الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

المقارنة بين استخدام الكلوبيدوغريل واستخدام الأسبرين مع الإس أوميبرازول في منع تطور النزف القرحي الهضمي الناكس

Clopidogrel versus Aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الداخلية

بإشراف:أ.د.نمير دعبول **برئاسة:أ.د.ميسون قدسي**

اعداد:الطبيب مهند أياس

2015-2016

المحتوى	الصفحة
المقدمة النظرية	٣
أولا:الملخص	٤
ثانيا:الكلمات المفتاحية	٥
ثانيا:خلفية البحث	٦
ثالثا: الأدوية المضادة للصفيحات	٨
ثانيا: ماهي الصفيحات	١٠
ثالثا: أنواع الأدوية المضادة للصفيحات	
١.الأسبرين Aspirin	١١
٢.التينوبيريدين Thienopyridine	١٣
٣.مثبطات الغليكوبروتين Glycoprotien inhibitor IIb/IIIa	١٥
رابعا: الفعالية النسبية للأدوية المضادة للصفيحات	١٦
خامسا: الجرعة المثالية للأدوية المضادة للصفيحات	١٧
سادسا: مضادات استطباب استخدام الأدوية المضادة للصفيحات	١٨
سابعا: مثبطات مضخة البروتون	١٩
ثامنا: النزف الهضمي	٢٢
القسم العملي	٢٩
أولا: الطرائق	٣٠
ثانيا: النتائج	٣٦
ثالثا: المناقشة	٤٦
رابعا: الاستنتاج	٤٩
خامسا: المراجع	٥٠
سادسا: الملحقات	٥٤

المقدمة النظرية

الملخص Summary

إن استخدام مثبطات مضخة البروتون عند المرضى الذين يتناولون الأسبرين هو أمر أساسي في الوقاية من تطور القرحة الهضمية.فهنالك العديد من الارشادات الأمريكية التي أوصت باستخدام الكلوبيدوغريل كخيار بديل عند المرضى الذين يعانون من عدم تحمل هضمي للأسبرين.

السؤال البحثي:

هل يمكن اعتبار تناول الأسبرين مع الاس أوميبرازول أفضل من تناول الكلوبيدوغريل في الوقاية من تطور النزف القرحي الهضمي الناكس عند المرضى الذين يتناولون مضادات الصفيحات ؟

الفرضية البحثية:

تفترض هذه الدراسة وجود أولوية لاستخدام الأسبرين مع الاس أوميبرازول على استخدام الكلوبيدوغريل في الوقاية من تطور النزف القرحي الهضمي الناكس.

الطرائق:

الدراسة حشدية مستقبلية لمدة ١٢شهر،شملت المرضى المقبولين في مستشفيي المواساة والأسد الجامعيين بقصة نزف هضمي علوي ,والذين يتناولون الأسبرين بشكل متتالي،ومن ثم تقسيمهم لمجموعتين بشكل عشوائي :أحدها ستتناول الأسبرين مع الإس أوميبرازول والأخرى ستتناول الكلوبيدوغريل، وسيتم متابعتهم لمعرفة أي المجموعتين ستسجل عدد أكبر من حالات النزف الهضمي القرحي الناكس.

النتائج:

شملت الدراسة ٣٢٠ مريض من المستخدمين المزمنين للأسبرين لأسباب قلبية ووعائية قبلوا في مستشفيي المواساة والأسد الجامعيين بسبب النزف الهضمي العلوي ،مع وجود قرحة هضمية مثبتة تنظيريا ،وبعد الشفاء التام من القرحة تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين بشكل عشوائي:مجموعة تناولت الكلوبيدوغريل والأخرى تناولت الأسبرين مع الإس أوميبرازول مع متابعة المرضى لمدة ١٢شهر واجراء زيارة دورية كل ٣ أشهر.

وكانت النتيجة :تطور النزف الهضمي القرحي الناكس عند ١٣ مريض من المجموعة التي تناولت الكلوبيدوغريل وبالمقابل عند مريض واحد فقط من المجموعة التي تناولت الأسبرين مع الإس أوميبرازول.

الاستنتاج:

إن استخدام الأسبرين مع الاس أوميبرازول ذو أفضلية على تناول الكلوبيدوغريل عند المرضى الذين لديهم قصة نزف قرحي هضمي سابق محرض بالأسبرين.

وبالتالي فإن هذه النتائج لم تدعم التوصيات العالمية الناصحة باستخدام الكلوبيدوغريل كبديل للأسبرين عند المرضى الذين يعانون من عدم تحمل هضمي لتناول الأسبرين.

الكلمات المفتاحية:

ASA: الأسبرين

CAD: داء الشريان الأكليلي

TIA: الهجمة الإقفارية العابرة

PAD: داء الشرايين المحيطية

CABG: عملية زرع وصلات للشرايين الإكليلية

AF: الرجفان الأذيني

NSAIDS: الأدوية المضادة للالتهاب الغير ستيروئيدية

COX 1: السيكلوأوكسيجيناز ١

ADP: الأدينوزين ثنائي الفوسفات

PPI: مثبطات مضخة البروتون

GIB: النزف الهضمي العلوي

خلفية البحث Background

لقد قدر خلال العقدين السابقين أن حوالي خمسين مليون أمريكي قد بدأوا باستخدام الأسبرين كوسيلة لمنع تطور الذبحة القلبية أو الإحتشاء الدماغي [1].

على كل حال فإن الأسبرين يضاعف خطر تطور النزف الهضمي العلوي حتى عند استخدامه بجرعات قليلة كجرعة ٧٥ملغ/اليوم[2].

إن وجود سابقة تطور نزف هضمي علوي في القصة المرضية تعتبر أهم عامل في تطور نزف هضمي لاحق عند الأشخاص الذين يتناولون الأسبرين[3-4]

هذا وإن ١٥%من الأشخاص الذين يتناولون الأسبرين وفي سوابقهم المرضية قصة نزف هضمي علوي قد تطور لديهم نزف هضمي ناكس خلال سنة واحدة من استمرارهم بتناول الأسبرين.

إن مثبطات مضخة البروتون تنقص من خطر نزف القرحة الهضمية المحرض بالأسبرين[5-7] ،هذا وقد تم النصح باستخدام الأسبرين مع أحد مثبطات مضخة البروتون عند المرضى ذوي الخطورة العالية لتطور النزف القرحي والذين يتناولون الأسبرين[8-9].

