

# ضایعات و عوارض گوارشی ثانویه به مصرف ضد التهاب های غیر استروئیدی در کودکان و مقایسه اثرات سایمتیدین، رانیتیدین و امپرازول در پیشگیری از این عارضه و مقایسه آن با پلاسبو

دکتر محمد حسن مرادی نژاد دانشگاه علوم پزشکی تهران - مرکز طب کودکان

## خلاصه

ضد التهاب های غیر استروئیدی یا (NSAIDs) Non-steroid anti-inflammatory drugs گروهی از داروها هستند که در سطحی وسیع به عنوان داروهای ضد التهاب در بیماری های روماتوئیدی مورد استفاده قرار می گیرند. این دسته از داروها به درجات زیادی باعث ضایعه مخاطی در معده و دوئودنوم می شوند که اغلب ناشی از مهار سنتز پروستاگلاندین E است. اختلاف زیادی بین اثرات جانبی این دسته از داروها در معده و روده وجود دارد ولی به طور کلی تمام این داروها دارای عوارض گوارشی به درجات مختلف می باشند. مطالعات زیادی برای کم کردن یا جلوگیری از این ضایعات به عمل آمده و برای این منظور از داروهای زیادی از جمله سایمتیدین Cimetidine، رانیتیدین Ranitidine و امپرازول Omeprazole استفاده شده است.

شیوع آسیب مخاطی و یا زخم در مخاط معده و دوئودنوم ناشی از NSAIDs متفاوت است و بستگی به نوع NSAIDs، نژاد و خود بیمار دارد. این عارضه در کودکان نژاد سفید بیشتر از بیماران نژاد زرد دیده می شود و گرفتاری مخاط معده از عارضه مخاطی روده بیشتر است. این شاید به دلیل بالا بودن ترشحات اسیدی در معده بیماران باشد. در مطالعه حاضر نیز مانند بیماران غربی شیوع عارضه در معده (۱۳/۶٪) و عارضه مخاطی اثنی عشر (۱۰/۴٪) بود که نشان دهنده گرفتاری بیشتر معده در مقایسه با دوئودنوم می باشد.

در مطالعه ما استفاده از H<sub>2</sub>-Blocker ها مانند رانیتیدین به عنوان داروی پیشگیری و Omeprazole با اثرات محافظتی برای پیشگیری از عوارض گوارشی مانند زخم معده و اثنی عشر در ۷۰ تا ۸۰٪ موارد مؤثر بوده اند و این عوارض در مقایسه با دارونما (Placebo) به طور قابل توجهی کنترل شده اند.

واژه های کلیدی: Omeprazole, Cimetidine, Ranitidine, Gastroduodenal ulcer, NSAIDs - GD

## مقدمه

اثر این دسته از داروها بر اساس مهار سنتز پروستاگلاندین E است (۱۷). پروستاگلاندین E در مفصل باعث تخریب می شود ولی در مخاط معده و روده دارای اثر محافظتی است.

NSAIDs به خاطر اثر ضد التهابی و تب بری در طیف وسیعی از بیماری ها مورد استفاده قرار می گیرند NSAIDs (۲). با مهار آنزیم سیکلو اکسیژناز در مسیر متابولیسم اسید آراشیدونیک مانع سنتز

داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) دارای اثراتی مانند خاصیت ضد التهابی در مفصل، تب بری و تسکین دهنده می باشند (۱۵). البته اثر تسکین دهنده این داروها مانند سایر مسکن ها نیست. این داروها بر سیستم اعصاب مرکزی اثر ندارند، باعث اختلال تنفسی نمی شوند و اثر آنها فقط موضعی است (۱۶). مکانیسم

بیمارهای کودکان ایران

بین سنین ۱ تا ۱۶ سال با میانگین سنی ۵ سال NSAIDs داده شد. گرفتاری دستگاه گوارش پس از ۶ الی ۸ هفته پس از دریافت دارو با دز درمانی در ۶۰ مورد از ۲۵۰ بیمار (۲۴٪) به صورت درد شکم، سوزش معده و ترش کردن تظاهر کرد. پس از آندوسکوپی عارضه زخم معده در ۲۰ بیمار (۲۳٪) و ضایعات مخاطی معده در ۱۴ بیمار (۲۳٪) گزارش شد. بعد از ۶ هفته زخم اثنی عشر در ۱۴ مورد (۲۳٪) ایجاد شد در حالی که بعد از ۸ هفته ضایعه مخاطی دوئودنوم در ۱۲ بیمار (۲۰٪) عارض گردید.

