

مقایسه‌ی اثر بخشی اومپرازول خوراکی و پانتوپرازول وریدی در بیماران مبتلا به خونریزی گوارشی فوقانی با ریسک بالا

دکتر احمد شواخی*، سعید عطائی*، مهناز عطائی**، دکتر مهسا خدادوستان***،
دکتر محمد مینا کاری*

*فوق تخصص بیماریهای گوارش و کبد، استادیار گروه داخلی دانشکده پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
**دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
***دستیارفوق تخصصی بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۸۷/۳/۴

تاریخ پذیرش: ۸۷/۴/۱۸

چکیده

داروهای مهارکننده‌ی پمپ پروتون همواره در کنار درمان آندوسکوپی برای بیماران مبتلا به خونریزی گوارش مورد استفاده قرار می‌گیرند. این داروها به دو صورت خوراکی و وریدی مورد استفاده قرار می‌گیرند که تفاوت عمده‌ای در هزینه‌ی درمان و راحتی برای بیمار بین این دو روش وجود دارد. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر درمان خوراکی و وریدی در بیماران با ریسک بالا (بیماران با خونریزی فعال، لخته‌ی چسبیده و یا وجود رگ بدون خونریزی در زخم) و مقایسه‌ی این دو روش می‌باشد.

از بیماران مبتلا به خونریزی گوارشی با خطر بالا بعد از درمان آندوسکوپی، به صورت تصادفی ۴۵ بیمار با پانتوپرازول وریدی (۸۰ میلی‌گرم دوز اولیه، سپس ۸ میلی‌گرم در ساعت) و ۴۸ بیمار با اومپرازول خوراکی (دوز ۴۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت)، تحت درمان قرار گرفتند. درمان هر دو گروه تا ۴۸ ساعت ادامه یافت.

در گروه پانتوپرازول وریدی ۴۵ نفر (متوسط سن 45 ± 18 ، نسبت مرد به زن ۲۸ به ۱۷ نفر معادل ۱/۶) و در گروه اومپرازول خوراکی ۴۸ نفر (متوسط سن 42 ± 15 ، نسبت مرد به زن ۳۰ به ۱۸ معادل ۱/۷) بررسی شدند. دو گروه از نظر محل زخم، وجود هلیکوباکتر و نوع علامت خونریزی هماهنگ بودند. در مقایسه‌ی نتایج درمان، مقدار خون تزریق شده، مرگ و میر تا یک ماه بعد از ترخیص، نیاز به جراحی و خونریزی مجدد دو گروه تفاوت عمده‌ای نداشتند.

به نظر می‌رسد که نتایج درمان در دو گروه اومپرازول خوراکی با دوز بالا و پانتوپرازول وریدی معادل یکدیگر است.

زخم پتیک، اومپرازول، مهارکننده پمپ پروتون، خونریزی گوارشی فوقانی.

مقدمه:

روش‌ها:

یافته‌ها:

نتیجه‌گیری:

واژگان کلیدی:

تعداد صفحات: ۷

تعداد جدول‌ها: ۲

تعداد نمودارها: -

تعداد منابع: ۱۹

دکتر احمد شواخی، فوق تخصص بیماری‌های گوارش و کبد، استادیار گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

E-mail: shavakhi@med.mui.ac.ir

آدرس نویسندهٔ مسئول:

مقدمه

خونریزی از دستگاه گوارش فوقانی از بیماری‌های شایع است و با شیوع حدود ۱۰۲ تا ۱۵۰ نفر بستری در سال سبب ایجاد از کارافتادگی و صرف هزینه‌های زیادی جهت درمان می‌گردد (۱-۲). زخم Peptic شایعترین علت خونریزی دستگاه گوارش فوقانی است و در برخی موارد تا حدود ۵۰٪ علل خونریزی دستگاه گوارش را شامل می‌شود (۳). اگرچه تأثیر درمان آندوسکوپی برای این بیماران ثابت گردیده است، اما عود در این بیماران در حدود ۲۰٪ موارد دیده می‌شود (۴)، به علاوه در این بیماران مرگ و میر بالایی نیز گزارش شده است (۵). درمان طبی از نظر تئوری با ممانعت از فعال شدن pepsin (۶)، اصلاح فعالیت پلاکتی و همچنین بهبود فاکتورهای انعقادی (۷-۸)، می‌تواند بر بهبود بیماران مبتلا به خونریزی گوارش مؤثر باشد.

