

## درمان زخم معده و دوازدهه

دکتر هادی مرتضوی

معده و دوازدهه را بگونه‌ای تحریک می‌کنند - مانند الکل غلیظ و ادویه‌جات و سرخ‌کردنی‌ها - بطور قطع از شدت درد و ناراحتی بیمار خواهد کاست ؛ ولی هیچگونه دلیل مستندی در مورد طولانی شدن دوره بیماری ، در اثر « ناپرهیزی » وجود ندارد .

تنها یک مسئله اثبات شده است و آن پرهیز از سیگار کشیدن است . درست است که نتوانسته‌اند بانیکوتین بر تراوش ترشای معده بیافزایند ، ولی نیکوتین از تراوش سکرین جلو گیری می‌کند و ویژگی قلبیائی شیره لوزالمعده را که برای خنثی کردن خاصیت اسیدی مواد رسیده به دوازدهه ضروری است ، کاهش میدهد (۱۰) . گذشته از این نیکوتین به بازگشت صفرها به معده میافزاید (۱۷) .

رژیم سخت و سفت گذشته را امروزه کمتر پزشکی توصیه میکند . نگهداری این رژیم ، آن علت که یکنواخت و تاحدی زیاد بی‌مزه است ، برای کمتر بیماری عملی است و برای آنانکه خود را موظف و ملزم به نگهداری آن میدانند بامشکلات و سختی‌های فراوان همراه خواهد بود . این دستور که یک کارگر کارخانه یا یک دانشجو برای بهبود زخم دوازدهه‌اش بایدناهار چلو کباب بخورد ، بسیار ساده لوحانه و دور از واقعیت است . در طبقات پائین اجتماع ، این دستور پزشک همیشه باریشخند بیمار مواجه میشود و گاه تنگدستی و عدم امکان اجرای این دستور را دلیل خشم و غضب طبیعت بر تنگدستان و بیماران میدانند .

اگر اثر شفا بخش این محدودیت غذایی مسلم می‌بود جای دفاع باقی می‌گذاشت ؛ درحالیکه امروزه چون در باره بی‌نتیجه بودن یک رژیم غذایی در بهبود زخم معده و دوازدهه شک وجود دارد ، میتوان پرهیز را بعهد خود بیمار گذارد . تنظیم یک برنامه غذایی شاید از نظر روانی برای بیمار مؤثر باشد ولی این برنامه هیچگاه نباید برای او حکم یک محکومیت داشته باشد .

از زمان Marcellus Donatus di Mantua ( ۱۵۸۶ ) که برای نخستین بار زخم معده را توصیف کرد و از دوران Morgagni ( ۱۷۳۷ ) که زخم دوازدهه را شناخت و آنرا بازگو نمود ، تا کنون داروهای بسیار برای درمان این دو بیماری - که به یک اسم نامیده میشوند ولی هنوز هم به یکی بودن علت پرورشان شک میرود - بی‌آزار آمده و چندی سروصدائی برآه انداخته و پس از آن به بوته فراموشی سپرده شده اند . درمان زخم معده و دوازدهه در آغاز و تا چند دهه پیش مانند درمان بسیاری از بیماریهای دیگر به دستور غذایی و پرهیز محدود میشد . در روزگاران کهن همیشه کوشش بر این بود که گناه هر بیماری را بگردن بیمار و ناپرهیزی‌ش بیاندازند و این مسئله تا با مرز هم در افق شایع است و گاه ارتباطات افسانه آمیزی میان غذا و بروز بیماریهای گوناگون از سوی بیماران عنوان میشود که پزشکان را به تحیرو گاه تمسخر و امیدارد .

