

موضوع: محافظت از دستگاه گوارش در بیماران تحت درمان با NSAIDs

گردآورانندگان: دکتر مریم دائی، دکتر محسن ذبیحی

آدرس: یزد - بلوار نواب صفوی - معاونت غذا و دارو

زیر نظر: دکتر محمد حسین مصدق

شماره تلفن: ۰۳۵۱۶۲۱۴۱۹۱

<http://www.ssu.ac.ir>

E.mail:yazd_fdo@yahoo.com

فهرست مطالب:

موضوع	شماره صفحه
در این مقاله می آموزید	۳
اپیدمیولوژی و شیوع	۴
پاتولوژی	۵
تحریک موضعی مخاط	۵
اثرات سیستمیک بر روی مخاط GI	۶
ریسک فاکتورهای آسیب گوارشی القاء شده توسط NSAID	۷
درمان بیماران در معرض خطر مشکلات دستگاه گوارش ناشی از NSAID	۹
میزوپروستول	۹
آنتاگونیستهای گیرنده H_2	۱۱

- ۱۱ ----- مه‌ار کننده های پمپ پروتون (PPIs)
- ۱۲ ----- COX-2 مه‌ار کننده های
- ۱۴ ----- NSAIDs و PPIs سنتی در مقایسه با مه‌ار کننده های COX-2
- ۱۴ ----- کنترل بیمارانی که در دراز مدت NSAID دریافت می کنند
- ۱۷ ----- پیگیری و کنترل
- ۱۷ ----- خلاصه
- ۱۸ ----- سوآلات برگزیده

محافظت از دستگاه گوارش در بیماران تحت درمان با NSAIDs

در این مقاله می آموزید:

- تعیین میزان شیوع آسیب دستگاه گوارش در بیمارانی که داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی دریافت می کنند.
- میزان اثر این مشکل درمانی بر روی هزینه های درمان، نتایج درمانی و کیفیت زندگی بیمار
- مشکلات گوارشی بدون علامتی که از NSAIDs ناشی می شوند.
- بحث در مورد مکانیسم هایی که NSAIDs از طریق آنها باعث آسیب گوارشی می شوند.
- تشخیص بیمارانی که در معرض خطر زخم گوارشی ناشی از استفاده از NSAIDs هستند.
- توصیف دیگر انتخابهای درمانی برای بیمارانی که در معرض خطر زخم گوارشی هستند شامل تعویض به یک مسکن non-NSAID یا یک مهار کننده COX-2، کاهش دوز یا افزودن یک ترکیب محافظت کننده دستگاه گوارش.
- استفاده از دستورالعمل برای کمک به انتخاب درمان در بیمارانی که در معرض خطر آسیب گوارشی ناشی از NSAIDs هستند.
- مشاوره با بیمار در مورد نحوه پایش عود زخم گوارشی

داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs) یکی از شایعترین دسته های دارویی تجویز شده برای درمان درد و مشکلات التهابی هستند. تعدادی از فرآورده های این دسته دارویی بدون نیاز به نسخه (OTC) و تعدادی دیگر فقط با نسخه قابل تهیه هستند (جدول ۱). آمار نشان می دهد که بیش از ۱۱۱ میلیون نسخه در سال ۲۰۰۰ در ایالات متحده آمریکا حاوی این داروها نوشته شدند. هزینه ای که در آمریکا برای این داروها پرداخت می شود حدود ۵ بلیون دلار در سال بابت داروهای نسخه ای و ۳ بلیون دلار بابت داروهای غیر نسخه ای است. با افزایش سن بیمار، استفاده از NSAID به طور مشهودی افزایش پیدا می کند. حدود ۳۴٪ بیماران بالای ۶۵ سال، بطور روزانه این داروها را مصرف می کنند و ۷۰٪ آنها، حداقل هفته ای یک بار NSAIDs را مصرف می کنند.

NSAIDs موجود در بازار دارویی ایران	
دسته بندی	مثال
سالیسیلاتها	آسپرین
غیر انتخابی بر روی COX1/COX2 یا NSAIDs سنتی	ایبوپروفن، ایندومتاسین، ناپروکسن دیکلوفناک، پیروکسیکام، تولمتین
NSAIDs نیمه انتخابی بر روی COX2	ملوکسیکام، سلکوکسیب

جدول ۱

درمان با NSAID برای تسکین درد، التهاب و تب توصیه می شود. علاوه بر این، آسپرین بطور گسترده برای کاهش حوادث اولیه و ثانویه عروق قلبی و مغزی تجویز می شود. علیرغم اثربخشی اثبات شده NSAIDs در درمان و پیشگیری از این بیماریها، درمان با NSAID همراه با بیماری و مرگ و میر مربوط به سمیت دستگاه گوارش (GI) و آسیب های گوارشی بعدی است.

اپیدمیولوژی و شیوع

درمان با NSAID همراه با چندین عارضه جانبی است. مشکلات و عوارض گوارشی ناشی از این داروها، شایع ترین عوارض هستند. این عوارض جانبی به ۳ دسته تقسیم می شوند:

- علائم خفیف مثل اختلال در هضم، سوزش سر دل، تهوع، استفراغ و درد شکم
- زخم هایی که با رادیولوژی یا اندوسکوپی مشخص می شوند شامل زخم ها یا تخریب در مخاط گوارشی.
- مشکلات بحرانی GI مثل پرفوراسیون GI یا خونریزی عمیق GI که به بستری شدن در بیمارستان نیاز دارد.