تأثیر داروهای مهارکننده‌ی پمپ پروتون همراه با درمان آندوسکوپی در مطالعات مختلف مورد ارزیابی قرار گرفته و سودمند بودن دوز بالای امپرازول (۴۰ میلی گرم دو بار در روز) در بیماران با خونریزی گوارشی اثبات گردیده است (۹). برخی مطالعات نشان داده‌اند اومپرازول خوراکی می‌تواند در بیماران با ریسک بالا که درمان آندوسکوپی شده‌اند باعث کاهش زمان بستری و مقدار تزریق خون گردد (۱۰). از سوی دیگر تأثیر مثبت فرم تزریقی این داروها در درمان بیماران مبتلا به خونریزی گوارشی نیز در بعضی مطالعات به اثبات رسیده است (۱۱).

مصرف داروهای مهارکننده‌ی پمپ پروتون (PPI) وریدی به نسبت خوراکی هزینه‌ی بیشتری دارد و اگر مصرف خوراکی بتواند تأثیر مشابهی با فرم وریدی داشته باشد، جایگزین نمودن مصرف PPI خوراکی

می‌تواند کاهش هزینه‌ها و راحتی بیشتر بیمار را در بر داشته باشد (۱۲). مطالعه‌ی حاضر به بررسی تأثیر اومپرازول خوراکی و پانتوپرازول وریدی در بیماران مبتلا به خونریزی گوارشی می‌پردازد.

روش‌ها

در این پژوهش بیماران مراجعه کننده به بخش اورژانس بیمارستان الزهراء (س) که بین سال‌های ۸۶-۱۳۸۴ و با تشخیص خونریزی گوارشی فوقانی بستری شده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. خونریزی گوارشی فوقانی بر اساس دیدن استفراغ خونی یا ملنا، وجود ترشحات خونی در لوله نازوگاستریک (NG Tube) یا وجود مدفوع سیاه‌رنگ تیره در توشه رکتال تأیید می‌گردید و بیماران بین ۲۴-۶ ساعت بعد از پایدار شدن از نظر وضعیت همودینامیک آندوسکوپی (Olympus-45, Tokyo, Japan) می‌گردیدند.

Non Bleeding Visible Vessel (NBVV) بنابر تعریف ضایعه‌ی کوچک و برجسته‌ی کمتر از ۵ mm در پایه‌ی اولیه و مقاوم می‌باشد. بیماران با خونریزی فعال از زخم یا رگ آشکار در زخم بدون خونریزی NBVV و لخته‌ی چسبیده تحت درمان آندوسکوپی قرار گرفتند. معیار خونریزی فعال، شامل طیفی از خونریزی از شریان به حالت جت خون (Spurting) و یا خونریزی ضعیف پایدار (Persistence Oozing) بود. درمان آندوسکوپی با تزریق اپی‌نفرین (۱/۱۰۰۰۰) به چهار طرف زخم تا ماکزیمم ۱۰ سی‌سی) و یا Argon plasma coagulation (APC) انجام شد. هموستاز با توقف خونریزی با مسطح شدن و یا فرورفتگی (cavitation) رگ دیده شده در آندوسکوپی قبلی تعریف شد.

بودن یکی از سه تست پاتولوژی، تست اوره از سریع حین آندوسکوپی (شیم آنزیم، تهران) و یا به روش Elisa (Genesis, UK) بود. به کلیه بیماران در مورد عدم مصرف NSAID یا آسپرین توضیحات لازم داده شد. آنالیز داده‌ها با کمک نرم‌افزار SPSS-13.0 و مقایسه داده‌های کیفی با تست χ^2 و داده‌های کمی با تست t student انجام شد. P value کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید و داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شد.

یافته‌ها

۴۸ نفر در گروه اومپرازول و ۴۵ نفر در گروه پانتوپرازول مورد بررسی قرار گرفتند. مشخصات دموگرافیک هر دو گروه یکسان بود. دو گروه از نظر سن و جنس و سابقه مصرف داروهای NSAID هماهنگ شدند (جدول ۱).

بیماران دو گروه از نظر شاخص‌های پاسخ به درمان، نظیر مرگ و میر بعد از ترخیص، نیاز به جراحی و خونریزی مجدد تفاوت معنی‌دار آماری نداشتند (جدول ۲).

