاد نیست رژیم ۱۴ روزه بیسموت - مترانیدازول - تتراسیکلین (BMT) یک جانشین قابل قبول است.

### رژیم‌های ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری:

عفونت HP به آسانی مهار می‌شود ولی ریشه‌کنی قطعی نیازمند انتخاب دقیق یک رژیم آنتی‌بیوتیکی است که معمولاً حاوی حداقل دو آنتی‌بیوتیک با بیسموت کلونیدال یا عوامل ضدترشحاتی است. (جدول ۱ و ۲) این رژیم‌ها با میزان ریشه‌کنی عمیقتر، دوره درمانی کوتاهتر و میزان مقاومت کمتری همراه هستند. یک رژیم مطلوب و ایده‌آل با پذیرش مناسب بیمار، پاسخ ۹۰ درصد به مدت یک هفته است. رژیم بیسموت ساب‌سالسیلات همراه با مترانیدازول و تتراسیکلین (BMT) در ۸۵ تا ۹۰ درصد موارد باعث ریشه‌کنی عفونت می‌شود. کلاریترومایسین را می‌توان با مترانیدازول و آموکسی‌سیلین (ولی نه آمپی‌سیلین) را با تتراسیکلین جایگزین کرد ولی رژیم بیسموت - آموکسی‌سیلین - مترانیدازول (BMA) تاثیر کمتری از رژیم BMT دارد. جایگزینی دوکسی‌سیکلین به جای تتراسیکلین تاثیر آن را کاهش می‌دهد.

درمان یک هفته‌ای با بیسموت ساب‌سیترات (BMT) باعث ریشه‌کن شدن HP و قابل مقایسه با رژیم دوهفته‌ای می‌شود. اضافه کردن رانیتیدین به ساب‌سیترات بیسموت و کلاریترومایسین به تأیید ابتدایی

گرفته است ولی درمان کوتاه مدت ضدزخم برای بیماران قابل اعتماد که جهت پیگیری مراجعه می‌کنند توصیه مناسبی است. اگر علائم بالینی بیمار ظرف دو هفته برطرف نشد باید بررسی بیشتری انجام گیرد. صرفنظر از پاسخ بالینی، بعد از ۶ هفته درمان را متوقف کرد. اگر بیمار هنوز شکایت داشت باید بقیه بررسی‌های تشخیصی انجام شود.

عقیده دوم بررسی تشخیصی دقیق است. در تمام بیمارانی که علائم هشداردهنده همراه با دیس‌پسی دارند (از قبیل کم‌خونی - خونریزی گوارشی - بی‌اشتهایی - سیری زودرس - کاهش وزن) باید به سرعت بررسی کامل انجام شود.

در تمام افراد بالای پنجاه سال که به تازگی دچار دیس‌پسی شده‌اند نیز این بررسی‌ها باید انجام شود. در مقایسه با مطالعات رادیولوژیک، بررسی‌های آندوسکوپیک ارزش بالاتری داشته و میزان تشخیص دقیق جهت زخم و ضایعات مخاطی بالاتر است. بخصوص در مراکز ارجاعی انجام درون‌بینی بر رادیوگرافی برتری داشته ولی مخاطره بالاتری - هرچند اندک - برای بیمار دارد ضمن این که هزینه آن هم زیادتر است.

عقیده سوم این است که ابتدا آزمون‌های غیرتهاجمی HP انجام شده و در صورت مثبت بودن، درمان با آنتی‌بیوتیک انجام شود.

ارزش اقتصادی درمان تجربی ضد HP در بیماران با دیس‌پسی و HP مثبت هنوز مشخص نشده است. ۱۵ تا ۳۰ درصد از بیماران دچار دیس‌پسی و HP<sup>+</sup> به درمان با آنتی‌بیوتیک پاسخ می‌دهند. اما اصولاً پاسخ به درمان بیماران دچار Non Ulcer Dyspepsia بسیار متغیر است. اهمیت اقتصادی این نوع برخورد در انجام بررسی‌های وسیع در بیمارانی است که علیرغم درمان هنوز از عوارض بیماری شکایت دارند.