سوء هاضمه در بیش از ۶۰٪ بیماران که NSAID دریافت می کنند مشاهده شده است. بهر حال، تاکنون شواهدی مبنی بر وجود ارتباط مشخص بین سوء هاضمه و زخم مخاطی قابل تشخیص با اندوسکوپی بدست نیامده است. نشان داده شده است که اکثر بیماران که برای آسیب دستگاه گوارش القاء شده توسط NSAID درمان شده اند (حدود ۸۱٪) قبل از مراجعه

به پزشک بدون علامت هستند. شواهد دیگری حاکی از این است که NSAIDs درد همراه با زخم را می پوشانند و ممکن است یک زخم گوارشی خاموش و در حال پیشرفت را بدتر کنند. زخم هایی که با آندوسکوپی مشخص می شوند (معمولاً به صورت زخم های مخاطی بزرگتر از ۳mm تعریف می شوند) و در ۳۰-۱۵٪ بیماران که معمولاً NSAID دریافت می کنند رخ می دهد. نکته جالب این که حتی بعضی از بیماران ۷ روز پس از دریافت مکرر NSAID دچار زخم گوارشی می شوند. این یافته ها از نظر بالینی قابل استناد نیست زیرا اکثر این بیماران مشکل گوارشی خاصی پیدا نمی کنند. تحقیقات نشان داده است که مشکلات دستگاه گوارش فوقانی در ۴/۵ - ۳٪ بیماران دریافت کننده NSAID بصورت خطرناک و کشنده (مثل خونریزی، پرفوراسیون و ...) رخ می دهد و انسداد دستگاه گوارش در ۱/۵٪ از این بیماران رخ می دهد. با در نظر گرفتن مشکلات گوارشی ناشی از NSAIDs، سالانه این ترکیبات به تنهایی عامل بستری شدن ۱۰۷۰۰۰ نفر و مرگ ۱۶۵۰۰ نفر در ایالات متحده آمریکا هستند.

پاتولوژی

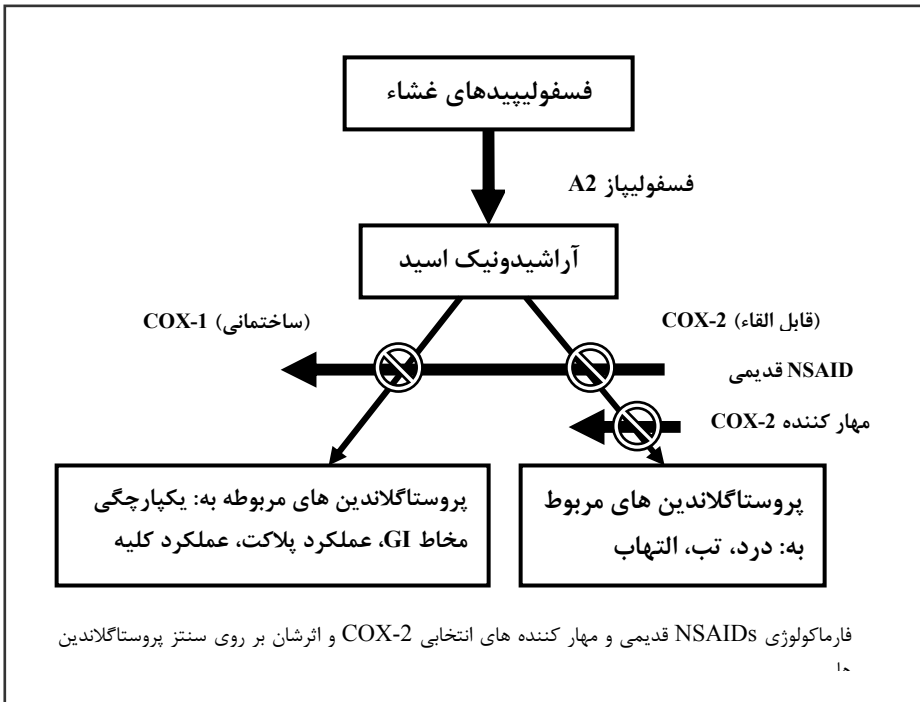
چندین نظریه که ارتباط بین NSAIDs و زخم گوارشی را توصیف می کنند ارائه شده است. ۲ مورد از شایعترین مکانیسم ها عبارتند از: (۱) اثر محرک مستقیم یا موضعی این ترکیبات بر روی اپی تلیوم دستگاه گوارش (۲) مهار سنتز پروستاگلاندین های محافظ GI به نظر می رسد مکانیسم دوم با توجه به ایجاد مشکلات جدی بسیار مهم تر باشد.

تحریک موضعی مخاط

آسیب موضعی به اپی تلیوم مخاط، از طریق طبیعت اسیدی NSAIDs و توانایی آنها برای کاهش آب گریزی مخاط گوارشی روی آستر اپی تلیوم رخ می دهد. از این طریق بوسیله گاستریک اسید و پپسین پتانسیل ایجاد زخم وجود خواهد داشت. همچنین ممکن است آسیب نتیجه « به دام انداختن یون » باشد. این پدیده زمانی رخ می دهد که یک NSAID اسیدی مثل آسپرین بصورت غیر یونیزه در محیط اسیدی معده باقی می ماند. این مسأله باعث می شود ترکیب NSAID محلول در چربی باقی بماند و انتشار آن در غشاء سلولها تسهیل شود. این مکانیسم منجر به تجمع آن داخل سلول اپی تلیوم مخاطی می شود. ترکیب NSAID، در PH فیزیولوژیک خنثی یونیزه می شود و داخل سلول گیر می افتد زیرا دیگر نمی تواند از غشاء

سلول انتشار پیدا کند. این مکانیسم منجر به تجمع یونهای هیدورژن و در نتیجه لیز سلول می شود.