علت عدم توفیق در درمان زخم معده و دوازدهه ، هنوز هم ناآشنائی به ریشه بیماری است . درمان علمی زخم معده و دوازدهه ، که از چند دهه پیش آغاز شده ، در چند جهت عمل میکند :

### الف - رژیم غذایی

دستور غذایی در درمان زخم اهمیت و اعتبار قدیم خود را از دست داده است . امروزه عموماً نظر بر اینست که بیمار میتواند آنچه را که تحمل میکند بخورد و آنچه را که باعث ناراحتی او میشود کنار بگذارد . نه در جهت قدغن کردن و نه در جهت اجازه دادن ، اجباری وجود ندارد . باید به بیمار توصیه شود که غذای روزانه خود را به دفعات مکرر تقسیم کند و چنان عمل نماید که معده نه چندان پر و نه مدتی خالی باشد . بدین منظور خوردن شیر - هر دو ساعت یکبار - یا هر ماده غذایی دیگر ، از سوی بسیاری از پزشکان توصیه میشود . طبیعی است که پرهیز از مواد که مخاط

دیگر در درمان زخم بکار برده میشود، نتوانسته‌اند در بررسی‌های کنترل شده با داروهای دروغین، حتی اثر آرام کننده درد را اثبات کنند (۲۰).

#### د- شیرین بیان

چند سالی است که عصاره شیرین بیان - که از زمان کهن بعنوان داروی معده شناخته شده است - در درمان دارویی زخم معده بکار برده میشود.

یکی از علل بروز زخم یادست کم یکی از عوامل مساعد کننده آنرا از بین رفتن سد مخاطی معده و کاهش بلغم میدانند. عصاره شیرین بیان یا Carbenoxolon بر تراوش بلغم از غده‌های مخاطی دیواره معده میافزاید و از این راه در درمان زخم معده نقشی دارد. در آزمایش‌های Avery Jones و همکاران (۹) و گروه‌های دیگر (۱۳) اثر تسریع کننده التیام زخم معده بوسیله Carbenoxolon تأیید شده است. ولی در مورد اثر آن بر زخم دوازدهه هنوز گفتگو بسیار است. اصولاً این دارو عوارض ناخوش آیند زیادی دارد. یکی از عوارض کاملاً شناخته شده، شباهت به اثر آلدوسترون دارو است که باعث احتباس آب و سدیم و دفع پتاسیم میشود. اگر از مقدار دارو بکاهد تا مانع این اثر شوند، تأثیر خود دارو نیز بر معده از بین میرود. Carbenoxolon با اینکه در دهه پیش در اروپا سرودهای زیادی برآورد. امروزه ستاره اش رو بافول است و دیگر هواخواهان چندانی ندارد. این دارو در انگلستان و آلمان، چند سالی بسیار مورد بحث و گفتگو بود ولی هرگز در آمریکا و سویس به بازار راه نیافت.

داروهای دیگر چون Metoclopropamide و Secretin و جز آن، اثرات جانبی کمتری دارند ولی در عوض اثر مناسبی نیز از آنان دیده نمیشود. درباره اینکه تا چه حد آنتی اسید بر زخم معده اثر میگذارد اختلاف نظر فراوان وجود دارد (۸) و (۱۴).

#### ه- پروستاگلاندین‌ها

پروستاگلاندین‌ها از تراوش معده میکاهد و از این رو استفاده کردن از آنها را برای درمان زخم از راه کاستن تراوش شیره معده و ترشا آغاز کرده‌اند ولی هنوز دست آوردهای پژوهشی چنان نیست که بتوان از آن يك کاربرد بالینی روزمره چشم داشت (۶ و ۱۵).

رویه مرفته باید اذعان کرد که درمان زخم معده و دوازدهه بسیار نارس است و با اینکه بیش از سیصد سال از شناخت این دو بیماری میگذرد، تاکنون راه درمانی روشنی در پیش نیست. هنوز نمیتوان از دارویی سخن گفت که از راه شناخته شده‌ای دوران زخم را آشکارا کوتاه کند و در مقابل، عوارض ناخوش آیند به همراه نداشته باشد.

