بررسی اثرات متوکلوپرامید در بیماران سوءهاضمه بدون زخم

دکتر امیرحسین فقیهی کاشانی *، دکتر عباس فرزانگان **
محسن تقدسی ***، احمد ارشادی ****

خلاصه

سابقه و هدف: با توجه به شیوع زیاد بیماری سوءهاضمه بدون زخم و تناقضات درمانی طبق آمارهای موجود و با توجه به مصرف بی‌رویه دارو، تأمین هزینه‌های زیاد و به منظور تعیین اثرات متوکلوپرامید در بیماران مبتلا به سوءهاضمه‌بدون زخم این تحقیق در درمانگاه داخلی بیمارستان شهید بهشتی کاشان سال ۷۵ ـ ۱۳۷۴ انجام شد.

مواد و روشها: تحقیق به روش تجربی و دوسوکور با مراجعه مستمر انجام گرفت و بیمارانی که حداقل یکی از علائم ،نفخ، پیش سوزه، تهوع، استفراغ، برگرداندن غذا به دهان، بوی بد دهان، احساس پری شکم، بادگلو و آروغ زدن را حداقل به مدت سه ماه داشتند پس از معاینات بالینی و آزمایشات CBC , diff و آزمایش Na,k، ESR، AL.ph ، SGPt و SGOT، Ca، P، FBS، Cr، BUN، مدفوع در سه نوبت، TSH، T3 RIA، T4 RIA، سونوگرافی شکم، الکتروکاردیوگرافی جهت رد بیماریهای زمینه‌ای، آندوسکوپی برای رد بیماریهای ارگانیک گوارشی، و به شرط عدم مصرف دارو حداقل به مدت دو هفته بیماران مورد مطالعه قرار گرفتند. بیماران بطور تصادفی به دو گروه تقسیم و در یک گروه متوکلو پرامید با دوز ۱۰ میلی گرم هر ۶ ساعت و به مدت دو هفته و دو گروه شاهد دارونمای آن به همان شکل تجویز و تأثیر دارو با علائم بالینی بررسی آماری گردید.

یافته ها: از ۷۰ نفر بیمار مورد بررسی ۳۷ نفر مرد و ۳۳ نفر زن بودند. سن گروه شاهد ۹/۱ ± ۲۹/۱ و مورد ۸/۱ ± ۳۰/۱ بود و گروهها از این لحاظ اختلاف معنی دار نداشته‌اند. یافته بهبودی کامل و نسبی در گروه شاهد ۸۲/۹ درصد و در گروه مورد ۱۰۰ درصد بود. در مجموع در گروه دارونما بهبودی کامل ۱۷/۱ درصد، بهبودی نسبی ۶۵/۸ درصد، عدم بهبودی ۲۷/۱ درصد بود و در گروه متوکلوپرامید بهبودی کامل ۲۵/۷ درصد، بهبودی نسبی ۷۴/۳ درصد مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: متوکلوپرامید تأثیر قابل توجهی در بیماران مبتلا به سوء هاضمه بدون زخم ندارد و توصیه می‌گردد در یک تحقیق مشابه اثر Cisa pride در این گونه بیماران بررسی گردد.

واژگان کلیدی: سوء هاضمه بدون زخم، متوکلوپرامید

* فوق تخصص بیماریهای گوارشی و کبد، استادیار گروه داخلی
** متخصص داخلی، بیمارستان سیدالشهداء آران و بیدگل
*** عضو هیئت علمی گروه داخلی ـ جراحی دانشکده پرستاری و مامائی
****عضو هیئت علمی گروه آمار، پزشکی اجتماعی ـ دانشکده بهداشت

مقدمه

سوء هاضمه غیر اولسری عبارتست از مجموعه علایمی مانند سوزش سردل، آروغ زدن، درد اپی‌گاستر و سایر علایم شکمی که با مصرف غذا در ارتباط بوده و در رادیوگرافی و آندوسکوپی شواهدی از زخم وجود ندارد(۱) و یکی از بیماریهای شایع بوده به گونه‌ای که حدود ۳۰ درصد از بیماران مراجعه کننده به درمانگاههای داخلی را تشکیل می‌دهد(۲). درکشور ایران با توجه به شیوع بالای این بیماری هزینه بسیار زیادی صرف تشخیص و درمان بیماری می‌شود (۳). چنانچه در یک مطالعه درکشور ایسلند ۹۰ درصد مصرف دارو برای بیماریهای گوارشی و سوء هاضمه خارج بیمارستانی بوده و بیشترین مورد مصرف آن برای سوء هاضمه بدون زخم می‌باشد(۴).