داروهای NSAIDs دارای اثرات متفاوتی در مخاط معده و اثنی عشر هستند. در آن گروه که دارای علامت بودند ۶ هفته بعد از شروع درمان آندوسکوپی انجام گرفت که یافته های آن در جدول ۲ به اختصار آورده شده است.

### شیوع ضایعه مخاطی بدنبال مصرف NSAIDs

ضایعات مخاطی دستگاه گوارش از بیمار به بیمار و از یک دارو به داروی دیگر فرق می کند و معمولاً به عوامل زیادی از جمله میزان

پروستاگلاندین ها به خصوص پروستاگلاندین E می شوند (۱۴) که نتیجه آن مهار التهاب در مفصل و کاهش ضایعات تخریبی در مفصل است ولی با مهار پروستاگلاندین ها اثر حفاظتی آن در دستگاه گوارش کم شده باعث آسیب اسید معده به مخاط معده و روده می گردد (۱۰).

به طور معمول دو هفته بعد از مصرف NSAIDs ضایعه مخاطی معده به صورت درد و سوزش معده تظاهر می کند ولی ضایعات مخاطی اثنی عشر به مراتب کمتر و دیرتر ظاهر می شوند (۸). انسیدانس زخم معده از زخم اثنی عشر بیشتر است. ولی ضایعه مخاطی به صورت التهاب در هردو محل یکسان پیش می آید (۹،۶).

### بیماران و روش کار

این مطالعه در بخش روماتولوژی اطفال مرکز طبی کودکان تهران به مدت ۵ سال از مهر ۱۳۷۵ تا مهر ۱۳۸۰ به صورت آینده نگر، بررسی موارد (Case study) و توصیفی صورت گرفته است. در این مطالعه به ۲۵۰ بیمار از ۹۶۵ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید جوانان

جدول ۱ - بروز زخم معده و اثنی عشر در ۸۴ بیمار بعد از تجویز NSAIDs

تعداد بیماران	زخم معده	تورم مخاط معده	زخم اثنی عشر	تورم مخاط روده
۶۰	۲۰ (۳۳٪)	۱۴ (۲۳٪)	۱۴ (۲۳٪)	۱۲ (۲۰٪)
مدت زمان	۶ هفته	۶ هفته	۸ هفته	۸ هفته

جدول ۲ - ضایعه مخاطی در ۲۵۰ بیمار ۶ تا ۸ هفته بعد از تجویز NSAIDs

جمع کل	ضایعه مخاطی اثنی عشر	ضایعه مخاطی معده	مخاط سالم	نوع دارو
۵۸	۳ (۵٪)	۸ (۱۳٪)	۴۷ (۸۲٪)	ناپروکسن
۵۷	۶ (۱۰/۵٪)	۵ (۸/۵٪)	۴۶ (۸۰٪)	تولمتین
۴۵	۵ (۱۱٪)	۶ (۱۳٪)	۳۴ (۷۵٪)	دیکلوفناک
۴۰	۵ (۱۲/۵٪)	۷ (۱۷/۵٪)	۲۸ (۷۰٪)	یندومتاسین
۵۰	۷ (۱۴٪)	۸ (۱۶٪)	۳۵ (۷۰٪)	ایبوبروفن

و از طرف دیگر بالا بودن اسیدیته معده احتمالا به خاطر افزایش Basic acid output (BAO) در انسان از عوامل اصلی بروز بیشتر ضایعات مخاطی در معده می باشد (۱۷،۱۶،۱۵،۱۴).

### راه پیشگیری از عارضه مخاطی ناشی از ضد التهابی های غیر استروئیدی

بیماران به دو گروه تقسیم شدند، به گروه اول H<sub>2</sub> Blocker مانند رانیتیدین یا سایمتیدین و به گروه دوم Omeprazole داده شد (۱). در گروه اول H<sub>2</sub> Blocker ها در ۸۰ درصد موارد مؤثر بودند و در گروه دوم Omeprazole در ۷۰ درصد اثر درمانی داشت. این اختلاف پاسخ به درمان احتمالا به خاطر افزایش (BAO) Basic acid output است (۵).

