

بررسی تأثیر تزریق پیلوریک سم بوتولینوم A در مبتلایان به بیماری ریفلاکس معده به مری مقاوم به درمان همراه با تأخیر در تخلیه معده

دکتر امیر میرباقری^۱، دکتر امیر صادقی^۲، دکتر مهستی عمویی^۳، دکتر سیاوش منصوری^۴، دکتر مژگان فروتن^۵، دکتر رضا ملک‌زاده^۶

^۱دانشیار، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۲دستیار داخلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۳استادیار، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

^۴پژوهشگر، بیمارستان شرکت نفت، دانشگاه آزاد اسلامی

^۵استادیار، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

^۶استاد، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

زمینه و هدف

بیماری افراد مبتلا به ریفلاکس معده به مری * که به درمان مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI) ** پاسخ نمی‌دهند، اغلب به عنوان ریفلاکس مقاوم نامیده می‌شود. ریفلاکس مقاوم، وضعیت پیچیده‌ای است که اغلب برای آن درمان قطعی وجود ندارد. یکی از اتیولوژی‌های احتمالی ریفلاکس مقاوم به درمان، تأخیر در تخلیه معده است. ما برای اولین بار این فرضیه را برای آزمون عنوان کردیم که تزریق سم بوتولینوم به داخل پیلور، می‌تواند از طریق تسریع در تخلیه معده، علائم ریفلاکس مقاوم به درمان و تأخیر در تخلیه معده را تسکین دهد.

روش بررسی

سیزده بیمار مبتلا به ریفلاکس مقاوم به درمان که در سنتی‌گرافی در تخلیه معده خود تأخیر داشتند، بعد از تعیین اسکور علائم بالینی، تحت آندوسکوپی و تزریق پیلوریک بوتولینوم قرار گرفتند.

یافته‌ها

در اغلب بیماران تزریق بوتولینوم به طور قابل توجهی باعث بهبود علائم مربوط به گاستروپارزی و ریفلاکس شد، ولی طول مدت تسکین علائم، نسبتاً کوتاه بود. در اسکور کلی ریفلاکس (قبل درمان) پاسخ‌دهنده‌های به درمان به طور قابل توجهی بالاتری بود.

نتیجه‌گیری

تمامی بیمارانی (به جز یک بیمار) که علائم گاستروپارزی آنها بهبود یافته بود، در علائم ریفلاکس هم پاسخ نشان دادند؛ به طوری که بهبود در علائم ریفلاکس، به موازات بهبود در علائم گاستروپارزی و تسریع در تخلیه معده انجام گرفت که این موارد موجب تأیید فرضیه اولیه ما می‌شوند. ما معتقد هستیم که پاسخ اولیه به تزریق بوتولینوم می‌تواند پیش‌بینی‌کننده پاسخ بعدی به جراحی (پیلوروپلاستی یا پیلورومیوتومی) به دنبال عود علائم باشد.

کلید واژه: بیماری ریفلاکس معده به مری مقاوم، گاستروپارزی و سم بوتولینوم

گوارش / دوره ۱۲، شماره ۳، پاییز ۱۳۸۶، ۱۶۱-۱۶۷

تاریخ پذیرش: ۸۶/۸/۱۹

تاریخ اصلاح نهایی: ۸۶/۸/۱۶

تاریخ دریافت: ۸۶/۵/۲۳

زمینه و هدف

زیاد اسید معده، حساسیت زیاد مری، مقاومت به امپرازول، ازوفازیت اوژینوفیلیک و تخلیه غیرطبیعی مری اشاره کرد.

یکی از اتیولوژی‌های ریفلاکس مقاوم به درمان، گاستروپارزی است. گاستروپارزی به معنی تأخیر در تخلیه معده در غیاب انسداد مکانیکی است. پاتوفیزیولوژی گاستروپارزی پیچیده و شامل کاهش حرکات، اختلال در تون پروگزیمال معده، عدم هماهنگی *** آنتروئتودنال، افزایش انقباض پیلور (اسپاسم پیلور) و بازخورهای مهار از روده باریک

اصطلاح ریفلاکس مقاوم، به مواردی اطلاق می‌شود که بیمار علی‌رغم دریافت مقادیر دو بار در روز PPI به مدت حداقل سه ماه، همچنان از علائم متوسط تا شدید سوزش سر دل یا رگورژیتاسیون حداقل سه بار در هفته شکایت کند (۱). فاکتورهای زیادی ممکن است در مقاوم شدن این بیماری نقش داشته باشند که از میان آنها می‌توان به پذیرش بد دارو توسط بیمار، گاستروپارزی، فتق هیاتال بزرگ، ترشح

نویسنده مسئول: تهران، خیابان سعدی، بیمارستان امیراعلم

تلفن و نمابر: ۶۶۹۳۳۹۳۰

E-mail: mirbagherimd@yahoo.com

* gastroesophageal reflux disease

** proton pump inhibitor

*** dyscoordination

جدول ۱: نمره دهی (اسکورینگ) علائم

اسکور	علامت
دفعات	
۰	بدون علامت
۱	علائم تنها بعد از مصرف غذای خاصی رخ می دهند.
۲	علائم یک روز در هفته وجود دارند.
۳	علائم ۲-۴ بار در روز رخ می دهند.
۴	علائم روزانه اند، ولی یک بار در روز رخ می دهند.
۵	علائم چندین بار در روز رخ می دهند.
شدت	
	علائم خفیف می باشند و با زندگی روزانه تداخلی ندارند.
۲	علائم متوسط می باشند و مانع فعالیتهای روزانه می شوند.
۳	علائم شدید می باشند و به طور جدی با فعالیتهای روزانه تداخل دارند.

