

## اثر اورسوداکسی کولیک اسید در درمان بیماران مبتلا به گاستریت صفراوی

سید کاظم نظام<sup>۱</sup>، علیرضا بخشی پور<sup>۱</sup>، مرضیه موحدی<sup>۲</sup>

۱. استادیار داخلی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان

۲. دستیار داخلی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان

### چکیده

**زمینه و هدف:** گاستریت صفراوی به گاستریت ناشی از ریفلاکس محتویات صفرا از دئودنوم به داخل معده گفته می‌شود. این عارضه ممکن است به طور خودبخود بدون وجود جراحی‌های قبلی معده که اسفنکتر پیلور را تحت تأثیر قرار می‌دهند، اتفاق افتد. اثر داروهایی مانند عوامل پروکینیتیک مثل متوکلوپرامید، مهارکننده‌های پمپ پرتون، کلسیترامین و سوکرالفیت در درمان گاستریت صفراوی ثابت شده است. این مطالعه جهت بررسی اثر داروی اورسوداکسی کولیک اسید (UDCA) که درمانی کم عارضه می‌باشد در درمان مبتلایان به گاستریت صفراوی انجام شده است.

**مواد و روش کار:** در این مطالعه کارآزمایی بالینی تمام بیمارانی که از سوء هاضمه شکایت داشتند و واجد شرایط آندوسکوپی بودند، تحت آندوسکوپی قرار گرفته و ۶۰ بیمار با تشخیص گاستریت صفراوی وارد مطالعه شدند. بیماران به دو گروه تقسیم و به یک گروه درمان با UDCA و امپرازول و سوکرالفیت و به گروه دیگر پلاسبو، امپرازول و سوکرالفیت به مدت ۲ هفته داده شد. سپس در پایان هفته سوم بیماران تحت بررسی قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** ۶۰ نفر بیمار با محدوده سنی ۷۰-۱۹ سال (متوسط ۴۶ سال)، وارد مطالعه شدند. بین دو گروه از نظر شدت درد، شدت سوزش سردل، شدت نفخ، استفراغ و سیری زودرس در پایان مطالعه تفاوت آماری وجود نداشت ولی در درون هر یک از گروه‌ها میانگین معیارهای یاد شده پس از درمان بهبود قابل توجه داشت ( $p=0/005$ ).

**نتیجه‌گیری:** اضافه کردن داروی اورسوداکسی کولیک اسید به درمان استاندارد (سوکرالفیت) از نظر بالینی در درمان گاستریت صفراوی سودی ندارد. [م ت ع پ ز، ( )]:  
**کلیدواژه‌ها:** گاستروپاتی، صفرا، رفلاکس، UDCA

### مقدمه

حرکت صفرابه معده و تغییر محتویات صفرا و در نتیجه کاهش شدت و تکرار علائم می‌شود، در درمان گاستریت صفراوی به کار برده شده است ولی نتایج متناقضی به دست آمده است.<sup>۱،۹</sup>

این مطالعه، با توجه به کم عارضه بودن UDCA و عدم مطالعات کافی در مورد اثر داروی فوق در درمان گاستریت صفراوی صورت گرفته است.

### روش کار

در این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور مداخله‌ای تمام بیمارانی که با علائم سوء هاضمه به کلینیک گوارش مراجعه کردند و کاندید انجام آندوسکوپی بوده و در آندوسکوپی تشخیص گاستریت صفراوی برایشان گذاشته شد، پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج از مطالعه موارد ثانویه گاستروپاتی صفراوی، بدخیمی، زخم پپتیک و یا هر گونه پاتولوژی اضافه بود. انتخاب گروه درمانی برای هر بیمار به صورت تصادفی بلوک‌بندی شده انجام شد. تمامی اطلاعات دموگرافیک و علائمی که توسط بیمار اظهار شد و نشانه‌های بالینی و آندوسکوپی بیمار توسط پرسشنامه قبل از درمان ثبت گردید. بیماران به دو گروه تقسیم و به گروه آزمون درمان با UDCA، امپرازول و سوکرالفیت و به گروه شاهد پلاسبو، امپرازول و سوکرالفیت به مدت ۲ هفته داده شد. سپس به مدت یک هفته هیچ درمانی داده نشد و در پایان هفته سوم بیماران تحت بررسی مجدد بالینی قرار گرفتند. از آزمون‌های توصیفی،<sup>۱۰</sup> مک نمار و آزمون آنالیز واریانس

