

روش‌های پیشگیری و درمان آسیب‌های گوارشی ناشی از داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی

ترجمه: دکتر گلرخ ملیحی

گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

مقدمه

داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) به‌طور معمول مصارف مختلفی دارند. از اوایل سال ۱۹۹۱، بیش از ۹۹ میلیون از آنها با نسخه و بیلیونها بدون نسخه (OTC) از این گروه دارویی سالیانه در آمریکا تجویز شده است. بازار جهانی برای مصرف NSAIDs بیش از ۶ بیلیون دلار در سال می‌باشد. مصرف این داروها با سن بیماران افزایش می‌یابد. در سال ۱۹۹۵ افراد بالاتر از ۶۵ سالگی که به آنها NSAIDs تجویز گردیده بین ۱۰ تا ۱۴ درصد گزارش شده است. داروهای NSAIDs بیشترین گروه نسخه شده از کل داروها هستند. ۱/۲ درصد از کل جمعیت دنیا در سال ۱۹۹۴ هر روز NSAIDs را مصرف کرده‌اند. از هنگامی که آسپیرین در سال ۱۸۹۹ به بازار پزشکی معرفی شد، ۱۰۰ سال می‌گذرد. در بیست سال گذشته، مصرف داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی به‌طور فاحشی رو به افزایش گذاشته است. این افزایش احتمالاً به‌علت بالا رفتن میانگین سنی در جمعیت کشورهای توسعه یافته و بازارهای قوی شرکت‌های دارویی و فراوانی دسترسی به آنها به‌صورت OTC برای عموم

مردم می‌باشد. این مقاله بیشتر بر روی نکات مهم درمان با داروهای NSAID در درازمدت و پی‌آمدهای ناشی از آن تکیه دارد. مسأله دیگری که در رابطه با داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی مطرح است، این می‌باشد که مصرف آنها به‌صورت OTC معمولاً متناوب بوده و مقادیر مصرف بیش از دوزهای ضد درد آنها معمول است. متأسفانه عوارض بد گوارشی آنها در بیماران هنگامی که با آنتی‌اسید و یا همراه با آنتاگونیست‌های H_2 مصرف می‌شوند، گزارش نمی‌شود. این مصرف وسیع منجر به افزایش شیوع زخمهای ناشی از NSAIDs می‌گردد. شیوع زخمهای معده ناشی از NSAIDs حدوداً ۱۰ تا ۲۰ درصد بوده و در مقایسه با زخمهای کلاسیک که در ۲ درصد افراد مشاهده می‌شود، بسیار بیشتر است.

مطالعات آندوسکوپی بیانگر آن است که در مصرف کنندگان داروهای NSAID زخم معده ۳ تا ۴ برابر شایعتر از زخم دوازدهه است. موارد بستری در بیمارستان به‌علت عوارض دستگاه گوارش ناشی از این داروها در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید ۶ بار بیشتر از افراد دیگر

است. در واقع ۹۲ درصد از بیماران مبتلا به آرتريت روماتويدی که به علت عوارض گوارشی بستری می‌شوند، مربوط به مصرف داروهای ضد التهاب غيراسترويدي می‌باشد. مرگ و مير ناشی از عوارض گوارشی در بیماران آرتريت روماتويدی ۲ برابر بیشتر از مردم عادی است. گرچه این آمارها هشداردهنده هستند، ممکن است بازتاب کاملی از افزایش میزان مصرف داروهای مذکور به صورت OTC و یا با تجویز نسخه نباشند.

داروهای NSAID برای اکثر افراد به خوبی قابل تحمل می‌باشند. در هر حال، اداره اجرایی سازمان دارو و غذا در آمریکا (FDA) در سال ۱۹۸۶ گزارش کرد که بیش از ۳ درصد از مصرف کنندگان این داروها متحمل عوارض گوارش جدی می‌شوند و این موضوع واقعیت دارد که عوارض بد ناشی از مصرف NSAIDs بیش از سایر گروههای دارویی برای FDA گزارش گردیده است. هر ساله حدود ۲۰۰ هزار مورد خون‌ریزی و یا سوراخ شدن زخم معده ناشی از مصرف داروهای NSAID گزارش می‌شود که در نتیجه منجر به مرگ ۱۰ هزار نفر فقط در کشور آمریکا می‌شود. اخیراً خطر بستری گردیدن در بیمارستان به علت تظاهرات گوارشی ناشی از مصرف مزمن دوزهای حتی کم آسپیرین که برای پیش‌گیری از انفارکتوس میوکارد به کار می‌رود، ۱۰ برابر شده است و مخارج سالیانه پیش‌گیری و درمان این عوارض ناخواسته و مشکلات مربوط به آن حدود ۴ بیلیون دلار تخمین زده می‌شود. شیوع مصرف داروهای NSAID و پی‌آمدهای گوارشی ناشی از آن به خصوص در میان افراد مسن‌تر یکی از

مهمترین مواردی می‌باشد که سلامتی بهداشت عمومی را به خطر انداخته است. این بررسی مروری بر انواع روشهایی است که برای پیش‌گیری و درمان آسیبهای معده مربوط به NSAID پیشنهاد گردیده است.