آندوسکوپي

تمامی بیماران تحت آندوسکوپي با داروی خواب آور (میدازولام) در وضعیت خوابیده به پهلوی چپ بعد از یک شب ناشتا قرار گرفتند. حضور یا فقدان ازوفازیت براساس طبقه بندی Los Angeles درجه بندی شد. (۹)، در تمامی بیماران، برای ردازوفازیت ائوزینوفیلیک، بیوپسی مری به فاصله ۲ و ۸ سانتی متری از اسفنکتر تحتانی مری انجام گرفت. سپس ۲۰۰ واحد از سم بوتولینوم (Dysport, Ipsen Biopharm, uk, Botulinum ToxA) در داخل ۴cc از محلول سالین رقیق شد و با استفاده از سوزن اسکروتراپی استاندارد اندازه ۲۵ به داخل چهار ربع اسفنکتر پیلور تزریق گردید (۵۰ واحد داخل هر قسمت). بعد از تزریق، بیمار به مدت ۲ ساعت تحت نظر گرفته شد، سپس بعد ترخیص گردید. پیگیری تلفنی تا ۲۴ ساعت بعد، از نظر بررسی اثرات جانبی یا عوارض زودرس انجام شد.

سننتی گرافی تخلیه معده ****

سننتی گرافی براساس روشهای استاندارد توصیه شده (۱۰ و ۱۱) انجام می شد. تمام مطالعات صبحها، بعد از یک شب ناشتا صورت می گرفت. غذایی که حاوی دو عدد تخم مرغ مخلوط شده با Tc-99 m Sulfur Colloid، دو تکه نان ساندویچی و ۲۰۰ سی سی آب بود، به بیمار داده می شد و بلافاصله بعد از آن، بررسی دینامیک شروع می شد. تا دقیقه ۱۲۰، در هر دقیقه یک تصویر با دوربین گامای تک سر

می باشد. (۲)، عوامل احتمالی ایجاد آن عبارتند از: دیابت نوع ۲، عفونتهای ویروسی، بیماریهای کلاژن واسکولار، انسداد کاذب، اختلالات متابولیک - غدد داخلی و اختلالات عصبی. در اغلب مطالعات شایعترین علت گاستروپارزی ایدیوپاتیک بوده است. (۴ و ۳)، در مطالعات مختلف، در ۲۰ تا ۵۰ درصد موارد ریفلاکس تأخیر در تخلیه معده گزارش شده است. (۷ و ۵)، در گاستروپارزی، اتساع معده می تواند از طریق افزایش اختلاف فشار معدی - مری، افزایش حجم مواد ریفلاکسی، افزایش دفعات شل شدن اسفنکتر تحتانی مری و افزایش ترشح اسید باعث تشدید ریفلاکس شود. سننتی گرافی به عنوان روش استاندارد طلایی تشخیصی گاستروپارزی مطرح است. (۸)، هدف از این مطالعه این بود که برای اولین بار نشان دهیم آیا تزریق سم بوتولینوم می تواند باعث بهبود علائم ریفلاکس و گاستروپارزی در بیمارانی شود که همزمان از ریفلاکس مقاوم و گاستروپارزی رنج می برند؟

روش بررسی

بیماران

سیزده بیمار مبتلا به ریفلاکس مقاوم به درمان همراه با تأخیر در تخلیه معده از دی ماه سال ۱۳۸۴ تا اردیبهشت ماه سال ۱۳۸۶ مورد مطالعه قرار گرفتند. ۵ بیمار مرد و ۸ بیمار زن با سن متوسط ۳۹ سال (دامنه سنی ۱۷ تا ۷۰ سال) بودند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: ۱) سوزش سردل یا رگورژیتاسیون متوسط تا شدید (اسکور علائم ریفلاکس ≥ 6) بیشتر از سه بار در هفته و حداقل به مدت سه ماه علی رغم مصرف ۴۰ mg امپرازول روزانه یا مقادیر دو بار در روز سایر PPI ها و ۲) اثبات تأخیر در تخلیه معده در مطالعه سننتی گرافی (عدم تخلیه بیش از ۵۰ درصد محتویات معده بعد از دو ساعت یا عدم تخلیه بیش از ۱۰ درصد محتویات معده بعد از چهار ساعت). معیارهای خروج از مطالعه شامل حضور زخم پپتیک فعال، مری بارت، انسداد خروجی معده و تغییر شکل پیلور در آندوسکوپي، سابقه جراحی معده یا روده، بارداری، اورمی، دیابت، مصرف اخیر داروهای آنتی کولینرژیک و ازوفازیت ائوزینوفیلیک بودند. از بیماران در خصوص چهار علامت مربوط به ریفلاکس (سوزش سردل در حالت استراحت یا خوابیده *، سوزش سردل در حالت ایستاده یا فعالیت *، رگورژیتاسیون و درد سینه غیر قلبی) و شش علامت مربوط به گاستروپارزی (تهوع، استفراغ، نفخ / آروغ زدن *، احساس سنگینی بعد از مصرف غذا *، سیری زودرس و بی اشتها) سوال شد. هر علامت براساس شدت و دفعات وقوع آن، از ۰ تا ۱۲ درجه بندی شد (جدول ۱) و اسکور کلی علائم، بر اساس مجموع اسکور علائم ریفلاکس (حداکثر ۴۸) و گاستروپارزی (حداکثر ۷۲) محاسبه گردید.