بیماران با خونریزی به علل غیر زخم نظیر خونریزی از واریس، بیمارانی که از قبل داروهای ضداسید مصرف می‌کردند (نظیر داروهای ضدگیرنده هیستامین و مهارکننده پمپ پروتون و...)، افرادی که وارفارین مصرف می‌نمودند، همچنین بیماران مشکوک به بدخیمی و سایر بیماری‌های همراه نظیر سکته قلبی (MI) از مطالعه حذف شدند.

بیمارانی که شرایط ورود به مطالعه را داشتند، به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. پس از اخذ پرسش‌نامه و رضایت‌نامه، یک گروه از بیماران با اومپرازول (عبیدی- ایران) با دوز ۴۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت خوراکی و یک گروه با پانتوپرازول (Altana, Germany) با دوز ۸۰ میلی‌گرم در عرض ۵ دقیقه و سپس انفوزیون ۸ میلی‌گرم در ساعت تا ۴۸ ساعت تحت درمان قرار گرفتند.

بیماران تا یک ماه بعد از ترخیص پیگیری شدند و اطلاعات مربوط به تعداد واحد خون تزریق شده و مرگ و میر تا یک ماه بعد از ترخیص جمع‌آوری گردید. در زمان ترخیص از بیمارستان درمان هلیکوباکتر در صورت نیاز انجام شد، تأیید وجود میکروب بر اساس مثبت

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک در دو گروه بیماران مبتلا به خونریزی گوارشی تحت درمان با اومپرازول خوراکی و پانتوپرازول وریدی.

P value	Pontoprazol	Omeprazole	خصوصیات
> ۰/۰۵	۴۵ ± ۱۸	۴۲ ± ۱۵	سن (سال)
> ۰/۰۵	۲۸/۱۷ = ۱/۶	۳۰/۱۸ = ۱/۷	تعداد زن/تعداد مرد (جنس)
> ۰/۰۵	۱۵ (۳۳٪)	۱۸ (۳۸٪)	سابقه مصرف NSAID
> ۰/۰۵	۷/۲۸	۹/۳۹	(دئودنوم / معده) محل زخم
> ۰/۰۵	۳۰	۳۶	وجود HP
			وجود علامت خونریزی
	۱۱	۹	NBVV
> ۰/۰۵	۴	۶	Oozing
	۳	۳	Spurting
	۲۷	۳۰	Adherent clot

جدول ۲. مقایسه‌ی پیامدهای درمانی در دو گروه بیماران مبتلا به خونریزی گوارشی تحت درمان با اومپرازول خوراکی و پانتوپرازول وریدی

P value	Omeprazole	Pantoprazole	پیامدها
۰/۲۷۳	۱/۲ ± ۰/۵	۱/۸ ± ۰/۸	میانگین تعداد واحد خون‌های تزریق شده متوسط
۰/۸۲۷	۱(٪۲)	۱(٪۲/۲)	مرگ و میر تا یک ماه بعد از ترخیص نفر (درصد)
۰/۶۲۳	۲(٪۴/۲)	۳(٪۶/۶)	نیاز به جراحی نفر (درصد)
۰/۶۹۲	۲(٪۴/۲)	۳(٪۶/۶)	خونریزی مجدد نفر (درصد)

نمونه در این مطالعه کم بوده، که می‌تواند بر نتیجه آن تأثیرگذار باشد (۱۲).

مطالعه‌ی ما نشان می‌دهد که میزان خونریزی مجدد، نیاز به تزریق خون و مرگ و میر در فرم تزریقی و خوراکی دارو یکسان می‌باشد. میزان مرگ و میر در بیماران ما حدود ۲ درصد در گروه PPI خوراکی و ۲/۲ درصد در گروه PPI وریدی بود که نسبت به برخی از مطالعات مشابه که ۴/۲٪ و ۷/۷٪ گزارش شده است، کمتر می‌باشد (۱۶-۱۵). میزان مرگ و میر در بیماران ما به آمار مطالعات مشابه در آسیا، نظیر مطالعه‌ی کاویانی (۹)، chau (۱۷) و lin (۱۸) نزدیک‌تر بود، شاید علت این موضوع، تفاوت در خصوصیات افراد مورد مطالعه باشد. ثابت شده است که بیماران آسیایی حداکثر برون‌ده اسید (Maximum acid output, MAO) کمتری نسبت به بیماران قفقازی دارند (۱۹) و حجم mast cell در بیماران آسیایی کمتر از غربی‌هاست (۱۲). همچنین در مطالعه‌ی ما نظیر مطالعه‌ی دکتر کاویانی عمده‌ترین عامل ایجاد کننده‌ی بیماری، H. pylori بود ولی در مطالعات دیگر عمده‌ترین عامل NSAIDها بوده‌اند.

