

# اثر بخشی دامپریدون و پیریدوستیگمین در بیماران با سوءهاضمه عملکردی؛ یک مطالعه کار آزمایی بالینی تصادفی شده

جوادشکری شیروانی<sup>۱</sup>، حسن طاهری<sup>۱</sup>، اسرافیل شاد<sup>۲</sup>، علی بیژنی<sup>۲</sup>، مهرداد کاشی فرد<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> استادیار، بیمارستان آیت الله روحانی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران  
<sup>۲</sup> پژوهشگر، معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران  
<sup>۳</sup> دانشیار، بیمارستان آیت الله روحانی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

## چکیده

### زمینه و هدف:

در اکثر بیماران با سوءهاضمه علت ارگانیک خاصی یافت نمی‌شود. این دسته از بیماران مبتلا به سوءهاضمه عملکردی (Functional Dyspepsia) هستند. رویکرد درمانی آنها هنوز مورد بحث است، ولی استفاده از داروهای پروکینتیک در این بیماران مرسوم است. هدف این مطالعه بررسی پاسخ بیماران مبتلا به سوءهاضمه عملکردی به داروی دامپریدون و پیریدوستیگمین که با مکانیسم مهار کولین استراژ اثرات پروکینتیک ایجاد می‌کند، است.

### روش بررسی:

این مطالعه بالینی یک سو کور طی ۲ سال از بهمن ۱۳۸۶ تا آذر ۱۳۸۸ بر روی ۱۱۷ بیمار که با سوءهاضمه بر اساس معیارهای Rome II مراجعه کرده بودند و در اندوسکوپی و سونوگرافی یافته‌ی غیرطبیعی نداشتند، انجام شد تا اثر بخشی درمان ۴ هفته‌ای با داروهای دامپریدون ۱۰ میلی گرم ۳ بار در روز، پیریدوستیگمین ۶۰ میلی گرم ۳ بار در روز و پلاسبو در بهبود علائم آنها مورد ارزیابی قرار گیرد. برای هر یک از علائم هشتگانه‌ی درد اپی گاستر، تهوع، استفراغ، آروغ زدن، نفخ، سیری زودرس، پری سردل و چنگ زدن سر دل از طریق VAS Score<sup>۱</sup> نمره‌ای به بیماران قبل و بعد از درمان داده شد و در پایان اثر بخشی داروها در درمان بیماران بر اساس میزان کاهش این نمره ارزیابی شد.

### یافته‌ها:

در پایان مطالعه میانگین نمره علائم از ۲۴ به ۱۳ کاهش یافت. در بین ۳ گروه مورد مطالعه تنها در علائم نفخ ( $p=0/039$ )، سیری زودرس ( $p=0/006$ ) و تهوع ( $p=0/016$ ) تفاوت معنی دار وجود داشت، که در Post Hoc Test نشان داده شد که دامپریدون نسبت به پیریدوستیگمین در کنترل تهوع و سیری زود رس به طور معنی داری به ترتیب با  $p=0/024$  و  $p=0/038$  موثرتر است. و نسبت به پلاسبو با  $p=0/014$  برتری دارد. در کنترل نفخ پیریدوستیگمین با  $p=0/042$  نسبت به پلاسبو موثرتر بود، دامپریدون نیز با  $p=0/023$  نسبت به پلاسبو در کاهش نفخ اثر گذار بود. در کل دامپریدون نسبت به پلاسبو در کنترل علائم سوءهاضمه موثرتر بود ( $p=0/045$ ).

### نتیجه‌گیری:

داروهای دامپریدون و پیریدوستیگمین علائم نفخ، سیری زودرس و تهوع را بهبود می‌بخشند، اما در درمان علائم درد اپی گاستر، پری سردل و آروغ زدن مشابه پلاسبو بودند که می‌تواند ناشی از پاتوفیزیولوژی متفاوت این دسته از علائم باشد.

