

# مقایسه اثر درمانی داروهای گیاهی افشرده آویشن، افشرده مرزه و میکسچر آویشن با ترکیب دو داروئی رانیتیدین و متوکلوپراماید در سوء هاضمه فانکشنال

دکتر امیر هوشنگ محمد علیزاده\*، مهندس خسرو مانی کاشانی\*\*، دکتر ناصر شرفی\*\*\*  
دکتر محمود نجفیان\*\*\*

## چکیده:

سوء هاضمه فانکشنال یک علت عمده مراجعه به مراکز درمانی است که در یک چهارم افراد جامعه بطور شایع دیده می شود. درمان این عارضه با داروهای پروموتیلیتی نه تنها رضایت بخش نیست بلکه هزینه سنگینی را نیز به همراه دارد. هدف از اجرای این پژوهش، سنجش اثربخشی داروهای گیاهی آویشن و مرزه و میکسچر آویشن در مقایسه با ترکیب دو داروئی رانیتیدین - متوکلوپراماید بود.

مطالعه از نوع کار آزمائی بالینی تصادفی شده بود. در این مطالعه که در سال ۱۳۷۷ انجام گرفت، با روش نمونه گیری، مستمر یکصد و هشتاد بیمار مبتلا به سوء هاضمه که از نظر عادت سیگار کشیدن، نوع رژیم غذایی و گروه سنی مشابه بودند انتخاب و به طریق تخصیص اتفاقی در چهار گروه درمانی قرار گرفتند. گروههای درمانی بجز گروه چهارم به صورت دو سوکور به ترتیب قطره افشرده آویشن، قطره افشرده مرزه، میکسچر آویشن هر کدام به مقدار ۱۰ قطره سه بار در روز به مدت یکماه و گروه چهارم رانیتیدین و متوکلوپراماید با مقدار روزانه ۲ قرص رانیتیدین به فاصله هر ۱۲ ساعت و ۲ قرص متوکلوپراماید به فاصله هر ۸ ساعت و به مدت یکماه دریافت داشتند. لازم به تذکر است که در هر گروه تست اوره آز و هیستولوژی از نظر هلیکوباکتریلوری انجام گردید و هر گروه به دو زیر گروه تقریباً مساوی هلیکوباکتریلوری مثبت و منفی تقسیم شد.

قطره افشرده آویشن در ۵۵/۶٪، افشرده مرزه در ۵۳/۳٪، میکسچر آویشن در ۴۲/۲٪ و ترکیب دو داروئی رانیتیدین - متوکلوپراماید در ۴۲/۲٪ از بیماران سبب برطرف شدن ۷۵ درصد و بیشتر از علائم بیماری گردید (بهبودی کامل). اختلاف مشاهده شده در میزان بهبودی گروههای درمانی گیاهی با گروه رانیتیدین - متوکلوپراماید از نظر آماری معنی دار نبود. ( $P > 0/05$ )

براساس مشاهدات مطالعه حاضر نمی توان فرضیه یکسان بودن تاثیر افشرده آویشن و افشرده مرزه و میکسچر آویشن با ترکیب دو داروئی رانیتیدین متوکلوپراماید را رد نمود.

**کلید واژه ها:** سوء هاضمه فانکشنال - دارو درمانی / رانیتیدین / گیاه درمانی / متوکلوپراماید

\* استادیار گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

\*\* عضو هیئت علمی گروه پزشکی اجتماعی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

**مقدمه :**

دیس پپسی یا سوء هاضمه فانکشنال (FD) که با علائمی مثل درد یا احساس ناراحتی در قسمت فوقانی شکم ، نفخ ، احساس پری در شکم ، آروغ و سیری زود هنگام همراه است در یک چهارم افراد جامعه بطور شایع دیده می شود (۱). این عارضه یک علت عمده برای مراجعه به مراکز درمانی است و علت ۸۰ - ۴۰ درصد شکایات دستگاه گوارش و ۵ درصد مراجعات به پزشکان می باشد (۱). هزینه بررسی و درمان دیس پپسی بسیار سرسام آور است هرچند که علائم آن در غالب موارد خفیف و متناوب بوده و به درمان با پلاسبو و داروهای ضد ترشح اسید و پروموتیلیتی جواب می دهد ولی در دو سوم موارد در عرض یکسال عود می کند. نتایج درمان داروئی سوء هاضمه فانکشنال تاکنون ناامید کننده بوده و اثر بخشی هیچ داروئی به ثبوت نرسیده است فقط در خصوص رگورژیتاسیون و سوزش سردال استفاده از داروهای ضد ترشح اسید توصیه گردیده است (۲).