میزان خونریزی مجدد در مطالعه‌ی ما ۴/۲٪ در گروه PPI خوراکی و ۶/۶٪ در گروه PPI وریدی به دست آمد که مشابه مطالعه‌ی Javid (۱۴) و lau (۱۵) بود که در گروه اومپرازول حدود ۷٪ گزارش شده است.

در گروه اومپرازول ۲۰ نفر و در گروه پانتوپرازول ۱۸ نفر نیاز به تزریق خون پیدا نمودند و تفاوت معنی‌دار آماری بین دو گروه وجود نداشت (P = ۰/۶۸۳). تعداد واحدهای خون تزریق شده نیز بین دو گروه تفاوت معنی‌دار آماری نداشت.

بحث

مطالعات مختلف تأثیر داروهای مهارکننده‌ی پمپ پروتون را به صورت خوراکی یا وریدی در بیماران مبتلا به خونریزی گوارشی مورد ارزیابی قرار داده‌اند. اکثر مطالعات انجام شده بر روی فرم تزریقی مهارکننده‌های پمپ پروتون بوده و نشان داده‌اند که این فرم می‌تواند بر کاهش خونریزی مجدد و عوارض ناشی از خونریزی گوارشی در زخم‌های پپتیک مؤثر باشد (۶،۱۰). پنج مطالعه نیز تأثیر فرم خوراکی داروهای PPI را مورد بررسی قرار داده‌اند که در چهار مطالعه، تأثیر اومپرازول خوراکی در بیماران با ریسک بالا مورد بررسی قرار گرفته و ثابت شده است که می‌تواند باعث کاهش میزان خونریزی مجدد، طول مدت بستری در بیمارستان و نیاز به جراحی شود (۹-۱۰، ۱۳-۱۴). یکی از این مطالعات که با داروی Esomprazole خوراکی انجام شده، نتوانسته است تأثیرات پیش‌گفته را مورد تأیید قرار دهد، البته تعداد

تأیید این یافته، انجام مطالعات با حجم نمونه‌ی بالاتر پیشنهاد می‌گردد.

تشکر و قدردانی

از زحمات سرکار خانم بیگم حسینی در تایپ مقاله تشکر می‌گردد.

با توجه به تفاوت عمده از نظر قیمت، زمان لازم برای آماده نمودن و مصرف دارو و راحتی استفاده، بین داروی خوراکی و وریدی، به نظر می‌رسد، باید ابتدا مصرف داروهای خوراکی مد نظر باشد و مصرف داروهای وریدی PPI به مواردی که امکان مصرف خوراکی وجود ندارد، محدود گردد. برای