* supine heartburn

** upright heartburn

*** belching/bloating

**** postprandial fullness

***** gastric emptying scintigraphy

(E-Com, Siemens, Germany)، و سپس دو تصویر، هر کدام به مدت یک دقیقه، در دقایق ۱۸۰ و ۲۴۰ گرفته می‌شد. سپس مطالعه تجزیه و تحلیل و فاز تأخیری، $T \frac{1}{2}$ و اندکس احتباس معده * (در ساعات دوم و چهارم) محاسبه می‌شد. احتباس کمتر از ۵۰٪ در دو ساعت و کمتر از ۱۰٪ در چهار ساعت به عنوان احتباس طبیعی و غیرطبیعی بودن هر یک به عنوان تأخیر در تخلیه معده تلقی می‌شد. (۱۲)

pH مانیتورینگ مری

بیماران، داروهای PPI و تمامی داروهای دیگری را که توانایی اثرگذاری بر حرکت معده داشتند، از یک هفته قبل و H_2 بلوکرها را از یک روز قبل از آزمایش قطع کرده و در طی ۲۴ ساعت زمان انجام آزمون نیز از مصرف PPI یا آنتی اسید خودداری کرده بودند. از بیماران خواسته می‌شد که طی انجام آزمایش، ترجیحاً آب بخورند و از مصرف قهوه، چای و آب میوه پرهیز کنند. مانیتورینگ pH مری از طریق pH الکترود و یک ضبط دیجیتالی (Medtronic, Inc, Denmark, DK) انجام می‌شد. قبل از انجام مطالعه، پروب pH داخل محلولهای بافری با pH معادل ۷ و ۱ کالیبره می‌شد. پروب در فاصله ۵ سانتی متری پروگزیمال به اسفنکتر تحتانی مری گذاشته و به بیماران آموزش داده می‌شد که وقایع مربوط به علائم عمومی را با فشار دادن دکمه‌ای که روی دستگاه موجود بود، ثبت کنند. ریفلاکس اسید، به کاهش pH مری به کمتر از ۴ و به مدت بیش از ۱۰ ثانیه اطلاق می‌شد. (۱۳)، درصد زمانی که pH کمتر از ۴ بود، تعداد ریفلاکس‌های اسیدی و طولانی‌ترین اپیزود ریفلاکس (به دقیقه) ثبت می‌شد.

ارزیابی پاسخ به درمان

از بین علائم بیمار از سه ماه قبل از انجام آندوسکوپی، آزاردهنده‌ترین علامت به عنوان علامت اصلی و سایر علائم به عنوان علائم فرعی تعریف می‌شوند و علائم فرعی و اصلی برای هر گروه از علائم مربوط به ریفلاکس و گاستروپارزی به صورت جداگانه مشخص می‌گردیدند. بهبود ** هر کدام از علائم به صورت کاهش چهار اسکور بالینی یا بیشتر نسبت به اسکور اولیه و رفع *** علائم به صورت تغییر اسکور به صفر تعریف می‌شد. پاسخ **** نیز به صورت بهبود یا رفع علامت اصلی یا حداقل دو علامت فرعی دست‌کم به مدت چهار هفته بعد از تزریق تعریف می‌شد. عدم پاسخ ***** نیز زمانی به کار می‌رفت که بیمار مشخصات پاسخ به درمان را پر نمی‌کرد.

نتایج سنتی گرافی تخلیه معده نیز چهار هفته پی از شروع درمان مرور می‌شد که اگر احتباس معده در دو ساعت کمتر از ۵۰٪ و در چهار ساعت کمتر از ۱۰٪ بود، به عنوان برگشت علائم به حالت نرمال در نظر گرفته می‌شد. بهبود در تخلیه معده زمانی به کار می‌رفت که احتباس معده

نسبت به سنتی گرافی اولیه کاهش می‌یافت، ولی همچنان بیشتر یا مساوی ۵۰٪ در دو ساعت و/یا بیشتر یا مساوی ۱۰٪ در چهار ساعت باقی می‌ماند. اگر میزان احتباس معده تغییر نمی‌کرد یا افزایش می‌یافت به عنوان عدم پاسخ تلقی می‌شد.

مراحل مطالعه و تجزیه و تحلیل داده‌ها

این مطالعه توسط کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه تصویب شد. مراحل انجام مطالعه بدین صورت بود که بعد از دریافت فرم رضایت‌نامه، گرفتن شرح حال و انجام معاینه، بررسی سنتی گرافی تخلیه معده انجام می‌شد و بیمارانی که تأخیر در تخلیه معده داشتند متعاقباً PH متری می‌شدند. سپس بیماران تحت آندوسکوپی و تزریق پیلوریک سم بوتولینوم قرار می‌گرفتند. بعد از تزریق، درمان با دوز قبلی PPI ادامه می‌یافت. در هفته‌های ۲، ۴ و ۸ بعد از تزریق، مجدداً علائم بالینی بیماران پرسیده و ۴ هفته بعد از درمان نیز سنتی گرافی تخلیه معده تکرار می‌شد. اطلاعات از طریق برنامه آماری (Chicago: Illinois, USA) SPSS (SPSS Inc., SPSS/PC+, مورد بررسی قرار گرفتند. برای بررسی توزیع نرمال متغیرها از آزمون Kolmogorov-Smirnov و جهت انجام مقایسه آنها از آزمونهای مزدوج t-test **** برای متغیرهایی با توزیع نرمال و Friedman test برای متغیرهای فاقد توزیع نرمال استفاده کردیم. برای مقایسه پاسخ‌دهنده‌ها و غیر پاسخ‌دهنده‌ها (ریفلاکس یا گاستروپارزی)، از آزمونهای مستقل t-test **** برای متغیرهایی با توزیع نرمال و Mann-Whitney U-test برای متغیرهای فاقد توزیع نرمال استفاده شد. در تمام مراحل $p < 0.05$ از نظر آماری قابل توجه تلقی شد.