پاتوژنزی ضایعات معدی ناشی از داروهای NSAID

اختلالات معده (گاستروپاتی) در اثر مصرف داروهای NSAID اصطلاحی است که در تشخیص افتراقی زخم معده کلاسیک از ضایعات سطحی مخاط معده ناشی از این داروها به کار می‌رود.

پاتوژنزی ضایعات معدی مربوط به داروهای NSAID بر مبنای دو مکانیسم صورت می‌گیرد:

- ۱- صدمه موضعی به مخاط
 - ۲- جلوگیری از سنتز پروستاگلاندین‌ها
- آسیب موضعی مخاطی بیشتر به علت تجمع داروهای NSAID با به دام افتادن یونها انجام می‌گیرد. داروهای NSAID اسیدهای ضعیف بوده و به شدت لیپوفیلیک هستند. این داروها به طور آزاد به داخل سلول‌های معده نفوذ می‌کنند. به دام افتادن یونها منجر به آسیب سلولی توسط بازگشت یونهای هیدروژن و یک نوع آبشار هیستامین و آزاد شدن اسید از سلولهای جدار معده می‌گردد.
- به طور کلی، این آثار موضعی در نهایت، منجر به تشکیل ضایعه بافتی در معده می‌شود. البته به نظر نمی‌رسد این ضایعه موضعی سطحی مخاط مسؤول زخم معده واضح یا همراه با عوارض آن باشد.
- توقف سنتز پروستاگلاندین‌ها مکانیسم دومی است که باعث آسیبهای معده در اثر داروهای

NSAID می‌شود. تحت شرایط طبیعی پروستاگلاندین‌ها در لوله گوارش باعث مهار ترشح اسید و پپسین می‌گردند و به این ترتیب از آسیب و پارگی سد مخاطی در معده جلوگیری می‌کنند. به علاوه، پروستاگلاندین‌ها باعث افزایش ترشح مخاط و بیکربنات شده، تشکیل فسفولیپیدهای سطحی محافظتی را تسهیل می‌نمایند و به این ترتیب سبب افزایش رشد و توسعه سلول‌ها و جریان خون می‌گردند. مهار آنزیم سیکلوآکسیژناز با NSAIDs در نتیجه کاهش پروستاگلاندین‌ها موجب تخریب این لایه محافظ شده و منجر به آسیب و صدمه دستگاه گوارش می‌گردد. در ضمن، افزایش تولید اسید در اثر داروهای NSAID و کاهش ترشح بیکربنات باعث کاهش pH معده می‌گردد. به این ترتیب مهار ترشح پروستاگلاندین‌ها در بروز زخمهای ناشی از NSAID تأثیر زیادی دارد، بنابراین مصرف خوراکی و یا سیستمیک این داروها سبب زخم معده می‌شود و این موضوع حایز اهمیت زیادی است. بالاخره فعالیت ضدپلاکتی داروهای NSAID ممکن است خطر خون‌ریزی را در لوله گوارش افزایش دهد. علت و پاتوژنز آسیبهای ناشی از داروهای مذکور در روده کوچک و روده بزرگ هنوز به خوبی مفهوم نیست. نقش باکتریهای روده، گردش خون مجدد روده‌ای - کبدی NSAIDs و مهار پروستاگلاندین‌ها به عنوان یک مکانیسم قوی برای آسیبهای روده بزرگ و آنتروپاتی ناشی از داروهای NSAID مورد آزمایش و مطالعات بیشتری قرار گرفته است.

نقش هلیکوباکتر پیلوری

دو عامل مهم برای توسعه زخمهای گوارشی

مطرح شده است:

۱- عفونت‌های هلیکوباکتر پیلوری

۲- داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی

مطالعات اخیر هم رابطه‌ای بین عفونت هلیکوباکتر پیلوری و زخم معده ناشی از NSAIDs را تأیید کرده است. در هر حال، درباره ارتباط این دو عامل هنوز اختلاف نظر وجود دارد و هنوز کارآزمایی کنترل شده دقیق در این رابطه انجام نگرفته است و معلوم نیست که ابتلا به این عفونت باعث مستعد شدن بیمار به ضایعات معدی ناشی از NSAIDs گردد. بررسی‌های بیشتری جهت نشان دادن یک رابطه روشن بین این عوامل مورد نیاز است.