#### پیشگیری بوسیله سایمتیدین و رانیتیدین

در ابتدا یکی از H<sub>2</sub>-blocker ها (سایمتیدین یا رانیتیدین) به مدت ۸ هفته به بیماران داده شد و هر ۲ هفته یک بار آندوسکپی شدند. از ۶۰ بیماری که تحت درمان با NSAIDs عارضه گوارشی داشتند ۳۶ بیمار تحت درمان پیشگیری با سایمتیدین و یا رانیتیدین قرار گرفتند. از این گروه ۲۴ بیمار عارضه مخاطی معده و ۱۲ بیمار عارضه گوارشی روده داشتند. ۷۶٪ از این بیماران بعد از ۶ هفته پاسخ مناسب به درمان دادند و بهبودی کامل یافتند. این دارو نشان داد که در مقایسه با Placebo به طور معنی داری عارضه مخاطی دستگاه گوارش را مهار می کند.

#### پیشگیری با استفاده از Omeprazole

در این مطالعه ۲۴ بیمار که عارضه مخاطی معده و روده داشتند تحت پیشگیری با امپرازول قرار گرفتند. از این عده ۱۶ بیمار عارضه مخاطی معده و ۱۲ بیمار عارضه مخاطی روده داشتند. ۷۲٪ از بیماران پاسخ مناسب به درمان دادند. در این گروه از بیماران نیز دارو به طور معنی داری بهبودی ایجاد کرد. این بدین معنی است که این دارو نیز در مقایسه با گروه شاهد که فقط پلاسبو دریافت داشته بودند دارای اثر محافظتی و پیشگیری کننده است. تجویز دراز مدت NSAIDs ضایعات مخاطی دستگاه گوارشی ایجاد می کند. ضایعات مخاطی معده و روده با درمان های پیشگیری و محافظتی بطور معنی داری در مقایسه با بیمارانی که NSAIDs با پلاسبو دریافت کرده اند (۳) قابل کنترل است. در گروهی که به عنوان داروی پیشگیری Omeprazole دریافت داشتند در مقایسه با گروهی که H<sub>2</sub>-Blocker مانند سایمتیدین و رانیتیدین دریافت کردند بهبودی آروزیون مخاطی کمتر گزارش گزارش شده است (۱۰).

دراز دارو، نژاد بیمار و علل ناشناخته شده دیگر بستگی دارد معمولا این عارضه در نژاد سفید بیشتر از نژاد زرد است. اغلب تا ۶ تا ۸ هفته بعد از شروع NSAIDs التهاب مخاطی ابتدا در معده و سپس در دوئودنوم ایجاد می شود. این عارضه اغلب در بررسی آندوسکوپیک قابل تشخیص است (۲).

در مطالعه حاضر ضایعات مخاطی در دستگاه گوارش در آندوسکپی از ۰ تا ۵ درجه بندی شدند.

درجه ۰ - مخاط معده و روده سالم است  
درجه ۱ - کمتر از دو نقطه آروزیون و نقاط خونریزی دهنده دیده می شود،  
درجه ۲ - سه تا پنج نقطه خونریزی دهنده یا آروزیون دیده می شود،  
درجه ۳ - نقاط خونریزی دهنده یا آروزیون در ۲ محل دور از هم در معده دیده می شود،  
درجه ۴ - نقاط خونریزی دهنده در سه ناحیه مجزا از هم دیده می شود،  
درجه ۵ - زخم معده یا اثنی عشر واضح همراه با خونریزی وسیع از مخاط وجود دارد.

در این بیماران برای درمان این عارضه از داروهای H<sub>2</sub> Blocker مانند رانیتیدین و سایمتیدین به عنوان داروی درمانی و پیشگیری از زخم و تورم مخاط معده و روده و امپرازول به عنوان داروی حفاظتی برای پیشگیری از ضایعه مخاطی استفاده شد که در بیماران مبتلا به زخم معده کاملا مؤثر بود در حالی که در بیماران مبتلا به زخم اثنی عشر اثر کمتری داشت (۴).

### نتیجه

در این مطالعه داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (ناپروکسان، تولمتین، دیکلوفناک، ایندومتاسین، و ایبوپروفن) مورد استفاده قرار گرفته است. ۱۹۰ بیمار از ۲۵۰ (۷۶٪) مورد دارای مخاط سالم، و ۳۴ بیمار (۱۳/۵٪) بعد از ۶ هفته ضایعه مخاطی معده بصورت آروزیون و تورم مخاط داشتند و ۲۶ بیمار از ۲۵۰ (۱۰/۵٪) دارای تورم، التهاب و آروزیون مخاط دوئودنوم بودند. عارضه التهاب مخاطی در دستگاه گوارش وابسته به نوع دارو است مثلا در یک گروه عارضه مخاطی معده بیشتر و در گروه دیگر عارضه دوئودنوم شایع تر است. اینکه چرا ضایعات مخاطی در معده بطور کلی بیشتر است بدرستی معلوم نیست ولی احتمالا ناشی از مهار سنتز پروستاگلاندین توسط NSAIDs است که از یک طرف پروستاگلاندین E اثر محافظتی مخاط معده را دارد