گاستریت صفراوی به گاستریت ناشی از ریفلاکس محتویات صفرا از دئودنوم به داخل معده گویند.<sup>۱</sup> ورود صفرا به معده باعث افزایش pH معده و همچنین اسیدهای صفراوی موجود در آن باعث ایجاد ضایعات مخاطی می‌شوند.<sup>۲</sup> از عوارض ریفلاکس صفرا به معده می‌توان به زخم معده، گاستریت ناحیه آنتروم، گاستریت صفراوی، کانسر معده، تنگی مری و دیسفاژی اشاره نمود.<sup>۳</sup> گاستریت صفراوی عارضه شایعی است که معمولاً پس از جراحی‌های معده که اسفنکتر پیلور را تحت تأثیر قرار می‌دهند اتفاق می‌افتد (گاستریت صفراوی ثانویه).<sup>۴</sup> این عارضه در مواردی به طور خودبه-خودی بدون وجود جراحی قبلی ممکن است ایجاد شود (گاستریت صفراوی اولیه)،<sup>۲</sup> به خصوص در افراد معتاد به مواد افیونی.<sup>۴</sup> این بیماران در اثر ریفلاکس صفرا به داخل معده دچار درد شکمی، سیری زودرس، تهوع و استفراغ که پس از غذا خوردن شدیدتر است، می‌شوند.<sup>۵</sup> در آندوسکوپی این بیماران اریتم مخاط معده و آسیب اپی تلیوم مشاهده می‌شود.<sup>۶</sup> درمان بیماران مبتلا به گاستریت صفراوی متنوع می‌باشد ولی خیلی از اوقات درمان با رزین‌های متصل شونده به صفرا و سوکرالفیت نیز دشوار است.<sup>۷</sup> داروهای مختلفی تاکنون جهت درمان گاستریت صفراوی پیشنهاد شده‌اند مانند سوکرالفیت، عوامل پروکینیتیک مثل متوکلوپرامید، مهارکننده‌های پمپ پرتون، H<sub>2</sub> بلوکرها، کلسیترامین و هم‌چنین درمان‌های جراحی نیز مانند کلدو کوژنوستومی.<sup>۸</sup> UDCA<sup>۹</sup> (اورسوداکسی کولیک اسید) که در درمان بیماری‌های کلستاتیک کبدی و سنگ‌های صفراوی، به کار می‌رود با کاهش

UDCA دارویی است که با تغییر در ترکیب اسیدهای صفراوی و کاهش میزان فاکتور رشد اپیدرمال در معده باعث کاهش التهاب در معده می‌شود و به همین دلیل از آن به عنوان درمان گاستریت صفراوی پس از جراحی‌های معده یا کیسه صفرا استفاده شده است<sup>۳،۴،۸،۹</sup> ولی هنوز به عنوان درمان استاندارد گاستریت صفراوی مورد قبول واقع نشده است. میزان بهبودی شدت درد، شدت سوزش سردل، نفخ، سیری زودرس، تهوع و استفراغ در هردو گروه پس از درمان ارزش آماری قابل توجه داشته است و این اثر می‌تواند به علت اثر سوکرافیت باشد و نه ارزوداکسی کولیک اسید. بنابراین می‌توان اظهار داشت که طبق مطالعه‌ی ما هیچ لزومی به اضافه کردن درمان UDCA به درمان استاندارد سوکرافیت نیست و بیماران مجبور به پرداخت هزینه اضافه‌تر جهت درمان نمی‌باشند. ولی نمی‌توان گفت که UDCA در درمان گاستریت صفراوی نقشی ندارد و بایستی مطالعات بیشتر و با حجم نمونه بزرگتر و مقایسه آن با درمان‌هایی نظیر سوکرافیت صورت گیرد.