عوامل خطر در توسعه زخم معده ناشی از داروهای NSAID

اگرچه مصرف داروهای NSAID ممکن است در هر بیماری منجر به زخمهای گوارشی گردد اما برخی از بیماران بیشتر از دیگران در معرض خطر هستند. تحلیل آماری در سطح وسیع توانسته است عوامل خطر مستقلی را برای تولید عوارض گوارشی داروهای NSAID شناسایی نماید. سن بالاتر از ۶۰ سال، تاریخچه قبلی زخم معده و عوارض زخم معده، درمان همزمان با کورتیکواستروئیدها، مصرف داروهای NSAID با دوزهای بالا و طولانی مدت را از عوامل خطر شناخته‌اند. بیماران مسن‌تر بیش از دیگران از بیماری‌های گوارشی ناشی از NSAID و عوارض همراه آن رنج می‌برند. حتی می‌توان فکر کرد که افزایش میزان مصرف داروهای مذکور در چنین افرادی خود یک عامل خطر است ولی موضوع سن بالا خود به طور مستقل یک عامل خطر برای

توسعه عوارض گوارشی ناشی از این داروها می‌باشد. احتمالاً کاهش قابل ملاحظه تولید پروستاگلاندین‌های معدی - دوازدهه که در سنن بالا رخ می‌دهد، می‌تواند مسؤوول افزایش خطر در این بیماران به حساب آید. در مورد بیمارانی که دارای سابقه قبلی زخم معده بوده یا عوارض زخم را تجربه می‌کنند نیز خطر توسعه ضایعات گوارشی ناشی از درمان با NSAIDs بیشتر است.

مطالعات متعددی نشان داده است که در بیمارانی که سابقه زخم معده دارند، احتمال بروز زخم‌های ناشی از داروهای NSAID نسبت به افراد بدون سابقه زخم بیشتر است.

سومین عامل خطر مستقل در توسعه آسیب‌های گوارشی ناشی از داروهای NSAID، مصرف همزمان با کورتیکواستروئیدها است، زیرا کورتیکواستروئیدها باعث مهار یا تاخیر در بهبود زخم از طریق تشدید تخلیه پروستاگلاندین‌ها می‌شوند. خطر مصرف توأم چند داروی NSAID، مشابه درمان با دوزهای بالای این داروها بوده و سبب افزایش خطر ضایعات معدی ناشی از NSAIDs و عوارض آنها می‌گردد. هنری (Henry) و همکاران دریافتند که نسبت توسعه عوارض مختلف در قسمت بالای لوله گوارش به طور مشخص در بیمارانی که از چند داروی NSAID به طور همزمان استفاده می‌کنند، بیشتر است. علاوه بر این عوامل خطر مستقل، موارد دیگری نیز هستند که در توسعه آسیب‌های گوارشی و عوارض ناشی از داروهای فوق موثر می‌باشند. این عوامل خطر عبارتند از: سیگار کشیدن، مصرف الکل، درمان با داروهای ضد انعقاد و بیماری‌های دیگری که به طور جدی شخص را

گرفتار کرده است مانند: آرتريت روماتويد. در هر حال، این عوامل خطرناک مستقل، برای توسعه گاستروپاتی ناشی از NSAIDs پایدار نیستند. خوشبختانه بسیاری از این عوامل خطر را می‌توان از طریق آموزش به بیماران و با ارزشیابی آگاهانه دارودرمانی حذف نمود. زمینه دخالت دکتر داروساز در این موارد اهمیت پیدا می‌کند، به طوری که وی می‌تواند در شناسایی و آموزش به بیمارانی که در معرض خطر آسیب‌های گوارشی ناشی از این داروها هستند، قدم مهمی بردارد.

تظاهرات بالینی آسیب‌های معده ناشی از داروهای NSAID

ضایعات معدی ناشی از داروهای NSAID با نوع کلاسیک زخم معده تفاوت دارد. زخم معده معمولی بیشتر تمایل به تبدیل به نوع ناشناخته (Idiopathic) زخم‌های دوازدهه دارد که همراه با عفونت H. Pylori است، در حالی که زخم‌های ناشی از NSAIDs معمولاً آنترال بوده و مربوط به قسمتهای قیل از پیلور هستند، سه نوع ضایعه معدی در نتیجه مصرف داروهای NSAID رخ می‌دهد:

۱- آسیب‌های سطحی مخاط

۲- زخم‌های آندوسکوپیک

۳- زخم‌های بالینی (Clinical ulcers).