**کلید واژه:** دامپریدون، پیریدوستیگمین، سوءهاضمه عملکردی

گوارش/ دوره ۱۷، شماره ۱/ بهار ۱۳۹۱-۷

1. Visual analogue scale

### زمینه و هدف:

بیماری‌های گوارشی یکی از علل شایع مراجعه‌ی افراد به مراکز درمانی است. حدود ۲۵٪ از افراد علائم گوارشی فوقانی را طی یک سال تجربه می‌کنند. (۱)، به علایمی که مربوط به دستگاه گوارش فوقانی بوده و در ناحیه‌ی اپی گاستر احساس می‌گردد سوءهاضمه (Dyspepsia) می‌گویند. در ایران بیماران به طور عمده این علائم را تحت عنوان سوءهاضمه می‌شناسند. این احساس ناراحتی سردل توسط بیماران ممکن است به صورت درد، نفخ، احساس پری سردل، سوزش سردل، سیری زودرس، چنگ زدن، تهوع و استفراغ بیان شود. دسته‌ای از بیماران مبتلا به سوءهاضمه در گروه سوءهاضمه ارگانیک قرار

### نویسنده مسئول: حسن طاهری

بیمارستان آیت الله روحانی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

تلفن: ۰۱۱۱-۲۲۳۸۳۰۱

نمبر: ۰۱۱۱-۲۲۳۸۲۸۴

پست الکترونیک: hassantaheri1959@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۰/۱۱/۱

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۰/۱۲/۲۷

تاریخ پذیرش: ۹۰/۱۲/۲۸

می‌گیرند که برای توجیه علایم آنها می‌توان عللی مثل زخم پپتیک، گاستریت، ریفلاکس معده به مری، تومور گاستروئودئودنال، بیماری‌های مجاری صفراوی، پانکراس و به ندرت بیماری‌های کولون، پریتونئ و کلیه‌ها را پیدا کرد، که بر اساس نوع بیماری رویکرد تشخیصی و درمانی مناسب آن باید انجام شود.<sup>(۳ و ۲)</sup>

ولی در اکثر بیماران که با سوءهاضمه مراجعه می‌کنند، بیماری زمینه‌ای خاصی یافت نمی‌شود. این دسته از بیماران مبتلا به سوءهاضمه عملکردی<sup>۱</sup> هستند. در این گروه افراد یافته‌های اندوسکوپی، سونوگرافی و بیوشیمی نرمال است. بنابراین رویکرد تشخیصی و درمانی آنها هنوز مورد بحث است. با توجه به هزینه‌ی درمان این بیماران و اثراتی که روی کیفیت زندگی آنها می‌گذارد مطالعات زیادی در مورد پاتوفیزیولوژی علایم این گروه از بیماران در حال انجام است. فرضیه‌هایی که برای توجیه علایم این افراد ارائه شده است شامل اختلال در ظرفیت تطابق معده، افزایش حساسیت به اتساع معده، تأخیر در تخلیه‌ی معده، التهاب ناشی از عفونت هلیکوباکتر پیلوری، تأثیر ریفلاکس صفرا و ترشحات پانکراس روی معده، اختلال در محور (مغز- روده)<sup>۲</sup> است.<sup>(۴ و ۵)</sup>

در مورد درمان بیماران با سوءهاضمه عملکردی مطالعات بالینی متعددی بر اساس پاتوفیزیولوژی احتمالی آن انجام شده است. برای قرار دادن بیماران در گروه سوءهاضمه عملکردی بایستی بیمار حداقل ۱۲ ماه از شروع علایمش گذشته باشد و در این مدت حداقل ۱۲ هفته علامت دار باشد و در هفته بیش از ۲ بار این علایم را تجربه کند (Rome II) و علل ارگانیک در آنها رد شده باشد.<sup>(۶ و ۷)</sup>