نتایج کارآزمایی های بالینی کوچک و بزرگ در مورد درمان این عارضه با داروهای پروموتیلیتی امیدوار کننده بوده است. از این دسته داروها می توان به متوکلوپراماید اشاره کرد که علیرغم سودمندی به علت عوارض آنتی دوپامینرژیک مرکزی نمی تواند بطور طولانی مورد استفاده قرار گیرد. درمان ضد هلیکوباکترپیلوری اثر ثابت شده ای بر روی سوء هاضمه فانکشنال ندارد. با عنایت به این مقدمه ، سنجش اثربخشی تعدادی از داروهای گیاهی که در داخل کشور نیز تولید می شود مورد توجه قرار گرفت. در یک تحقیق انجام شده یازده عصاره گیاهی مختلف که کاربرد پزشکی دارند مورد آزمایش قرار گرفتند (۳) که در بین آنها دارچین (Cinammon) و عصاره آبی آویشن بیشترین قدرت بازدارندگی را روی هلیکوباکترپیلوری نشان دادند آویشن مورد استفاده در این پژوهش از گونه *Thymus vulgaris* بود که آن عصاره با آنتی بیوتیکهای گوناگونی بوسیله متد دیسک گذاری مقایسه گردید.

نتایج حاصل نشان داد که عصاره آبی این نوع آویشن نسبت به نالیدیسیک اسید ، کوتریموکسازول ، سولفامتوکسازول و کولیستین بر روی هلیکوباکترپیلوری

اثر بازدارنده بیشتری دارد.

آزمایش دیگری که انجام گرفت مقایسه ای بود بین اثر بازدارندگی آویشن در محیط های مایع و جامد با غلظت های مختلف ، در این تحقیق نشان داده شد که در محیط مایع رشد باکتریها در غلظت ۳/۵ mg/ml کاملاً متوقف می شود درحالیکه در محیط جامد رشد آنها در غلظت ۴/۵ mg/ml متوقف گردید.

بنابراین هدف اساسی در پژوهش حاضر سنجش اثر درمانی افشرده های آویشن ، مرزه و میکسچر آویشن در برطرف کردن علائم سوء هاضمه فانکشنال در مقایسه با اثر درمانی رانیتیدین همراه با متوکلوپراماید بود.

**روش کار:**

داروهای مورد استفاده در این پژوهش عبارت بودند از :

۱. قطره افشرده آویشن (Drop Thyme C.W) تهیه شده از اسانس گیاه *Zataria multifloria* که با دوز ۱۰ قطره در هر بار و به تعداد سه بار در روز ( بعد از غذا در یک استکان آب سرد) بمدت یکماه تجویز گردید.

۲. قطره افشرده مرزه (Drop Savory C.W) تهیه شده از اسانس گیاه *satureia montana* که با دوز ۱۰ قطره در هر بار و به تعداد سه بار در روز ( بعد از غذا در یک استکان آب سرد) بمدت یکماه تجویز گردید.

۳. قطره میکسچر آویشن (Drop Thyme Mixture) این میکسچر از ترکیب چهار داروی افشرده آویشن (۴۰٪) ، افشرده مرزه (۲۰٪) ، افشرده رازیانه (۱۰٪) و افشرده نعناع (۳۰٪) تهیه شده است که با دوز ۱۰ قطره در هر بار و به تعداد سه بار در روز ( بعد از غذا در یک استکان آب سرد) بمدت یکماه تجویز گردید.