#### و- گیرنده‌های هیستامین ۲

از سال ۱۹۷۲ راه تازه‌ای در درمان زخم معده و دوازدهه باز شده است و آن کشف BLACK است در مورد مهار گیرنده‌های

### ب- آنتی اسیدها:

تاکنون مهمترین کار درمانی در زخم معده و دوازدهه کاربرد آنتی اسید بوده است. آنتی اسید نیز يك اثر بهبود بخش در درمان زخم ندارد و تنها اثرش، به گمانی کاهش درد و ناراحتی بیمار است. اثر آنتی اسید خنثی کردن ترشا و احتمالاً جلوگیری از بازگشت یون هیدروژن به سلولهای مخاطی است.

بر خلاف خاصیت خنثی کننده آنتی اسید در شیشه (in vitro)، اندازه گیری pH داخل معده - پس از دادن آنتی اسید - نشان داده است که PH برای تنها چند دقیقه از ۳/۵ بالاتر میرود؛ زیرا آنتی اسید در مدت کوتاهی معده را ترك میکند (۱۲ و ۱۹).

درباره اینکه چه وقت باید به بیمار آنتی اسید داد هنوز همه متخصصان یکسان عمل نمی کنند.

بعضی در فاصله بین غذاها آنرا تجویز می کنند و برخی نیز زمان کوتاهی پیش از خوردن غذا، استفاده کردن از آنرا درست میدانند. با اینکه در آزمایش برزنده (in vivo) ثابت شده است که اثر خنثی کننده آنتی اسید بر ترشای معده، بیش از چند دقیقه پدرازان میکشد ولی آرام کردن درد - بویژه در زخم دوازدهه - بی درنگ ظاهر میشود و خیلی بیشتر از زه - سان کاهش اسیدیته طول میکشد. از این رو شاید دادن آنتی اسید در فاصله غذاها اثر بهتری دارد و لحظه‌ای چند پیش از غذا تجویزش چندان منطقی نیست؛ چه خود غذا بهترین آنتی اسید و خنثی کننده ترشا است و ضرورتی ندارد که پیش از دادن غذا یا به همراه آن از آنتی اسید استفاده شود.

جای آنتی اسید در درمان زخم - با وجود همه ایرادها - بسیار محکمتر از داروهای آنتی کولینرژیک است (۷).

### ج- آنتی کولینرژیک‌ها

سردسته داروهای آنتی کولینرژیک، آتروپین است.

داروهای آنتی کولینرژیک به میزان معمول، هیچگاه اثری بر تراوش معده ندارند و بسیاری از متخصصان گوارش از این دارو در درمان زخم استفاده نمی کنند. پاره‌ای از پزشکان داروهای آنتی کولینرژیک را به همراه داروهای ضد ترشا تجویز می کنند تا از این راه، مدت اقامت آنتی اسید در معده طولانی تر شود. ظاهراً اثر آنتی کولینرژیک‌ها تنها کاهش انقباض و تسکین درد است. در تنگی پیلور و پس از خونریزی و در هیپرتروفی پروستات و آبسیاه (گلو کرم) بکار بردن آن صحیح نیست.

با اینکه در حال حاضر نزدیک به ۳۰۰ نوع دارو برای درمان زخم معده و دوازدهه توصیه میشود، با وجود این هنوز دست آوردهای درمانی راضی کننده نیستند (۲)؛ چون در بررسی بالینی و آزمایشگاهی در هیچیک از داروهای موجود نتوانسته‌اند اثر تند کننده در جهت التیام زخم و پیشگیری از بروز مجدد آن بدست بیاورند.

در مورد داروهای آنتی اسید، که بیش از هر داروی

هیستامین ۲ (۱).

اثر تحریک کننده هیستامین را بر تراوش معده از سالها پیش می‌شناسند ولی مهار بر تراوش معده - از راه دادن دارو های آنتی هیستامینیک - در آزمایش بالینی هیچگاه کامیاب نبوده است.