جدول ۳ - مقایسه اثر پیشگیری عارضه گوارشی با دارو و پلاسبو در ۶۰ بیمار

NSAID	هفته	گروه درمانی ۳۶						گروه کنترل ۲۴		
		Ranitidine		Omeprazole		تعداد	Placebo			
		معدده	روده	معدده	روده		معدده	روده	تعداد	
Naproxene	۶	۲/۳	۲/۳	۱/۳	۱/۱	۶/۸	۲	۱	۳	
Tolmetine	۶	۲/۲	۱/۱	۱/۱	-/۳	۴/۶	۳	۲	۵	
Diclofenac	۴	۱/۲	-/۱	۲/۳	۱/۳	۴/۷	۳	۲	۵	
Indomethacine	۶	۲/۲	۱/۲	۱/۲	-/۱	۴/۷	۳	۲	۵	
Ibuprofen	۴	۲/۳	۱/۱	۲/۳	-/۲	۵/۸	۴	۲	۶	

ضایعه مخاطی دوئودنوم به مراتب بیشتر است (۱۳). در مطالعه ای که توسط Ehsanullah و همکاران اثر درمانی رانیتیدین و پلاسبو به مدت ۸ هفته مقایسه شده انسیدانس زخم معده در ۶٪ گزارش شده است. Robinson و همکاران وی شیوع زخم معده را ۱۰٪ گزارش کرده اند در مقایسه با پلاسبو که ۱۲ درصد بود. شیوع التهاب دوئودنوم را در ۱/۵ درصد در مقایسه با پلاسبو که ۸ درصد بود گزارش کردند (۱۱).

Kimura و همکاران یک مطالعه مقایسه ای بین رانیتیدین و امپرازول با آنتی اسید را انجام دادند. یافته آنها شامل اثر مناسب آنتی اسید، رانیتیدین و امپرازول می باشد که هم در پیشگیری و هم در درمان عوارض گوارشی بیماران مؤثر بودند.

در مطالعه حاضر ضایعات مخاطی معده در ۶۰ بیمار از ۲۵۰ بیمار (۲۴٪) گزارش شده بود. پس از تجویز رانیتیدین در ۱۹ بیمار ۱۲ مورد (۶۳٪) بهبودی یافتند.

در این گروه ۱۲ بیمار ضایعه مخاطی معده داشتند که ۸ بیمار پاسخ درمانی مناسب (۶۶٪) دادند. در ۷ بیمار که عارضه مخاطی روده داشتند پس از تجویز رانیتیدین در ۵ بیمار (۷۱٪) پاسخ مناسب گزارش شد. به ۱۷ بیمار با عارضه مخاطی دستگاه گوارش امپرازول داده شد، ۹ مورد (۵۲٪) بهبودی کامل یافتند در این گروه در ۷ مورد از ۹ بیمار (۷۷٪) بهبودی دیده شد ولی از ۸ بیمار مبتلا به عارضه مخاطی روده فقط در ۲ بیمار (۲۵٪) بهبودی گزارش شده است.

۲۴ بیمار با عارضه مخاطی معده و روده که تحت درمان با پلاسبو بودند ۱۵ مورد زخم معده (۶۲٪) و ۹ بیمار (۳۷٪) عارضه گوارشی بصورت التهاب دوئودنوم نشان دادند. نتایج در جدول ۳ خلاصه شده است.

### بحث

شیوع ضایعات مخاطی بصورت اروزیون و زخم دستگاه گوارش بدنبال دریافت NSAIDs ۴۲٪ است، زخم معده به مراتب از زخم اثنی عشر بیشتر است بطوری که ۶۰ درصد موارد را زخم معده و کمتر از ۴۰ درصد را زخم اثنی عشر تشکیل می دهد (۱۷، ۹). ضایعات مخاطی دستگاه گوارش بصورت التهاب و زخم معده بطور متوسط در ۶۰٪ بیماران گزارش شده است. این عارضه در بیماران مبتلا به آرتريت روماتوئید جوانان در مقایسه با افراد نرمال جامعه شایعتر است و ۲ تا ۳ درصد از افراد نرمال شیوع بیشتری دارد (۱۶).