إن مطاوعة استخدام هذا العلاج المشترك قد تنقص من فائدته خصوصا بين المرضى الذين يتناولون عدة أدوية في وقت واحد.

هناك استراتيجية أخرى في تقليل النزف الهضمي العلوي و ذلك باستبدال الأسبرين بدواء آخر مضاد للصفيحات غير مسبب للقرحة الهضمية مثل الكلوبيدوغريل والذي يثبط مستقبل الأدينوزين ثنائي الفوسفات .وخاصة بعد الموافقة عليه من قبل ال(Food &Drug Administration)FDA لاستخدامه في معالجة الإصابات الوعائية[10–13].

إن الكلوبيدوغريل لم يتسبب بأذية للمعدة عند استخدامه من قبل متطوعين أصحاء[15]،بل ذكر أنه أكثر فعالية و أقل احداثا للنزف الهضمي عند مقارنته بالأسبرين[10].وعلى الرغم من أن استخدام الأسبرين مع الكلوبيدوغريل يزيد من الخطر الكلي للنزف[11] ،فإن الدراسات الحديثة أشارت إلى أن هذه الزيادة تعزى إلى التأثير المقرح للأسبرين والمعتمد على الجرعة[16] .

إن إرشادات جمعية أطباء القلب التابعة للجامعة الأمريكية قد أوصت باستخدام الكلوبيدوغريل عند مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة المقيمين بالمشفى وغير القادرين على تناول الأسبرين بسبب عدم التحمل الهضمي (توصيات من النمطIA) .[17-18]لم تجر أي دراسات مستقبلية لتقييم أمكانية جعل الكلوبيدوغريل كخيار بديل للأسبرين مع أحد مثبطات مضخة البروتون عند المرضى الذين لديهم عامل خطورة لتطور قرحة هضمية.

بالاعتماد على نتائج الدراسات العالمية المشابهة لهذه الدراسة يتوقع أن يكون استخدام الأسبرين مع الاس أوميبرازول ذو أفضلية على تناول الكلوبيدوغريل عند المرضى الذين لديهم قصة نزف قرحي هضمي سابق محرض بالأسبرين و ذلك عند تناولهم للأدوية المدروسة بعد شفائهم التام من القرحة الهضمية الموجودة.

وبالتالي فإن هذه النتائج لم تدعم التوصيات العالمية الناصحة باستخدام الكلوبيدوغريل كبديل للأسبرين عند المرضى الذين يعانون من عدم تحمل هضمي لتناول الأسبرين.نذكر أن اختيار الإس أوميبرازول من بين مجموعة الأدوية المثبطة للبروتون يأتي لكون الدراسة المرجعية قد أجريت على هذا الدواء ،وبالتالي معرفة مدى مصداقية هذه الدراسة.

الأدوية المضادة للصفيحات

إن الأدويـــة المضـــادة للصـــفيحات هـــي أدويـــة تمنـــع تشـــكل الجلطـــات الدمويـــة عـــن طريق منع تجمع الصفيحات.

هنالك ثلاثة أنماط للأدوية المضادة للصفيحات:[20]

١. .الأسبرين Aspirin

2.التينوبيريدين Thienopyridines

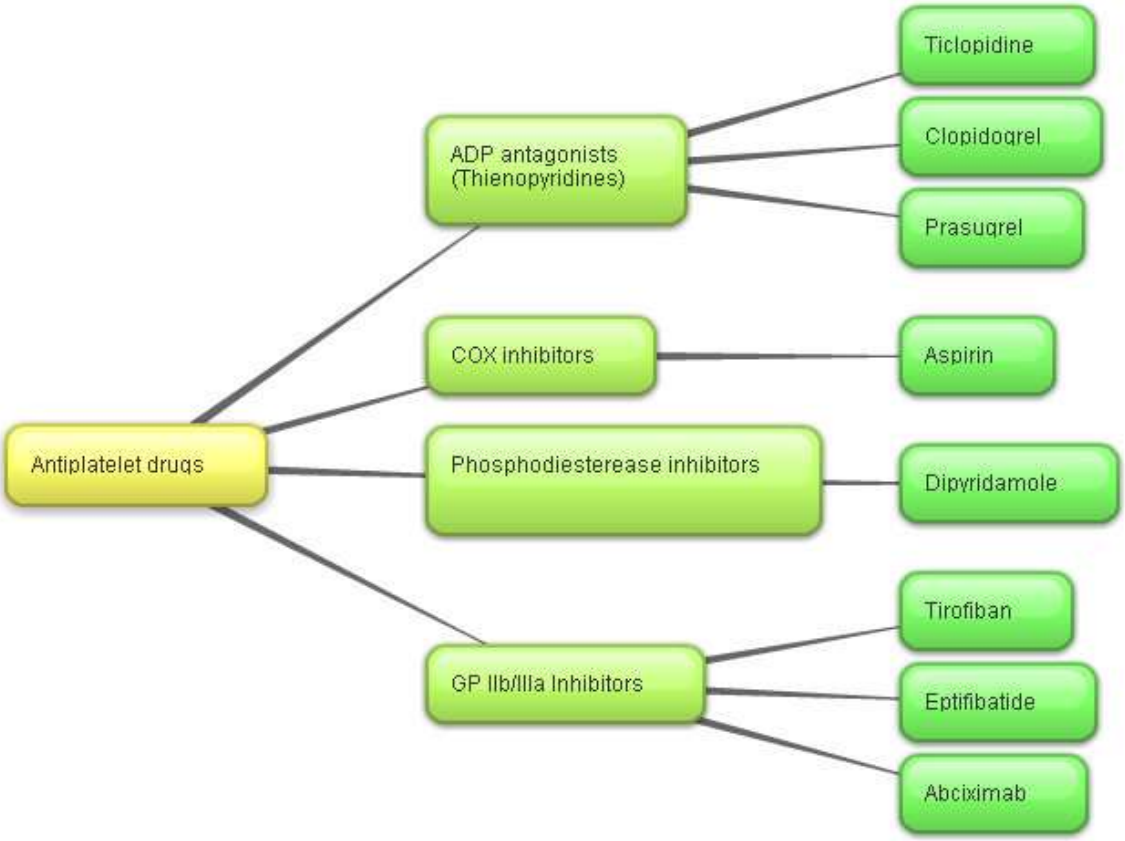
3.مثبطات الغليكوبروتين Glycoprotein inhibitors IIb/IIIa

تستخدم الأدوية المضادة للصفيحات في العديد من الحالات المرضية بما في ذلك:

- الداء الإكليلي Coronary artery disease
- الذبحة القلبية Heart attack
- خناق الصدر Angina
- السكتة الدماغية و الحوادث الدماغية الإقفارية العابرة Stroke & TIA
- الإصابات الشريانية المحيطية PAD

كما تستخدم الأدوية المضادة للصفيحات :

- بعد عمليات تصنيع الأوعية الدموية و زرع الدعامات فيها.
- بعد عمليات المجازات القلبية CABG أو التبديل الصمامي.
- ولمنع تشكل الجلطات الدموية عند الأشخاص الذين لديهم رجفان أذيني AF.