علیرغم پتانسیل دارو برای ایجاد آسیب موضعی به اپی تلیوم دستگاه گوارش، به نظر می رسد این مکانیسم نقش مهمی در ایجاد زخم نداشته باشد. مطالعه نشان داده است که کاهش دوز و ایجاد اشکال دارویی خاص - مثل قرصهایی که در روده باز می شوند - اثر مفیدی در کاهش میزان وقوع زخم معده یا دئودنوم ندارد. این نتایج نشان می دهند که **اثرات سیستمیک NSAIDs مهم ترین نقش را در گسترش زخم ایفا می کنند.**



اثرات سیستمیک بر روی مخاط GI

مهار سنتز پروستاگلاندین مخاطی، مکانیسم اصلی ایجاد آسیب گوارشی مربوط به NSAID عنوان می شود. این پروستاگلاندین ها با کمک آنزیم سیکلو اکسیژناز (COX)، از آرآشیدونیک

اسید مشتق می شوند. دو نوع آنزیم COX تاکنون توصیف شده است COX-1 و COX-2. آنزیم COX-1، ساختمانی است و پروستاگلاندین های مربوط به محافظت سلول های GI را می سازد. تنظیم یکپارچگی مخاط GI از طریق تولید موکوس اپی تلیوم، ترشح بیکربنات، بهبود جریان خون مخاط و تنظیم بازسازی سلول اپی تلیوم صورت می گیرد. مهار این پروستاگلاندین ها با NSAIDs سنتی، استعداد دستگاه گوارش را برای آسیب دیدن از اسید معده، پپسین و صفرا را افزایش می دهد. همچنین COX-1 در تولید پروستاگلاندین های مربوط به تنظیم عملکرد پلاکت (مخصوصاً تجمع پلاکتی) و عملکرد کلیه نقش دارد. آنزیم COX-2 عموماً قابل القاء در نظر گرفته می شود. این آنزیم پروستاگلاندین هایی را که در پاسخ به مدياتورهای پیش التهابی مثل سیتوکین ها (Cytokines) که در پاسخ به درد، تب و التهاب ترشح می شوند می سازد. NSAIDs سنتی یا غیر انتخابی، هر دو آنزیم COX-1 و COX-2 را به میزان مشابهی مهار می کنند. عقیده بر این است که NSAID انتخابی تر، COX-2 را مهار می کند و شانس لطمه زدن به یکپارچگی دستگاه گوارش کمتر است در حالیکه اثر آن بر درد و التهاب مشابه NSAID غیر انتخابی است.

ریسک فاکتورهای آسیب گوارشی القاء شده توسط NSAID

با توجه به اینکه مشکلات گوارشی ناشی از NSAID در اکثر افراد اتفاق نمی افتد و همچنین اکثر بیمارانی که دچار این مشکلات می شوند بدون علامت هستند ضروری است که پزشکان و داروسازان از ریسک فاکتورهای ایجاد بیماری آگاه باشند. چندین ریسک فاکتور در این رابطه مشخص شده است (جدول ۲). تمام NSAIDs سنتی همراه با افزایش ریسک مشکلات گوارشی بوده اند زیرا هر دو آنزیم COX-1 و COX-2 را مهار و در نتیجه تولید پروستاگلاندین های محافظتی را مهار می کنند. بعضی NSAIDs، ریسک بالاتری برای ایجاد عوارض گوارشی دارند (مثل پیروکسیکام و ناپروکسن) در حالیکه بعضی دیگر کمتر این ریسک را داشته اند. کمترین ریسک ایجاد زخم را NSAIDs مهار کننده COX-2 مثل سلوکسیب و ملوکسیکام دارند. افزایش دوز NSAIDs سنتی، همراه با افزایش ریسک بروز زخم است. افزایش دوز ایبوپروفن از دوز پائین (۱۲۰۰ mg/d) به دوز بالا (۲۴۰۰ mg/d) ریسک نسبی را از ۱/۶ به ۴/۲ افزایش می دهد.

ریسک فاکتورهای زخم القاء شده توسط NSAIDs و مشکلات دستگاه گوارش فوقانی

ریسک فاکتورهای شناخته شده:

- سابقه زخم GI یا مشکل گوارشی قبلی
- ضد انعقاد همراه یا مشکل انعقادی (شامل درمان ضد پلاکت)
- سن (مخصوصاً بالای ۶۰ سال)
- استفاده همزمان از چند NSAID (شامل آسپرین هم می شود)
- کورتیکواستروئیدها

- درمان با دوز بالای NSAID

- بیماریهای همراه مثل CVD و RA

- تک درمانی با آسپرین شامل دوزهای محافظ قلب

ریسک فاکتورهای محتمل:

- طول مدت استفاده از NSAID

- سوء هاضمه

- هلیکو باکتریلوری

جدول ۲

با در نظر گرفتن ریسک فاکتورهای شخصی، بیماران با سابقه زخم معده یا دئودنوم یا مشکلات GI، در معرض خطر بیشتری هستند بطوریکه در بیمارانی که سابقه مذکور را دارند ۱۴ برابر بیشتر دچار زخم GI القاء شده توسط NSAID می شوند.

استفاده از NSAIDs همراه با ضد انعقادها، مثل وارفارین، نیز همراه با افزایش ریسک بوده است. در یک بررسی مشاهده شد در کسانی که بطور همزمان NSAID و ضد انعقاد خوراکی مصرف می کنند ۱۳ برابر ریسک زخم گوارشی (peptic ulcer disease)، نسبت به کسانی که هیچ یک از داروهای مذکور را دریافت نمی کنند و ۳ برابر نسبت به کسانی که NSAID به تنهایی دریافت می کنند بیشتر است.

افزایش سن یک ریسک فاکتور غیر وابسته برای پیشرفت بیماری های مربوط به NSAID است. سنی که در آن زمان ریسک فاکتور بطور مشخص افزایش پیدا می کند مشخص نیست ولی در چند بررسی، عنوان شد بیماران بالای ۶۰ سال در حال درمان با NSAID تقریباً ۵/۵ برابر بیشتر در معرض ایجاد یک مشکل GI هستند.

استفاده از چند NSAID بطور همزمان، مخصوصاً همراه با آسپرین، ریسک خونریزی GI را افزایش می دهد. در یک بررسی مشاهده شد مصرف همزمان یک NSAID سنتی همراه با دوزهای محافظ قلب و عروق آسپرین، ۲ برابر ریسک خونریزی GI را نسبت به استفاده از آسپرین به تنهایی افزایش داد. نشان داده شده است آسپرین حتی با دوز پایین ریسک خونریزی GI را افزایش می دهد. این ریسک با افزایش دوز به مراتب افزایش می یابد.