در سال ۱۹۷۲ BLACK و همکارانش توجه این مسئله را کشف نمودند. به نظر میرسد که در بدن، دست کم دو نوع هیستامین ساخته می‌شود و این دانشمندان موفق به سنتز همانند هیستامینی شدند که با آن میتوان به شدت از تراوش معده کاست، در حالی که اثرات دیگر آنتی هیستامین های پیشین را ندارد.

در حال حاضر نامگذاری چنین است: گیرنده هایی که بوسیله آنتی هیستامین های پیش مهار می‌شوند، گیرنده های ۱- هیستامین نامیده میشوند؛ در حالی که گیرنده هایی را که تنها با هیستامین نو تر می‌شوند، گیرنده های ۲- هیستامین می‌نامند. شاید همین گیرنده ها هستند که محرک های واقعی تراوش معده اند. مولکول های گیرنده های ۲- هیستامین می‌توانند بی آنکه گیرنده ها را تحریک کنند، بطور کامل تراوش پایه معده را به صفر برسانند (۴).

مهار کننده های گیرنده ۲- هیستامین، نه تنها تراوش پایه معده را کاهش می‌دهند بلکه مانع از تراوش تحریک شده به وسیله غذا، کافئین، گاسترین و پنتاگاسترین و انسولین نیز می‌شوند (۱۸). گذشته از این، تراوش پپسین نیز پس از تزریق این ماده کاهش می‌یابد ولی تخلیه معده تغییر چندانی نمی‌کند.

بر پایه این ویژگی ها، مهار کننده گیرنده ۲- هیستامین، خود را بعنوان ماده جالبی برای درمان زخم معده و دوازدهه عرضه می‌کند. ولی تا چه حد این ماده در ترمیم زخم مؤثر می‌باشد هنوز روشن نیست. چون بسیاری از مواد که تاکنون در درمان زخم عرضه می‌شده اند بیش از یک «گولزنک» نبوده اند.

بررسی های تازه نشان می‌دهد که این ماده در کاهش درد زخم و کوتاه کردن دوران بیماری مؤثر است. در پاره ای از آزمایشها توانسته اند اثر تسریع در ترمیم زخم دوازدهه را بوسیله مهار کننده های گیرنده ۲- هیستامین تاسه برابر کنند (۱۴). درباره زخم معده نیز دست آوردهای بررسی های انجام شده تاکنون باین برابراست (۱۶).

آزمایشهای جالبی از نظر درمان دارویی بیماران دچار نشانگان ZOLLINGER-ELLISON با این ماده در دست است که همه نشان می‌دهد با مهار کننده های گیرنده های H2 می‌توان در مورد این بیماری - که تاکنون راه درمانی و جراحی بجز برداشتن معده نداشته است - نتایج جالب توجهی بدست آورد (۵-۲۱ و ۴۳).

مسئله ای که در درمان زخم باید توجه داشت، کاربرد دراز مدت دارو و اثرات جانبی آن و تحمل بیمار است. بیماری زخم باروند تناوبی اش خود بخود نیز بهبود می‌یابد؛ از این رو چشم داشت از دارو باید این باشد که دوران بیماری را آشکارا کوتاه کند؛ از درد

به تندی بکاهد، عوارض ناخوش آیند نداشته باشد و از باز آئی بیماری جلوگیری گردد. از میان داروهایی که از دسته مهار کننده های H2 تاکنون در دست آزمایش بوده است باید metiamide را نام برد که متاسفانه با وجود اثرات قابل توجه بر تراوش معده، عوارض جانبی مهمی داشته است؛ از آن جمله است اثر بر مغز استخوان و کاهش گویچه های سفید.

متیامید تراوش پایه، شبانه و افزایش ناشی از پنتاگاسترین تراوش پپسین معده را کاهش می‌دهد.

میزان کاهش ترشای ناشی از متیامید - چه از راه رگ و چه از راه خوراکی - در تندرستان ۸۷ درصد، در بیماران با زخم دوازدهه تا ۸۰ درصد و در بیماران دچار زخم معده تا ۹۰ درصد است.