Antiplatelet druqs
ADP antagonists (Thienopyridines)
Ticlopidine
Clopidoqrel
Prasuqrel
COX inhibitors
Aspirin
Phosphodiesterease inhibitors
Dipyridamole
GP IIb/IIIa Inhibitors
Tirofiban
Eptifibatide
Abciximab

الصفيحات:

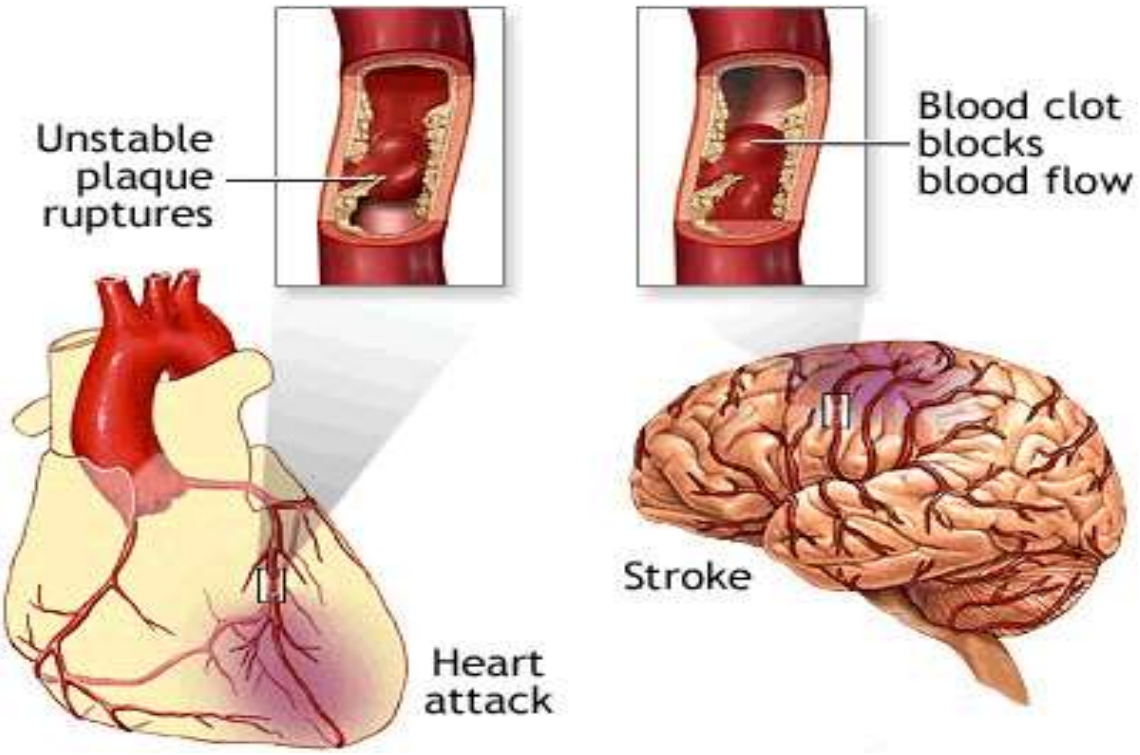
الصفيحات هي جزيئات (في الحقيقة هي بقايا خلايا) تدور في الدم وتلزم لتشكيل الجلطات الدموية . فهي تشكل حجر الأساس في تشكيل الجلطات الدموية عن طريق التصاقها ببعضها البعض(تجمع أو تكتل)بعملية تعرف باسم تكدس الصفيحات[21].

ومن ثم فإن هذه الصفيحات المتكدسة ترتبط ببعضها البعض عن طريق بروتين يصنع بواسطة عوامل التخثر المتواجدة في الدم لتشكل الجلطة الدموية.

إن الجلطات الدموية مهمة لأنها توقف النزف،فعند حدوث أي نزف بسبب جرح،فإن الصفيحات تتفعل وتشكل شبكة عن طريق اتصالها بجدار الوعاء الدموي في مكان النزف، وأيضا عن طريق جذبها لعوامل التخثر المتواجدة بالدم.

على كل حال فإن الجلطة الدموية إذا تشكلت داخل الشريان ،فإنها تمنع الجريان الدموي للنسيج المروى من قبل هذا الشريان وبالتالي تؤدي لتخرب هذا النسيج.

فعلى سبيل المثال فإن الجلطة الدموية إذا تشكلت داخل الشريان الإكليلي الذي يروي العضلة القلبية فإنها ستسبب نوبة قلبية،وإذا تشكلت داخل الشريان المروي للدماغ فإنها ستسبب سكتة دماغية.