۴. رانیتیدین + متوکلوپراماید :

رانیتیدین با دوز ۲ قرص در روز با فاصله هر ۱۲ ساعت یکبار و متوکلوپراماید با دوز ۳ قرص در روز با فاصله هر ۸ ساعت یکبار و بمدت یکماه تجویز گردید.

مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شده Randomized clinical trial بود. در این مطالعه که در

جدول ۱: توزیع فراوانی شکایات بالینی در بیماران مبتلا به سوء هاضمه فانکشنال قبل از مداخله درمانی

| شکایات بالینی        | تعداد | درصد |
|----------------------|-------|------|
| ناراحتی در بالای شکم | ۱۷۰   | ۹۴/۴ |
| درد بالای شکم        | ۱۴۶   | ۸۱/۶ |
| احساس پری            | ۱۳۸   | ۷۶/۷ |
| نفخ                  | ۱۳۷   | ۷۶/۱ |
| سوزش سردل            | ۱۱۴   | ۶۳/۳ |
| آروغ                 | ۸۶    | ۴۷/۸ |
| تهوع                 | ۶۶    | ۳۶/۷ |
| رگورژیتاسیون         | ۵۵    | ۳۰/۶ |
| یبوست                | ۴۹    | ۲۷/۲ |
| استفراغ              | ۲۳    | ۱۲/۸ |
| اسهال                | ۱۸    | ۱۰   |

نتایج مطالعه نشان داد که در گروه درمانی افزوده آویشن بهبودی کامل یعنی برطرف شدن علائم بیماری (به میزان ۷۵ درصد و بالاتر) از سایر گروههای درمانی بیشتر می باشد. اختلاف مشاهده شده بین گروههای درمانی از نظر آماری معنی داری نبود ( $P > 0.05$ ) (جدول ۲).

جدول ۲: توزیع فراوانی پاسخ به درمان در مبتلایان به سوء هاضمه فانکشنال بر حسب گروههای درمانی

| گروه درمانی              | بهبودی            |                   |                         | جمع       |
|--------------------------|-------------------|-------------------|-------------------------|-----------|
|                          | کامل <sup>۱</sup> | نسبی <sup>۲</sup> | عدم بهبودی <sup>۳</sup> |           |
|                          | تعداد (درصد)      | تعداد (درصد)      | تعداد (درصد)            |           |
| افشده آویشن              | ۲۵ (۵۵/۶)         | ۵ (۱۱/۱)          | ۱۵ (۳۳/۱)               | ۴۵ (۱۰۰)  |
| افشده مرزه               | ۲۴ (۵۳/۳)         | ۶ (۱۲/۴)          | ۱۵ (۳۳/۳)               | ۴۵ (۱۰۰)  |
| میکسچر آویشن             | ۱۹ (۴۲/۲)         | ۱۱ (۲۴/۵)         | ۱۵ (۳۳/۳)               | ۴۵ (۱۰۰)  |
| رانیتیدین + متوکلوپرامید | ۱۹ (۴۲/۲)         | ۸ (۱۷/۸)          | ۱۸ (۴۰)                 | ۴۵ (۱۰۰)  |
| جمع                      | ۸۷ (۴۸/۳)         | ۳۰ (۱۶/۷)         | ۶۳ (۳۵)                 | ۱۸۰ (۱۰۰) |

۱. ۷۵٪ و بیشتر از علائم بیماری برطرف شده است.

۲. ۲۵٪ تا ۷۴٪ از علائم بیماری برطرف شده است.

۳. کمتر از ۲۵٪ از علائم بیماری برطرف شده است.

از نتایج دیگر تحقیق حاضر این بود که در گروه درمانی آویشن از ۲۳ بیماری که به درمان دارویی خود پاسخ

سال ۱۳۷۷ انجام گرفت بصورت نمونه گیری مستمر (Sequential) تعداد یکصد و هشتاد بیمار مبتلا به سوء هاضمه فانکشنال که براساس شرح حال، معاینه و انجام آندوسکوپی علل ارگانیک در آنها رد شده بود انتخاب شدند این تعداد بیمار به صورت تخصیص اتفاقی (Random Allocated) در چهار گروه درمانی قرار گرفتند. بمنظور پرهیز از بروز خطاهای منظم (Bias) مطالعه بصورت دوسوکور (Double blind) طراحی گردید.\*

داروهای گیاهی مورد استفاده بنابر سفارش گروه تحقیق توسط شرکت سازنده در بسته بندی های یکسان از نظر شکل، رنگ برجسب تهیه و در اختیار گذارده شد. برای اجتناب از تأثیر متغیرهای مداخله گر جمعیت مورد مطالعه از نظر عادات سیگار کشیدن، مصرف غذاهای چرب و دامنه سنی یکسان انتخاب گردیدند.