آتروپین اثر متیامید را ۳۰ درصد بیشتر و طولانی تر می‌کند.

هنوز روشن نیست که کاهش ترشا تا چه اندازه باید باشد تا زخم التیام پذیرد ولی این را می‌دانند که واگوتومی - که تراوش ترشا را تا ۵۰ درصد کاهش می‌دهد - در بهبود زخم مؤثر است (۲۱-۲۲).

CIMETIDINE فرآورده تازه ای از گروه مهار کننده های H2 است که اثرش بر تراوش معده همانند متیامید است. این دارو نیز از تراوش ترشای معده آنچنان خواهد کاست که زمینه برای التیام زخم فراهم آید.

کاهش ترشا با سیمتیدین ۲۰ درصد در عرض یک ساعت خواهد بود. در بررسی های سنجشی با سیمتیدین زخم دوازدهه در ۷ تا ۸۵ درصد موارد در عرض ۴ هفته ناپدید شده است، در حالی که با داروی دروغین تنها در ۴ درصد موارد زخم بهبود یافته است (۱۱).

این سنجش هنوز با آنتی کولینرژیکها بعمل نیامده است. درباره درمان دراز مدت با سیمتیدین هنوز مسائل بسیاری مطرح است. برخی این بحث را پیش کشیده اند که در اثر کاربرد دراز مدت آن، گروه باخته های ترشاساز معده بعلت قلیایی شدن پیوسته ناحیه غار (آنتر) و تراوش بیش از اندازه گاسترین فزونی می‌یابد و سلولهای جداری شروع برشد می‌کنند و از این رو پس از بریدن دارو خطر باز آمدن زخم بیشتر میشود (۳) و (۱۱). عوارض دیگری نیز در ارتباط با کاربرد سیمتیدین گزارش شده است از آن جمله بالا رفتن کراتینین و تغییر عیار ترانس آمینازها. ولی رویهم رفته در آزمایش بر جانور تاکنون عارضه ناخوش آیند چشمگیری از کاربرد سیمتیدین ندیده اند، بویژه عوارض خونی که که در متیامید پیش می‌آید باین دارو دیده نشده است.

بی گمان مهار کننده های گیرنده های H2 که از نظر منطق می‌توانند مواد مؤثری در درمان زخم باشند، در چند سال آینده راه بازار را خواهند گشود و بسیاری از داروهای موجود ارائه شده برای درمان زخم را پس خواهند زد.

تکیه بر این نکته ضروری است که این دارو بعلت ویژگی شیوه اثر، تنها باید در مواردی بکار برده شود که زخم دوازدهه

تاکنون راه درمان توصیه شده این است که از این داروسه بار ۲۰۰ میلی گرم در روز از راه دهان و برای شب سه یکبار ۴۰۰ میلی گرم بمدت دوماه داده شود. چون پیامد کاربرد درازمدت دارو هنوز روشن نیست، برخی بهتر میدانند اگر ضرورت ایجاد کند، جوانان مبتلی به زخم را که میبایست سالها زیر درمان باشند جراحی نمایند و بیماران سالمند را با این داروی تازه درمان کنند.

یادپر تو نگاری و یا از راه آندوسکپی تأیید شده باشد. این ماده داروی هردرد بی درمان شکم از زیر جناغ تا شرمگاه نیست. در بیماریهای دستگاه گوارش همیشه گرایش به درمان از چند سو وجود دارد و کمتر پزشکی است که به یک دارو برای یک بیمار گوارشی بسنده کند؛ این کردار نادرست در پزشکی همیشه زائیده ناآشنائی به علت اصلی یک بیماری است.