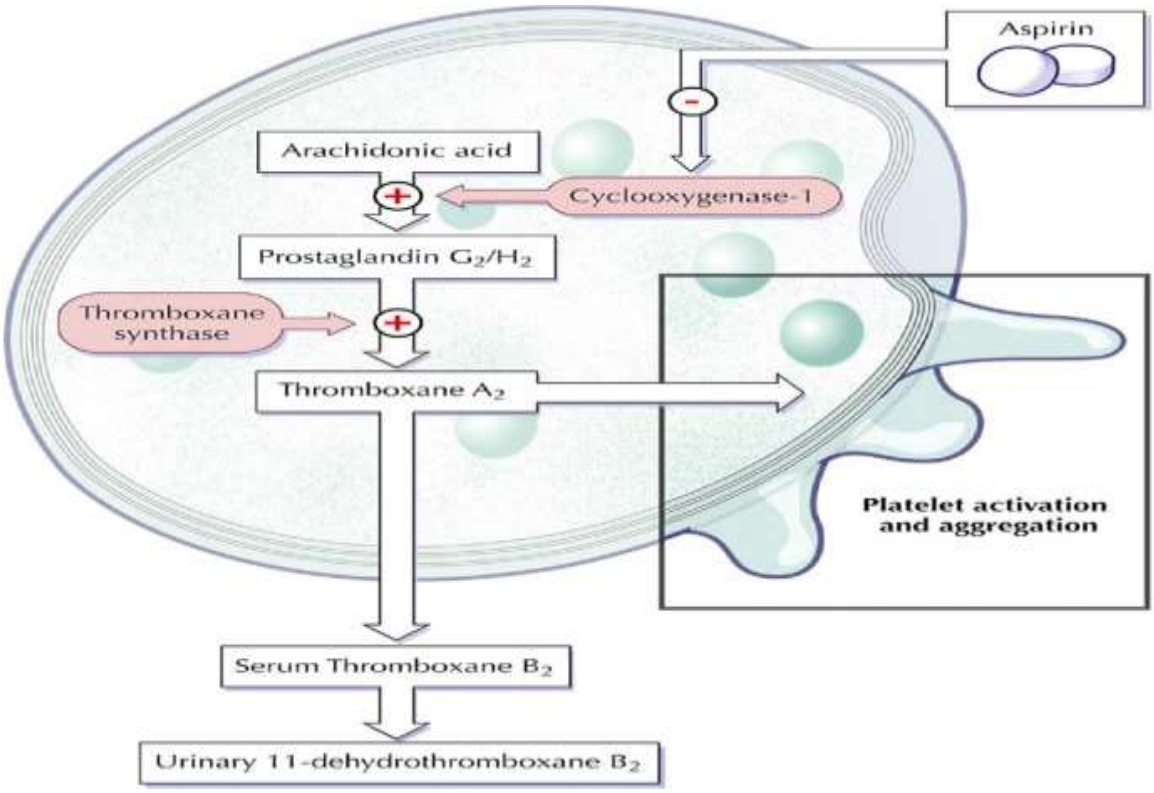
الأسبرين (ASPIRIN):

ينتمي الأسبرين إلى مجموعة من الأدوية تعرف باسم الأدوية المضادة للالتهاب الغير ستيروئيدية (NSAIDS).فعلى سبيل المثال فإن الأسبرين وصنف آخر من ال NSAIDS كالإيبوبروفن Ibuprofen أو النابروكسين Naproxen تستخدم على نطاق واسع لمعالجة الحمى ،الألم ،والحالات الاتهابية كالتهاب المفاصل و التهاب الأجربة.

إن التركيب الكيميائي للأسبرين هواستيل ساليسيليك أسيد وعادة ما يشار إليه بالاختصارASA.

فبالإضافة إلى تأثيره على الألم ،الحمى والالتهاب فإن الأسبرين يملك تأثيرا مثبطا مهما على الصفيحات في الدم ،هذا التأثير المضاد للصفيحات يستخدم لمنع تشكل الجلطة الدموية داخل الشرايين خصوصا في الأفراد الذين لديهم تصلب عصيدي أو الذين لديهم أهبة لتطور جلطات دموية في شرايينهم.

إن الأسبرين يمنع تجلط الدم عن طريق منع الصفيحات من انتاج الترومبوكسان (Thromboxane A-2) A-2 وهو المركب الكيميائي الذي يسبب التصاق الصفيحات. وبالتالي فإن الاسبرين يحقق منع التجلط عن طريق تثبيط أنزيم السيكلوأوكيجيناز ١ Enzyme (Cox1)Cycloxgenase والذي ينتج الترومبكسان A2 في حين أن الأدوية الأخرى الغير ستيروئيدية والمضادة للصفيحات(NSIDS)تثبط أيضا أنزيم السيكلوأوكسيجيناز ولكن يبقى الأسبرين هو الدواء المفضل بين هذه الأدوية عند اختياره كدواء مضاد للصفيحات وذلك لأن تثبيطه لأنزيم السيكلوأوكسيجيناز يدوم لفترة أطول بالمقارنة مع باقي ال(NASIDS) فتأثير الأسبرين المضاد للصفيحات يبقى لأيام في حين أن تأثير ال(NSAIDS)المضاد للصفيحات يبقى لساعات[22].



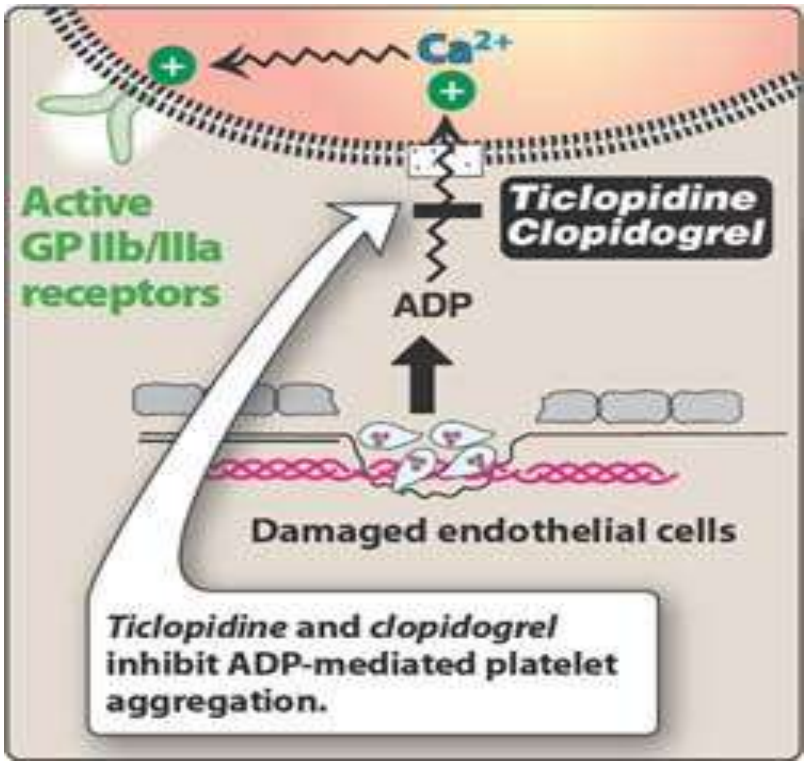
التينوبيريدين (Thienopyridines):

تمثل مجموعة التينوبيريدين زمرة أخرى من الأدوية المضادة للصفيحات والتي تثبط عملية تجمع الصفيحات بآلية مغايرة لتلك التي يؤثر بها الأسبرين على الصفيحات[١٩].