زخم‌های سطحی مخاط به صورت خون‌ریزی‌های کوچک یا اروزیونهای مخاطی است که در عرض چند دقیقه اول مجاورت با داروهای NSAID اتفاق می‌افتد. این شکل از ضایعات اغلب با ادامه مصرف داروها از بین می‌رود.

زخم‌های آندوسکوپیک کوچک بوده و قطر

قابلیت تحمل متفاوت افراد به داروهای NSAID

از موارد مهم دیگر، دخالت دکتر داروساز در انتخاب نوع داروی NSAID برای بیمار می‌باشد. همه داروهای NSAID می‌توانند عوارض گوارشی جدی ایجاد کنند، با این وجود برخی از داروهای NSAID نسبت به داروهای دیگر خطر بیشتری دارند.

یک بررسی آماری کمک می‌کند که تفسیر صحیحی برای نتایج متناقض کارآزمایی‌های مختلف به دست آید و در ضمن، قدرت آمار با نمونه‌های افزایش یافته بیشتر می‌شود. نتایج بررسی آماری بستگی به معیارهای مورد استفاده برای انتخاب نمونه افراد مورد آزمایش دارد.

یافته‌های حاصل از یک بررسی آماری که اخیراً برای مصرف داروهای NSAID انجام گرفته، نشان می‌دهند که پیروکسیکام طولانی اثر ممکن است نسبت به داروهای دیگر این گروه مانند ایندومتاسین، ناپروکسن، سولینداک، دیکلوفناک، آسپیرین و ایبوپروفن نسبتاً دارای خطر بیشتری باشد. اختلاف در دوز دارو می‌تواند تفاوت مسمومیت میان داروهای NSAID را توجیه کند. یک رابطه مثبت بین دوز داروهای NSAID و خطر عوارض جدی قسمتهای بالای دستگاه گوارش به دست آمده است. در این بررسی هیچ یک از داروهای NSAID بی خطر نبودند. در هر حال انواع پر قدرت با اثر طولانی خطر بیشتری دارند. به نظر می‌رسد تجویز عاقلانه داروهای NSAID شامل کمترین دوزهای مؤثر بوده و انتخاب دارو باید از انواعی باشد که کمترین خطر

آن ۵-۲ میلی متر می‌باشد. این زخمهای تحت حاد در ناحیه آنتروم بوده و با مطالعات آندوسکوپی تشخیص داده می‌شوند. ۱۰ تا ۲۰ درصد از این زخمها به زخمهای بالینی تبدیل می‌شوند. این زخمها مزمن بوده و به مواضع زیر مخاط نفوذ پیدا می‌کند و اغلب با عوارض شدیدتری مانند خونریزی یا سوراخ شدن معده و در نهایت به مرگ منجر می‌شوند. اکثر مطالعات نشان داده‌اند که دو نوع اول از ضایعات ناشی از NSAIDs یعنی زخمهای مخاطی و زخمهای آندوسکوپی معمولاً پیامدهای خطرناکی ندارند.

در اکثر بیماران زخمهای ناشی از NSAIDs بدون علامت بوده و حدوداً ۳۰ درصد آنها علایمی مثل هضم را نشان می‌دهند. ۲۸ درصد آنان علائم آندوسکوپی ندارند و ۴۱ درصد آنها با یافته‌های آندوسکوپی هم علائم بالینی نشان نداده‌اند. متأسفانه عارضه تهدید کننده حیات بیمار اولین تظاهر آسیبهای معده مربوط به NSAIDs بوده که به خصوص در افراد مسن بروز می‌کند. به علاوه، پتانسیل خطر خونریزی و سوراخ شدن روده‌ای کشنده در بین افراد مصرف‌کننده داروهای NSAID، ۳ برابر بیش از دیگران است. ضمن این که حضور یا فقدان هضم بد نمی‌تواند دلیل مطمئنی برای آسیبهای معده ناشی از NSAIDs باشد. دکتر داروساز می‌تواند به بیماران درباره عوارض بالقوه ناشی از مصرف NSAIDs آموزش داده و به بیماران کمک کند تا مصرف بی‌رویه این داروها به خصوص در افراد مسن مشکل ساز نبوده و به‌طور مؤثر و بی‌خطر به کار روند.

نسبی را در بروز ضایعات دستگاه گوارش فوقانی ایجاد نماید.