اختلال در تخلیه‌ی معده، کاهش تطابق معده بعد از صرف غذا و نیز افزایش حساسیت در پاسخ به اتساع، مهم‌ترین پاتوفیزیولوژی فرضی برای سوءهاضمه عملکردی می‌باشند، مطالعات بالینی متعددی برای ارزیابی بهبود علایم با داروهایی که باعث افزایش حرکات معده می‌شوند انجام شده است. در این مطالعات بیشتر تمرکز بر روی داروهایی که اثرات پروکینتیک دارند، بوده است. داروهایی مثل متوکلوپرامید، سیزاپرید، دامپریدون، تگاسرود بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته‌اند.<sup>(۸-۱۱)</sup>

این مطالعه به بررسی پاسخ بیماران مبتلا به سوءهاضمه عملکردی به داروهای دامپریدون و پیریدوستگمین که اثرات پروکینتیک دارند، در مقایسه با مصرف دارونما می‌پردازد. مطالعات قبلی که در این زمینه منتشر شده است نتایج متناقضی را در مورد اثر بخشی این داروها نشان داده‌اند. ما در این مطالعه برای اولین بار از داروی پیریدوستگمین که با مهار انزیم کولین استراز اثرات پروکینتیک ایجاد می‌کند جهت بررسی میزان بهبود علایم سوءهاضمه استفاده کرده ایم.

## روش بررسی:

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی یک سو کور (Single Blind)

1. Functional Dyspepsia
2. Brain-Gut

(Randomized Clinical Trial) انجام شد. اجرای این مطالعه در تاریخ ۱۳۸۶/۱۰/۱۱ در هفدمین جلسه کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بابل به تصویب رسید. در شروع مطالعه از بیماران رضایت نامه کتبی اخذ شد.

بیمارانی که طی بهمن سال ۱۳۸۶ تا آذرماه ۱۳۸۸ به علت سوءهاضمه در درمانگاه گوارش بیمارستان شهید بهشتی بابل ویزیت شده و طبق معیارهای Rome II مبتلا به سوءهاضمه عملکردی بودند وارد مطالعه شدند.

نرمال بودن یافته‌های اندوسکوپی و سونوگرافی شکم شرط ورود به مطالعه بود. بیمارانی که در اندوسکوپی یافته غیرطبیعی مثل ضایعات اروزیو مری، اولسر معده یا دوازدهه و ضایعات اروزیو متوسط تا شدید در معده داشته‌اند از مطالعه کنار گذاشته شدند. بیماران با سابقه جراحی شکم و بیماران دیابتی و بیماران قلبی و عروقی از مطالعه خارج شدند. وجود میکروب هلیکو باکتر پیلوری در معده در ورود یا خروج از مطالعه تأثیری نداشت. افراد بالاتر از ۵۰ سال در صورت کولونوسکوپی یا باریم انمای نرمال وارد مطالعه شدند.

در صورت داشتن شرایط فوق از بیمار مصاحبه بعمل می‌آمد و هشت علامت اصلی بالینی سوءهاضمه که شامل درد اپی گاستر، پری سردل، نفخ، سیری زودرس، آروغ زدن، تهوع، استفراغ و چنگ زدن بر اساس شدت علایم از طریق نمره‌دهی VAS ارزیابی شدند که به هرکدام از علایم بر حسب شدت از ۰ تا ۱۰ نمره داده شد. نمره صفر در فقدان علامت و نمره ۱۰ شدیدترین وضعیت آن علامت در نظر گرفته شد. در کل برای هر بیمار حداکثر نمره ۸۰ در نظر گرفته شد.

تعیین حجم نمونه بر اساس مطالعات قبلی و نیز با این فرض که میزان پاسخ در گروه دارو ۳۰٪ بیشتر از گروه دارونما<sup>۳</sup> باشد، با power ۸۰٪ و خطای ۰/۰۵٪ حدود حداقل ۸۰ بیمار در نظر گرفته شد. بیمارانی که شرایط فوق را داشتند بر اساس راندوم سیستماتیک<sup>۴</sup> در یکی از گروه‌های:

گروه دریافت کننده Domperidone

گروه دریافت کننده Pyridostigmine

گروه دریافت کننده Placebo قرار می‌گرفتند.