يعتبر الكلوبيدوغريلClopidogrel الدواء الأكثر استخداما من هذه المجموعة،التيكلوبيدين Ticlopidine هو دواء آخر من هذه المجموعة ولكنه أقل استخداما بسبب تأثيراته الجانبية الأكثر حدوثا. كلا الدوائين يملك تأثيرا مثبطا على الصفيحات يستمر لكامل دورة حياة الصفيحات.

إن المكونات الفعالة التي تنتج عن استقلاب مركبات التينوبيريدين ترتبط بمستقبلات الADPالمتواجدة على سطح الصفيحات،وبالتالي تثبط قدرة هذه المستقبلات على تنشيط الصفيحات[23].

إن التأثيرات الجانبية للتيكلوبيدين(نقص العدلات ،نقص الصفيحات,فرفرية نقص الصفيحات الخثارية)قد حددت من استخدامه كخط أول من هذه المجموعة،وبالتالي أصبح مستحضر الكلوبيدوغريل هو الخط الأول و الموافق عليه عالميا في حالات المتلازمة الإكليلية الحادة والإصابات الوعائية.



مثبطـــــــــــــــــــــــات الغليكـــــــــــــــــــــــــــــــوبروتينIIb/IIIa

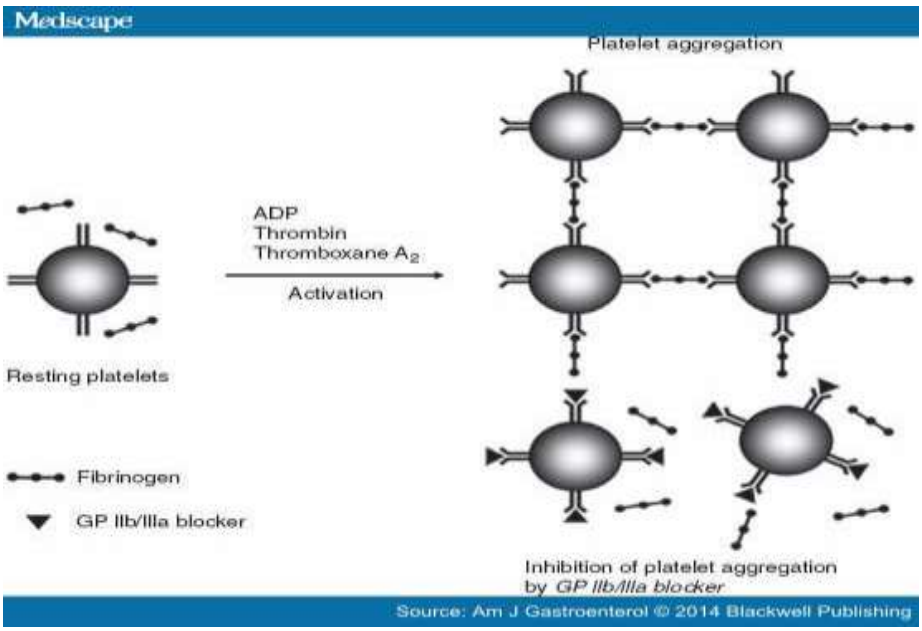
:Glycoprotein inhibitor IIb/IIIa

إن هـذه المجموعـة مـن الأدويـة المضـادة للصـفيحات تثـبط الغليكـوبروتن IIb/IIIaوالـذي هـو عبارة عن معقد متواجد على سطح الصفيحات.

إن تفعيـل هـذا المعقـد يـؤدي إلـى السـماح بتشـكيل الإتصـال الفبرينـي الـذي يتوسـط التصاق الصفيحات بعضها ببعض والتصاقها ببطانة الوعاء الدموي المصاب.

إن هـذه المجموعـة مـن الأدويـة المضـادة للصـفيحات هـي أكثـر مضـادات الصـفيحات قـوة،حيـث تقـدر قوتهـا بتسـعة أضـعاف قـوة الأسـبرين و ثلاثـة أضـعاف قـوة التينوبيريـدين تقريبـا".كمـا تعتبـر هـذه المجموعـة أكثـر مضـادات الصـفيحات غـلاء.علمـا أن توصـيات ال(FDA) توجـب اسـتخدام هـذه المجموعـة مـن الأدويـة بـالحقن الوريـدي حصـرا.نـذكر مـن هـذه الأدويـة Abciximab(Reopro)

Tirofiban(Aggrastat) Eptifibatide(Integrilin)



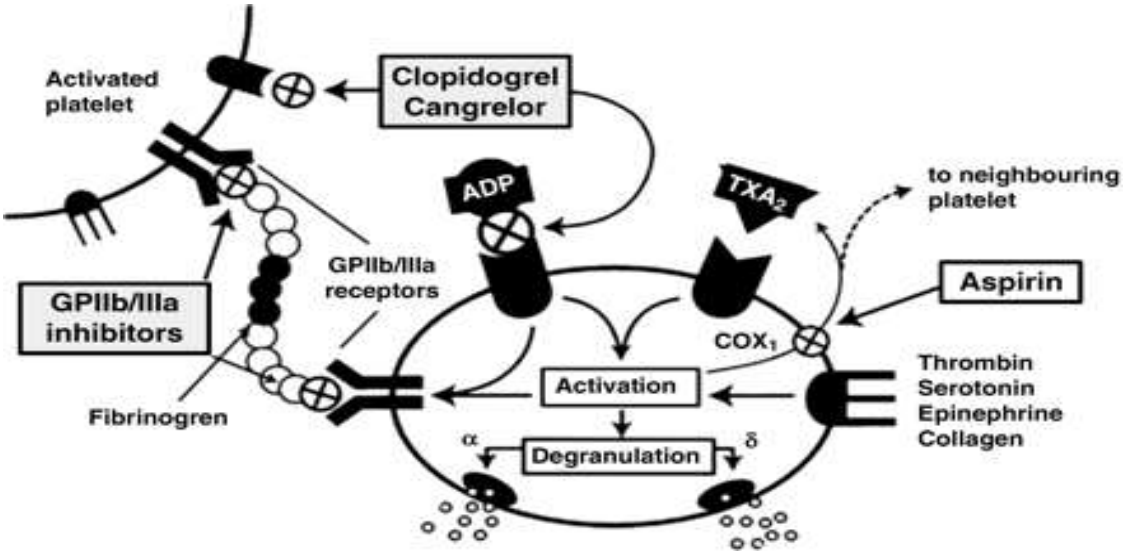
الفعالية النسبية للأدوية المضادة للصفيحات:

بما أن الأسبرين يثبط سبيلا" واحدا" من السبل المتعددة والتي يتم عبرها التصاق الصفيحات ،فإن الأسبرين هو عامل مضاد للصفيحات ضعيف الفعالية و ذلك لأن تجمع الصفيحات يمكن أن يتم عن طريق سبيل آخر.