در سالهای اخیر مطالعات زیادی در زمینه ساخت داروهای NSAID با سمیت و عوارض کمتر انجام گرفته است. نمونه آن تهیه ترکیبی از یک داروی NSAID با یک ماده آزادکننده نیتریک اکسید می باشد. هدف از این مخلوط نگهداری جریان خون دستگاه گوارش و مهار چسبندگی و فعالیت گلبولهای سفید با نیتریک اکسید می باشد که برای مخاط معده و پیشگیری آسیبهایی مخاط معده ناشی از داروهای NSAID مفید خواهد بود. نیتروفناک مثالی از یک داروی NSAID همراه با یک ماده آزادکننده نیتریک اکسید است که باعث تسریع بهبود زخم های معده در موش صحرایی گردیده است. روش دیگر، عبارت از طراحی انواعی از داروهای NSAID است که به عنوان مهارکننده انتخابی سیکلواکسیژناز ۲ (Cox-2) عمل می کند. داروهای NSAID به طور معمول باعث مهار سنتز پروستاگلاندین از طریق مهار هر دو ایزوفرم سیکلواکسیژناز ۱ و ۲ می گردند. ایزوفرم اصلی و ضروری Cox-1 در مخاط معده، پلاکت ها، کلیه و برخی بافت های دیگر تولید می شوند. ایزوفرم نوع تحریک شده Cox-2 در بافتهای ملتهب، منوسیت های فعال شده و ماکروفاژها یافت می گردد. پیروکسیکام، ایسندومتاسین و سولینداک به طور ترجیحی Cox-1 را مهار می کنند. فلوربی پروفن، ایبوپروفن و مکلوفناتام هر دو نوع ایزوفرم را به طور یکسان مهار می کنند. نابومتون (Nabumethone) و ایتودولاک (Etodolac) به طور انتخابی Cox-2 را مهار می کند و مصرف آنها در مقایسه با NSAID سنتی با

عوارض گوارشی کمتری همراه بوده است. سلکوکسیب (celecoxib) یک مهارکننده انتخابی و قوی برای Cox-2 می باشد که در حال حاضر در فاز ۳ کارآزمایی بالینی برای درمان بیماری آرتريت روماتوئید و اُستئوآرتريت قرار دارد. کمیته مشاوره ای درمان بیماریهای بافت همبند که شاخه ای از FDA می باشد، داروی سلکوکسیب را برای اُستئوآرتريت و آرتريت روماتوئید مورد تأیید قرار داده است. البته هنوز نیاز به انجام تحقیقات بیشتری در این زمینه می باشد. به خصوص قیمت بالای این مواد نیز می تواند مشکل ساز باشد.

پیشگیری و درمان عوارض گوارشی ناشی از داروهای NSAID استراتژی های غیرفارماکولوژیک

مهمترین اقدام برای پیشگیری عبارت از قطع داروها است. متأسفانه این موضوع هنوز به طور عملی برای بسیاری از بیماران مبتلا به بیماریهای مزمن التهابی مانند آرتريت روماتوئید امکان پذیر نمی باشد.

برای بیمارانی که باید به درمان با داروهای NSAID ادامه دهند، ۳ مرحله برای پیشگیری از ضایعات گوارشی وجود دارد که شامل شناسایی بیماران پرخطر، کاهش عوامل خطر قابل تعدیل و بالاخره دارو درمانی مناسب می باشند. اگرچه عمل ضد التهابی داروهای جانثینی چون گلوکزامین سولفات و موپاتیک اکیناسه تاکنون ارزشیابی شده است، هنوز مطالعه ای مبنی بر ارزیابی اثرات بد گوارشی این داروها وجود ندارد. به علاوه، در مقالات پزشکی شواهد کافی جهت تأیید چنین فرآورده هایی

برای پیش‌گیری و درمان عوارض گوارشی ناشی از داروهای NSAID برای بیمارانی که در معرض خطر هستند و وجود ندارد. بسیاری از عوامل که در ضایعات گوارشی ناشی از NSAID مؤثر هستند مانند سن، تاریخچه قبلی زخم معده را نمی‌توان تغییر داد ولی برخی دیگر از عوامل خطر بالقوه را می‌توان تعدیل کرد. عوامل خطری که مستقل هستند مانند درمان با کورتیکواستروئیدها، مصرف دوزهای بالای داروهای NSAID، درمانهای مزمن و طولانی مدت با این داروها قابل تغییر هستند. به علاوه، عوامل خطر دیگری مانند کشیدن سیگار، مصرف الکل، درمان همزمان با ضد انعقادها را می‌توان تعدیل نمود. بیمارانی که در معرض چند عامل خطر هستند باید برای آموزش و دخالت در وضعیت آنها اقدامات لازم انجام گیرد.

استفاده از آدامس نیکوتین و مشمع‌های آغشته به نیکوتین برای ترک سیگار توسط دکتر داروساز می‌تواند پیشنهاد شود. بوپروپیون از نوع فرآورده آهسته رهش نیز راه دیگری برای ترک بیماران معتاد به سیگار می‌باشد.