مزیت اقتصادی درمان تجربی در حذف هزینه‌های تشخیصی وسیع است. ولی از طرفی تاخیر در تشخیص قطعی نکته‌ای قابل توجه است. درمان تجربی آنتی‌بیوتیک بدون تست‌های تشخیصی HP توصیه نمی‌شود و این به دلیل پره‌والانس کمتر از ۵۰ درصد بخصوص در افراد جوانتر مبتلا به دیس‌پسی و عوارض آنتی‌بیوتیک درمانی و احتمال مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها است.<sup>۱</sup>

### دوز آنتی‌بیوتیک‌ها

امپرازول	آموکسی‌سیلین	کلاریترومایسین	مترانیدازول	تتراسیکلین	بیسموت ساب‌سالسیلات
۲۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز قبل از غذا	۵۰۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز	۵۰۰ میلی‌گرم ۲ یا ۳ بار در روز	۲۵۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز	۵۰۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز	۲ قرص ۴ بار در روز همراه با غذا و موقع خواب

جدول شماره ۱

### رژیم‌های درمانی جهت ریشه‌کنی هلیکوباکتری پیلوری

درصد پاسخ به درمان	رژیم دارویی (مدت)
۸۶ - ۹۰	BMT (یک هفته)
۸۶ - ۹۰	BMT (دو هفته)
۸۶ - ۹۰	BMT + امپرازول (یک هفته)
۸۶ - ۹۰	BMA (یک هفته)
۸۶ - ۹۰	BMA (دو هفته)

جدول شماره ۲

#### دوز آنتی‌بیوتیک‌ها

آموکسی‌سیلین	کلاریترومایسین <sup>۲</sup>	مترانیدازول	امپرازول
یک گرم ۲ بار در روز	۵۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز	۵۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز	۲۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز همراه با دوز اولیه

جدول شماره ۳

### رژیم‌های درمانی و پاسخ درمانی و ریشه‌کنی هلیکوباکتری پیلوری

درصد پاسخ به درمان	رژیم دارویی (مدت)
۸۷ - ۹۱	MOC (یک هفته)
۸۶ - ۹۱	AOC (دو هفته)
۷۷ - ۸۳	MOA (یک تا دو هفته)

جدول شماره ۴

یا واکنش‌های دارویی است. عوارض جانبی مهم در ۰/۱ تا ۰/۵ درصد ولی عوارض جانبی کم‌اهمیت مثل اسهال در ۳۰ تا ۵۰ درصد موارد دیده می‌شود.

مسئله سوم پذیرش بیماران است که به دلیل رژیم‌های پیچیده و داروهای متعدد و عوارض آنها، همکاری بیمار کاهش می‌یابد. لذا بیمار را باید توجیه کرد.

#### عود هلیکوباکتری پیلوری و اثبات ریشه‌کن شدن HP :

شایعترین علت عود زخم بعد از درمان آنتی‌بیوتیکی، ناتوانی رژیم دارویی در ریشه‌کن کردن میکروب است. اگر درمان موفق بود و میکروب ریشه‌کن شد، عفونت مجدد بسیار نادر بوده و از ۰/۵ درصد در سال کمتر است.

اثبات موفقیت در ریشه‌کنی HP در بیماران با سابقه عوارض زخم، یا زخم‌های مقاوم به درمان، الزامی است ولی در بیماران زخم بدون عارضه که با درمان آنتی‌بیوتیکی بدون علامت شده‌اند، مورد بحث است.

FDA رسیده است ولی با وجود این تأییدیه، تتراسیکلین یا آموکسی‌سیلین را باید به این رژیم افزود.

رژیم‌های آنتی‌بیوتیکی بدون بیسموت باید حداقل دو آنتی‌بیوتیک کلاریترومایسین، مترانیدازول یا آموکسی‌سیلین را به همراه داشته باشند (جدول ۳ و ۴).