از کلیه بیماران که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند پس از توضیحات کامل و شرح چگونگی پژوهش رضایت نامه کتبی بر موفقیت شرکت در مطالعه مورد بررسی قرار گرفتن پس از توضیحات کامل و شرح چگونگی پژوهش رضایت نامه کتبی مبنی بر موافقت با شرکت در مطالعه اخذ گردید. طول مدت درمان یکماه بود که پس از اتمام آن کلیه بیماران مجدداً مراجعه و مورد ارزیابی بالینی قرار گرفتند.

همگی افراد تحت آندوسکوپی قرار گرفتند و بیوپسی از آنتروم و کورپوس از نظر هیستولوژی برای هلیکوباکترپیلوری و تست اوره آز انجام شد. در هر گروه افراد بطور رندوم به دو دسته هلیکوباکتر مثبت و منفی تقسیم گردیدند.

### نتایج:

در بررسی اولیه بیماران مورد پژوهش نشان داده شد که بیشترین شکایت بالینی ناراحتی شکم (۹۴/۴٪) و درد بالای شکم (۸۱/۶٪) می باشد احساس پری، نفخ و سوزش سردل شایع ترین علائم بعدی بیماران سوء هاضمه ای بود (جدول ۱).

\* در گروه درمانی رانیتیدین + متوکلوپرامید بعثت شکل متفاوت دارو با سایر گروههای درمانی ارزیابی امکان دوسوکورسازی میسر نگردید.

در خاتمه بی مناسبت نخواهد بود که توزیع متغیرهای مداخله گر احتمالی در گروه‌های درمانی مطالعه حاضر که قبلاً بدان اشاره رفته است نشان داده شود (جدول ۴).

صددرصد داده بودند (رفع کلیه علائم بیماری) ۷۸/۳ درصد آنها بیماران اوره آز مثبت بودند. اختلاف مشاهده شده بین گروه‌های درمانی معنی دار نبود ( $P > 0.05$ ) (جدول ۳).

جدول ۴: توزیع فراوانی متغیرهای مداخله گر در گروه‌های درمانی

| گروه درمانی              | میانگین سنی (سال) | درصد میانگین مدت استعمل سیگار | میانگین مدت رژیم غذایی پرچربی (درصد) |
|--------------------------|-------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
| افشرده آویشن             | ۳۳/۶              | ۴/۵                           | ۲۵/۴                                 |
| افشرده مرزه              | ۳۰/۵              | ۴/۵                           | ۲۵/۹                                 |
| میکسچر آویشن             | ۳۳/۵              | ۶/۷                           | ۳۲/۹                                 |
| رانیتیدین+ متوکلوپراماید | ۳۱/۷              | ۸/۸                           | ۲۳/۸                                 |

جدول ۳: توزیع فراوانی پاسخ صددرصد\* به درمان در مبتلایان به سوء هاضمه فانکشنال برحسب نتیجه تست اوره آز به تفکیک گروه‌های درمانی