مصرف حداقل دوزهای مؤثر و انتخاب داروهای NSAID از دسته کوتاه اثر با قدرت اثر کمتر می‌تواند خطر عوارض گوارشی این داروها را کاهش دهد. گاه ممکن است دکتر داروساز با مشورت با پزشک به جای داروهای NSAID از استامینوفن و سالیسیلاتهای غیراستیله مثل سالیسالات (salsalate) برای تسکین درد مزمن به بیماران پیشنهاد کند. بسیاری از بیماران مبتلا به استئوآرتریت به استامینوفن خوب پاسخ می‌دهند و سالیسیلاتهای غیراستیله سمیت کمتری دارند.

مشورت دکتر داروساز با پزشک به منظور تجویز داروهای NSAID با قدرت اثر کمتر و مدت اثر کوتاهتر و آموزش بیماران با توجه به پیشرفت و توسعه محصولات جدید جهت کاهش سمیت این داروها بسیار با ارزش می‌باشد و این عمل می‌تواند از طریق وسایل ارتباطی مانند تلفن و رسانه‌های جمعی، روزنامه‌ها و یا آموزش‌های مداوم جمعی به اطلاع بیماران و مردم برسد.

استراتژیهای فارماکولوژیک

در حال حاضر استراتژی‌های فارماکولوژیک برای پیش‌گیری از زخمهای گوارشی ناشی از NSAIDs در موارد زیر بیان شده‌اند. جانشینی کمبود پروستاگلاندین‌ها با میزوپروستول (misoprostol)، مهار ترشح اسید توسط آنتاگونیست‌های گیرنده H_2 یا امپرازول و محافظت مخاط معده و دوازدهه توسط پوشش با داروی سوکرافیت پیشنهاد شده‌اند. اگر چنانچه در جریان درمان با داروهای NSAID زخمی رخ دهد، در صورت امکان درمان با این داروها باید قطع شود. از آنتاگونیستهای گیرنده H_2 و یا مهارکننده‌های پمپ پروتون و میزوپروستول و سوکرافیت باید تا بهبود زخم استفاده شود.

آنتی‌اسیدها

اگرچه اثر بخشی این داروها در بهبود زخم مثبت رسیده است، مصرف این داروها برای درمان زخمهای گوارشی ناشی از NSAIDs هنوز کاملاً تأیید نمی‌شود.

نقش آنتی‌اسیدها در پیش‌گیری و درمان گوارشی داروهای NSAID هنوز مورد مجادله و

مطالعه است. اگرچه نگهداری pH معده در حدود ۴ یا بالاتر می‌تواند مخاط معده را محافظت کند، تعدد دفعات مصرف آنتی‌اسیدها در روز مشکل پذیرش بیمار را به وجود می‌آورد. به علاوه، آنتی‌اسیدها جذب بسیاری از داروها از قبیل NSAIDs را کاهش می‌دهند و موضوع تداخل‌های دارویی را پیش می‌آورند.

میزوپروستول (Misoprostol)

این داروی صنعتی آنالوگ PGEI می‌باشد و از طریق جایگزینی پروستاگلاندین مخاطی که به وسیله درمان با داروهای NSAID مهار شده است، عمل می‌کند. این دارو تداخلی با اثر ضدالتهاب داروهای NSAID ندارد و توسط FDA برای پیش‌گیری تنها از زخم معده ناشی از داروهای NSAID مورد تأیید قرار گرفته است. نشان داده‌اند که یک دوز ۲۰۰ میکروگرمی میزوپروستول ۴ بار در روز قادر به جلوگیری از زخمهای معده قابل بررسی از طریق آزمایشات آندوسکوپی خواهد بود و باعث کاهش تا ۴۰ درصد عوارض قسمت فوقانی لوله گوارشی در مصرف‌کنندگان داروهای NSAID می‌گردد. مصرف میزوپروستول به‌طور مؤثری از زخمهای دوازدهه ناشی از NSAIDs جلوگیری نموده است. به هر حال، مصرف میزوپروستول برای پیش‌گیری از زخمهای دوازدهه هنوز توسط FDA تأیید نگردیده است.

متاسفانه عوارض گوارشی میزوپروستول خود موجب می‌شود که ۲۰ درصد از بیماران آن را قطع نمایند. این عوارض بیشتر به صورت دردهای شکمی، اسهال، یبوست و نفخ شکم تظاهر می‌کند که این عوارض را از طریق مصرف

میزوپروستول پس از هر وعده غذا و یا کاهش دوز آن به ۱۰۰ میکروگرم، ۴ بار در روز یا ۲۰۰ میکروگرم شود. مقادیر کم میزوپروستول به‌طور خفیف می‌تواند از زخم جلوگیری کند. میزوپروستول در حاملگی به‌علت افزایش حرکات و انقباضات رحم منع مصرف دارد. در زنانی که در سنین بارداری هستند، باید پذیرش آن را با یک رژیم سخت ضد بارداری نشان دهند.