با توجه به اینکه کورتیکواستروئیدها ریسک زخم گوارشی را بالا می برند در صورت مصرف همزمان با NSAIDs، احتمال آسیب دستگاه گوارش ۲ برابر بیشتر از مصرف NSAID به تنهایی است.

بیماریهایی مثل آرتریت روماتوئید (RA) و بیماری قلبی عروقی هم ممکن است احتمال بیماری گوارشی القاء شده توسط NSAID را افزایش دهد.

دو بیماری مزمن مذکور، اثر افزایشی بر روی احتمال ابتلا به بیماری GI دارند. مصرف طولانی مدت NSAID، اختلال گوارشی و عفونت هلیکوباکترپیلوری ممکن است ریسک فاکتور بیماری گوارشی ناشی از NSAID باشند.

درمان بیماران در معرض خطر مشکلات دستگاه گوارش ناشی از NSAID

چندین درمان دارویی برای کاهش ریسک مشکلات گوارشی ناشی از NSAID وجود دارد. در صورت امکان، اجتناب کامل از NSAIDs و استفاده از مسکن های غیر NSAID، تنها راه حذف کامل ریسک مزبور می باشد. بهرحال این راه حل، برای اکثر بیماران که بیماری التهابی دارند نامناسب می باشد. همانطور که گفته شد استفاده از کمترین دوز مؤثر یک NSAID که علائم بیمار را بهبود می بخشد ریسک عارضه گوارشی را کاهش می دهد. در مورد بیماران که در معرض خطر بیشتری هستند استفاده همزمان از ترکیبات محافظت کننده یا مهارکننده های انتخابی COX-2 راه حل مناسبی است.

میزوپروستول

همانطور که پیش از این گفته شد، مهار پروستاگلاندین های محافظ دستگاه گوارش، نقش مهمی در گسترش آسیب های دستگاه گوارش بازی می کند. به این دلیل جایگزینی

فیزیولوژیک آنالوگهای پروستاگلاندین اگزوزن، یک انتخاب قابل قبول برای پیشگیری از سمیت گوارشی القاء شده توسط NSAID است. میزوپروستول، یک آنالوگ پروستاگلاندین E، تنها پروستاگلاندین خوراکی تأیید شده توسط FDA برای جلوگیری از زخم های گوارشی القاء شده توسط NSAID در بیماران در معرض خطر مشکلات گوارشی است. میزوپروستول اثربخشی خود نسبت به پلاسبو را در چندین مطالعه در جلوگیری اولیه و ثانویه از زخم گوارشی ناشی از NSAID نشان داده است.

به نظر می رسد مزایای میزوپروستول وابسته به دوز باشند، با دوز $800 \mu g$ در روز بیشترین اثربخشی را دارند. در یک مطالعه، مشاهده شد میزوپروستول با دوز مذکور بیشترین اثر را در کاهش زخم گوارشی دارد. جالب است این دارو اثری در کاهش سوء هاضمه ناشی از NSAID ندارد.

دریک بررسی دیگر، مشاهده شد میزوپروستول با دوز $4,200 \mu g$ بار در روز اثربخشی مشابهی در پیشگیری از زخم دئودنوم و معده در بیماران مبتلا به استئوآرتریت یا آرتريت روماتوئید دارد. در دو مطالعه مذکور مشکلات گوارشی شدید بررسی نشده بود. در مطالعه دیگری اثر میزوپروستول بر روی این مشکلات (پرفوراسیون معده، خونریزی قسمت فوقانی دستگاه گوارش و ...) در بیماران مصرف کننده NSAID بررسی شد و ۴۰٪ کاهش نسبت به پلاسبو مشاهده شد.

میزوپروستول با مهار کننده های پمپ پروتون برای پیشگیری ثانویه مقایسه شده است. فاز نگهدارنده امپرازول 20 mg در روز در مقایسه با میزوپروستول $200 \mu g$ دو بار در روز برای کنترل زخم القاء شده توسط NSAID در بیمارانی که قبلاً بهبود پیدا کرده اند ولی هنوز به دارو درمانی با NSAID نیاز دارند نشان داد که امپرازول به اندازه میزوپروستول در پیشگیری ثانویه از زخم های گوارشی مؤثر است.

لانزوپرازول با دوز $15-30 \text{ mg}$ یک بار در روز و میزوپروستول $4,200 \mu g$ بار در روز در بیماران با سابقه زخم، اثر بخشی مشابهی نشان داده است.

علیرغم اثر بخشی اثبات شده میزوپروستول در کاهش ریسک آسیب گوارشی القاء شده توسط NSAID، مصرف آن به علت عوارض جانبی شدید محدود می باشد. اسهال و اسپاسم شکم در ۵۰٪ بیمارانی که $800 \mu g / \text{day}$ میزوپروستول دریافت کرده اند گزارش شده است. کاهش دوز روزانه میزوپروستول به $400-600 \mu g$ نشان داده است شیوع عوارض جانبی کم می شود.

میزوپروستول دارای خاصیت افزایش انقباضات عضلات صاف رحم است و باعث سقط جنین می گردد بنابراین در خانمهای باردار منع مصرف دارد.

آنتاگونیستهای گیرنده H_2

آنتاگونیستهای گیرنده H_2 ، اثربخشی خود را در کاهش شیوع زخم دئودنوم ناشی از NSAID نشان داده اند در حالیکه در مورد زخم معده کاهش مشخصی مشاهده نشد. رانیتیدین 150mg ، دو بار در روز، به طور مشخصی بروز زخم دئودنوم را کاهش می دهد در حالیکه اثر چندانی بر روی زخم معده ندارد.

فاموتیدین با دوز 20mg و 40mg ، دو بار در روز مورد بررسی قرار گرفت و مشاهده شد که این دارو فقط با دوز 40mg دو بار در روز قادر به کاهش شیوع زخم معده بود در حالیکه با هر دو دوز 20mg و 40mg میزان بروز زخم دئودنوم را کاهش داد.