وبما أن مثبطات الغليكو بروتين IIb/IIIa تثبط السبيل المشترك الأخير لالتصاق الصفيحات(حيث أن التصاق الصفيحات يثبط بغض النظر عن التحريض الأولي)لذلك كانت هي أقوى الأدوية المضادة للصفيحات[23].

إن التأثير المضاد للصفيحات للأسبرين والكلوبيدوغريل هو تأثير معتمد على الجرعة فعند استخدامهما بجرعة منخفضة (٧٥ملغ) فإن تأثيرهما يبقى لمدة تقدر بخمسة أيام.

كما أن هذا التأثير يبدأ بشكل أسرع عند استخدامهما بجرعات أعلى (١٦٠-٣٢٥ملغ للأسبرين و ٣٠٠-٦٠٠مغ للكلوبيددوغريل).



الجرعة المثالية للأدوية المضادة للصفيحات:

إن الجرعة المثالية للأسبرين هي أهم الأمور التي تتحكم في زيادة الفعالية وإنقاص التأثيرات الجانبية.على كل حال فإن الجرعة المثالية للأسبرين في الوقاية الأولية أو الثانوية للإصابات القلبية الوعائية أو السكتات الدماغية لم تحدد بشكل دقيق

ففي حال الحاجة إلى تأثير سريع مضاد للصفيحات (على سبيل المثال في علاج المتلازمة الإكليلية الحادة ،السكتة الدماغية الإقفارية)فإن الأسبرين بالجرعات االأعلى(١٦٠مغ-٣٢٥ملغ)سوف يولد تأثيرا" سريعا" ومتوسطا" كعامل مضاد للصفيحات،في حين أن استخدامه بجرعات منخفضة (٧٥مغ)سوف يولد تأثيرا مضادا للصفيحات خلال عدة أيام بدلا من عدة دقائق.

وبما أن نسبة حدوث نزف خطير تكون أقل عند استخدام الأسبرين بجرعات منخفضة ،فإن جرعة ٧٥ملغ /اليوم هي الجرعة الملائمة في الوقاية الأولية والثانوية.

في حين أن الكلوبيدوغريل يستخدم بجرعة ٧٥ملغ/اليوم في علاج:

١.إحتشاء العضلة القلبية مع تزحل القطعة ST للأعلى (الشامل للجدار).

٢.السكتة الدماغية الإقفارية.

ويستخدم بجرعة ٣٠٠ملغ/اليوم أو ٦٠٠ملغ /اليوم كجرعة تحميل ثم بجرعة ٧٥ملغ/اليوم كجرعة صيانة في علاج:

إحتشاء العضلة القلبية مع تزحل القطعةST للأسفل ،خناق الصدر الغير مستقر.

مضادات استطباب استخدام الأدوية المضادة الصفيحات:

- مضادات استطباب استخدام الأسبرين[17]:

١.الحساسية للأسبرين أو لأي من مضادات الالتهاب الغير ستيروئية.

٢.المرضى الذين يعانون من قرحة هضمية فعالة خصوصا" في حال كون هذه القرحة نازفة وذلك بسبب التأثير المقرح للأسبرين .ففي حال كون هؤلاء المرضى بحاجة ماسة لتناول الأسبرين فإنه يعطى بأقل جرعة ممكنة وذلك مشاركة مع أحد مثبطات مضخة البروتون.

٣.النساء الحوامل والمرضعات (وذلك بسبب إفرازه مع الحليب).

٤.الأطفال والمراهقون الذين يعانون من الإنفلونزا أو الجدري بسبب احتمال تطور متلازمة ري.

٥.المرضى الذين لديهم أمراض كلوية أو كبدية متقدمة.

٦.المرضى ذوي الخطورة العالية لتطور نزف داخل القحف.

- مضادات استطباب استخدام الكلوبيدوغريل:

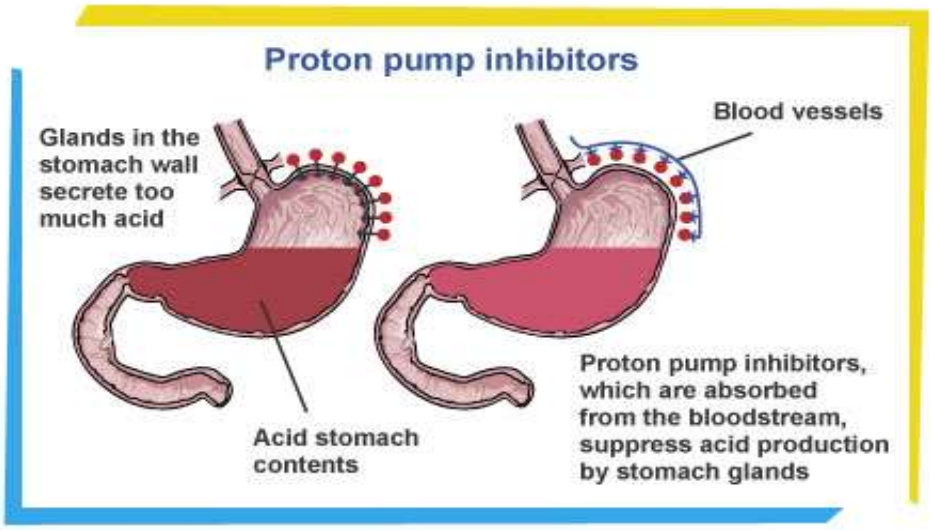
١.الحساسية للكلوبيدوغريل.

٢.وجود أي نزف فعال(قرحة هضمية –نزف داخل القحف).

مثبطات مضخة البروتون PPI

التعريف:

مثبطات مضخة البروتون هي مجموعة من الأدوية تستخدم لعلاج عدد من الحالات المرضية كالقرحات المعدية والعفجية، داء الجزر المعدي المريئي و متلازمة زولنجر ألسون . إن هذه الحالات المرضية تشترك بكونها تنتج عن فرط الحموضة[24].