آنتاگونیستهای H₂

این داروها به‌طور رقابتی اتصال هیستامین را به گیرنده H₂ در سلولهای جدار معده مهار می‌کنند و در نتیجه ترشح اسید معده کاهش می‌یابد. این عمل مهاری وابسته به دوز است. آنتاگونیستهای گیرنده H₂ به‌طور عمدی خوب تحمل می‌شوند ولی در ۱۰-۱ درصد از افراد مصرف‌کننده عوارضی چون راشهای پوستی، حالت تهوع، استفراغ، اسهال، سرگیجه، خواب‌آلودگی و گاه ترومبوسیتوپنی، آگرانولوسیتوز، تاکیکاردی و حالت تیرگی شعور مشاهده می‌گردند. این داروها برای پیش‌گیری از عوارض داروهای NSAID توسط FDA تأیید نشده‌اند و با دوزهای استاندارد به‌طور مؤثری از زخمهای بعدی جلوگیری نمی‌کنند و فقط قادر هستند برای پیش‌گیری در افراد با سابقه زخمهای دوازدهه ناشی از NSAIDs از عود دوباره این زخمها جلوگیری کنند. تحقیقات نشان می‌دهد که مقادیر زیاد فاموتیدین (Famotidine) قادر به جلوگیری مؤثر از زخم معده توسط آسپیرین می‌باشد.

به تازگی نشان داده‌اند که مقادیر ۴۰ میلی‌گرم دو بار در روز فاموتیدین قادر است هم

زخم معده و هم زخم دوازدهه مربوط به NSAIDs را پیش‌گیری نماید ولی دوزهای ۲۰ میلی گرم ۲ بار در روز فقط قادر به پیش‌گیری از زخمهای دوازدهه در همین شرایط می‌باشد. مطالعات نشان داده‌اند که دوزهای کافی آنتاگونیستهای H_2 باعث بهبود زخمهای معده و دوازدهه در عرض ۸ تا ۱۲ هفته می‌شوند، حتی اگر مصرف داروهای NSAID ادامه یابد ولی بهبود زخمهای بزرگ معده ممکن است به بیش از ۱۲ هفته درمان نیاز داشته باشد. به‌هرحال، مصرف داروهای NSAID باعث طولانی شدن بهبود این زخمها می‌شود.

مهارکننده‌های پمپ پروتون

امپرازول و لانزوپرازول (Lansoprazole)، مهارکننده‌های پمپ پروتون باعث فرونشاندن ترشح اسید معده می‌شوند. مکانیسم این عمل از طریق مهار پمپ $H^+ - K^+ - ATP$ می‌باشد. به‌طور کلی، مهارکننده‌های پمپ پروتون به خوبی تحمل می‌شوند و عوارضی چون سردرد، اسهال، تهوع، استفراغ، دردهای شکمی گجی، بثورات جلدی، سرفه در ۱۰-۱ درصد از بیماران رخ می‌دهد. مهارکننده‌های پمپ پروتون برای جلوگیری یا درمان زخمهای ناشی از NSAIDs توسط FDA تأیید نشده‌اند ولی به‌هرحال مطالعات جدید نشان داده‌اند که این داروها فوایدی در پیش‌گیری از زخمهای معده و دوازدهه در مصرف کنندگان داروهای NSAID از خود نشان داده‌اند. اثر امپرازول به مقدار ۲۰ میلی‌گرم یک بار در روز معادل ۲۰۰ میکروگرم دوبار در روز داروی میزوپروستول در جلوگیری از زخمهای معده ناشی از NSAIDs

بوده است، ولی امپرازول برای پیش‌گیری از زخمهای دوازدهه مؤثرتر از میزوپروستول است. امپرازول در پیش‌گیری از زخم معده و هم دوازدهه بر رانیتیدین ارجحیت دارد.

سوکرافیت (Sucralfate)

سوکرافیت با اتصال به پروتئینهای با بار مثبت موجود در آگزودای دستگاه گوارش کمپلکسی تشکیل می‌دهد که باعث روکش محافظتی بر روی مخاط لوله گوارش می‌شود. مدارک کمی دال بر تأیید سوکرافیت در جلوگیری از زخمهای ناشی از مصرف داروهای NSAID وجود دارد. نشان داده‌اند که سوکرافیت باعث بهبود زخمهای معده و دوازدهه ناشی از NSAIDs (وقتی قطع شوند) می‌شود ولی وقتی مصرف آنها ادامه دارد معلوم نیست سوکرافیت مؤثر باشد.