این یافته ها نشان می دهند که جلوگیری از زخم معده ناشی از NSAID به سطح بالاتری از سرکوب ترشح اسید نیاز دارد و دوز آنتاگونیستهای گیرنده H_2 در زخم معده نسبت به زخم دئودنوم باید بالاتر باشد.

مهارکننده های پمپ پروتون (PPIs)

استفاده از مهارکننده های پمپ پروتون برای جلوگیری از زخم معده و دئودنوم در چندین مطالعه بالینی بررسی شد. مشاهده شد که اثر بخشی امپرازول 20mg یک بار در روز در مقایسه با رانیتیدین 150mg دو بار در روز در جلوگیری از عود زخم بیشتر بود.

آنالیز زیر گروه بیماران H Pylori مثبت، نشان داد که بیمارانی که با امپرازول درمان شده بودند نسبت به کسانی که با رانیتیدین درمان شده بودند با احتمال بیشتری از زخم رهایی پیدا کردند. بهرحال، باید این نکته را در نظر گرفت که بیمارانی که رانیتیدین دریافت می کردند فقط دوز استاندارد را دریافت کرده اند (150mg دو بار در روز) همانطور که قبلاً گفته شد این دوز در جلوگیری از زخم معده مؤثر نیست. تاکنون دوز بالای آنتاگونیست گیرنده H_2 با مهارکننده پمپ پروتون مقایسه نشده است.

در مطالعه دیگری، منافع PPIs در جلوگیری از مشکلات گوارشی در بیماران با ریسک بالا (کسانی که سابقه خونریزی دستگاه گوارش دارند و به طور مداوم آسپرین یا NSAID نیاز

دارند) بررسی شد. بیمارانی که زخم بهبود یافته و عفونت H Pylori به طور همزمان داشتند به دو دسته تقسیم شدند: یک دسته آسپرین ۸۰mg در روز دریافت می کردند و دسته دیگر ناپروکسن ۵۰۰mg دو بار در روز دریافت می کردند. سپس این بیماران بطور راندم با امپرازول ۲۰mg در روز بمدت ۶ ماه یا با از بین بردن H Pylori با بیسموت، تتراسایکلین و مترونیدازول بمدت ۷ روز درمان شدند. بعد از ۶ ماه، در بیمارانی که آسپرین با دوز پایین دریافت می کردند احتمال عود خونریزی قسمت فوقانی دستگاه گوارش در هر دو درمان برابر بود. در بیمارانی که ناپروکسن دریافت می کردند، امپرازول به طور مشخصی بیش از نابود سازی H Pylori خطر خونریزی را کاهش داد.

در یک بررسی دیگر اثر نابود سازی H Pylori به تنهایی یا در ترکیب با لانزوپرازول در جلوگیری از عود زخم در بیمارانی که عفونت H Pylori معده یا دئودنوم دارند و نیاز به ادامه آسپرین با دوز محافظ قلب دارند بررسی شد. بعد از بهبود زخم و نابود سازی عفونت H Pylori در همه بیماران، بیماران به طور اتفاقی لانزوپرازول ۳۰ mg/d یا پلاسبو بمدت ۱۲ ماه دریافت کردند. سپس آسپرین در همه بیماران مجدداً شروع شد. بعد از ۱۲ ماه، زخم گوارشی در بیمارانی که پلاسبو دریافت کرده بودند بسیار بیشتر از کسانی که لانزوپرازول دریافت می کردند مشاهده شد. این یافته ها نشان می دهند که نابود سازی H Pylori در بیمارانی که آسپرین با دوز پایین نیاز دارند درمان مناسبی برای جلوگیری از عود زخم نمی باشد.

مهار کننده های COX-2

ریسک مشکلات گوارشی ناشی از مصرف NSAIDs غیر انتخابی، در کنار فهم این مطلب که COX-2 مربوط به ایجاد پروستاگلندین هایی است که ایجاد درد و التهاب می کنند باعث شد محققان ترکیبات جدیدتری با اثر انتخابی بیشتر بر روی COX-2 سنتز کنند. یک مهار کننده انتخابی COX-2 توانایی مشابهی نسبت به NSAIDs سنتی در کاهش درد و التهاب دارد ولی عوارض جانبی بر روی مخاط دستگاه گوارش (که مربوط به فعالیت COX-1 است) ندارد. همچنین این ترکیبات اثری بر روی عملکرد پلاکت ندارند.

در یک مطالعه اثر بخشی مهار کننده های انتخابی COX-2 در جلوگیری از آسیب گوارشی ناشی از NSAID بررسی شد. در این مطالعه استفاده از سلکوکسیب ۴۰۰mg دو بار در روز در برابر ایبوپروفن ۸۰۰mg، سه بار در روز و یا دیکلوفناک ۷۵mg دو بار در روز برای یک دوره حداقل ۶ ماهه بررسی شد.

نتایج این مطالعه شیوع کمتر زخم دستگاه گوارش فوقانی را در بیمارانی که سلکوکسیب دریافت می کردند نسبت به کسانی که از NSAID سنتی استفاده می کردند نشان داد. نکته جالبی که در این مطالعه وجود داشت این بود که ۲۱٪ این بیماران دوز محافظت کننده قلب آسپرین را دریافت می کردند. در این دسته از بیماران اثر محافظت کننده دستگاه گوارش مشاهده نشد. علت این مسأله این است که آسپرین به علت نداشتن اثر انتخابی، اثر انتخابی سلکوکسیب را می پوشاند. البته FDA با بررسی نتایج این مطالعه، اعلام کرد که میزان مشکلات گوارشی ناشی از سلکوکسیب بیشتر از ایبوپروفن یا دیکلوفناک نبود و اعلام کرد سلکوکسیب در طولانی مدت مزیتی ندارد.