آلية عمل مثبطات مضخة البروتون:

إن الاستخدام المثالي لهذه الأدوية يعتمد بشكل كبير على فهم الخصائص الدوائية لهذه المجموعة.

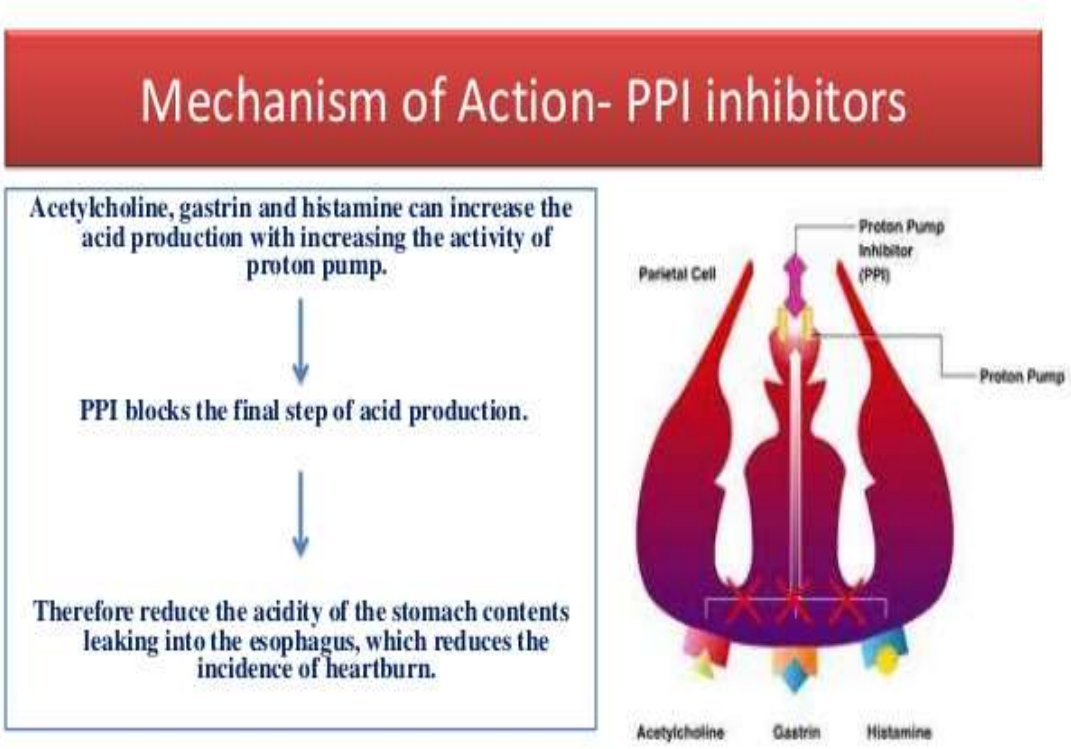
إن مثبطات مضخة البروتون هي أسس ضعيفة ،تمتص بشكل غير تام وتمتلك أنصاف أعمار قصيرة(٠,٦-١,٩ ساعة)،فهي تتراكم وتتفعل في الوسط الحمضي المحاذي للسطح القنيوي المفرز للخلايا الجدارية للمعدة.

في هذا الوسط يتم تحويل مركب البنزيميدازول الغير مفعل والتابع لمثبطات مضخة البروتون إلى مركب السلفون أميد رباعي الحلقة الهابطي،والذي وبشكل تساهمي يرتبط

بجـذور السيسـتين المتواجـدة علـى تحـت الوحـدات التابعـة ل:شـاردة البوتاسـيوم+k،شـاردة الهيـدروجين+Hوأنـزيم الATPase،ويثـبط بالتـالي إنتـاج الحمـض مـن الخليـة الجداريـة لحوالي ٧٠%من المضخات.

ومن هذه المجموعة نذكر :

Omeprazole-Esomeprazole-Lansoprazole-Rabeprazole and Pantoprazole.



إن الEsomeprazole قد تم إثباته في علاج داء الجزر المعدي المريئي ومشاركته الأموكسيسيللين أو الكلاريثرومايسين في علاج مرضى القرحة الهضمية والخمج بالملوية البوابية H.Pylori.

كما يستخدم الEsomeprazole في الإنقاص من خطر تطور القرحة الهضمية عند استخدام مضادات الاتهاب الغير ستيروئيدية(NSAIDS).

وفي علاج متلازمة زولنجر أليسون ،كما تم إثباته في علاج داء الجزر المعدي المريئي عند الأطفال بين عمر السنة وال١١سنة ،كما يستخدم في علاج حرقة الفؤاد(Heart burn).

التأثيرات الجانبية لمثبطات مضخة البروتونPPI :

إن مركبات ال PPIهي مركبات جيدة التحمل ،والتأثيرات الجانبية الأشيع لها:الإسهال،الغثيان ،الإقياء،الصداع،الطفح و الدوار.

الجرعة المثالية لمثبطات مضخة البروتون:

إس أوميبرازول	**٤٠مغ**	**PO-IV**
أوميبرازول	**٢٠مغ**	**PO**
لانسوبرازول	**٣٠مغ**	**PO-IV**
بانتوبرازول	**٤٠مغ**	**PO-IV**
رابيبرازول	**٢٠مغ**	**PO**

النزف الهضمي GIB

Gastrointestinal Bleeding

التعريف:

هو خسارة الدم من الأنبوب الهضمي في أي مكان من البلعوم الفموي إلى الشرج.[19]