خلاصه و توصیه‌های لازم

مطالعات نشان داده‌اند که میزوپروستول، آنتاگونیستهای H_2 و امپرازول به‌طور مشخصی در مهار زخمهای گوارشی ناشی از درمان با داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی موثر هستند. میزوپروستول و امپرازول در این مورد از سوکرافیت و آنتاگونیستهای H_2 مؤثرتر عمل می‌کنند.

فاموتیدین با مقادیر زیاد در کاهش و فور زخمهای گوارشی ناشی از داروهای NSAID کاملاً مؤثر بوده است.

امپرازول، آنتاگونیستهای H_2 و میزوپروستول برای پیش‌گیری از زخمهای دوازدهه ناشی از داروهای مذکور مفید

می‌باشند.

داروسازان باید اطلاعات کافی در مورد اثربخشی هر یک از این داروها یا گروه‌های دارویی برای پیش‌گیری از زخم‌های ناشی از درمان با NSAIDs در معده یا دوازدهه داشته باشند. این گروه از حرفه پزشکی باید به بیماران از نظر پذیرفتن درمان و دادن آموزش‌هایی در رابطه با عوارض جانبی و روش‌های پیش‌گیری و بهبود آن عوارض کمک کنند و بالاخره داروسازان در مورد تغییر روش‌های درمانی به بیماران می‌توانند آگاهی‌های لازم را ارائه دهند. مثلاً پیشنهاد استفاده از سالیسیلات‌های غیراستیل یا NSAIDs کوتاه اثر یا انواعی که دارای قدرت اثر کمتری هستند، به منظور پیش‌گیری از زخم‌های ناشی از NSAIDs در بیماران، در حالی که بیماران خود قادر به تحمل داروهای ضدالتهابی تجویز شده نیستند. آنتاگونیست‌های H_2 و امپرازول به‌طور مؤثری قادر به درمان زخم‌های معده و دوازدهه هستند. مطالعات اخیر نشان داده است که امپرازول نسبت به آنتاگونیست‌های H_2 در ادامه مصرف داروهای NSAID سریعتر از زخم‌های معده روده‌ای پیش‌گیری می‌کنند.

نتایج

شیوع مصرف داروهای NSAID و مشکلات ناشی از آنها به‌خصوص در افراد مسن یکی از مهمترین مسایل رایج در سلامتی جامعه است. درمان با داروهای NSAID باید با تشخیص صحیح و به‌درستی تعیین شده باشد.

ابستدا باید داروی استامینوفن و سالیسیلات‌های غیراستیل به‌خصوص در مورد

استئوآرتریت به کار گرفته شوند. اگر درمان با داروهای NSAID الزامی باشد، کمترین دوزهای مؤثر را باید مصرف نمود. از مصرف چند نوع از این داروها حتی‌الامکان باید خودداری نموده به‌خصوص اگر بدون نسخه مصرف شوند. علاوه بر اینها باید به بیمار در رابطه با عوامل خطر دیگری چون مصرف سیگار آگاهی داد. توصیه یعنی که بیمار از آن طریق بتواند درمان‌های پیش‌گیرانه را دریافت کند وجود ندارد، اگرچه بیمار به‌طور مزمّن و همراه با عوامل خطر دیگر این داروها را مصرف نماید.

به‌نظر می‌رسد درمان با میزوپروستول و امپرازول موجب بهبود اکثر زخم‌های ناشی از داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی می‌گردند و میزوپروستول یک انتخاب مناسب برای پیش‌گیری از زخم‌های معده و دوازدهه ناشی از این داروها می‌تواند باشد.

داروسازان باید به‌طور تنگاتنگی با پزشکان در این رابطه هماهنگی داشته و در زمینه انتخاب نوع داروی NSAID و تغییر رژیم دارویی پیشنهاد‌های لازم را ارائه نمایند. به‌علاوه، داروسازان می‌توانند در زمینه تعیین داروی مناسب جهت پیش‌گیری از عوارض گوارشی حاصل از داروهای NSAID فعال باشند. بالاخره داروسازان جهت آموزش بیماران برای کاهش عوامل خطر و پی‌آمدهای ناخواسته مصرف داروهای NSAID نقش عمده‌ای بر عهده دارند.

منبع:

1. Byrd DC. NSAIDs induced gastropathy. Prevention and Treatment strategies. Pharmacy Times. 1999; 44 - 52.