H2 بلوکرها به رژیم آنتی‌بیوتیکی [آموکسی‌سیلین و مترانیدازول یا کلاریترومایسین (MAC)] اضافه شده است ولی هنوز مشخص نیست که آیا افزودن دوز استاندارد H2 بلوکر ریشه‌کنی HP را افزایش می‌دهد یا نه؟ و نیز دوره درمانی ۱۰ تا ۱۴ روزه لازم است، گرچه یک رژیم کلاریترومایسین + امپرازول به صورت ابتدایی توسط FDA تأیید شده است ولی یک آنتی‌بیوتیک همراه با امپرازول توصیه نمی‌شود چرا که پاسخ به درمان کمتر از ۷۰ درصد بوده و بیش از دو هفته طول درمان لازم است.

رژیم‌های امپرازول بعلاوه حداقل دو آنتی‌بیوتیک تأثیر را زیادتر می‌کند لذا دوره کوتاهتری نیز می‌توان به کار برد.

هر دو رژیم MOC و OAC پاسخ درمانی ۸۵ تا ۹۰ درصد را با یک هفته درمان به دست می‌دهند و معلوم نیست که طولانی‌تر کردن دوره درمانی به ۱۰ تا ۱۴ روز تأثیر درمانی را افزایش دهد.

گرچه در گزارش‌های قبلی استفاده امپرازول قبل از رژیم امپرازول آموکسی‌سیلین تأثیر رژیم مزبور را کمتر می‌کرد ولی در رژیم‌های یک هفته‌ای که با دو آنتی‌بیوتیک همراهند یک دوز اولیه امپرازول تأثیر درمان را بیشتر می‌کند.

ریشه‌کن کردن HP شانس ترمیم زخم را افزایش می‌دهد. یک هفته درمان با دو آنتی‌بیوتیک به همراه امپرازول یا بیسموت به اندازه درمان امپرازول به تنهایی به مدت چهار هفته مؤثر است.

اضافه کردن مهارکننده‌های H2 یا امپرازول به رژیم‌های BMT باعث ترمیم بهتر زخم و بهبودی سریع علائم بیماری خواهد شد.

با رژیم امپرازول (۲۰ میلی‌گرم دو بار در روز) بعلاوه دو آنتی‌بیوتیک یا رژیم BMT، ادامه درمان ضد زخم بیش از یک هفته برای زخم‌های بدون عارضه ضرورتی ندارد.

برای زخم‌های با عارضه یا زخم‌های بزرگ یا زخم‌های مقاوم به درمان باید درمان ضد زخم را بعد از یک هفته ادامه داد تا ریشه‌کن شدن قطعی HP ثابت شود.

در رژیم‌های ریشه‌کنی HP سه مسئله تأثیر رژیم دارویی را محدود می‌کند. نخست مقاومت آنتی‌بیوتیکی نسبت به مترانیدازول و کلاریترومایسین است. مقاومت در برابر بیسموت، تتراسیکلین و آموکسی‌سیلین معمولاً مسئله‌ساز نیست.

مقاومت HP به مترانیدازول و کلاریترومایسین مانع از ریشه‌کنی میکروب می‌شود. بخصوص تماس قبلی با این دو دارو قبل از رژیم درمانی حائز اهمیت است که باید در شرح حال بیمار بررسی شود.

مسئله دوم در رابطه با عوارض جانبی داروها مثل کولیت پسودوممبران

آزمون اوره تنفسی ( $C^{14}$  و  $C^{13}$ )، یک تست قابل اعتماد و غیرتهاجمی برای اثبات ریشه‌کن شدن HP به شمار می‌رود. گرچه نتایج منفی کاذب تا ۱۰ درصد از بیماران گزارش شده است، بخصوص در افرادی که بیدرنک (۱ تا ۳ ماه اول) بعد از درمان ضد میکروبی تست را انجام می‌دهند.

پادتن سرم علیه HP بعد از درمان موفق کاهش می‌یابد، اثبات این کاهش میزان پادتن ملاک خوبی برای اثبات ریشه‌کنی میکروب است ولی این کاهش تیترا آهسته و متغیر بوده و لذا آن را جهت اهداف بالینی نامناسب می‌کند. تکرار مجدد درون‌بینی و بیوپسی بطور قابل اعتمادی ریشه‌کن شدن HP را نشان می‌دهد ولی هزینه زیاد آن باعث شده که این آزمایش فقط در مورد زخم‌های با عوارض، زخم‌های بزرگ و مقاوم انجام شود و حداقل یک ماه و یا بیشتر پس از ختم دوره آنتی‌بیوتیکی نمونه‌برداری صورت گیرد.