### خلاصه

دست آوردهای درمانی در زخم معده و دوازدهه هنوز رضایت بخش نیست. رژیم غذایی، داروهای آنتی کولینرژیک، آنتی اسیدها و مواد دیگر که در درمان این دو بیماری بکار برده میشود هیچیک نتوانسته است در بررسیهای کنترل شده موثر شناخته شود. مهارکننده های گیرنده های ۲-هیستامین داروهای تازه ای هستند که برای درمان زخم معده و دوازدهه عرضه میشوند. اثر این گروه دارو بر پایه دست آوردهای بررسی های انجام شده تاکنون در درمان زخم معده و دوازدهه و نشانگان Zollinger - Ellison و بامرور نوشته های پزشکی بحث شده است.

### REFERENCES

- Black J.W. et al: Definition and Antagonism of Histamine H<sub>2</sub>-Receptors. Nature (Lond.) 236, 385-390 (1972).
- Blum A.L.: Neue wege in der ulcusbehandlung. Schweiz. Med. Wschr. 103-179-189 (1973).
- Blum A.L.: Erfolgreiche ulcustherapie mit histamin antagonisten Schweiz Med. Schr. 106-1457-1459 (1976).
- Burland W.L. et al: Pharmacological evaluation of cimetidine, A new Histamine H<sub>2</sub>-Receptor antagonist in healthy man. Brit. J. Clin. Pharmac. 2/481-486 (1975).
- Classen M. Oral Conversation.
- Fung W.P. et al: Effect of 15 (R)15 methylprostaglandin E<sub>2</sub> methyl ester on healing of gastric ulcers. Lancet. 1974/II, 10-11.
- Grossmann M.I.: Physiologic approach to medical management of duodenal ulcer. Amer. J. Dig. Dis., 6 (1961) 56.
- Hollander D. et al.: Antacids us placebos in peptic ulcer therapy. J. Amer. Med. Ass. 226-1181-1185 (1973).
- Jones A.F. et al: Carbenoxolon in gastroenterology, Butter worth, London 1972.
- Konturer S.J. et al.: Effect of nicotine on gastrointestinal secretions. Gastroenterology. 60 (1971) 1098.
- Leading article: Cimetidine and ulcers. British medical Journal, 27 Nov. 1976.
- Marcussen J.M.: The effect of usual Maticids on gastric pH. Acta. Med. Scand. 172 (1962) 451.
- Montgomery R.D. et al.: Comparative trial of carbenoxolon and a deglycyrrhizinized liquorice preparation (caved-s) Clin. Trials J. 9 (1972) 33.
- Multicenter trial: Treatment of duodenal ulcer by metiamide Lancet 1975/II, 779.
- O'Brien P.E. et al: Effect of Gastric secretory inhibitors on the gastric mucosal barrier. Gut 16, 437-442 (1975).
- Pounder R.G. et al: Healing of gastric ulcer during treatment with cimetidine. Lancet. 1976/I, 337-339.
- Rhodes J.: Etiology of gastric ulcer gastroenterology. 63 (1972) 171.
- Richardson C.T. et al.: The effect of cimetidine. A new histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist, on meal stimulated acid secretion, serum gastrin and gastric emptying, in patients with duodenal ulcer, Gastroenterology 71, 19-23 (1976).
- Rovelstad R.A. et al.: Problems associated with assessment of the effects of diet, antacids and anticholinergic agents on gastric and duodenal acidity, measured by the glas electrode in situ. Gastroenterology. 42 (1962), 588.
- Sturdevant R.A. et al.: Controlled trials of antacid versus placebo on duodenal ulcer pain. Gastroenterology, 70, 941 (1976).
- Thjodleifsson B. et al.: Gastric response to metiamide. British Medical Journal, 2, 304-306, (1974).
- Thjodleifsson B. et al.: Aspect of the effect of metiamide on pentagastrin stimulated and basal gastric secretion of acid and pepsin in man. gut, 1975, 16, 501-508.
- Thomson M.H. et al.: Metiamide therapy in the Zollinger ellison syndrome. Gut. 16, 396-397 (1975).
- Weiss G. et al.: The effieciety of bismuth-Protein complex compound in the treatment of gastric and duodenal ulcers. Sth. Afr. Med. J. 45, 462-470 (1970).