در گروه اول قرص دامپریدون ۱۰ میلی گرمی قبل از هر وعده غذا، در گروه پیریدوستگمین قرص ۶۰ میلی گرمی قبل از غذا ابتدا به مقدار ۳۰ میلی گرم هر ۸ ساعت آغاز و به تدریج طی دو هفته به ۶۰ میلی گرم در هر ۸ ساعت می‌رسید و در گروه پلاسبو دارونمایی با نام تجاری دیسپیسین<sup>۵</sup> روزی ۳ بار تجویز شد. بعد از ۴ هفته بیمار مجدداً فراخوانده شده و از نظر علایم گوارشی مورد مطالعه مجدد قرار گرفته و اطلاعات اخذ شده در پرسشنامه درج می‌گردد.

آنالیز در مورد بیمارانی انجام شد که دارو را تا پایان ادامه دادند. بیماران

3. placebo

4. Systematic Randomization

5. Dyspepsine

در Post Hoc Test میزان کاهش علائم در علامت تهوع در گروه دامپریدون نسبت به گروه پیریدوستیگمین با  $p = 0/024$  معنی دار بود. ولی در گروه پیریدوستیگمین و دامپریدون نسبت به پلاسبو این کاهش معنی دار نبود.

در بهبودی سیری زودرس دامپریدون نسبت به پیریدوستیگمین و پلاسبو بترتیب با  $p = 0/038$  و  $p = 0/014$  مؤثرتر بود. ولی اثر بخشی پیریدوستیگمین با پلاسبو در کنترل این علامت یکسان بود.

در کنترل نفخ، پیریدوستیگمین نسبت به پلاسبو با  $p = 0/042$  و دامپریدون نسبت به پلاسبو با  $p = 0/023$  مؤثرتر بود. ولی اثر بخشی دامپریدون نسبت به پیریدوستیگمین در کنترل این علامت یکسان بود. در آنالیز نهایی میانگین نمره علائم قبل از درمان ۲۴ به نمره ۱۳ در پایان درمان کاهش یافت که این کاهش معنی دار بود (جدول ۲). در کل بیماران ۳ گروه، دامپریدون نسبت به پلاسبو با  $p = 0/045$  در کاهش علائم تفاوت معنی دار داشت.

پس از دریافت دارو به مدت ۴ هفته پیگیری شدند سپس پاسخ به دارو بر اساس تغییر در نشانه‌های اصلی سوءهاضمه مورد ارزیابی قرار گرفت. بیمارانی که مطالعه را تکمیل نکردند یا داروها را ناقص استفاده کردند از مطالعه خارج شدند (Per protocol Analysis).

آنالیز داده‌ها برای متغیرهای کمی مثل GI symptom Score بر اساس میزان تفاوت قبل و بعد از درمان و مقایسه این تفاوت در گروه‌های مورد مطالعه انجام شد که در این مورد از تست Anova استفاده شد. در صورت وجود تفاوت از Post hoc Test برای تعیین میزان تفاوت در گروه‌ها استفاده شد. برای متغیرهای Categorical از کای-دو استفاده شد. آنالیز داده‌ها توسط نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ انجام شد.  $p$ -Value کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها:

طی ۲۲ ماه، ۱۲۶ بیمار وارد مطالعه شدند که ۳ بیمار در گروه پیریدوستیگمین به علت کرامپ شکم و اسهال، یک بیمار در گروه دامپریدون به علت تشدید درد اپیگاستر و ۵ بیمار در گروه پلاسبو به علل عدم تحمل خوراکی دارو یا عدم پیگیری از مطالعه نهایی خارج شدند و ۱۱۷ بیمار توانستند دوره‌ی درمان را به پایان برسانند و وارد مطالعه ی نهایی شوند، که در سه گروه درمانی زیر قرار داشتند.

گروه ۱: ۴۲ بیمار تحت درمان با قرص دامپریدون ۱۰ میلی گرمی روزی سه بار  
گروه ۲: ۴۱ بیمار تحت درمان قرص پیریدوستیگمین ۳۰ میلی گرم روزی سه بار که پس از دو هفته به ۶۰ میلی گرم افزایش یافت.

گروه ۳: ۳۴ بیمار تحت درمان پلاسبو روزی سه بار.  
میانگین سنی کل بیماران  $42 + 14$  سال با طیف سنی ۸۰-۱۸ سال بود. (جدول ۱)

در آنالیز واریانس تفاوتی در سن و شاخص توده بدنی<sup>۱</sup> سه گروه وجود نداشت. در کل بیماران تعداد زن بطور معنی داری از بیماران مرد بیشتر بوده است. ولی توزیع جنسی در سه گروه تفاوت معنی داری نداشت. و در آنالیز گروه‌ها:

در گروه پیریدوستیگمین نمره کل قبل از درمان ۲۱ در پایان درمان به ۱۱ کاهش یافت، تفاوت ۱۰ نمره.

در گروه دامپریدون نمره کل قبل از درمان ۲۸ در پایان درمان به ۱۳ کاهش یافت، تفاوت ۱۴ نمره.

در گروه پلاسبو نمره کل قبل از درمان ۲۳ در پایان درمان به ۱۴/۸ کاهش یافت، تفاوت ۸/۲ نمره.

در Anova کاهش علائم بالینی در پاسخ به درمان در سه گروه درمانی تفاوت وجود داشت، که تفاوت در علائم نفخ  $p = 0/039$ ، سیری زودرس  $p = 0/006$  و تهوع  $p = 0/016$  معنی دار بود ولی در کنترل علائم درد اپی گاستر، آروغ زدن، چنگ زدن و پری سردل بین سه گروه درمانی تفاوت معنی داری وجود نداشت.

1. BMI

#### بحث:

اثربخشی داروهای پروکینتیک<sup>۲</sup> در کنترل علائم سوءهاضمه عملکردی موضوع کارآزمایی‌های بالینی متعددی بوده است پیریدوستیگمین در یک مطالعه فقط در بیماران با علامت نفخ مورد بررسی قرار گرفته است که در کاهش علامت نفخ بر پلاسبو برتری داشته است. (۱۲). در یک متآنالیز منتشر شده در مورد دامپریدون نشان داده شد که این دارو باعث ۳۰٪ کاهش در علائم سوءهاضمه عملکردی شده است. (۱۳). در بعضی مطالعات دیگر میزان اثربخشی داروهای پروکینتیک با دارونما برابر بوده است. مطالعات محدودی در مورد اثر پیریدوستیگمین در کاهش علائم سوءهاضمه عملکردی منتشر شده است. هدف این مطالعه مقایسه سه داروی دامپریدون، پیریدوستیگمین و پلاسبو در کنترل سوءهاضمه عملکردی بوده است. ما در این مطالعه بیشتر علائم مرتبط با Dysmotility like شامل نفخ، آروغ زدن، تهوع، استفراغ، سیری زودرس، پری سردل، درد اپی گاستر و چنگ زدن سر دل را قبل و بعد از درمان با هم مقایسه کردیم. با توجه به این که پیریدوستیگمین با مهار کولین استراز باعث افزایش استیل کولین در جدار دستگاه گوارش می‌شود و می‌تواند اثرات پروکاینیتیک ایجاد کند. (۱۲). این دارو را در کنترل علائم سوءهاضمه مورد مقایسه با پلاسبو و دامپریدون قرار دادیم. ما در این مطالعه نشان دادیم که مصرف این داروها باعث کاهش علائم بیماران و نیز در هر گروه از بیماران شده است ولی این کاهش علائم ناشی از داروها در مقایسه با پلاسبو در کاهش علامت‌های پری سردل، آروغ زدن و درد اپی گاستر یکسان بوده ولی در کاهش نفخ، سیری زودرس و تهوع دامپریدون از پلاسبو بهتر عمل کرده است.

عدم تأثیر دامپریدون و پیریدوستیگمین در مقایسه با پلاسبو در کاهش

2. Prokinetic

جدول ۱: خصوصیات دموگرافیک بیماران سه گروه درمانی

کل بیماران	پلاسیبو	پیریدوستیگمین	دامپریدون	گروه درمانی	
				متغیر	
۳۰	۱۲	۱۱	۷	مرد	جنس
۸۷	۲۲	۳۰	۳۵	زن	
۴۲/۱±۱۴	۳۹/۶±۱۰	۴۳/۷±۱۵	۴۲/۶±۱۵	سن (میانگین)	
۶۹/۳±۱۴	۶۹/۵±۱۴	۷۰±۱۴	۶۸±۱۴	میانگین وزن (kg)	
۱۶۵±۹	۱۶۸/۸±۱۰	۱۶۴±۷	۱۶۳±۹	میانگین قد (cm)	
۲۵/۳±۴/۶	۲۴/۲±۳/۵	۲۵/۹±۴/۹	۲۵/۷±۵	میانگین شاخص توده بدنی (kg/m <sup>۲</sup> )	

زمانی که علائم ناشی از اختلال در تطابق معده وجود دارد داروهای پروکینتیک تاثیر گذار نیستند و زمانی که افزایش حساسیت به اتساع وجود دارند نیز مصرف داروهای پروکینتیک موجب تشدید علائم می‌شود. (۱۵) مطالعه به بررسی تغییر در علائم بالینی با استفاده از یک پرسش نامه که در شروع درمان و چهار هفته پس از شروع درمان پر می‌شد پرداخته است از تست‌های اختصاصی برای ارزیابی اختلال حرکتی معده مثل

علائم درد، آروغ زدن، پری سر دل ممکن است به علت پاتوفیزیولوژی متفاوت ایجاد این علائم باشد. (۵)، پاتوفیزیولوژی اصلی علائم سوءهاضمه عملکردی می‌تواند در سه دسته قرار گیرد. تاخیر در تخلیه معده (Delayed Gastric emptying)، افزایش حساسیت به اتساع معده (Hypersensitivity to gastric distension) و اختلال در تطابق معده (Impaired accommodation). (۱۳ و ۱۴)

جدول ۲: میزان کاهش نمره ی علائم بالینی در VAS Score پس از ۴ هفته درمان

p - Value	کل بیماران	پلاسیبو	پیریدوستیگمین	دامپریدون	گروه درمانی	
					متغیر	
NS*	۱/۷۸	۱/۹۲	۱/۲۶	۲/۱۷	درد اپی گاستر	
< ۰/۰۵	۱/۳۸	۰/۸۸	۰/۴۷	۲/۶۶	تهوع	
NS	۰/۶۴	۰/۳۶	۱/۳۰	۱/۲۰	استفراغ	
NS	۱/۱۶	۱/۰۰	۱/۲۸	۱/۱۷	آروغ زدن	
< ۰/۰۵	۲/۱۹	۱/۳۲	۲/۷۹	۲/۳۰	نفخ	
< ۰/۰۵	۰/۹۴	۰/۴۴	۰/۶۴	۱/۶۵	سیری زودرس	
NS	۱/۷۹	۱/۶۳	۱/۷۳	۲/۰۰	پری سردل	
NS	۱/۰۸	۰/۸۹	۰/۹۱	۱/۴۰	چنگ زدن	
NS	۱۱/۰۰	۸/۴۷	۹/۴۱	۱۴/۵۹	مجموعه علائم بالینی	

\*Non significant

می‌باشد.

گرچه مطالعه ما از جهت مقایسه داروهای فوق (پیریدوستیگمین) با پلاسبو جدید می‌باشد ولی انتخاب بیماران مناسب و پیگیری بیماران از مشکلات اصلی طرح ما بود. از طرف دیگر دوره کوتاه درمان به صورت چهار هفته مثل دیگر مطالعات انجام شده فقط اثرات حاد داروهای فوق را در کنترل علائم سوءهاضمه عملکردی نشان می‌دهد و اثرات دراز مدت آن را نشان نمی‌دهد.

#### نتیجه گیری:

داروهای پروکینتیک علائم نفخ، سیری زودرس و تهوع را بهبود می‌بخشند، اما در درمان علائم درد اپی گاستر، پری سردل و آروغ زدن مشابه پلاسبو بودند که می‌تواند ناشی از پاتوفیزیولوژی متفاوت این دسته از علائم باشد. پیریدوستیگمین در کنترل علامت نفخ بیماران با سوءهاضمه موثرتر از پلاسبو می‌باشد و در درمان بیماران با سوءهاضمه زمانی که داروهای دیگر موثر نباشد می‌توان از آن استفاده کرد.

Barostate. Breath test و اسکن ایزوتوپ استفاده نشد.

در مورد پیریدوستیگمین علاوه بر اثرات محیطی اثرات مرکزی آن نیز مطرح شده است که باعث افزایش ترشح هورمون رشد (Growth Hormone) می‌شود که ممکن است روی حرکات دستگاه گوارش تاثیر داشته باشد. (۱۶)، پیریدوستیگمین هم چنین در درمان بیماران با یبوست مورد مطالعه قرار گرفت و اثر بخشی آن در کوتاه مدت نشان داده شده است. (۱۷ و ۱۸)، ما برای اولین بار تاثیر مصرف پیریدوستیگمین را روی علائم سوءهاضمه عملکردی بررسی کرده و نشان داد در کنترل بعضی از علائم مشابه دامپریدون می‌باشد.

سوءهاضمه عملکردی ناشی از پاتوفیزیولوژی‌های متفاوت می‌باشد و هنوز مسائل مبهم زیادی در مورد مکانیسم ایجاد این علائم وجود دارند. و این موارد ناشناخته انتخاب یک روش درمانی مناسب را مشکل کرده است. موضوع پاسخ قابل توجه بیماران به پلاسبو نیز هنوز معمایی حل نشده است و بیانگر نقش علل سایکولوژیک در بروز علائم سوءهاضمه عملکردی

## REFERENCES

- Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1466-79.
- Kurata JH, Nogawa AN, Everhart JE. A prospective study of dyspepsia in primary care. *Dig Dis Sci* 2002;47:797-803.
- Barzkar M, Pourhoseingholi MA, Habibi M, Moghimi-Dehkordi B, Safaee A, Pourhoseingholi A, et al. Uninvestigated dyspepsia and its related factors in an Iranian community. *Saudi Med J* 2009;30:397-402.
- Richter JE. Dyspepsia: organic causes and differential characteristics from functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991;182:11-6.
- Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005;129:1756-80.
- Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, Melton LJ 3rd. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. *Gastroenterology* 1992;102:1259-68.
- Kwan AC, Bao TN, Chakkaphak S, Chang FY, Ke MY, Law NM, et al. Validation of Rome II criteria for functional gastrointestinal disorders by factor analysis of symptoms in Asian patient sample. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:796-802.
- Hiyama T, Yoshihara M, Matsuo K, Kusunoki H, Kamada T, Ito M, et al. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:304-10.
- Tack J. Prokinetics and fundic relaxants in upper functional GI disorders. *Curr Opin Pharmacol* 2008;8:690-6.
- Tack J, Van Den Elzen B, Tytgat G, Wajs E, Van Nueten L, De Ridder F, et al. A placebo-controlled trial of the 5-HT1A agonist R-137696 on symptoms, visceral hypersensitivity and on impaired accommodation in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:619-26.
- Otaka M, Jin M, Odashima M, Matsuhashi T, Wada I, Horikawa Y, et al. New strategy of therapy for functional dyspepsia using famotidine, mosapride and amitriptyline. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:42-6.
- Accarino A, Perez F, Azpiroz F, Quiroga S, Malagelada JR. Intestinal gas and bloating: effect of prokinetic stimulation. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2036-42.
- Talley NJ. Review article: functional dyspepsia--should treatment be targeted on disturbed physiology? *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:107-15.
- Tack J, Lee KJ. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:S211-16.
- Karamanolis G, Caenepeel P, Arts J, Tack J. Association of the predominant symptom with clinical characteristics and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2006;130:296-303.
- Dinan TG, Scott LV, Brady D, McNamara D, Keeling PW. Altered hypothalamic cholinergic responses in patients with nonulcer dyspepsia: a study of pyridostigmine-stimulated growth hormone release. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1937-40.
- O'Dea CJ, Brookes JH, Wattchow DA. The efficacy of treatment of patients with severe constipation or recurrent pseudo-obstruction with pyridostigmine. *Colorectal Dis* 2010;12:540-8.
- Bharucha AE, Low PA, Camilleri M, Burton D, Gehrking TL, Zinsmeister AR. Pilot study of pyridostigmine in constipated patients with autonomic neuropathy. *Clin Auton Res* 2008;18:194-202.