### درمان ضد زخم:

مطالعات کنترل راندوم شده متعدد نشان داده‌اند که هر چهار نوع مهارکننده‌های H2 موجود (سایمتیدین، رانیتیدین، فامونیتیدین و نیزاتیدین) باعث ترمیم زخم اثنی عشر می‌شوند. امپرازول با مقدار ۲۰ میلی‌گرم روزانه سریعتر از مقدار استاندارد مهارکننده‌های H2 موجب ترمیم می‌شود. مقدار بالاتر از ۲۰ میلی‌گرم نیز سبب ترمیم سریعتر می‌شود.

مقدار متوسط تا زیاد آنتی اسید (۱۰۰۰ - ۲۸۰ mmol) روزانه بیش از دارونما باعث ترمیم زخم اثنی عشر می‌شود. و قابل مقایسه با مهارکننده‌های H2 است. ساکرافیت نیز موجب ترمیم زخم دوازده در حد مهارکننده‌های H2 می‌شود.

امپرازول و مهارکننده‌های H2 سبب ترمیم زخم معده می‌گردند ولی در امریکا سایمتیدین و رانیتیدین و فامونیتیدین به این منظور تأیید شده است. امپرازول با دوز ۴۰ - ۲۰ mg روزانه، سریعتر از مهارکننده‌های H2 سبب ترمیم زخم معده می‌شود. البته این اثر امپرازول در زخم‌های دوازده چشمگیرتر است که به دلیل نقش زیادتر اسید در این زخم می‌باشد.

امپرازول برای فعال شدن نیاز به محیط اسیدی و تحریک سلول‌های پاریتال دارد لذا در صورتی که ۳۰ دقیقه قبل از غذا تجویز شود بیشترین تأثیر را دارد و به همین دلیل اگر این دارو در حالت ناشتای طولانی یا هنگام خواب و یا به همراه سایر داروهای ضدترشحاتی، آنتی‌کلینرژیک یا سوماتواستاتین یا Miso-Prostol داده شود کارایی آن کاهش می‌یابد.

### زخم‌های مقاوم به درمان

تعداد زخم‌هایی که با درمان ترمیم نمی‌یابند نسبت معکوس با طول دوره درمانی دارد. در صورت درمان اولیه زخم دوازدهه با مهارکننده‌های H2 به مدت ۴ هفته در ۲۰ درصد موارد زخم ترمیم

نیافته ولی بعد از ۸ هفته این نسبت به ۱۰ - ۵ درصد می‌رسد. بطور کلی هرگاه زخم دوازدهه بعد از ۸ هفته درمان استاندارد ترمیم پیدا نکرد، زخم مقاوم به درمان تلقی می‌شود.

پاسخ به درمان زخم‌های معده کندتر می‌باشد بخصوص زخم‌های بزرگتر معده دیرتر پاسخ می‌دهند از این رو اگر بعد از ۱۲ هفته درمان استاندارد طبی زخم ترمیم نیافت مقاوم به درمان تلقی می‌گردد.

ارزیابی دقیق بالینی در بیمارانی که علائم آنها باقی می‌ماند لازم است. درون‌بینی قادر به جداسازی بیماران با علائم مقاوم و زخم مقاوم از بیماران با علائم و شکایت‌های مقاوم ولی بدون زخم فعال از همدیگر می‌باشد. فقدان زخم فعال در آندوسکوپی در حضور شکایت‌های مقاوم به درمان لزوم بررسی‌های وسیعتر دیگر را گوشزد می‌کند.

زخم‌های مقاوم به درمان در درون‌بینی را باید با چند بیوپسی از لبه و قاعده زخم بررسی کامل کرد تا سایر علل التهابی و یا عفونی که زخم را تقلید می‌کنند رد شوند زخم‌های مقاوم معده را باید بدخیم فرض کرد مگر این که خلاف آن ثابت شود. روش‌های رنگ‌آمیزی اختصاصی جهت کشف مقادیر اندک HP بخصوص در کسانی که آنتی‌بیوتیک گرفته‌اند لازم است.

عفونت HP و مصرف NSAID مهمترین عامل‌های زمینه‌ای در زخم‌های مقاوم به درمان هستند. سایر عوامل مؤثر شامل مصرف سیگار، پذیرش اندک بیمار - حالات با افزایش ترشح اسید (گاسترینوما) می‌باشند. گاهی تعیین سطح سرمی سالیسیلات لازم است.

بنابراین باید وجود هلیکوباکتریلوری را در تمام بیماران با زخم مقاوم بررسی و پس از درمان آنتی‌بیوتیکی ریشه‌کن شدن آن را اثبات کرد. گرچه ادامه درمان با مقدار استاندارد مهارکننده‌های H2 برای مدت طولانی‌تر در زخم‌های مقاوم مفید است ولی امپرازول ۲۰ میلی‌گرمی با تجویز دوبار در روز مؤثرتر است.

توام کردن و مصرف همزمان سایر داروهای ضد زخم و ضدترشحاتی با همدیگر، تأثیر آنها را زیاد نمی‌کند.

درون‌بینی مجدد در زخم‌های مقاوم به درمان معده بعد از خاتمه درمان و در صورت وجود زخم بیوپسی متعدد الزامی است. اگر بررسی HP هم مورد نظر است درون‌بینی مجدد حداقل ۴ تا ۸ هفته پس از خاتمه درمان آنتی‌بیوتیکی باید انجام شود.

قبل از اقدام به عمل جراحی در زخم‌های مقاوم باید از ریشه‌کن شدن HP و قطع مصرف NSAID مطمئن شد.

### پیشگیری از عود زخم

ریشه‌کن کردن HP بطور قابل توجهی خطر عود زخم را می‌کاهد. در یک مطالعه راندوم و کنترل شده، بیماران با درمان ضد زخم استاندارد و درمان ضد HP درمان شدند. بعد از بهبودی زخم که با درون‌بینی اثبات شده بود درمان قطع گردید. بیماران به مدت ۶ تا ۱۲ ماه پیگیری شدند. در زخم‌هایی که عود کردند تا ۸۵ درصد عفونت HP وجود داشت ولی

در کسانی که عفونت HP آنها منفی بود تنها ۱۰ درصد موارد عود را نشان دادند. بررسی‌های متعدد نشان داده است که ریشه‌کن کردن HP خطر بروز سایر عوارض زخم را هم کاهش می‌دهد.

بعد از ترمیم اولیه زخم، ادامه درمان توسط مهارکننده‌های H2 عود خودبخودی زخم دوازدهه و عود عوارض آن مثل خونریزی را کاهش می‌دهد. درمان نگهدارنده با نصف مقدار استاندارد مهارکننده‌های H2 در شب به مدت ۱۲ ماه در زخم دوازدهه خطر عود را از ۹۰ - ۶۰ درصد دارونما به ۲۵ - ۲۰ درصد کاهش می‌دهد. گروهی از بیماران مثل افراد سیگاری شدید یا افراد با سابقه عوارض از مقدار کامل دارو به صورت نگهدارنده استفاده می‌برند. امپرازول اگر با مقدار کافی استفاده شود نیز از عود جلوگیری می‌کند.

امپرازول فقط برای درمان نگهدارنده زخم‌های مقاوم به درمان و به مقدار ۴۰ میلی‌گرم در روز توصیه می‌شود. سالفکرایت هم به عنوان درمان نگهدارنده در زخم‌های دوازدهه مؤثر است.

خطر عود زخم بعد از یک سال درمان نگهدارنده کاهش چشمگیری نمی‌یابد. با این وجود درمان نگهدارنده با مهارکننده‌های H2 به مدت ۲ تا ۵ سال بعد از ترمیم اولیه زخم مؤثر است.

گرچه اطلاعات زیادی در دسترس نیست ولی توصیه می‌شود در کسانی که علل زمینه‌ای آنها هنوز برطرف نشده است مثلاً HP مثبت هستند و یا مصرف NSAID دارند و بیماران با سابقه عوارض زخم، درمان به مدت ۳ سال ادامه یابد.