در مطالعه‌ای که توسط Stefaniwsky و همکارانش بر روی ۱۲ بیمار گاستریت صفراوی ثانویه انجام شده است، میزان ۱۰۰۰ میلی گرم UDCA در روز نسبت به دارونما بهبود قابل ملاحظه‌ای بالینی در بیماران داشته است هرچند که هیچ اثری بر روی نمای اندوسکوپی دیده نشده است. در بررسی میزان و نوع اسیدهای صفراوی نیز در خلال درمان، میزان UDCA ۵۰ درصد کل اسیدهای صفراوی را تشکیل داده ولی میزان اسید کولیک و دی اکسی کولیک کاهش داشته‌اند و نویسنده چنین بیان داشته است که افزایش میزان ارزوداکسی کولیک اسید صفرا راه یافته به معده باعث کاهش علائم گاستریت صفراوی می‌شود.<sup>۸</sup> در اکثر مطالعات انجام شده و حتی در متون از گاستریت صفراوی به عنوان عارضه جراحی‌های معده و کیسه صفرا یاد شده است<sup>۴</sup> فقط به عنوان یکی از علل نادر گاستریت در بیماران غیر جراحی نام برده شده است<sup>۵</sup> ولی انتظار می‌رود که در هر دو آسیب‌شناسی و علائم بالینی و حتی تدابیر درمانی یکسان باشد.<sup>۷</sup>

با توجه به این که در مطالعه ما متغیرها بر اساس پرسشنامه تهیه شده از بیماران (یعنی علائم و معیارهای subjective) بوده و نظرات سلیقه‌ای بیماران در آن می‌تواند نقش داشته باشد و از معیارهای عینی مانند اندوسکوپی بعد از درمان، اندازه‌گیری نمک‌های صفراوی معده و یا پاتولوژی استفاده نگردیده است، این می‌تواند عاملی باشد تا اثر دقیق داروی UDCA را در درمان گاستروپاتی صفراوی به‌طور صحیح ارزیابی نگردد و در آینده مطالعات کامل‌تر بر اساس معیارهای عینی (objective) می‌تواند تکمیل‌کننده این مطالعه باشد.

### سپاسگزاری

از کلیه کسانی که ما را در این مطالعه (با شماره ثبت ۴۳۵/ت) یاری کردند خصوصاً سرکار خانم فاطمه رضایی، وحیده آذریان و آقای محمد نعیم ریگی نهایت تشکر و سپاس را داریم.

به روش تکرار برای آنالیز بین دو گروه استفاده شده است.  $p < 0/05$  معنی‌دار تلقی شد.

### یافته‌ها

۶۰ بیمار شامل ۲۴ زن و ۳۶ مرد وارد مطالعه شدند. محدوده سنی بیماران ۱۹الی ۷۰ سال (میانگین ۴۶ سال) بود. ۳۸ نفر (۶۳٪) از بیماران معتاد به تریاک بودند. درد ناحیه اپیگاستر در ۵۵ نفر (۹۲٪)، نفخ در ۵۶ نفر (۹۳٪)، سوزش سردل در ۵۰ نفر (۸۳٪)، سیری زودرس در ۲۷ نفر (۴۵٪) و استفراغ بعد از غذا در ۳۴ نفر (۶۴٪) از بیماران دیده شد. نتایج حاصله نشان داد که میانگین معیارهای شدت درد، سوزش سردل، نفخ قبل از درمان و همین‌طور بعد از درمان بین دو گروه تفاوت آماری وجود ندارد (جدول ۱). اما در داخل گروه‌ها یعنی پس از درمان میانگین معیارهای فوق در هر یک از گروه‌ها کاهش یافته بود ( $p=0/0005$ ).

جدول ۱: مقایسه میانگین معیارهای شدت درد، سوزش سردل و نفخ قبل و پس از درمان

معیار	گروه	Mean±SD	P
نفخ قبل از درمان	مورد	۲/۸۳(۱/۳۴۱)	>0/05
	شاهد	۳/۰۳(۱/۳۱۱)	
نفخ بعد از درمان	مورد	۲/۳۷(۱/۲۷۳)	>0/05
	شاهد	۱/۶۳(۱/۰۹۸)	
سوزش سردل قبل از درمان	مورد	۲/۹۰(۱/۴۴۷)	>0/05
	شاهد	۲/۵۷(۱/۵۴۷)	
سوزش سردل بعد از درمان	مورد	۱/۴۳(۱/۲۳۳)	>0/05
	شاهد	۱/۴۳(۱/۱۳۵)	
درد قبل از درمان	مورد	۵/۴(۳/۴۶۰)	>0/05
	شاهد	۶/۶۳(۳/۱۰۲)	
درد بعد از درمان	مورد	۲/۱۰(۲/۶۳۱)	>0/05
	شاهد	۲/۸۳(۲/۸۶۴)	

هم‌چنین معیارهای سیری زودرس و استفراغ بعد از خوردن غذا، علی‌رغم کاهش درون گروه‌ها ( $p=0/0005$ )، هیچ تفاوتی بین دو گروه نداشت (جدول ۲).