یافته‌ها

مشخصات اولیه بیماران در جدول ۲ آورده شده است. مجموع اسکور علائم ریفلاکس از $12/8 \pm 27/8$ اولیه به $13/6 \pm 9$ (p=۰/۰۰۱) $14/3 \pm 8/6$ و (p=۰/۰۰۱) $13/4 \pm 16/6$ (p=۰/۰۱۲) نیز به ترتیب در هفته‌های ۲، ۴ و ۸ کاهش یافت (شکل ۱). به طور کلی پاسخ در علائم ریفلاکس در ۹ بیمار (۶۹/۲ درصد) مشاهده شد. در هفته چهارم بعد از درمان، پاسخ قابل توجهی در اسکور علائم رگورژیتاسیون (p=۰/۰۱۲) سوزش سردل در حالت خوابیده (p=۰/۰۰۱)، سوزش سردل در حالت

* gastric retention index

** improvement

*** resolution

**** response

***** no response

***** paired samples t-test

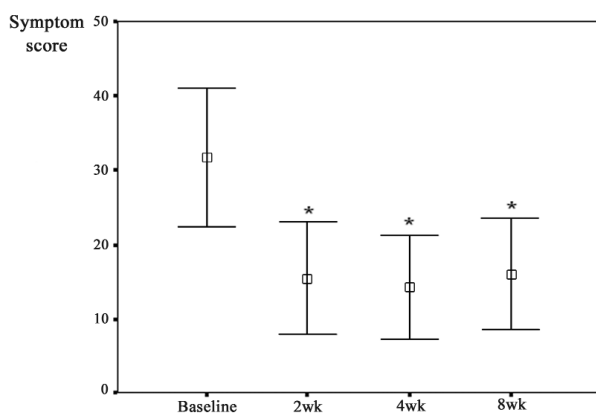
***** independent samples t-test

جدول ۲: مشخصات بیماران و یافته‌های آندوسکوپی فوقانی و مانیتورینگ pH

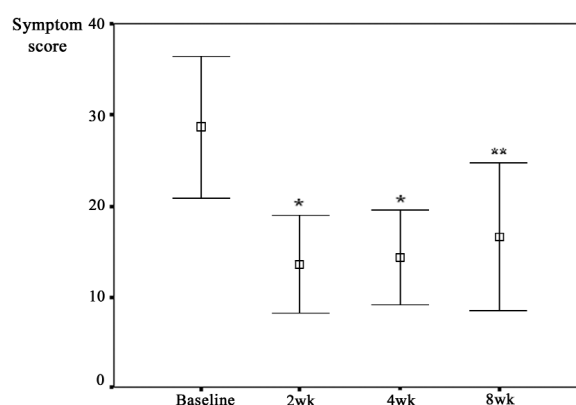
بیمار	سن	جنس	آندوسکوپی	مانیتورینگ pH								درجه دی مستر*				
				درصد زمانی که pH<4 است				تعداد دفعات ریفلاکس					طولانی ترین ریفلاکس (دقیقه)			
				T	U	S	P	T	U	S	P		T	U	S	P
۱	۴۶	زن	درجه A	۰/۷	۰	۰/۴	۰/۲	۲۰	۲۰	۰	۲۰	۱	۰	۱	۱	۲/۴
۲	۲۹	زن	نرمال	۱/۵	۰	۱/۲	۰/۹	۲۷	۴۶	۰	۴۶	۱	۰	۱	۱	۵/۲
۳	۱۷	زن	نرمال	۶/۳	۴۸/۵	۱۰/۱	۳۰/۹	۱۲۳	۱۳۴	۱۶۲	۲۹۵	۴	۸۶	۴	۸۶	۱۲۰
۴	۲۶	زن	نرمال	۷/۲	۰/۱	۶/۳	۵/۴	۵۷	۱۲۸	۲	۱۳۰	۲	۰	۲	۰	۱۹/۶
۵	۴۵	زن	نرمال	۰/۱	۰	۰/۲	۰/۱	۷	۱۱	۰	۱۱	۰	۰	۰	۰	۱/۳
۶	۳۹	مرد	درجه B	۹	۸/۲	۱/۷	۴/۲	۷۵	۲۹	۶۹	۹۸	۵	۵	۵	۵	۲۱/۵
۷	۵۰	زن	نرمال	۰	۰	۰	۰/۸	۰	۰	۰	۲۸	۰	۰	۰	۰	۴/۵
۸	۲۳	زن	نرمال	۸	۶	۳/۳	۴/۱	۶۰	۵۰	۲۰	۹۰	۸	۴	۳	۸	۱۹/۵
۹	۴۲	مرد	نرمال	۷/۳	۲/۳	۵/۱	۴	۵۴	۷۷	۹	۸۵	۱۰	۵	۸	۱۰	۱۷/۳
۱۰	۳۵	مرد	نرمال	۶/۸	۱/۱	۷/۶	۳/۹	۷۴	۷۴	۱۰	۸۴	۳	۲	۳	۳	۱۴/۹
۱۱	۵۶	مرد	نرمال	۵/۷	۰	۴/۹	۳/۴	۴۲	۵۶	۰	۵۶	۶	۰	۶	۶	۱۱
۱۲	۲۵	زن	درجه C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
۱۳	۷۰	مرد	نرمال	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