### درمان زخم‌های ناشی از NSAID

بطور کلی دو مرحله اساسی در درمان زخم‌های NSAID وجود دارد: نخست قطع یا کاهش NSAID در صورت امکان و دیگری بررسی و ریشه‌کن کردن HP.

اگر ادامه مصرف NSAID الزامی است، استفاده از مقدار استاندارد مهارکننده‌های H2 در اکثر موارد باعث ترمیم زخم می‌شود گرچه این ترمیم اندکی کندتر است. برعکس ادامه مصرف NSAID سرعت ترمیم زخم توسط امپرازول را نمی‌کاهد. بر اساس اطلاعات جدید امپرازول احتمالاً درمان انتخابی برای زخم‌های با عارضه، زخم‌های با ترمیم آهسته یا زخم‌های بزرگ، در صورتی که مجبور به ادامه درمان با NSAID هستیم به شمار می‌رود.

اطلاعات در مورد تأثیر جایگزینی موارد جدید NSAID مثل: Salsate یا Nabumetone در ترمیم زخم هنوز کافی نیست.

### پیشگیری زخم‌های ناشی از NSAID

پیشگیری به صورت درمان همراه توسط داروهای در ضد زخم در تمام بیمارانی که NSAID دریافت می‌کنند ضرورتی ندارد. بلکه باید ابتدا خطر عامل‌هایی از قبیل سن بالاتر از ۷۰ سال، شرح حال قبلی زخم

پپتیک یا سابقه عوارض زخم یا مصرف همزمان داروهای ضد انعقادی یا استروئیدها را تعیین کرد. در افرادی که خطر عامل‌های مزبور را دارند مصرف همزمان دارو (Co Therapy) جهت پیشگیری زخم در مصرف‌کننده‌های NSAID توصیه می‌شود.

در یک مطالعه، در افراد سالم و بیمارانی که NSAID مصرف می‌کردند در بررسی‌های آندوسکوپی در حدود ۲۵ - ۵ درصد افراد زخم بدون علامت دیده می‌شد و زخم‌های بالینی علامتدار در یک درصد آنها ظرف مدت یک سال ملاحظه گردید. توصیه‌های پیشگیری جهت زخم‌های علامتدار بالینی است نه زخم‌های آندوسکوپی، چون این زخم‌های اکثراً خاموش می‌باشند. اثبات شده که Misoprostol (با مقدار ۲۰۰ میلی‌گرم و چهار بار در روز) در پیشگیری از زخم‌های معده و دوازدهه ناشی از NSAID مؤثر است. اسهال و درد شکم پذیرش بیماران را محدود می‌کند ولی این عوارض معمولاً گذرا بوده و با شروع درمان با مقادیر کمتر دارو کاهش می‌یابند. بر اساس مطالعات راندم کنترل شده Misoprostol عوارض زخم‌های NSAID را تا ۴۰ درصد کاهش می‌دهد. فعلاً هیچ رژیم دارویی جایگزین در بیمارانی که قادر به تحمل Misoprostal نبوده یا به آن جواب ندادند تأیید نشده است ولی بر اساس اطلاعات دو مطالعه راندم و کنترل شده داروهای مهارکننده‌های H2 از ایجاد زخم‌های آندوسکوپی ناشی NSAID، در معده جلوگیری نمی‌کنند و در مورد اثر مهارکننده‌های H2 بر عوارض این زخم‌ها نیز اطلاعات کافی در دست نیست.

گزارش‌های اولیه نشان داده‌اند که امپرازول در پیشگیری از زخم‌های آندوسکوپی ناشی از NSAID در حد و یا معادل مهارکننده‌های H2 تأثیر دارند ولی اثر آنها در پیشگیری از عوارض زخم‌ها معلوم نیست. با این وجود امپرازول تنها دارویی است که به صورت جانشین در بیمارانی که با مقادیر کافی مهارکننده‌های H2 یا مصرف Misoprostol مبتلا به زخم NSAID شده‌اند و لازم است که NSAID آنها ادامه یابد، به کار می‌رود.

اطلاعاتی دال بر تأثیر ساکرافیت، آنتی‌اسید یا بیسموت در پیشگیری یا درمان زخم‌های ناشی از NSAID وجود ندارد.

Salsate که بطور قابل ملاحظه‌ای سیکلواکسیژناز مخاط معده‌ای را کمتر مهار می‌کند باعث ضایعات معده بیشتری نسبت به دارونما نمی‌شود. بعضی از انواع بخصوص NSAID از قبیل Nabumetone ممکن است زخم‌های آندوسکوپی کمتری نسبت به سایر انواع NSAID ایجاد کند. اطلاعات بیشتر بر اساس بررسی‌های کنترل شده لازم است تا تأثیر این انواع جدید NSAID را در پیشگیری از عوارض بالینی زخم‌های ناشی از NSAID ارزیابی کند. حدود نیمی از بیمارانی که مبتلا به زخم‌های ناشی از NSAID می‌شوند مبتلا به عفونت HP هستند. بر اساس توصیه‌های مؤسسه ملی بهداشت [آمریکا] (NIH) تمام بیماران مبتلا به زخم ناشی از NSAID که HP مثبت دارند باید درمان آنتی‌بیوتیکی شوند. ریشه‌کن کردن HP گرچه خطر زخم را حین ادامه

با این وجود توصیه می‌شود قبل از مصرف NSAID، عفونت HP بررسی شده و در صورت وجود، درمان آنتی‌بیوتیکی انجام شود.

### مأخذ اصلی مقاله:

Soll A.H. "Medical Treatment of Peptic Ulcer Disease"  
JAMA 1996; 275: 622-629

\* فلوی گوارش. بیمارستان طالقانی تهران

درمان NSAID از بین نمی‌برد ولی آن را کاهش می‌دهد. چون ریشه‌کن کردن HP خطر زخم را بطور کامل از بین نمی‌برد لذا صرفنظر از وضعیت HP در بیمارانی که ملزم به ادامه NSAID می‌باشیم و سابقه‌ای از عوارض زخم دارند، درمان پیشگیری ضد زخم به صورت همراه توصیه می‌شود.

مطالعات در بیماران بدون سابقه زخم بالینی نشان می‌دهد که عفونت HP خطر زخم‌های آندوسکوپیک ناشی از NSAID را افزایش نمی‌دهد.

### نکات مورد تأمل و انتقادی در رابطه با محتویات مقاله ترجمه شده آقای دکتر اسکندر حاجیانی

در این مقاله که نظریات ۱۰ نفر از محققان و آشنایان به مسائل هلیکوباکتریلوری گنجانده شده و مورد تأیید دو انجمن بزرگ متخصصان گوارش آمریکا قرار گرفته است نکاتی دیده می‌شود که باید با دید انتقادی به آن نگریست و به دلایل زیر نمی‌تواند مورد قبول واقع شود:

۱- در این مقاله که برای ریشه‌کن کردن هلیکوباکتریلوری از رژیم محتوی کلاریترومایسین استفاده شده است ۵۰۰ میلی‌گرم دو یا سه بار در روز و امپرازول ۲۰ میلی‌گرم دوبار در روز پیشنهاد شده است (جدول شماره ۱). در رژیم درمانی با استفاده از سه داروی امپرازول، کلاریترومایسین و مترونیدازول یا تینیدازول (Tinidazole) که معروف به رژیم ایتالیایی بازولی (Bazzoli) است و لااقل در بیش از ۲۰۰ بیمار تجربه شده و تا سال ۱۹۹۵ شش گروه آن را مورد تأیید قرار داده‌اند با انتخاب دوز کلاریترومایسین ۲۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز و امپرازول ۲۰ میلی‌گرم یک بار در روز همراه با مترونیدازول یا تینیدازول میزان ریشه‌کنی باکتری بین ۹۱ تا ۹۵ درصد گزارش شده است<sup>۱</sup> و احتیاجی به انتخاب مقدار بسیار بالا و گرانتیمنت کلاریترومایسین (هر ۲۵۰ میلی‌گرم آن ۴ دلار قیمت دارد) پیشنهاد شده در این مقاله نیست.