برای درمان سوء هاضمه از داروهای مختلفی استفاده می‌شود. یکی از این دسته داروها پروکنیتیک (Prokintic Agents) هستند که در مطالعات قبلی اثرات متفاوتی از آنها دیده شده است. بطوریکه اثرات متوکلوپرامید که از این خانواده است از ۴۷ تا ۷۷ درصد متفاوت است (۵). اثرات داروها نیز در ۱۹۶۰ توسط جاستین بزانیون در فرانسه ساخته می‌شده است . مکانیسم این دارو اثر بر نرونهای کوسینرژیک اینترامورال، آنتاگونیست دو پامین در عضلات صاف دستگاه گوارش و اثر احتمالی مستقیم روی عضلات صاف دستگاه گوارش است. همچنین موجب افزایش تونیسیته معده و دامنه انقباض آنترو ریلاکسیشن (Antro Relaxation) ابتدای معده و دئودنوم می‌گردد. این دارو با افزایش پریستالیتس زمان عبور از دئودنوم به دریچه ایلئو سکال را کاهش می‌دهد. با توجه به نتایج متناقض از اثرات متوکلوپرامید و شبه دارو در مطالعات قبلی و عدم اطلاعات کافی در مورد نتایج اثرات دارو، این تحقیق به منظور مقایسه اثرات درمانی متوکلوپرامید و دارو نمای آن در بیماران سوء هاضمه بدون زخم مراجعه کننده به بیمارستان شهید بهشتی کاشان انجام پذیرفت.

مواد و روشها

تحقیق به روش تجربی و دوسوکور Double-blind انجام گرفت و بیمارانی که بطور مستمر به درمانگاه گوارش بیمارستان مراجعه می‌کردند و دارای علایم نفخ، بادگلو، آروغ زدن، پیش سوزه، تهوع، استفراغ، بوی بد دهان، احساس پری شکم، درد اپی‌گاستر، برگرداندن غذا به دهان بودند ، در پرسشنامه علایم ثبت و سپس توسط دستیار داخلی بطور کامل مورد معاینه قرار گرفتند. در صورتی که معاینه بیمار طبیعی بود آزمایشات Cr، BUN، FBS، ESR ، CBC ، آمیلاز، آلکالن فسفاتاز ، سدیم، پتاسیم، کلسیم، فسفر، تست‌های تیروئید، SGPT-SGOT و آزمایش مدفوع در سه نوبت انجام می‌گرفت و همچنین برای رد سایر بیماریهای ارگانیک سونوگرافی توسط رادیولوژیست بیمارستان و الکتروکاردیوگرافی صورت می‌پذیرفت. سپس جهت رد بیماریهای ارگانیک مری ، معده و اثنی عشر، ازوفاگو گاستر و دئودنوسکوپی توسط متخصص گوارش انجام می‌شد. در صورت طبیعی بودن معاینات و آزمایشات، بیمارانی که حداقل یکی از علائم بیماری را به مدت

حداقل سه ماه داشتند و از دو هفته قبل هیچ دارویی مصرف‌نکرده بودند برحسب مراجعه مستمر متوکلوپرامید یا دارونما راکه هیچیک از پرسنل طرح و بیماران اطلاعی از آن نداشتند (دوسوکور) به مدت ۲ هفته روزانه چهار بار قبل از غذا و قبل از خواب مصرف می‌کردند. متوکلوپرامید بصورت کپسول ۱۰ میلی‌گرمی از شرکت حکیم از یک Batch و شبه دارو مشابه کپسول متوکلوپرامید و حاوی شکر بود. بعد از ۲ هفته بیمار مجدداً مراجعه کرده و ۱۰ علامت که قبل از تجویز دارو تعیین شده بود مورد ارزیابی قرار می‌گرفت و نتیجه در پرسشنامه ثبت می‌شد. بیمارانی که ۱۰۰ - ۸۰ درصد علائمشان پس از درمان بهبود می‌یافت بعنوان بهبودی کامل، بیمارانی که ۷۹ - ۵۰ درصد علائمشان بهبود می‌یافت بعنوان بهبودی نسبی و کمتر از آن به عنوان عدم بهبودی تلقی می‌گردید. بعد از جمع‌آوری اطلاعات، نتایج استخراج و جهت بررسی نتایج از آزمون X^2 و آزمون دقیق فیشرو MAC-nemarبرای تجزیه و تحلیل استفاده شد.

یافته‌ها

از ۷۰ نفر بیمار مورد بررسی، تعداد ۳۷ نفر مرد و سه نفر زن بودند و سن افراد گروه شاهد ۹/۱ ± ۲۶/۱ و گروه مورد ۸/۱ ± ۳۰/۱ سال بود. درگروه شاهد ۱۳ نفر (۲۴/۷ درصد) و درگروه مورد ۲۰ نفر (۲۸/۴ درصد) زن بودند. به این ترتیب گروههای شاهد و مورد به لحاظ سنی و جنسی اختلاف آماری معنی داری نداشته‌اند.

جدول ۱- توزیع وضعیت درد اپی‌گاستر بیماران مبتلا به سوء هاضمه بدون زخم در گروههای شاهد و مورد قبل از درمان بیمارستان شهید بهشتی کاشان در سال ۱۳۷۴

درد اپی‌گاستر / گروه درمانی	ندارد	دارد	جمع
دارونما (شاهد)	۹ (۲۵/۷)	۲۶ (۷۴/۳)	۳۵ (۱۰۰)
متوکلوپرامید (مورد)	۵ (۱۷/۱)	۳۰ (۸۲/۹)	۳۵ (۱۰۰)

درد اپی‌گاستر قبل از درمان در دو گروه اختلاف معنی دارد آماری نداشت (جدول ۲)

جدول ۲ - توزیع وضعیت درد قبل و بعد از درمان با دارونما در مبتلایان به سوء هاضمه بدون زخم ، بیمارستان شهید بهشتی کاشان طی سال ۱۳۷۴

بعد از درمان / قبل از درمان	دارد	ندارد	جمع
دارد	۱۵ (۷۴/۳)	۱۰	۲۵ (۷۱/۴)
ندارد	۱	۹	۱۰ (۲۶/۶)
جمع	۱۶ (۴۵/۷)	۱۹ (۵۴/۳)	۳۵ (۱۰۰)

ملاحظه می‌گردد که ۲۸ درصد بیماران قبل از مصرف دارونما درد نداشته اند و پس از مصرف به میزان ۵۴

درصد افزایش یافت و آزمون Mac nemar نشان داد که این اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار است .

جدول ۳ ـ توزیع وضعیت درد قبل و بعد از درمان با متوکلوپرامید در مبتلایان به سوء هاضمه بدون زخم ، بیمارستان شهید بهشتی کاشان طی سال ۱۳۷۴

بعد از درمان / قبل از درمان	دارد	ندارد	جمع
دارد	۱۰	۲۰	۳۰ (۸۵/۷)
ندارد	۰	۵	۵ (۱۴/۳)
جمع	۱۰ (۲۸/۶)	۲۵ (۷۱/۴)	۳۰ (۱۰۰)

قبل از درمان ۱۴/۳ درصد اپی‌گاستر و بعد از درمان این میزان به مقدار ۷۱/۴ درصد افزایش یافت و آزمون فوق نشان داد که این اختلاف به لحاظ آماری معنی دار است (P<۰/۰۱).

جدول ۴ ـ تاثیر متوکلوپرامید و دارونمای آن بر میزان بهبودی مبتلایان به سوء هاضمه بدون زخم بیمارستان شهید بهشتی کاشان طی سال ۱۳۷۴

بهبودی / گروههای درمانی	کامل	نسبی	ندارد	جمع
دارونما	۶ (۱۷/۱)	۲۳ (۱۷/۱)	۶ (۱۷/۱)	۳۵ (۱۰۰)
متوکلوپرامید(مورد)	۹ (۲۵/۷)	۲۶ (۷۴/۳)	۰ (۰)	۳۵ (۱۰۰)

چنان که ملاحظه می شود در گروه دارونما ۸۲/۹ درصد بهبودی ، بهبودی کامل و نسبی و ۱۷/۱ درصد عدم بهبودی و در گروه متوکلوپرامید ۱۰۰ درصد بیماران بهبودی (بهبودی کامل و نسبی) داشته اند و آزمون دقیق فیشر نشان داد که این اختلاف به لحاظ آماری معنی داراست .