# Efficacy of Domperidone and Pyridostigmine in the Treatment of Patients with Functional Dyspepsia: A Randomized Clinical Trial

Javad Shokry-shirvani<sup>1</sup>, Hassan Taheri<sup>1</sup>, Esraphil Shad<sup>2</sup>, Ali Bijani<sup>2</sup>, Mehrdad Kashifard<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Assistant Professor, Ayatollah Roohani Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

<sup>2</sup>Biostatistics Department, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

<sup>3</sup>Associate Professor, Ayatollah Roohani Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

## ABSTRACT

### **Background:**

The majority of dyspeptic patients do not have identifiable disease, which is also known as functional dyspepsia. The therapeutic approach to patients with functional dyspepsia is still a matter of debate; prokinetic agents are commonly used for symptom relief. This study aims to evaluate the efficacy of domperidone and pyridostigmine (an inhibitor of cholinesterase) in patients with functional dyspepsia.

### **Materials and Methods:**

This was a single-blind, randomized clinical trial performed on 117 patients (December 2007 to November 2009) diagnosed with functional dyspepsia according to ROME II criteria. The effects of 4 weeks of treatment with domperidone (10 mg tid), pyridostigmine (60 mg tid), and placebo were compared. We scored each patient according to VAS to rank the severity of 8 different upper GI symptoms (epigastric fullness, early satiety, gnawing, nausea, vomiting, belching, bloating, and epigastric pain) both before and at the end of treatment. Data were entered into SPSS software version 16 and analyzed.  $p < 0.05$  was considered significant.

### **Results:**

At the end of treatment, the total dyspeptic symptom score decreased from 24 to 13. According to ANOVA, there were significant differences between the 3 groups in 3 out of 8 symptom scores of bloating ( $p=0.039$ ), early satiety ( $p=0.006$ ), and nausea ( $p=0.016$ ). The post hoc test determined that domperidone was more effective than pyridostigmine and placebo in improvement of early satiety ( $p=0.038$  and  $p=0.014$ , respectively). Domperidone was more effective than pyridostigmine in the control of nausea ( $p=0.024$ ). Domperidone ( $p=0.023$ ) and pyridostigmine ( $p=0.042$ ) were superior in relieving bloating symptoms compared to placebo. Overall, in the control of GI symptoms domperidone was more effective than placebo ( $p=0.045$ ).

### **Conclusion:**

Domperidone and pyridostigmine are useful in improving bloating, early satiety, and nausea. However they are similar to placebo in controlling epigastric pain, fullness, belching and gnawing.

**Keywords:** Pyridostigmine; Domperidone; Functional dyspepsia

*Govaresh/ Vol.17, No.1, Spring 2012; 7-12*

### **Corresponding author:**

Hassan Taheri, MD

Ayatollah Roohani Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

Tel: + 98 1112238301

Fax: + 98 1112238284

E-mail: hassantaheri1959@yahoo.com

Received : 21 Jan. 2012

Edited : 17 Mar. 2012

Accepted : 18 Mar. 2012