۲- در این مقاله بحث مفصلی در رابطه با زخم‌های مقاوم به درمان که میزان آن ۵ تا ۱۵ درصد تخمین زده شده انجام گردیده است. تا به حال گزارشی مربوط به زخم مقاوم به درمان با رژیم‌های مختلفه برای ریشه‌کنی باکتری که هلیکوباکتریلوری در پیدایش زخم نقش اصلی را داشته باشد منتشر نشده است. مگر آن که علت مقاوم بودن آن مصرف زیاد NSAID و یا وجود تومور ترشح کننده گاسترین (گاسترینوما) و یا امراض دیگری مانند بیماری Crohn باشد، اما زخم مقاوم به درمان با داروهای مهارکننده اسید وجود دارد که به خوبی به درمان با بیسموت و یا رژیم‌های درمانی برای ریشه‌کن کردن هلیکوباکتریلوری جواب می‌دهند<sup>۲،۳</sup>، در یک بررسی بسیار جالبی که در رابطه با زخم‌های

مقاوم به درمان با داروهای مهارکننده اسید در ترکیه انجام گرفته و ۴۵ بیمار به درمان ۸ هفته‌ای با رانیتیدین ۳۰۰ میلی‌گرمی و فاموتیدین ۴۰ میلی‌گرمی جواب نداده‌اند و به طور راندوم به دو گروه، امپرازول ۴۰ میلی‌گرم در روز در یک گروه و ترکیبات بیسموت و تتراسیکلین و مترونیدازول برای دو هفته در گروه دیگر تقسیم شده‌اند پس از ۸ هفته در گروه امپرازول ۱۲ نفر از ۱۷ نفر التیام کامل زخم را داشتند، در صورتی که در گروه دیگر ۲۱ نفر از ۲۱ نفر با وجود این که باکتری در همه آنها ریشه‌کن نشده بود بهبودی کامل زخم را نشان دادند<sup>۴</sup>، و این سیر التیام زخم با معالجه با داروهای بیسموتی و آنتی‌بیوتیک نشان می‌دهد که با غیرفعال شدن باکتری به وسیله داروهای ضدباکتری التیام زخم به صورت کامل انجام می‌گیرد، حتی درمان با دو داروی آنتی‌بیوتیک مانند تتراسیکلین و مترونیدازول کافی است که زخم‌ها کاملاً با وجودی که میزان ریشه‌کنی باکتری بسیار ناقص است بهبودی حاصل می‌کنند<sup>۵</sup>، بنابراین بحث راجع به زخم‌های مقاوم به درمان که در زمان قبل از دوره درمانی ضدباکتری اهمیت داشت دیگر مسئله قابل توجهی را به وجود نمی‌آورد که درخور یک تجزیه و تحلیل در مقاله‌ای که از درمان‌های جدید صحبت می‌کند قرار گیرد.

### صادق مسرت

### References:

- 1-Goddard A. and Logan R. "One-week low dose triple therapy: New standards for helicobacter pylori treatment" *Europ.J. Gastroenterol.& Hepatol.* 1995;7:1-7
- 2-Bianbi Porro G.,Parente F. "Duodenal ulcers resistant to H2-blockers: an emerging therapeutic problem" *Scand. J. Gastroenterol.* 1988;23:81-84
- 3-Wagner S.,Gebel M., Haruma K. et al "Bismuth subsalicylate in the treatment of H2 blocker resistant duodenal ulcer" *Gut* 1992;33:179-183
- 4-Avsar E.,Kalayci C.,Tözün N. et al "Refractory duodenal ulcer healing and relapse: comparison of omeprazole with helicobacter eradication" *Europ.J. Gastroenterol.&Hepatol.* 1996;8:449-452
- 5- Massarrat S.Ihm P., Koch U.K. and Tetra-Metro-Ran Study Group. "The Efficacy of two Classic Antibiotics Tetracycline and Metronidazole alone or with Ranitidine on Duodend Ulcer Healing and Eradication of H. Pylori. A Randomized double Blind Multicenter Study" *Gastroenterology*, 1996; 110; Nr.4: Abstracts A 188.