P: بعد از غذا، S: خوابیده، U: ایستاده و T: توتال
* بر طبق درجه De Meester

به ترتیب در هفته‌های ۲، ۴ و ۸ کاهش یافت (شکل ۲). به طور کلی پاسخ در علائم مرتبط با گاستروپارزی، در ۹ بیمار (۶۹/۲ درصد) مشاهده شد. در هفته چهارم بعد از درمان، پاسخ قابل توجهی در اسکور علائم تهوع ($p=0/002$)، نفخ/آروغ ($p=0/002$)، سنگینی سردل ($p=0/002$)، بی‌اشتهایی ($p=0/002$) و مجموع علائم گاستروپارزی ($p=0/002$) دیده شد. پاسخ در علائم اختصاصی به صورت زیر مشاهده گردید: تهوع



شکل ۲: اسکور علائم گاستروپارزی قبل و بعد از درمان همراه با دامنه اطمینان ۹۵ درصد $p<0.01$ *



شکل ۱: اسکور علائم ریفلاکس قبل و بعد از درمان همراه با دامنه اطمینان ۹۵ درصد $p<0/05$ **, $p<0/01$ *

ایستاده ($p=0/005$) و مجموع علائم ریفلاکس ($p=0/001$) دیده شد. پاسخ در علائم اختصاصی به صورت زیر مشاهده گردید: رگورژیتاسیون (۵۵/۵ درصد)، سوزش سردل در حالت خوابیده (۹۰ درصد)، سوزش سردل در حالت ایستاده (۷۰ درصد) و درد سینه غیرقلبی (۴۲/۸ درصد). مجموع اسکور علائم گاستروپارزی از $31/8 \pm 15/3$ در ابتدا، به $15/5 \pm 12/7$ ($p=0/002$)، $14/2 \pm 11/8$ ($p=0/002$) و $16 \pm 12/6$ ($p=0/006$)

همان طور که در جدول ۳ نشان داده شده است، اسکور مجموع علائم ریفلاکس در گروه پاسخ‌دهنده و غیر پاسخ‌دهنده (به علائم ریفلاکس) به ترتیب $10/2 \pm 38$ و 18 ± 6 بود که به طور معنی‌داری اختلاف داشتند ($p=0/018$)، ولی در مورد یافته‌های pH متری و شدت گاستروپارزی بین دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود نداشت.

جدول ۳: مشخصات پاسخ‌دهنده‌ها و غیر پاسخ‌دهنده‌ها به علائم ریفلاکس

پارامتر	پاسخ	عدم پاسخ	p-value
اسکور کلی علائم ریفلاکس	$10/2 \pm 38$	6 ± 18	0/018
اسکور کلی علائم گاستروپارزی	$20/3 \pm 35/3$	$14/5 \pm 28/3$	0/61
تخلیه معده در ۱۲۰ دقیقه (درصد)	$10/5 \pm 53$	$11/7 \pm 60/7$	0/346
تخلیه معده در ۲۴۰ دقیقه (درصد)	$1/8 \pm 14$	$7/6 \pm 11/7$	0/473
درجه دی‌مستر*	$40 \pm 22/4$	$2/1 \pm 19/4$	0/9
دفعات ریفلاکس اسید	$93/7 \pm 83/7$	$6/6 \pm 91$	0/9
طولانی‌ترین ریفلاکس (دقیقه)	$29/5 \pm 13/2$	$2/5 \pm 7/7$	0/75
درصد زمانی که $pH < 4$ است	$10/3 \pm 5/7$	$2/1 \pm 4/1$	0/8

*De Meester Score

بیماران حداقل برای چهار ماه پیگیری شدند. هیچ‌گونه عارضه‌ای به دنبال تزریق بوتولینوم در هیچ کدام از بیماران مشاهده نشد. طول مدت متوسط تسکین علائم (گاستروپارزی و/یا ریفلاکس) در گروه پاسخ‌دهنده، $10/8 \pm 3/7$ هفته بود.