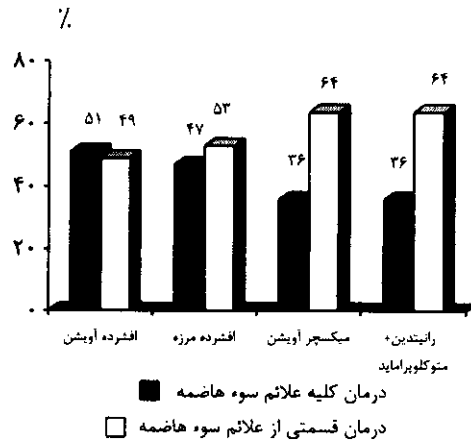
| گروه درمانی              | اوره آز مثبت (درصد) | اوره آز منفی (درصد) | جمع (درصد) |
|--------------------------|---------------------|---------------------|------------|
| افشرده آویشن             | ۱۸ (۷۸/۳)           | ۵ (۲۱/۷)            | ۲۳ (۱۰۰)   |
| افشرده مرزه              | ۱۱ (۵۲/۴)           | ۱۰ (۴۷/۶)           | ۲۱ (۱۰۰)   |
| میکسچر آویشن             | ۱۰ (۶۲/۵)           | ۶ (۳۷/۵)            | ۱۶ (۱۰۰)   |
| رانیتیدین+ متوکلوپراماید | ۸ (۵۰)              | ۸ (۵۰)              | ۱۶ (۱۰۰)   |
| جمع                      | ۴۷ (۶۱/۸)           | ۲۹ (۳۸/۲)           | ۷۶ (۱۰۰)   |

**بحث:**

نتایج حاصل از این مطالعه برتری نسبی افشرده آویشن و افشرده مرزه نسبت به ترکیب رانیتیدین، متوکلوپراماید را در درمان بیماران مبتلا به سوء هاضمه فانکشنال نشان داد. در هر دو مورد مذکور اثربخشی داروهای گیاهی در رفع صددرصد کلیه علائم بیماری در مقایسه با درمان انتخابی رانیتیدین + متوکلوپراماید (که به عنوان داروی شاهد در نظر گرفته شد) قابل بررسی است بطوریکه می توان از آنها به عنوان داروی جایگزین در بیماری سوء هاضمه فانکشنال استفاده نمود. اهمیت داروهای گیاهی مورد آزمایش بویژه افشرده آویشن که تاثیر آن در بیماران سوء هاضمه ای اوره آز مثبت با پاسخ صددرصد به درمان قابل توجه است (در گروه افشرده آویشن ۷۸/۳ درصد و در گروه افشرده مرزه ۵۲/۴ درصد) زمانی روشن تر می شود که بدانیم امکان تهیه آنها در کشور آسان می باشد و در حال حاضر به عنوان داروهای مورد تایید وزارت بهداشت تولید می گردند. بنابراین با هزینه کمتر و سهولت الوصول تر در اختیار بیماران قرار می گیرند. به علاوه عوارض جانبی کمتر آنها نسبت به رانیتیدین و متوکلوپراماید می تواند ویژگی ممتاز دیگر

\* منظور از پاسخ صددرصد بهبودی کامل همه علائم بیماری میباشد.

براساس یافته های پژوهش مشخص گردید که در گروه درمانی افشرده آویشن درصد بیشتری از بیماران به رژیم داروئی خود پاسخ صددرصد داده اند بطوریکه در ۵۱ درصد از بیماران این گروه کلیه علائم سوء هاضمه برطرف گردید (نمودار ۱).



نمودار ۱: توزیع فراوانی چگونگی پاسخ به رژیم های درمانی

در مبتلایان به سوء هاضمه فانکشنال

آنها باشد.

بودند که گونه *Thymus Vulgaris* بیشترین اثر بازدارندگی را بر روی هلیکوباکتریپیلوری داشت. عصاره این گونه آویشن با آنتی بیوتیکهای گوناگونی به وسیله متد دیسک گذاری مقایسه شد. از نتایج مقایسه انجام شده مشخص می گردد که عصاره آبی آویشن نسبت به نالیدیکسیک اسید، کوتریموکسازول، سولفامتوکسازول و کولیستین بر روی هلیکوباکتریپیلوری اثر بازدارندگی بیشتری دارد.

با توجه به مطالعات فوق الذکر پیشنهاد می گردد که در فاز بعدی تحقیقات، تاثیر افشرده آویشن بر روی بیماران آلوده به هلیکوباکتریپیلوری در یک مطالعه تجربی از نوع کارآزمایی بالینی مورد تحقیق قرار گیرد.