در یک مطالعه، رفکوکسیب مسئول ایجاد عوارض قلبی عروقی (میزان بالاتر MI) شناخته شد و این یافته باعث شد این عقیده بوجود بیاید که مهار کننده های انتخابی COX-2 سنتز پروستاگلین را بدون تغییر در سنتز ترمبوکسان A_2 مهار می کنند و یک محیط پروترومبوتیک را در عروق ایجاد می کنند.

در مطالعه دیگری احتمال ایجاد عوارض قلبی عروقی توسط سلکوکسیب بررسی شد. در این مطالعه، در بیمارانی که سلکوکسیب دریافت می کردند ۳ برابر افزایش ریسک MI، سکتة و نارسایی قلبی مشاهده شد.

همچنین مطالعات نشان داده است که بین دوز دارو و عوارض قلبی عروقی ارتباط وجود دارد. در مطالعه ای که برای اندازه گیری میزان مشکلات ناشی از NSAIDs سنتی و مهار کننده های انتخابی COX-2 طراحی شده بود مشاهده شد که رفکوکسیب با دوز روزانه ۲۵mg یا کمتر، افزایشی در مشکلات قلبی عروقی نشان نداد ولی دوز بالای ۲۵ mg در روز، بطور مشخصی همراه با افزایش ریسک مشکلات بود. همچنین مشاهده شد ارتباط مشابهی بین رفکوکسیب و MI وجود دارد. بیمارانی که کمتر از ۲۵ mg در روز رفکوکسیب دریافت می کردند افزایشی در ریسک MI نشان ندادند و بیمارانی که بیش از ۲۵mg در روز دارو دریافت می کردند یک افزایش ریسک MI را نشان دادند. جالب است که در مطالعات مذکور، سلکوکسیب افزایشی در بروز MI نشان نداد.

نتیجه غیر منتظره ای که از مطالعه مذکور گرفته شد این بود که ناپروکسن ریسک MI را افزایش می دهد. به هر حال نتایج مطالعات گفته شده باعث شد رفکوکسیب در سپتامبر ۲۰۰۴ از بازار آمریکا جمع آوری گردد.

NSAIDs سنتی در مقایسه با مهارکننده های COX-2

دو مطالعه برای مقایسه جلوگیری ثانویه از خونریزی گوارشی ناشی از NSAID با مهار کننده های انتخابی COX-2 نسبت به NSAIDs سنتی انجام شد. در هر دو مطالعه بیماران هنگام شروع مطالعه دچار زخم یا H Pylori نبودند.

در مطالعه اول ۲۸۷ بیمار، درد و دسته تقسیم شدند و دسته اول سلکوکسیب ۲۰۰mg، دو بار در روز و دسته دوم دیکلوفناک ۷۵mg دو بار در روز به اضافه امپرازول ۲۰mg یک بار در روز بمدت ۶ ماه دریافت کردند. نتایج مشابهی در مورد عود خونریزی در ۲ گروه مشاهده شد (۴/۹٪) با سلکوکسیب و ۶/۴٪ و دیکلوفناک و امپرازول)

در مطالعه دوم بر روی ۲۲۴ بیمار، که قبلاً زخم مربوط به NSAID داشته اند بمدت ۲۴ هفته با سلکوکسیب ۲۰۰ mg در روز یا ناپروکسن ۷۵۰ mg در روز بطور همزمان با لانزوپرازول ۳۰mg در روز درمان شدند. درمان با مهار کننده انتخابی COX-2 به اندازه NSAID سنتی همراه با یک PPI، در پیشگیری از عود زخم GI مؤثر بود.

کنترل بیمارانی که در دراز مدت NSAID دریافت می کنند

با توجه به آنچه که گفته شد در تجویز NSAID و برای جلوگیری از مشکلات گوارشی ناشی از NSAID باید همه جنبه ها را در نظر گرفت از جمله ریسک مشکلات قلبی عروقی. استراتژی های درمانی، برای کمک به پزشک در انتخاب درمان دارویی مناسب، برای کسانی که بطور مزمن به داروی ضد التهاب نیاز دارند ارائه شده است. اکثر توصیه ها براساس ارزیابی ریسک بیمار برای آسیب گوارشی است.

توجه به نیاز به بررسی ریسک مشکلات قلبی عروقی در کنار سمیت گوارشی لازم است. بعد از خارج کردن رفکوکسیب از بازار و بخاطر نگرانی از مشکلات قلبی عروقی ناشی از مهار کننده های انتخابی COX-2، در درمان مزمن با NSAIDs، دستورالعمل جدیدی در نظر گرفته می شود (جدول ۳) قبل از شروع درمان با NSAID در هر بیماری، در صورت امکان باید انتخاب یک داروی غیر NSAID در نظر گرفته شود تا خطر آسیب گوارشی ناشی از NSAID بروز نکند.

همانطور که در جدول ۳ ذکر شد بیماری که هیچ ریسک فاکتوری برای گسترش مشکلات ناشی از NSAID ندارد و به آسپرین با دوز محافظ قلب برای بیماری عروق کرونر قلب (CHD) نیاز ندارد با یک NSAID سنتی به خوبی کنترل می شود. اگر اختلال گوارشی در این بیمار رخ دهد یک آنتی اسید، آنتاگونیست گیرنده H_2 یا مهار کننده پمپ پروتون باید آغاز شود.

برای بیماری که ریسک ایجاد مشکلات گوارشی ناشی از NSAID دارد (مثل سابقه زخم معده، مصرف ضد انعقاد و ...) اما آسپرین پروفیلاکسی دریافت نمی کند بهترین درمان یک NSAID سنتی همراه با یک مهار کننده پمپ پروتون یا تک درمانی با یک مهار کننده انتخابی COX-2 است. این ۲ انتخاب با توجه به عود خونریزی در افراد در معرض خطر، مشابه و مساوی هستند اما نکته مهم این است که آسیب گوارشی می تواند در ۶٪ بیماران رخ دهد. اگر بیمار از قبل، مهار کننده پمپ پروتون دریافت می کند (به علت دیگری مثل بیماری رفلاکس)، افزودن یک NSAID سنتی به این رژیم مناسب است.

بیماری که بصورت روزانه آسپرین برای پروفیلاکسی CHD نیاز دارد اما ریسک فاکتور خاصی برای آسیب گوارشی ناشی از NSAID ندارد کاندید مناسبی برای مهار کننده COX-2 نمی باشد علاوه بر اینکه احتمال دارد انتخابی بودن آن بر روی COX-2 با افزودن آسپرین از بین برود احتمال حمله ایسکمیک قلبی را هم بالا می برد. نکته مهم در مورد چنین بیماری استفاده از چند NSAID است (آسپرین به علاوه یک NSAID سنتی). چنین بیماری با یک NSAID به همراه یک مهار کننده پمپ پروتون به بهترین وجه ممکن کنترل می شود. در این بیماران باید در مصرف ایبوپروفن احتیاط شود زیرا در مطالعات بالینی ثابت شده است که ایبوپروفن اثربخشی خاصیت ضد پلاکت آسپرین را کاهش می دهد. این یافته در مورد NSAIDs دیگر مشاهده نشده است.

بیمارانی که در معرض خطر گوارشی و قلب و عروق می باشند و همچنین باید آسپرین را با دوز محافظ قلب دریافت کنند بهتر است داروی NSAID دریافت کنند ولی اگر پزشک مجبور است به وی NSAID تجویز نماید بهتر است یک NSAID سنتی استفاده شود. درمان محافظت کننده از دستگاه گوارش (مهار کننده پمپ پروتون) برای محافظت کامل و ماکسیمم از دستگاه گوارش لازم است.

استراتژی های دارو درمانی درمان با NSAID بر اساس خطرات گوارشی و قلبی عروقی

<p>بیماران با ریسک گوارشی بالا مهار کننده انتخابی COX-2 یا NSAID غیر انتخابی و PPI یا بررسی امکان استفاده از یک مسکن غیر NSAID</p> <p>NSAID غیر انتخابی و PPI یا بررسی امکان استفاده از یک مسکن غیر NSAID</p>	<p>بیماران بدون ریسک گوارشی یا با کمترین ریسک گوارشی NSAID غیر انتخابی</p> <p>NSAID غیر انتخابی و مهار کننده پمپ پروتون در صورتی که ریسک آسیب گوارشی ناشی از NSAID وجود دارد یا تعیین اینکه آیا امکان استفاده از یک مسکن غیر NSAID وجود دارد.</p>	<p>بیمارانی که ریسک قلبی عروقی ندارند و آسپرین دریافت نمی کنند</p> <p>بیمارانی که آسپرین برای مشکلات قلبی عروقی نیاز دارند</p>
--	--	--

جدول ۳

پیگیری و کنترل

توصیه هایی برای پیگیری و جلوگیری از عود آسیب گوارشی ناشی از NSAID ارائه شده است. اولین و مهمترین آن این است که بیمارانی که دچار زخم ناشی از NSAID می شوند باید مصرف همه NSAIDs را قطع کنند. بیمارانی که زخم غیر پیچیده دارند باید در مورد درد epigastric که باید در طی چند روز بعد از قطع داروی ناراحت کننده و یک هفته بعد از شروع دارو درمانی ضد زخم مناسب فروکش کند کنترل شوند. به بیمار H Pylori مثبت باید رژیم ۳ یا ۴ دارویی مناسب برای از بین بردن این باکتری تجویز نمود. بعد از اینکه زخم بهبود یافت و H Pylori ناپود شد در صورت نیاز درمان ضد التهاب باید با احتیاط با یک مهار کننده COX-2 یا یک NSAID سنتی به اضافه مهار کننده پمپ پروتون مجدداً شروع شود. این بیماران باید با احتیاط کنترل شوند به علت اینکه در معرض خطر عود هستند. کنترل پایه شامل ارزیابی و آموزش بیماران برای علائم و نشانه های همراه با خونریزی معده، انسداد و یا پرفوراسیون مثل وجود مدفوع سیاه و قیرگون است. بیمارانی که مجدداً دچار درد می شوند باید با پزشک متخصص گوارش مشورت کنند و آندوسکوپی انجام دهند.

خلاصه

آسیب گوارشی ناشی از NSAID یک علت اصلی بیماری و مرگ و میر مخصوصاً در بیماران در معرض خطر است. شواهد نشان می دهد که استفاده مناسب از درمان همزمان با یک مهار کننده پمپ پروتون یا میزوپروستول یا استفاده از یک مهار کننده انتخابی COX-2 به جای تک درمانی با یک NSAID سنتی، در بیماران در معرض خطر، شیوع زخم و مشکلات گوارشی را کاهش خواهد داد و از نظر اقتصادی مقرون به صرفه خواهد بود. شواهد نشان می دهد که خطر سمیت قلبی عروقی با مهار کننده های انتخابی COX-2 وجود دارد. استفاده از این ترکیبات، باید به بیمارانی که در معرض سمیت گوارشی ناشی از NSAID هستند ولی ریسک قلبی عروقی ندارند محدود شود. در صورتی که پزشک خطر زخم گوارشی را در نظر گرفته و دارو درمانی مناسب انجام دهد به میزان زیادی از عوارض مربوط به NSAID، رخ نمی دهد.