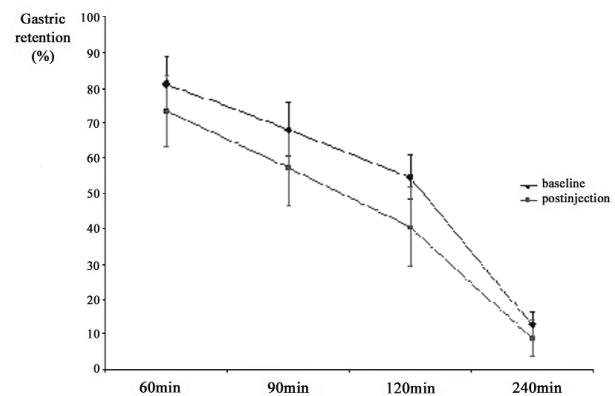
بحث

درمان گاستروپارزی به طور رایج روی عوامل پروکینتیک شامل متوکلوپرامید، دومپریدون، سیزاپراید و اریترومایسین متمرکز شده است، اما شواهد حاکی از تأثیر محدود آنها می‌باشد و برخی اوقات اثر مفید این داروها به وسیله عوارض جانبی قابل توجهشان محدود می‌شود. متأسفانه هیچ‌کدام از عوامل پروکینتیک که امروزه در دسترس هستند، به طور اختصاصی روی پیلور مؤثر نیستند و همین موضوع ممکن است توجیه‌کننده این مطلب باشد که چرا بیماران مبتلا به گاستروپارزی و ناهماهنگی آنترودئودنال، همیشه با درمان پروکینتیک بهبود نمی‌یابند. یک انتخاب درمانی در گاستروپارزی سم بوتولینوم است که مهارکننده انتقال نوروترانسمیتر کولینرژیک می‌باشد و در درمان گاستروپارزی نتیجه موفق‌تری داشته‌است. (۱۵ و ۱۴)، بوتولینوم از طریق مهار غیر قابل برگشت آزادسازی استیل کولین، امواج فشاری پیلور را کاهش می‌دهد و باعث نرمال شدن فعالیت پرستالتیک آنترودئودنال می‌شود. (۱۶)

(۵۷/۱ درصد)، استفراغ (۱۰۰ درصد)، نفخ/آروغ (۵۵/۵ درصد)، سنگینی سردل (۸۰ درصد)، سیری زودرس (۷۵ درصد) و بی‌اشتهایی (۱۰۰ درصد).

اسکور کلی علائم (مجموع گاستروپارزی و ریفلاکس) از $59/3 \pm 21/3$ در ابتدا به $29/8 \pm 17$ ($p=0/001$)، $28/5 \pm 1/3$ ($p=0/001$) و $32/6 \pm 22/6$ ($p=0/004$) به ترتیب در هفته‌های ۲، ۴ و ۸ کاهش یافت.

نتایج سنتی‌گرافی تخلیه معده مورد آنالیز قرار گرفت. ۱۱ بیمار (۸۴/۶٪) در ۱۲۰ دقیقه، ۱۱ بیمار (۸۴/۶٪) در ۲۴۰ دقیقه و ۹ بیمار (۶۹/۲٪) در هر دو زمان، تأخیر در تخلیه معده داشتند. به طور متوسط درمان، باعث کاهش احتباس معده در ساعت دوم از $57/4 \pm 11/2$ درصد به $42/6 \pm 19/1$ درصد ($p=0/052$) و در ساعت چهارم از $12/4 \pm 5/3$ درصد به $9/1 \pm 7/8$ درصد ($p=0/434$) شد (شکل ۳). $T_{1/2}$ هم از $137/6 \pm 36/3$ دقیقه به 113 ± 54 دقیقه ($p=0/235$) کاهش یافت. در ضمن درمان منجر به نرمال شدن و بهبود تخلیه معده به ترتیب در ۷ بیمار (۵۳/۸٪) و ۳ بیمار (۲۳/۱٪) گردید.



شکل ۳: منحنی تخلیه معده قبل و بعد از تزریق سم بوتولینوم

به جز یک بیمار در بقیه بیماران پاسخ در علائم گاستروپارزی با بهبود در علائم ریفلاکس همراه بود و سایر بیماران، به جز دو بیمار، در علائم گاستروپارزی خود بهبود تخلیه معده را در سنتی‌گرافی نشان دادند. تنها یک بیمار بهبود قابل توجهی در علائم مربوط به گاستروپارزی یا ریفلاکس یا نتایج سنتی‌گرافی نشان نداد و سایر بیماران حداقل در یکی از علائم ریفلاکس یا گاستروپارزی یا نتایج سنتی‌گرافی بهبودی داشتند. تنها دو بیمار از هشت بیماری که در هر دو علائم مرتبط با گاستروپارزی و ریفلاکس پاسخ داشتند، پاسخی در نتایج سنتی‌گرافی نشان ندادند. در هفته چهارم بعد از تزریق، اسکور علائم ریفلاکس، در بیمارانی که پاسخ در علائم گاستروپارزی داشتند، به میزان $17/2 \pm 10/6$ ($p=0/001$) و در بیمارانی که تسریع تخلیه معده در سنتی‌گرافی داشتند، به میزان $13/8 \pm 11$ ($p=0/009$) کاهش یافت.

همراه بوده و درمان گاستروپارزی زمینه‌ای، باعث بهبود ریفلاکس شده است.

به طور کلی نتایج این مطالعه از این فرضیه حمایت می‌کند که در بیماران مبتلا به ریفلاکس مقاوم به درمان همراه با گاستروپارزی، بهبود تخلیه معده می‌تواند در کاهش علائم ریفلاکس موثر باشد. ما معتقدیم بیمارانی که به تزریق بوتولینوم پاسخ داده‌اند کاندید مناسبی برای پیلوروپلاستی یا پیلورومیوتومی به عنوان روشی برای تسکین طولانی مدت علائم انتخاب مناسبی می‌باشند و تزریق بوتولینوم می‌تواند به عنوان یک روش خوب برای غربالگری بیمارانی که بیشترین سود را از جراحی می‌برند، به کار رود. البته به دلیل تعداد اندک موارد مورد مطالعه برای اثبات چنین فرضیه‌ای، مطالعات بزرگتر با تعداد بیماران بیشتر توصیه می‌شود.