جدول ۲: مقایسه معیارهای سیری زودرس و استفراغ قبل و پس از درمان

گروه	سیری زودرس قبل از درمان	سیری زودرس بعد از درمان
مورد	۱۲	۶
شاهد	۱۵	۶
مورد	۱۷	۴
شاهد	۱۷	۴

### بحث

مطالعه ما نشان داد که اضافه کردن UDCA به سوکرافیت تاثیر بیشتری در کاهش علائم بیماران با گاستروپاتی صفراوی اولیه ندارد.

### References

1. Myo clinic staff. Bile reflux. Available from: www.Myo Clinic. com. Accessed June 26, 2011.
2. Vere CC, Cazacu S, Comanescu V, et al. Endoscopic and histological features in bile reflux gastritis. *Rom J Morphol Embryol* 2005; 46(4): 269-74.
3. Lee EL, Feldman M. Gastritis and gastropathies. In: Feldman M, Friedman L, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver diseases*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006: 1067-1083.
4. Saneimoghaddam A. [Comparison of duodenogastric bile reflux in opium addicted and non-addicted patients with dyspepsia in Zahedan at 2009]. Persian [dissertation]. Zahedan: Zahedan University of Medical Sciences; 2008.
5. Cai J, Jia BQ. [Clinical characteristics of bile reflux gastritis] Chinese [Abstract]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 1989; 28(2): 89-92, 126.
6. Ortiz P, Santibanez G, Briones E, et al. [Duodenogastric reflux: Validation study of its endoscopic visualization] Spanish [abstract]. *Rev Med Chil* 1998; 126(3): 279-83.
7. Madura JA. Primary bile reflux gastritis: Diagnosis and surgical treatment. *Am J surg* 2003; 186(3): 269-273.
8. Stefaniwsky AB, Tint GS, Speck J, et al. Ursodeoxycholic acid treatment of bile reflux gastritis. *Gastroenterology* 1985; 89(5): 1000-4.
9. Ozkaya M, Erten A, Sahin I, et al. The effect of ursodeoxycholic acid treatment on epidermal growth factor in patients with bile reflux gastritis. *Turk J Gastroenterol* 2002; 13(4): 198-202.

## *Effect of ursodeoxycholic acid in treatment of bile gastritis*

S. Kazem Nezam,<sup>1</sup> Alireza Bakhshipour,<sup>1</sup> Marzieh Movahhedi<sup>2</sup>

**Background:** Bile gastritis is a gastropathy due to bile reflux from duodenum to stomach. Reflux will induce mucosal erosions, peptic ulcer, antral gastritis, bile gastritis and even carcinoma. Bile gastritis can be induced spontaneously (primary bile gastritis) and after surgeries of the gastric pylorus (secondary bile gastritis). Treatment options of bile gastropathy are various from resin binding to diversion surgery and in some conditions are difficult. Our study was to determine the effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) in treatment of bile gastritis.

**Materials and Method:** Sixty patients with primary bile gastritis were enrolled in one of the two groups; case and control, according to receiving sucralfate + ompazole + UDCA or sucralfate + ompazole + placebo, respectively for two weeks. After one week wash-out period, all patients were re-evaluated.

**Results:** The mean average of pain, heartburn and bloating severity, vomiting, early satiety between 2 groups was not different significantly, but in each group the mean average of pain, heartburn, bloating severity, vomiting, early satiety were improved significantly ( $p=0.0005$ ).

**Conclusion:** Based on this study addition of UDCA to sucralfate for bile gastropathy treatment does not superior to sucralfate alone.

**Keywords:** UDCA, bile, reflux, gastritis

1. Assistant Professor of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran
2. Internal Medicine Resident, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran