

آسیب مری ناشی از داروها

دکتر محمد عباسی نظری: گروه داروسازی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکترهما عزیزیان: گروه شیمی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

■ مقدمه

احتمالاً تاکنون در بررسی تک‌نگار برخی داروها در کتب اطلاعات دارویی و بروشور کارخانه‌های سازنده مشاهده نموده‌اید که توصیه می‌شود دارو همراه آب کافی میل شده و پس از مصرف بیمار به حالت خوابیده یا درازکش قرار نگیرد. این توصیه‌ها به جهت پیشگیری از بروز ضایعات مری به علت توقف دارو در این ناحیه می‌باشند. صدمه ناشی از داروها به مری را اصطلاحاً Induced esophageal damage Drug یا به اختصار DIED می‌نامند. در این مقاله داروهای شایع ایجادکننده DIED و مکانیسم‌های موثر، علایم بالینی، نحوه درمان و پیشگیری از بروز این آسیب‌ها مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

■ تاریخچه

اصطلاح DIED جهت بیان صدمه داروها به مری به کار می‌رود. اولین آسیب شناخته شده مری ناشی از دارو توسط Pemberton در سال ۱۹۷۰ گزارش شد، که به آسیب ناشی از پتاسیم کلراید خوراکی مربوط می‌گردد. پتاسیم کلراید در بعضی اشکال جامد دارای بیشترین پتانسیل آسیب‌رسانی نسبت به سایر اشکال دارو می‌باشد مخصوصاً هنگامی که در یک موقعیت ثابت در مری، معده یا روده کوچک باقی می‌ماند. اگرچه ۳۵ سال از گزارش اولین مورد آسیب مری ایجاد شده توسط قرص‌ها و کپسول‌ها گذشته است، همچنان آگاهی در مورد این عارضه کم است. آسیب مری ناشی از دارو می‌تواند به صورت اشکال در بلع، التهاب مری،

زخم مری و تنگی و انسداد مری تظاهر کند. وجود عوامل زمینه‌ای مثل اختلالات حرکتی یا انسداد مری به خصوص در افراد مسن باعث بروز نشانه‌های DIED می‌شود (۱).

این صدمات به دو دسته مشاهده می‌شوند: اختلالات گذرا و خود محدود شونده که با قطع دارو علائم ظرف ۶-۲ روز و ضایعات ظرف ۷-۵ روز برطرف می‌گردند و با ضایعات ثانویه همراه نمی‌باشند، لیکن گاهی التهاب دایم مری دیده می‌شود که اغلب با مشکلات ثانویه مانند تنگی مری همراه است (۲).

به نظر می‌رسد که زنان دو برابر مردان دچار ضایعات DIED می‌شوند که احتمالاً علت آن مصرف بیشتر برخی داروهای ایجادکننده عارضه مانند آلدرونیت و NSAIDs در جمعیت زنان نسبت به مردان است. همچنین عواملی مانند افزایش سن، کاهش حرکات پرستالتیک مری، وجود فشارهای خارجی یا داخلی بر مری و نیز برخی بیماری‌ها مانند اسکرودرمی و پارکینسون در بروز این عارضه نقش موثری دارند (۳).

■ مکانیسم آسیب‌رسانی DIED

برخی داروها به تنهایی خصلت ایجاد DIED را ندارند بلکه زمینه را جهت بروز آسیب در اثر رفلکس محتویات معده و دوازدهه به مری فراهم می‌نمایند. اصولاً دو وظیفه اصلی فیزیولوژیک مری شامل عبور توده غذا از دهان به معده و دیگری جلوگیری از بازگشت محتویات هضم شده می‌باشد. اسفنکتر تحتانی مری (Lower esophageal sphincter) که به

اختصار LES خوانده می‌شود، مسؤول عملکرد اخیر مری است. تعدادی از داروها بر عملکرد اسفنکتر اثر گذاشته و سبب کاهش تون آن در حالت استراحت می‌گردند که نتیجه آن بازگشت محتویات از معده به مری است. آنتی‌کولینرژیک‌ها، نیترات‌ها، تئوفیلین، بتاآگونیست‌ها و مسددهای کانال کلسیم از داروهایی هستند که می‌توانند سبب کاهش تون اسفنکتر مزبور گردند. به عنوان مثال، مصرف ایزوسورباید دی‌نیترات ۱۰-۵ میلی‌گرم قبل از غذا می‌تواند فشار اسفنکتر را تا ۶۶ درصد نسبت به حالت عادی کاهش دهد (۲).

لیکن یک سری از داروها هستند که مستقیماً بر بافت مری اثر گذاشته و سبب بروز آسیب به این ناحیه می‌شوند. حدود ۷۰ دارو گزارش شده که می‌توانند سبب آسیب مری شوند که شایع‌ترین آن‌ها در جدول (۱) درج شده‌اند.

به نظر می‌رسد که داروها بیشترین آسیب خود را به واسطه اثر مستقیم بر دیواره مری طی یک تماس طولانی مدت اعمال می‌کنند. عوامل مختلفی در بروز این آسیب نقش دارند شامل: فرمول شیمیایی، غلظت مواد شیمیایی در دارو، شکل دارویی (کپسول یا قرص)، مدت زمان تماس با مخاط، اختلالات زمینه‌ای مری و pH (۱). برای مثال، در مورد نقش pH، برخی داروهای اسیدی مثل فروس سولفات، تتراسایکلین و آسکوربیک اسید هنگامی که در ۱۰ سی‌سی آب پخش شوند، در محیط اطراف خود حالت اسیدی با pH کمتر از ۳ ایجاد می‌نمایند و می‌توانند آزردهگی بافتی ناشی از اسید در مری را به وجود آورند. از سویی فنی توپین دارویی

مبتلا به پرفشاری خونی پورتال که احتمال خونریزی مری در آنان زیاد است، حتی الامکان خودداری گردد (۲).

از دیگر داروهایی که به واسطه اثر مستقیم سمی در مری ضایعه ایجاد می‌کنند، آلدرونیت است. این دارو که در پیشگیری و درمان پوکی استخوان و بیماری پازه به کار می‌رود، دارای زنجیره طولی آمینواسیدی در ساختمان خود است که ظاهراً مسؤول آسیب مستقیم به مری می‌باشد (۲).

شکل دارویی نیز از عوامل موثر ایجاد ضایعات است. به عنوان نمونه، تاکنون در مورد شکل تزریقی تتراسایکلین‌ها عارضه ازوفازیت دارویی گزارش نشده است. این مساله می‌تواند تاییدی بر آسیب مستقیم شکل خوراکی جامد باشد (۲).

اندازه شکل دارویی جامد نیز از عوامل موثر بر بروز صدمات مری است. احتمال ایجاد آسیب با اشکال دارویی جامد بزرگ‌تر بیشتر است. در مورد کینیدین گلوکونات گزارش شده که گرچه با بزاق مخلوط می‌شود و pH نزدیک به خنثی ایجاد می‌نماید ولی باعث آسیب‌های عمیق جدار مری و در نهایت، انسداد شدید مری می‌شود که به کندی به درمان‌های متسع‌کننده مری جواب می‌دهد. دلیل عمده آسیب ناشی از کینیدین گلوکونات، اندازه بزرگ قرص آن است (قطرش حدود ۱۲ mm می‌باشد که ۵۰ درصد قطر طبیعی مجرای مری است). Bonavna و همکارانش طی گزارشی اعلام کردند که جهت انحلال پتاسیم کلراید آهسته رهش و کینیدین گلوکونات در شرایط برون تنی بیش از ۱۲ ساعت زمان و ۱۰

است که می‌تواند محیط اطراف خود را قلیایی نموده و سبب آزرده‌گی بافت مری گردد. لیکن در مورد بسیاری از ترکیبات ایجادکننده ازوفازیت مساله pH مطرح نیست، اگرچه pH اسیدی احتمالاً تا حدی در بروز آسیب نقش دارد، بعید به نظر می‌رسد که اسیدیته یا قلیایی بودن تنها دلیل ایجاد آسیب باشد مثلاً تولید اسمولالیه بالا در اثر مصرف پتاسیم کلراید از مکانیسم‌های موثر در ایجاد آسیب می‌باشد (۲). احتمالاً سمیت شیمیایی مستقیم بر روی مخاط مری یک عامل بسیار مهم می‌باشد. برای مثال، ترکیبات NSAID مولکول‌های نسبتاً اسیدی با pKa بین ۴ و ۵ هستند. بنابراین، در pH پایین غیر یونیزه و نسبتاً محلول در چربی می‌باشند. وقتی به علت رفلاکس محتویات معده به مری، pH مری دیستال به کمتر از ۴ می‌رسد این داروها عمدتاً به شکل غیر یونیزه درآمده و ممکن است وارد سلول‌های مخاط مری شوند سبب بروز آثار سمی گردند (رفلاکس معده به مری در ۴۷/۸ درصد بیماران با آسیب مری ناشی از آسپیرین و NSAIDs مشاهده می‌شود). در مورد آسپیرین و NSAIDs غیر از مساله ایجاد عارضه بر مری و ایجاد ازوفازیت عارضه خونریزی از مری نیز محتمل است. احتمالاً علت آن است که این داروها علاوه بر صدمه مستقیم شیمیایی به مری خصلت مهار تجمع پلاکتی نیز دارند و می‌توانند سبب بروز یا تشدید خونریزی مری گردند. البته، مهار تجمع پلاکتی ناشی از NSAIDs برگشت پذیر است ولی در مورد آسپیرین برگشت ناپذیر می‌باشد. از این رو، توصیه می‌شود از مصرف آسپیرین در بیماران

عبور می‌کنند. البته، هنگامی که ۱۰۰ میلی لیتر آب مصرف می‌شود، تفاوتی میان این دو وجود ندارد (۱).

علاوه بر اندازه و شکل خصوصیات دیگر فرمولاسیون نیز ممکن است در بروز آسیب به مری موثر باشند، مثلاً در انحلال کپسول‌های ژلاتینی اگر مقدار کافی مایعات مصرف نشود یا به هر طریق دیگر عبورشان از مری آهسته شود به مخاط مری می‌چسبند. کپسول‌هایی که توسط داوطلبان سالم در وضعیت کاملاً ایستاده بدن و با آب کافی مصرف شوند در عرض ۱۵ ثانیه از مری می‌گذرند. اگر کپسول در مری گیر کند، ممکن است حتی با بلعیدن آب به سختی تغییر محل دهد (۱).

■ علایم بالینی DIED

اگرچه بیماران با اختلالات آناتومیک و حرکتی مری بیشتر مستعد این عارضه هستند، بسیاری از بیمارانی که به این عارضه مبتلا می‌شوند، مشکلی در مری نداشته‌اند. علایم معمولاً حاد هستند و بلافاصله بعد از مصرف عوامل آسیب‌رسان شروع می‌شوند (۱).

شایع‌ترین علامت آسیب دارویی به مری ادینوفاژی است. در صورت بروز این علامت در بیمار مصرف‌کننده دارو، هرچند که این دارو طبق دستور صحیح مصرف شده باشد، بایستی مشکوک گردید (۴). همچنین در بیماران مبتلا به DIED اغلب درد وسط قفسه سینه وجود دارد. درد معمولاً دایمی بوده ممکن است با مصرف دوز بیشتر داروی آسیب‌رسان یا غذا و مایعات افزایش یابد. علایم بسته به شرایط مستعدکننده

میلی لیتر بزاق نیاز است، در حالی که بیشتر داروها در شرایط برون تنی کمتر از یک ساعت تحت شرایط مشابه انحلال می‌یابند (۱).

در میان اشکال خوراکی جامد نیز تفاوت‌هایی وجود دارد، مثلاً قرص‌های بیضوی بزرگ و کپسول‌ها به طور واضحی پس از مصرف ۲۵ میلی لیتر آب سریع‌تر از قرص‌های گرد از مری

جدول ۱- شایع‌ترین داروهای ایجادکننده DIED

- آنتی‌بیوتیک‌ها (داکسی‌سایکلین، تتراسایکلین، ماینوسایکلین، اکسی‌تتراسایکلین، کلیندامایسین، کوتریموکسازول، پنی‌سیلین‌ها، اریترومایسین، لینکومایسین، تینیدازول، ریفامپین)
- داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (ایندومتاسین، پیروکسیکام، ایبوپروفن، ناپروکسن، دیکلوفناک)
- آسپرین
- فروس سولفات
- پنتاسیم کلراید (فرمولاسیون آهسته رهش)
- اسکوربیک اسید
- زیدوودین
- تتوفیلین
- کینیدین گلوکونات
- آلدرونیت
- گلی‌بن‌کلامید
- مگزلیتین
- کاپتوپریل
- نیفدیپین
- تیوریدازین
- آلپرنولول
- فنی‌توبین
- فنوباربیتال
- وارفارین

مشاهده می‌شود. گزارش شده تنها ۴ درصد موارد خونریزی‌های گوارشی به علت زخم‌های ازوفازیتی مری در سالمندان رخ می‌دهد و بقیه موارد به علل دیگر است (۳).

به طور کلی، رایج‌ترین مکان آسیب مری القا شده توسط دارو قسمت میانی مری در سطح کمان آئورت می‌باشد و احتمالاً فشاری که قوس آئورت به این ناحیه مری وارد می‌نماید، سبب کاهش حرکات پریستالتیک مری و درگیری بیشتر این قسمت می‌گردد (۴).

در ازوفازیت ناشی از دارو چنانچه اندوسکوپی انجام گیرد، همیشه ضایعات ازوفازیتی مشاهده می‌شوند و با انجام بیوپسی حین اندوسکوپی می‌توان اختلالات دیگر چون نئوپلازی، عفونت و رفلاکس را افتراق داد. قطر زخم‌هایی که در اندوسکوپی مشاهده می‌شوند متفاوت بوده و از چند میلی‌متر تا چند سانتی‌متر متغیر است (۲).

■ درمان DIED

بهترین درمان DIED قطع داروهای مولد آسیب مری و درمان حمایتی می‌باشد. در اکثر موارد با تشخیص سریع و قطع عامل مولد طی چند روز تا چند هفته بهبودی حاصل می‌گردد. ضد دردهای خوراکی مایع یا تزریقی ممکن است برای آسیب‌های حاد فرسایشی طی مدت کوتاهی به کار روند. اجتناب از مصرف غذاهای محرک مانند عصاره مرکبات و الکل طی مراحل کمک‌کننده است. مدرک مستندی که ثابت کند درمان‌های دیگر به جز قطع داروهای محرک سبب بهبود روند DIED می‌شود، وجود ندارد.

می‌توانند طی ساعت‌ها تا ۱۰ روز بعد از شروع مصرف دارو دیده شوند. در بعضی موارد این علایم باعث ناتوانی بیماری می‌شوند، مثلاً باعث می‌گردند بیمار نتواند غذای کافی بخورد. داروهایی که اغلب باعث بروز این دو علامت یعنی درد قفسه سینه و ادینوفازی می‌شوند، آنتی‌بیوتیک‌ها، NSAIDs، آلدرونیت و کینیدین هستند (۱). بر خلاف شروع فوری درد قفسه سینه و ادینوفازی با داروهای اخیر، اغلب بیمارانی که در اثر مصرف قرص‌های پتاسیم کلراید دچار صدمه به مری می‌شوند، فاقد این علایم بوده‌اند. از این رو، ضایعات بدون احساس درد در بیمار پیشرفت کرده و سبب بروز مشکلاتی چون تنگی و پرفوراسیون مری می‌گردند. Kliekandall در مقاله‌ای ۶ مورد مرگ ناشی از این عوارض ثانویه مربوط به مصرف پتاسیم کلراید را گزارش نموده است. در بیماران مبتلا به کاردیومگالی به علت افزایش فشار وارده بر مری حتی الامکان نباید این قرص را تجویز نمود (۲).

علامت بالینی بعدی اختلال در بلع (Dysphagia) می‌باشد که از دو علامت مذکور یعنی ادینوفازی و درد قفسه سینه کمتر شایع است. دیس‌فازی شکایت اغلب بیمارانی است که دچار آسیب با کینیدین شده‌اند. آسیب ناشی از کینیدین گلوکونات ممکن است همراه با ظهور توده‌ای در مری باشد که علایم کارسینوما را تقلید می‌کند. استفراغ خونی و مدفوع تیره نیز ممکن است ناشی از آسیب‌های مری القا شده توسط داروها باشد (۱). همتمز (استفراغ خونی) از علایمی است که در مبتلایان DIED کمتر

ماتریس مومی آهسته رهش) قرص های کینیدین گلوکونات با قطر ۱۲ میلی متر (مگاپیل) و آلندرونیت اقدامات احتیاطی ویژه در نظر گرفته شود و بیشتر به نکات فوق توجه شود. ۶- شرکت های تولید دارو باید توجه داشته باشند که در میان اشکال دارویی خوراکی جامد قرص های بیضوی کوچک بهترین شکل از لحاظ کاهش صدمات مری هستند. اگر قرص های بزرگ ساخته می شوند، حتی الامکان به شکل بیضی ساخته شوند. همچنین کپسول های با دانسیته سنگین راحت تر از انواع سبک تر عبور می کنند (۱، ۳).

البته، چنانچه قطع داروی محرک به طور کامل ممکن نباشد، این دارو باید به شکل تزریقی یا محلول تجویز شود. چنانچه ازوفاژیت ناشی از دارو سریع شناخته شود و درمان مناسب صورت بگیرد، این عارضه به طور کامل برگشت پذیر است. افزودن آنتی اسید و مسدهای H₂ ممکن است در موارد شدید مفید باشد. مایعات و تغذیه وریدی نیز ممکن است مورد نیاز قرار گیرد. بیمارانی که انسداد پیشرفته دارند، ممکن است نیاز به اتساع مری داشته باشند (۱، ۲).

■ پیشگیری از DIED

برای پیشگیری از DIED باید به موارد زیر توجه داشت:

- ۱- تمامی داروهای خوراکی در صورت امکان باید در وضعیتی که بدن کاملاً راست و ایستاده می باشد، مصرف شوند.
- ۲- بیمار باید وضعیت عمودی بدن را حداقل ۱۵-۱۰ دقیقه بعد از بلع دارو حفظ کند تا نیروی جاذبه به عبور قرص یا کپسول کمک کند.
- ۳- در صورت امکان حداقل ۱۰۰ میلی لیتر مایع یا آب بعد از هر قرص یا کپسول مصرف شود.
- بسته به نوع دارو، دارو قبل از وعده غذایی با همراه غذا میل شود.

- ۴- هنگامی که احتمال تأخیر در عبور دارو از مری وجود دارد (مثلاً در نتیجه اختلال حرکتی مری یا یک عارضه انسدادی) دارو باید به شکل محلول به کار رود با این که در صورت امکان در مقدار مناسب مایع پخش و سپس مصرف شود.
- ۵- در مورد پتاسیم کلراید (به ویژه شکل

منابع

1. McCollugh RW. Pill induced esophagitis complicated by multiple esophagitis septa. *Gastrointest Endos.* 2004; 59(1): 150-152.
2. Jaspersen D. Drug induced esophageal disorders. *Drug Safety.* 2000; 22(3): 237-249.
3. Wald G. Aging, the GI tract and risk of acid related disease. *Am J Med.* 2004; 117(5A): 8s-13s.
4. Klinkendall JW. Pill esophagitis. *J Clin Gastroentrol.* 1999; 28(4): 298-305.