پیشنهاد ما این است که در بیماران مبتلا به ریفلاکس مقاوم به درمان، سنتی‌گرافی تخلیه معده انجام شود. در صورت اثبات تأخیر در تخلیه معده توسط سنتی‌گرافی، تزریق پیپلوریک بوتولینوم منطقی به نظر می‌رسد. شاید صلاح باشد در مطالعات بعدی به نقش درمانی پیلوروپلاستی یا پیلورومیوتومی در بیماران مبتلا به ریفلاکس مقاوم به درمان همراه با گاستروپارزی که به تزریق پیپلوریک بوتولینوم پاسخ داده‌اند نیز پرداخته شود.

نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه برای اولین بار نشان می‌دهند که در بیماران مبتلا به ریفلاکس معده به مری مقاوم به درمان که در بررسی سنتی‌گرافی معده، تأخیر در تخلیه معده دارند، تزریق پیپلوریک سم بوتولینوم می‌تواند باعث بهبود علائم ریفلاکس به موازات بهبود در علائم گاستروپارزی و تسریع تخلیه معده در سنتی‌گرافی شود و به این ترتیب می‌توان به یک درمان موفق برای این دسته از بیماران امیدوار بود.

سپاسگزاری

بدین وسیله از داروخانه مرکزی هلال احمر و خانم دکتر رهیده جهت تهیه آمپول بوتولینوم و نیز کلیه کارکنان بخش آندوسکوپی بیمارستان مرکزی شرکت نفت تشکر و قدردانی می‌شود.

بر اساس مکانیسم عمل، انقباضات عضلانی اسفنکتر پیلور مهار می‌شود؛ لذا فواید درمانی بیشتر در گروهی مورد انتظار است که اسپاسم پیلور در ایجاد گاستروپارزی آنها نقش داشته باشد. در چند سال اخیر در مورد اثر تزریق سم بوتولینوم در درمان گاستروپارزی مطالعات بسیاری انجام شده است. در مطالعه عزالدین * و همکارانش (۱۴) که به بررسی شش بیمار مبتلا به گاستروپارزی دیابتی پرداختند، بهبود علائم در ۵۵٪ و بهبود در تخلیه معده در ۲۲٪ موارد دیده شد. در مطالعه میلر ** و همکارانش (۱۷)، بهبود بالینی و سنتی‌گرافیک در ۷ نفر از ۸ بیمار مبتلا به گاستروپارزی ایدیوپاتیک مشاهده گردید و ماثو *** و همکارانش (۸) نیز نشان دادند که تزریق توکسین بوتولینوم تنها در ۳۷ نفر از ۶۳ بیمار (۴۳٪) مؤثر بوده و تسکین علائم کوتاه‌مدت و به طور متوسط دو ماه بوده است. قابل ذکر است که تزریق بوتولینوم در هیچ‌کدام از این مطالعات عارضه جانبی خاصی را در پی نداشته است.

به دلیل اینکه گاستروپارزی یکی از علل ریفلاکس مقاوم به درمان است، فرضیه ما این بود که هر گونه بهبودی در شدت گاستروپارزی، ممکن است علائم ریفلاکس را در بیمارانی که از هر دو اختلال رنج می‌برند، تسکین دهد. بر اساس اطلاعات ما این اولین مطالعه‌ای است که به بررسی تزریق پیپلوریک سم بوتولینوم روی علائم ریفلاکس در گروهی از بیماران می‌پردازد که به طور همزمان، ریفلاکس مقاوم به درمان و گاستروپارزی دارند.

یافته‌های ما در مورد اثرات تزریق بوتولینوم بر علائم گاستروپارزی و تخلیه معده منطبق بر مطالعات قبلی است، اما جالبتر اینکه در مطالعه ما تزریق بوتولینوم باعث بهبود علائم ریفلاکس در اکثر بیماران شد و این پاسخ در علائم سوزش سردل (ایستاده و خوابیده)، تهوع، نفخ/آروغ زدن، احساس سنگینی بعد از مصرف غذا و بی‌اشتهایی قابل توجه بود. با وجود اینکه سایر علائم کاهش یافتند، از نظر آماری معنی‌دار نبودند. بهبود علائم ریفلاکس منطبق با تسریع تخلیه معده در سنتی‌گرافی بود. در این مطالعه هم مانند سایر مطالعات، تزریق پیپلوریک بوتولینوم هیچ‌گونه عارضه جانبی در پی نداشت، متوسط طول مدت تسکین علائم در بیماران کوتاه بود و بعد از مدتی علائم اولیه مجدداً ظاهر شد. اسکور اولیه علائم ریفلاکس به طور قابل توجهی در گروهی از بیماران که علائمشان با درمان بهبود یافته بود، بیشتر بود و شدت بیشتر علائم ریفلاکس اولیه، پیش‌بینی‌کننده پاسخ علامتی به درمان بود؛ ولی این مورد درباره سایر متغیرها از قبیل اسکور علائم گاستروپارزی و یافته‌های pH متری قابل توجه نبود. در اغلب مواردی که علائم گاستروپارزی به درمان پاسخ داده بود یا تخلیه معده بهبود داشت، علائم ریفلاکس نیز به صورت قابل توجهی کاهش یافت که این یافته از فرضیه اولیه ما حمایت می‌کند. با توجه به این یافته‌ها، می‌توان عنوان کرد که احتمالاً عامل اصلی علائم ریفلاکس و عدم پاسخ آن به درمان، به دلیل گاستروپارزی

* Ezzeddine

** Miller

*** Mathew

**** response

***** no response

***** paired samples t-test

***** independent samples t-test

References

1. Vaezi MF. Refractory GERD: Acid, non acid or non GERD. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 989-90.
2. Horowitz M, Fraer RJ. Gastroparesis: Diagnosis and management. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1995; 213: 7-16.
3. Keshavarzian A, Iber FL, Vaeth J. Gastric emptying in patients with insulin-requiring diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 29-35.
4. Soykan I, Sivri B, Sarosiek I, Kierman B, McCallum RW. Demography, clinical characteristics, psychological profiles, treatment and long-term follow-up of patients with gastroparesis. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2398-404.
5. Parkman HP, Miller MA, Fisher RS. Role of nuclear medicine in evaluating patients with suspected gastrointestinal motility disorders. *Semin Nucl Med* 1995; 25: 289-305.
6. Tougas GH, McCallum RW, Abell T, Quigley EMM, Hunt RH. Gastric emptying of a low fat meal: Establishment of international control values. *Gastroenterology* 1998; 114: A755.
7. Thumshirn M, Saslow SB, Camilleri M, Burton D, Hanson R, Williams DE. Postcibal gastric sensory and motor dysfunctions in non-ulcer dyspepsia (NUD): What are the roles of helicobacter pylori (HP) infection and vagal function? *Gastroenterology* 1998; 114: A847.
8. Bromer MQ, Friedenberg F, Miller LS, Fisher RS, Swartz K, Parkman HP. Endoscopic pyloric injection of botulinum toxin A for the treatment of refractory gastroparesis. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 833-9.
9. Armstrong D, Bennet JR, Bulm AL, Dent J, Dombal FTD, Galmiche JP, et al. The endoscopic assessment of esophagitis: A progress report on observer agreement. *Gastroenterology* 1996; 111: 85-92.
10. Camilleri M, Hasler WL, Parkman HP, Quigley EM, Soffer E. T Measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory. *Gastroenterology* 1998; 115: 747-62.
11. Ziessman HA, Fahey FH, Atkins FB, Tall J. Standardization and quantification of radionuclide solid gastric-emptying studies. *J Nucl Med* 2004; 45: 760-4.
12. Guo JP, Maurer AH, Fisher RS, Parkman HP. Extending gastric emptying scintigraphy from two to four hours detects more patients with gastroparesis. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 24-9.
13. Cuomo R, Koek G, Sifrim D, Janssens J, Tack J. Analysis of ambulatory duodeno-gastro-esophageal reflux monitoring. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 2463-9.
14. Ezzeddine D, Jit R, Katz N, Gopalswamy N, Bhutani MS. Pyloric injection of botulinum toxin for treatment of diabetic gastroparesis. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 920-3.
15. Lacy BE, Zayat EN, Crowell MD, Schuster MM. Botulinum toxin for the treatment of gastroparesis: A preliminary report. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1548-52.
16. Piush G, Satish SR. Attenuation of isolated pyloric pressure waves in gastroparesis in response to botulinum toxin injection: A case report. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 770-2.
17. Miller LS, Szych GA, Kantor SB, Bromer MQ, Knight LC, Maurer AH. Treatment of idiopathic gastroparesis with injection of botulinum toxin into the pyloric sphincter muscle. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1653-60.

Pyloric Injection of Botulinum Toxin for the Treatment of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease Accompanied with Gastroparesis

ABSTRACT

Mirbagheri A

Department of
Gastroenterology, Medical
Sciences University of Tehran

Sadeghi A

Medical School, Medical
Sciences University of Tehran

Amouie M

Nuclear Medicine Department,
Shahid Beheshti University of
Medical Sciences

Mansouri S

Oil Company Hospital , Azad
University of Medical Sciences

Frootan M

Research Center of
Gastrointestinal and Liver
Disease, Shahid Beheshti
University of Medical Sciences

Malekzadeh R

Digestive Disease Research
Center, Tehran University of
Medical Sciences

Corresponding Author:

Mirbagheri Amir, M.D., Amir
Alam Hospital, Saedi Ave.,
Tehran, Iran.
Telefax: +98 21 66933930
E-mail:
mirbagherimd@yahoo.com

Background: Patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) unresponsive to proton pump inhibitor (PPI) therapy are often labeled as having refractory GERD. One of the probable etiologies of refractory GERD is delayed gastric emptying. Refractory GERD associated with gastroparesis is a complex condition with no definitive treatment to date. We opted, for the first time, to test the hypothesis that whether endoscopic pyloric injection of botulinum toxin alleviates the symptoms of both disease conditions.

Materials and Methods: Thirteen patients with refractory GERD plus gastroparesis -as confirmed by gastric emptying scintigraphy- underwent endoscopic pyloric injection of botulin.

Results: Injection significantly improved both gastroparesis- and reflux-related symptoms in the majority of patients but the duration of symptom relief was relatively short. Responders to treatment had significantly higher total reflux symptom scores (before injection) than nonresponders. All but one of the patients in whom gastroparesis symptoms improved also had improvements in reflux symptoms-which supports our hypothesis.

Conclusion: We believe that response to toxin injection is a reliable predictor of response to subsequent surgery (pyloroplasty or pyloromyotomy) following the recurrence of symptoms. *Govaresh/* Vol. 12, No. 3, Autumn 2007; 161-167

Keywords: Refractory gastroesophageal reflux, Gastroparesis, Botulinum toxin