بحث

مطالعه نشان می‌دهد که اختلاف معنی‌داری بین مصرف دارونما و دارو در کاهش علایم سوء هاضمه بدون زخم وجود دارد (P<۰/۰۱) در مطالعه‌ای که در سوئیس در سال ۱۹۹۴ انجام شده است اثرات درمانی متوکلوپرامید بعد از دو هفته ۷۷درصد بیان شده است. با پیگیری بیماران بعد از دو هفته از درمان پاسخ درمانی به ۴۷ درصد کاهش یافت (۵) که نتایج آن مشابه نتایج بدست آمده در این تحقیق می‌باشد. در مطالعه‌ای دیگر که در نیوزلند در سال ۱۹۹۴ انجام شد اثرات درمانی سیزاپراید و متوکلوپرامید را در این بیماری برابر دارویی مثل راینیتیدین و حتی بهتر از سایمتدین می‌داند. در این مطالعه سزاپراید به علت عوارض جانبی کمتر بر متوکلوپرامید ارجحیت دارد(۷). این دو دارو از یک خانواده بوده و مکانیزم اثر مشابهی دارند. در یک مطالعه که در نروژ در سال ۱۹۹۲ بر روی ۱۲۰ بیمار مبتلا به سوء هاضمه بدون زخم انجام شد بعد از چهار هفته درمان اثرات درمانی سزاپراید و دارو نما مقایسه گردید. میزان بهبودی بعد از ۲ و ۴ هفته از درمان با سزاپراید بترتیب ۴۷ درصد و ۵۰ درصد و در مورد دارونما بترتیب ۳۰ درصد و در ۴۰ درصد با CI=0/18 بوده است (۸). اثرات درمانی بالای دارو نما در مطالعه ما می‌تواند به خاطر

مشکلات سایکولوژیک بیشتر بیماران مورد مطالعه باشد. در مطالعه‌ای که در آلمان بر روی ۶۲۵ بیمار انجام گرفت اثرات رانیتیدین در بهبود علایم نسبت به دارو نما قابل ملاحظه بود (P<%5) میزان بهبودی کامل توسط دارونما در این مطالعه ۳۶ درصد ذکر شده است (۹). که شاید اختلاف آن با مطالعه ما به دلیل سایکولوژیک دارونما در این بیماران باشد. در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۱ در نروژ انجام شد اثرات سایمیتیدین بطور قابل ملاحظه‌ای بهتر از دارونما بوده است (P<0/0001) (۱۰).

در مطالعه که در دانمارک در سال ۱۹۹۱ انجام شد اثرات دارونما با داروهای آنتی اسید مهار کننده های گیرنده H2 ، Pirenzepine ، سوکرالفیت بیسموت ساب سیترات (CBS) کلوئیدی مقایسه شد، در این مطالعه اثرات همه داروها از دارونما بهتر بوده است (۱۱). که نتایج مشابه نتایج بدست آمده در این مطالعه است زیرا علاوه بر اثرات سایکولوژیک دارونما، این داروها خواصی اضافی بر دارونما دارند که می‌توانند با مکانیزم‌های متفاوتی بهبودی بیشتر را در بیماران ایجاد کنند در مطالعه‌ای که در دانشگاه علوم پزشکی کاشان بر روی ۷۰ نفر در سال ۷۵-۱۳۷۴ انجام شد، اثرات سایمیتیدین با دارونما مقایسه گردید که اثرات سایمیتیدین بصورت بهبودی کامل و نسبی در مجموع ۸۸ درصد و در مورد دارونما ۸۲ درصد بوده است (۱۲). که مشابه نتایج بدست آمده در این مطالعه می‌باشد و بنظر می‌رسد بدلیل مشابه بودن اتیولوژی در این بیماران است.

با توجه به این مطالعه و مطالعات انجام گرفته، مشخص گردید که متوکلوپرامید اثرات بهتری نسبت به دارو نما دارد و در بیماران سوء هاضمه بدون زخم می‌توان از این دارو استفاده کرد. اثرات درمانی متوکلوپرامید می‌تواند به خاطر اثرات مستقیم کولینرژیک آن بر دستگاه گوارش و اثرات ضد دوپامین آن و همینطور اثرات مستقیم آن روی عضلات صاف دستگاه گوارش می‌باشد. اثرات درمانی دارونما می‌تواند ناشی از مکانیزم سایکولوژیک در اتیولوژی این بیماری باشد. زیرا علایمی مثل پیش سوزه، احساس پری شکم، آروغ زدن و نفخ شکم توسط آن بهبودی علایم و نتایج آزمون X^2 متوکلوپرامید درمانی بهتری نسبت به دارونما دارد ولی مطالعه نشان داده که متوکلوپرامید نسبت به سایمیتدین دارای عوارض بیشتری بود که نتایج آن با توجه به اثرات بهتری که سزاپراید، که داروی دیگری از همین خانواده است و عوارض جانبی کمتری نسبت به متوکلوپرامید دارد لزوم تحقیقات دیگری را می‌طلبد.

References:

1-Olubuyide IO: **Non- ulcer dispepsiaand the dilema post to its managment, Trop-Gasteroenterol.** Department of Medicine unicercity college hospital,Ibdan, Nigeria,Jull- Sep 1991-12(3):133-8

2- Schiavon F, Dal Santo PL, Manfrin: **Is there a role for double-contrast radiology in the characterization of patient's with non-ulcer dyspepsia?** Radiol-Med-Torino Servizio di Radiologia ospedale civile di montagnana padova,oct 1991;82(4):455-9

۳ـ منتصری ع. محلاتی و. پروزغ: گزارش و بررسی وضعیت داروئی در ۵ ساله اخیر ۷۴ـ ۱۳۷۰، ماهنامه داروئی رازی شماره ۸ شهریور ۱۳۷۵، سال هفتم ۸۹ـ۷۸.

4- Thros H, Sigudsson H, Oddsson **E:The use of ulcer medication in Iceland. Nord-Med. Medicinsk a vd, Lanspitalin.**

5- Fumagalli I, Hammer **B: Cisapride versus Metoclepramide in the tratment of functional dyspepsia. A double blind comparative trial. Scand Gastroentrology FMH, Locarno Switzerland.** Jan1994-29 (1):33-7

6-Juan R, malagelada : **Insights on mechanism and mangement strategies. Gastroenterology clinics of North** American Marth 1996-25(1):103-112

7-Wiseman LR,faulds B: **Cisapride, An updated review of its pharmacology and therapeutic efficacy as a prokineticagent in gastroentinal motility dis order drug.Auchland Newzealand.** Jan.1994-47 (1):116-52

8- Muller P, Host J, Franz **E : Ranitidin in the tratment of nonulcer dyspepsia. Arzenimittle forschang. Innere abetilung des krankenhauses salem, Heidelberg, Fed.** Rep of Germany, Oct.1994-44(10):1130-2

9- Johannessent. T, Patersen H, Kristensen **P : Cimetidine on demand in dyspepsia. Experience with randomized controlled single subject trials.** Scand -J-Gastroenterol. Dept of community Mrdicine and General Practice,unicercity of Trondheim, Norway, 1992-27 (3):189-95

10- Johannessen T, Kristensen P, petersen **H : The sympomatic effect of 1-day treatment periods with cimetidine in dyspepsia.** combined,sinele-subject trial. Scand-J-Gastroenterol. Zdept of community Medicine and General pracrice, unicercity of Trondheim, Norway, Sep.1991-26 (9):974-80

11- Bytzer **P : Drug therapy of nonulcer dyspepsia.** Ugeskr-Laeger-odense syghus, medicinsk gastroententrologisk of dling Aug 1991-153(32):2212-6

۱۲ـ اخوان ا: بررسی سایمتیدین در بیماران سوء هاضمه بدون زخم، پایان نامه جهت اخذ دکتری تخصص بیماریهای داخلی ۱۳۷۵.