سؤالات برگزیده:

- ۱- کدام یک از موارد زیر مکانیسم اصلی آسیب به مخاط دستگاه گوارش و ایجاد مشکلات حاد توسط NSAIDs است؟
 الف) آسیب موضعی مستقیم به مخاط گوارشی
 ب) ترشح بیش از حد گاستریک اسید بوسیله سلول Parietal
 ج) افزایش تولید پپسین و صفرا
 د) مهار سیستمیک پروستاگلاندین های اندوژن دستگاه گوارش
- ۲- پروستاگلاندین های مشتق شده از سیلکواکسیژناز ۲ (COX-2) در ----- دخیل هستند؟
 الف) تولید موکوس اپی تلیوم
 ب) ایجاد درد، تب و التهاب
 ج) ترشح بیکربنات در مخاط گوارشی
 د) تنظیم بازسازی سلول اپی تلیوم
- ۳- کدام یک از NSAIDs زیر، کمترین ریسک مشکلات گوارشی را به علت اثر انتخابی بر روی آنزیم COX-2 دارند؟
 الف) ایندومتاسین
 ب) آسپرین
 ج) ناپروکسن
 د) سلوکسیب
- ۴- همه موارد زیر ریسک فاکتور شناخته شده ایجاد اختلالات گوارشی ناشی از NSAIDs سنتی هستند بجز ...؟
 الف) مصرف همزمان کورتیکو استروئید
 ب) سن بالا
 ج) مصرف همزمان دوز بالای مسکن مخدر
 د) مصرف همزمان ضد انعقاد
- ۵- دلیل اصلی قطع درمان با میزوپروستول برای جلوگیری از آسیب گوارشی ناشی از NSAID چیست؟
 الف) نداشتن اثربخشی
 ب) هزینه
 ج) تداخلات با بسیاری از داروها
 د) اسهال و درد شکم
- ۶- کدام یک از موارد زیر در مورد آنتاگونیست های گیرنده H_2 و اثر بخشی آنها در پیشگیری از آسیب گوارشی ناشی از NSAID صحیح است؟
 الف) استفاده از ترکیبات OTC یکبار در روز شیوع زخم های گوارشی را کاهش می دهد.

ب) تجویز دوز استاندارد و دوبار در روز، شیوع زخم معده و دئودنوم ناشی از مصرف NSAID را کاهش می دهد.

ج) تجویز این داروها با دو برابر دوز استاندارد، شیوع زخم معده و دئودنوم ناشی از مصرف NSAID را کاهش می دهد.

د) تجویز دوز استاندارد، دوبار در روز شیوع زخم معده ناشی از NSAID را کاهش می دهد ولی بر روی زخم دئودنوم ناشی از NSAID اثری ندارد

۷- برای اینکه یک ترکیب NSAID بر روی COX-2 انتخابی باشد باید همه معیارهای زیر را بجز ----- داشته باشد ؟

الف) اثر مهارى بر روی عملکرد پلاکت نداشته باشد.

ب) اثرى بر روی عملکرد کبد نداشته باشد.

ج) اثربخشی مشابه NSAIDs سنتی، بر روی درد و التهاب داشته باشد.

د) به علت نداشتن اثر مهارى بر روی COX-1 عارضه جانبی بر روی مخاط گوارشی نداشته باشد.

۸- تحقیقات اخیر نشان داده است که مهار کننده های COX-2 شیوع ----- را افزایش می دهند.

الف) سمیت کبدی (ب) تب دارویی (ج) MI (د) خونریزی دستگاه گوارش

۹- کدام یک از پارامترهای زیر ممکن است به افزایش ریسک سمیت قلبی ناشی از درمان با مهار کننده انتخابی COX-2 مربوط باشد ؟

الف) دوز دارو درمانی

ب) طول مدت دارو درمانی مخصوصاً بیش از ۱۸ ماه

ج) دوز و طول مدت دارو درمانی

د) هیچکدام

۱۰- در صورت مصرف همزمان آسپرین و ایبوپروفن کدام از موارد زیر رخ می دهد؟

الف) کاهش اثر ضد پلاکتی آسپرین

ب) کاهش اثرات ضد التهابی ایبوپروفن

ج) افزایش سطح ایبوپروفن خون و سمیت گوش

د) افزایش کلیرنس کلیوی ایبوپروفن

بسمه تعالی

جمهوری اسلامی ایران

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
معاونت آموزشی - دفتر بازآموزی جامعه پزشکی

درخواست ثبت نام

- ۱- عنوان خودآموزی: نشریه DRUG INFORMATION (شماره عنوان:)
۲- محل برگزاری: مرکز اطلاع رسانی دارو و سموم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد

۳- نام خانوادگی:	۴- نام:	۱۱- سال دریافت آخرین مدرک تحصیلی: ل ل ل ل ل
۵- شماره شناسنامه:	۶- صادره از:	۱۲- شهرستان محل فعالیت:
۷- جنس: ۱- مرد ل ۲- زن ل	۸- تاریخ تولد: ل ل ل ل ل	۱۳- آدرس پستی (فقط در صورت تغییر آدرس نسبت به شماره قبلی، این قسمت را تکمیل فرمایید):
۹- شماره نظام پزشکی: ل ل ل ل ل ل ل	۱۰- مدرک و رشته تحصیلی:	کد پستی: ل ل ل ل ل
۱- فوق لیسانس در رشته:	۱۴- تلفن:	۱۵- شماره اشتراک:
۲- دکترا در رشته:	۱۶- مهر و امضاء متقاضی:	۱۷- تاریخ:
۳- تخصص در رشته:	۱۸- امضاء مسئول و مهر محل برگزاری:	
۴- فوق تخصص در رشته:		
۵- دکترا (Ph.D) در رشته:		
۶- سایر مدارک:		

لطفاً در این قسمت چیزی ننویسید

۱۹- کد برنامه: ۵ ۱ ۰ ۰ ۰ ۱۳۰	۲۰- کد محل برگزاری: ۳ ۳ ۱ ۱ ۱
۲۱- امتیاز: ل ل ل	۲۲- تاریخ شروع:
۲۳- تاریخ خاتمه (لغایت):	۲۴- شماره گواهینامه:
۲۵- تاریخ صدور:	

پاسخنامه

۲۰	۱۹	۱۸	۱۷	۱۶	۱۵	۱۴	۱۳	۱۲	۱۱	۱۰	۹	۸	۷	۶	۵	۴	۳	۲	۱	
																				الف
																				ب
																				ج
																				د

نمره به درصد