پیشنهاد می گردد که در بیماران مبتلا به PUD اثر بخشی آویشن در تلفیق با سایر آنتی بیوتیکها برای ریشه کنی هلیکوباکتریپیلوری بررسی گردد بدان امید که بتوان یک داروی گیاهی ارزان قیمت با عوارض جانبی ناسچسب را جانشین آنتی بیوتیکهای دارای عوارض جانبی فراوان قرار داد.

### سپاسگزاری:

بدینوسیله از شرکت تولید کننده داروهای گیاهی و بویژه نمایندگی آن، در استان همدان که در تأمین داروهای گیاهی مورد استفاده در این مطالعه بخصوص بسته بندی آنها براساس سفارش گروه تحقیق همکاری داشته اند سپاسگزاری می گردد.

### منابع:

1. Sleisenger MH, Fordtran S. *Gastrointestinal Disease. Pathophysiology, Diagnosis and Management.* 6th ed. Philadelphia: W.B.Saunders, 1998: 105 – 117.
2. HC-Guid KR. *Evolving approach to dyspepsia and nonulcer dyspepsia.* *Gastrointestinal Dis Today* 1997; 6: 8-9.
3. Tabak M, Armon R. *In vitro inhibition of helicobacter pylori by extracts of Thyme.* *J Appl Bacteriol* 1996; 80: 667 – 672.

انجام تحقیقات مشابه بر روی افشرده آویشن به منظور تاثیر آن در بهبودی بیماران سوء هاضمه فانکشنال چنانچه به نتایج مثبتی دست یابد می تواند قطعیت سودمند بودن آنرا به ثبوت برساند و به عنوان یک داروی انتخابی در سیستم بهداشتی درمانی کشور مورد استفاده قرار گیرد.

در جریان تحقیقی که محمد جعفر فره وش در بیمارستان امام خمینی تهران تحت عنوان بررسی اثر قطره آویشن *Zataria Multiflora* در درمان دردهای IBS انجام داد (۴)، نکات مهمی حاصل گردید که در ذیل به آنها اشاره می شود.

پژوهش انجام شده یک مطالعه تجربی (Experimental study) در سطح کارآزمایی بالینی (Clinical trial) و با روش دوسوکور (Double blind) بود در این مطالعه ۱۳۰ نفر از بیمارانی که به بخش گوارش و درمانگاه گوارش بیمارستان امام خمینی تهران در سال ۷۷ - ۷۶ مراجعه کرده بودند و در آنها IBS تشخیص داده شده بود تحت درمان با قطره های آویشن قرار گرفتند. در این مطالعه بیماران به صورت (Randomized) در ۵ گروه قرار گرفتند و به افراد هر گروه یک نوع قطره با کد خاص تجویز شد هر کد نشانگر یک غلظت خاص از اسانس در قطره بود که به ترتیب عبارتند از: کد A: ۴٪، کد B: ۲٪، کد C: Placebo، کد D: ۳٪ و کد E: ۱٪.

ارزیابی میزان اثر دارو پس از ۲ و ۴ هفته انجام گرفت که پاسخ به درمان براساس بهبودی ۲۵٪ و ۵۰٪ و ۷۵٪ و یا نتیجه منفی گزارش شده است.

نتیجه نهایی چنین بود که داروی B با ۲٪ اسانس آویشن و داروی E با ۱٪ اسانس آویشن بهتر از بقیه داروها در درمان دردهای IBS عمل می کنند در این مطالعه مشخص گردید که تنها داروی مؤثر داروی B با ۲٪ اسانس آویشن می باشد.

در جریان یک مطالعه دیگر، اثربخشی سه گونه آویشن بر روی هلیکوباکتریپیلوری بررسی شد (۳). این سه گونه شامل *Thymus Citriodors*, *Thymus Vulgaris* و *Coridothymus Capitatus*

۴. فره وش محمد جعفر. بررسی اثر قطره آویشن *Zatarla Multiflora* در درمان دردهای IBS. سمینار یکروزه بازآموزی کاربرد گیاهان دارویی. انجمن متخصصین علوم دارویی جمهوری اسلامی ایران با همکاری دانشکده داروسازی شهید بهشتی. تهران: آبان ماه ۱۳۷۸.