تعداد زیادی از بیماران بدون اینکه نشانه ای از گرفتاری گوارشی مانند درد و سوزش معده نشان دهند یک باره دچار زخم معده می شوند (۱۵).

نکته قابل ذکر در این مطالعه این است که عارضه مخاطی معده در بیمارانی که ایبوپروفن و ناپروکسان دریافت کرده اند شایعتر از بیمارانی است که از دیگر NSAIDs ها استفاده نموده اند. برعکس در بیمارانی که دیکلوفناک و ایبوپروفن و تولمتین دریافت داشته اند

## ABSTRACT

### Gastrointestinal Complications of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs

MH Moradinejad, MD Tehran University of Medical Sciences, Children's Medical Center

Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most commonly used drugs in rheumatic disorders. This group of drugs has been associated with various degrees of gastroduodenopathy (GD), which is due to inhibition of prostaglandin (PG) synthesis.

There are several differences between their side effect in stomach and in duodenum, but all of these drugs have gastrointestinal side effect.

Several studies on preventing NSAIDs GD have been performed in Europe and North America.

There are several differences in safety profiles between various NSAIDs and NSAIDs GD prevention effect of cimetidine, ranitidine and omeprazole.

The incidence of NSAIDs GD was different depending on NSAID, and the patients' genetic base.

The incidence of NSAIDs-induced gastric ulcers was higher, compared to Europe and North America., and that of duodenal ulcers was lower. The reason is the difference in basic acid output

In this study the incidence of NSAIDs GD compared to that of Western patients was the same (gastric ulcer 18%, and duodenal ulcer 14%).

The NSAIDs GD preventive effects of omeprazole and H2 blocker (cimetidine, ranitidine), were significant when compared to placebo.

### منابع

1. Agrawal NM: Omeprazole compared Sucralflate in the prevention of nonsteroid anti-inflammatory drug-induced gastric ulcer. *Ann Intern Med* 115: 195-200, 1991
2. Brooks P: Use and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 104 (suppl 3A): 95, 1989
3. Catalano MA: Worldwide safety experience with diclofenac. *Am J Med* 80 (Suppl 4B) 81, 1986
4. Ehsanullah RSB, Page MC, Tildesley G: Prevention of gastroduodenal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: controlled trial of ranitidine. *Br Med J* 297: 1017-21, 1988
5. Endo T, Kusakari K, Yanagawa A: Preventive effects of Teprenon against NSAIDs induced gastroduodenopathy. *Jap J Clin Exp Med* 1993; 70(9): 269-75
6. Fries JF: The epidemiology of NSAID gastropathy. *The ARAMIS experience. J Clin Rheumatol* 4(Suppl): S 11, 1998
7. Hawkey C, Kaham A, Steinbruck K et al: Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *Br J Rheumatol* 37: 937, 1997
8. Kitagami K, Yamao J: NSAID induced gastroduodenal lesions in patients with rheumatoid arthritis. *Jap Gastroent* 87: 2025-6, 1990
9. Keenan GF, Giannini EH, Athreya BH: Clinically significant gastropathy associated with NSAIDs use in children with JRA. *J Rheumatol* 22: 1149-1151, 1995
10. Leak AM, Richter MR, Clemens LE et al: A crossover study of naproxen, diclofenac, and tolmetin in seronegative juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 6: 157-160, 1988
11. Lindsley CB: Uses of NSAIDs in pediatrics. *Am J Dis Child* 147: 229-136, 1993
12. Moran H, Hanna DB, Ansell BM et al: Naproxen in Juvenile chronic polyarthritis. *Ann Rheuma Dis* 38: 152-154, 1979
13. O'Brien WM: Long term efficacy and safety of tolmetin sodium in treatment of geriatric patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis: A retrospective study. *J Clin Pharmacol* 23: 309, 1983
14. Samuelsson B: An elucidation of the arachidonic acid cascade: Discovery of prostaglandins, thromboxane and leukotrienes. *Drugs* 33 (suppl 1): 2, 1987
15. Schlegel SI, Paulus HE: Non-steroidal and analgesic therapy in the elderly. *Clin Rheum Dis* 12: 245, 1986
16. Todd PA, Clissold SP, Naproxan: A reappraisal of its pharmacology and therapeutic use in rheumatic diseases and pain states. *Drugs* 40: 91, 1990
17. Vane JR: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature* 231: 232, 1971