References

1. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(2):206-10.
2. Gilbert DA. Epidemiology of upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc* 1990; 36(5 Suppl):S8-13.
3. Christensen A, Bousfield R, Christiansen J. Incidence of perforated and bleeding peptic ulcers before and after the introduction of H2-receptor antagonists. *Ann Surg* 1988; 207(1):4-6.
4. Sacks HS, Chalmers TC, Blum AL, Berrier J, Pagano D. Endoscopic hemostasis. An effective therapy for bleeding peptic ulcers. *JAMA* 1990; 264(4):494-9.
5. Cheng HC, Chuang SA, Kao YH, Kao AW, Chuang CH, Sheu BS. Increased risk of rebleeding of peptic ulcer bleeding in patients with comorbid illness receiving omeprazole infusion. *Hepatogastroenterology* 2003; 50(54):2270-3.
6. Barkun AN, Cockram AW, Plourde V, Fedorak RN. Review article: acid suppression in non-variceal acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(12):1565-84.
7. Green FW, Jr., Kaplan MM, Curtis LE, Levine PH. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. *Gastroenterology* 1978; 74(1):38-43.
8. Peterson WL, Cook DJ. Antisecretory therapy for bleeding peptic ulcer. *JAMA* 1998; 280(10):877-8.
9. Khuroo MS, Yattoo GN, Javid G, Khan BA, Shah AA, Gulzar GM, et al. A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1997; 336(15):1054-8.
10. Kaviani MJ, Hashemi MR, Kazemifar AR, Roozitalab S, Mostaghni AA, Merat S, et al. Effect of oral omeprazole in reducing re-bleeding in bleeding peptic ulcers: a prospective, double-blind, randomized, clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(2):211-6.
11. Sung JJ, Chan FK, Lau JY, Yung MY, Leung WK, Wu JC, et al. The effect of endoscopic therapy in patients receiving omeprazole for bleeding ulcers with nonbleeding visible vessels or adherent clots: a randomized comparison. *Ann Intern Med* 2003; 139(4):237-43.
12. Wei KL, Tung SY, Sheen CH, Chang TS, Lee IL, Wu CS. Effect of oral esomeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(1):43-6.
13. Jung HK, Son HY, Jung SA, Yi SY, Yoo K, Kim DY, et al. Comparison of oral omeprazole and endoscopic ethanol injection therapy for prevention of recurrent bleeding from peptic ulcers with nonbleeding visible vessels or fresh adherent clots. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(7):1736-40.
14. Javid G, Masoodi I, Zargar SA, Khan BA, Yattoo GN, Shah AH, et al. Omeprazole as adjuvant therapy to endoscopic combination injection sclerotherapy for treating bleeding peptic ulcer. *Am J Med* 2001; 111(4):280-4.
15. Lau JY, Sung JJ, Lee KK, Yung MY, Wong SK, Wu JC, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 2000; 343(5):310-6.
16. Schaffalitzky de Muckadell OB, Havelund T, Harling H, Boesby S, Snel P, Vreeburg EM, et al. Effect of omeprazole on the outcome of endoscopically treated bleeding peptic ulcers. Randomized double-blind placebo-controlled multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32(4):320-7.
17. Chua RT, Lin HJ, Wang K, Perng CL, Lo WC, Lee CH, et al. Intravenous omeprazole prevents rebleeding in peptic ulcer patients with a non-bleeding visible vessel: a preliminary report of a randomized controlled study. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1996; 57(2):139-45.

18. Lin HJ, Lo WC, Perng CL, Wang K, Lee FY. Can optimal acid suppression prevent rebleeding in peptic ulcer patients with a non-bleeding visible vessel: a preliminary report of a randomized comparative study. *Hepatogastroenterology* 1997; 44(17):1495-9.
19. Li Y, Sha W, Nie Y, Wu H, She Q, Dai S, et al. Effect of intragastric pH on control of peptic ulcer bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(2):148-54.

Received: 24.5.2008
Accepted: 8.7.2008**The comparison of oral omeprazole and intravenous pantoprazole effects in high risk upper gastrointestinal bleeding patients**Ahmad Shavakhi*, Saeid Ataei**, Mahnaz Ataei**,
Mahsa Khodadostan***, Mohammad Reza Minakari*.

* Assistant Professor, Department of Gastroenterology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

** Medical Student, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

*** Assistant of Internal Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Background:	Abstract Proton pump inhibitor drugs are used in the patients presenting gastrointestinal (GI) bleeding as adjuvant to endoscopic treatment. Proton Pump Inhibitor (PPI) therapy is used via IV or oral route, with significant difference in cost and convenience. The aim of this study was the evaluation of outcomes in PPI therapy via IV or oral route in high risk patients (i.e. active bleeding, adherent clot and non bleeding visible vessel).
Methods:	After endoscopic treatment, high risk patients presenting with upper gastrointestinal bleeding were randomly divided into two groups. Group one including 45 patients who received IV pantoprazole (80 mg stat, and 8 mg/h for 48 hours) and group two 48 patients received omeprazole (40 mg bid for 48 hours).
Findings:	The mean age of pantoprazole group was 45 ± 18 years (45 patients, Male (28)/Female (17) = 1.6) compared to omeprazole group 42 ± 15 years (48 patients Male (30)/Female (18) = 1.7). The two groups were matched for site of ulcer, age, rate of H. pylori infection and type of bleeding stigmata. There were no differences between two groups in regards to transfusion units, death, surgery and rebleeding.
Conclusion:	High dose oral omeprazole is as effective as intravenous pantoprazole in high risk GI bleeding patients treated with endoscopic treatment.
Key words:	Peptic ulcer, omeprazole, proton pump inhibitor, upper gastrointestinal bleeding.
Page count:	7
Tables:	2
Figures:	-
References:	19
Address of Correspondence:	Ahmad Shavakhi, Department of Gastroenterology, Al-Zahra Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran. E-mail: shavakhi@med.mui.ac.ir