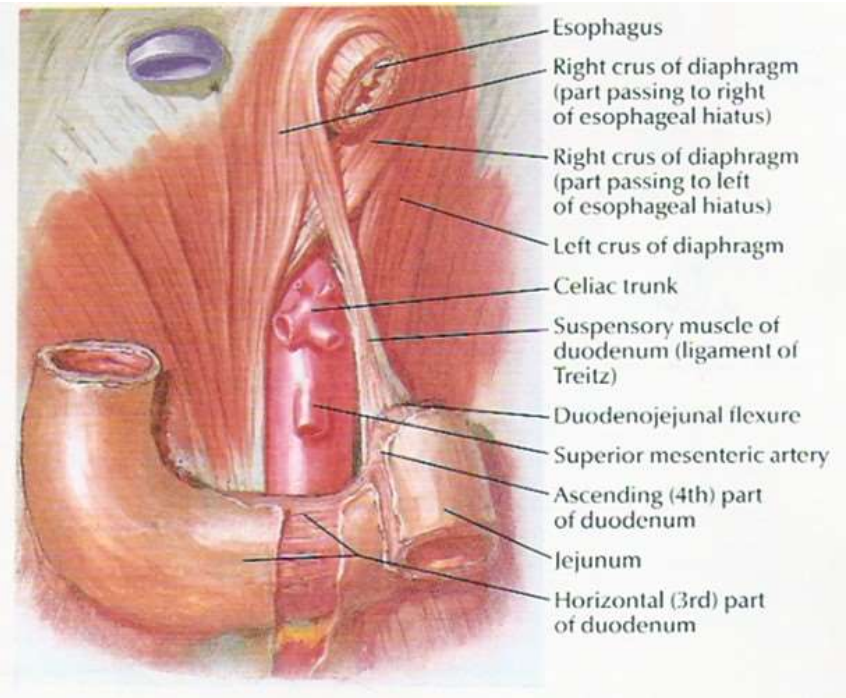
سريرياً: يتظاهر النزف الحاد بـالاقياء المدمى و / أو التغوط الزفتي ويتظاهر النزف المزمن أو الخفي بعلامات فقر الدم.

يحدث عند ١٥٠ شخص من كل ١٠٠٠٠٠ شخص أي ١,٥ % ويحقق نسبة وفيات من ٨- ١٠%

التصنيف:

علوي :فوق رباط تريتز. سفلي :تحت رباط تريتز.

رباط تريتز:هو رباط مكون من عضلات ملساء تمتد من الوصل بين العفج والصائم إلى الساق اليسرى من الحجاب الحاجز ويعمل كرباط داعم.



عوامل الخطورة:

١- عمـــــــر المـــــــريض: تـــــــزداد الوفيـــــــات بازديـــــــاد العمـــــــر.

أغلب حالات النزف (٣/٢) تسجل عند المرضى أكبر من ٦٠ سنة.

٢- الأمراض المرافقة: وهذا يرتبط بالعامل الأول يزداد الخطر وتزداد الوفيات إذا حدث النزف عند مرضى القلب أوقصور الكلية أوالأورام أوالإنتانات.

٣- شدته: الكمية واستحالة تحديده ذاتيا".

٤- مصدر النزف: آفة صعبة العلاج كدوالي المري تزداد فيها إمكانية التكرار .

٥- تكرار النزف عند نفس المريض في أول ٤٨ ساعة لدخوله المستشفى.

العلامات:

إقياء مدمى (نزف هضمي علوي).

تغوط مدمى(نزف هضمي سفلي أو نزف هضمي علوي سريع).

تغوط زفتي (عادة نزف هضمي علوي ولكن قد يكون بأي مكان بما في ذلك الكولون الأيمن).

سريريا:

١- النزف المزمن: غالباً يأتي المريض بأعراض فقر الدم التالي للنزف

٢- النزف الحاد: يتظاهر بالقياء المدمى أو بالتغوط الزفتي أو بالإثنين معاً

أ- قياء الدم: الأحمرالفاتح أو الأحمر الغامق أو الشبيه بطحل القهوة مع أو بدون خثرات أوبقايا طعامية. هذا التغير أو التفاوت في اللون يعتمد على مدة ركود الدم في المعدة ووجود Hcl والببسين، المسؤلان عن تحويل الهيموغلوبين إلى هيماتين ذو اللون الأسود.

لكي يظهر قياء الدم يجب أن تكون كمية النزف ١٠٠٠ مل تقريباً لهذا السبب يعد القياء عامل خطورة وهو اخطر من التغوط الزفتي. قياء الدم علامة أكيدة للنزف الهضمي العلوي.

ب- التغوط الزفتي: براز أسود طري لماع كالقطران مائل للإلتصاق على حوض الحمام.

لكي يظهر التغوط الزفتي يجب:

- أن تكون كمية الدم ٥٠ – ٦٠ مل وإذا زادت عن ذلك يستمر التغوط الزفتي لمدة ٣ أيام ويستمر إختبار تحري الدم الخفي في البراز ايجابياً لمدة ٧ أيام.
- وأن يكون زمن عبور الأمعاء أطول من ٨ ساعات (لكي يتم تحويل الهيموغلوبين إلى هيماتين).

قد يظهر الدم الأحمر في البراز إذا كان النزف شديداً (أكثر من ١٠٠٠ مل) والعبور سريعاً. هذا التغوط المدمى Hematochezia يجب أن يفرق عن النزف الشرجي الذي هو علامة للنزف الهضمي السفلي. وبالمقابل إذا كان النزف من الأنبوب الهضمي السفلي (أمعاء دقيقة، قولون أيمن) وكان زمن العبور طويلاً قد يظهر تغوط زفتي في النزف السفلي. لذلك لانعتبر التغوط الزفتي علامة أكيدة (١٠٠%) للنزف الهضمي العلوي.

إن وجود الدم في الأنبوب الهضمي هو عامل إثارة يؤدي إلى ازدياد حركية الأمعاء والإسراع في إفراغ محتواها.

ج- أعراض فقر الدم: تظهر عند ضياع كمية أكبر من ٥٠٠ مل

ولكن يجب الانتباه عند الكهول قد تظهر الأعراض عند فقدان كمية أقل بينما قد يتطلب ظهورها عند الشباب كمية أكبر.

سريرياً نجد أيضاً أعراض وعلامات الآفات أو الأمراض المرافقة أو المسببة.

شدة النزف: يجب أن نقدر شدة النزف بهدف العلاج وهي تقسم إلى

- نـزف خفيـف: دوار، وهـن، عطـش، تسـرع النـبض ٢٠ نبضـة / دقيقـة انخفـاض التـوتر الشرياني عند الوقوف بـ ١٠- ٢٠ ملم ز. وهنا تقدر كمية الدم الضائعة ١٠٠٠- ١٢٥٠ أي ٢٠ -٢٥% من الحجم.
- مؤشر الصدمة = نبض بالدقيقة / الضغط الانقباضي بـ ملم زئبق.

١٠٠/ ١٢٠ = < ١

- نزف متوسط: إضافة إلى الأعراض السابقة يظهر التعرق البارد وشح البول والشحوب والإغماء عند التغوط المدمى أو عند النزف وتقدر كمية الدم الضائعة بـ ١٥٠٠ ــ ١٧٥٠ ملم أي ٣٠ ــ ٣٥% من الحجم.

أما مؤشر الصدمة = ١٢٠ / ١٠٠ = ١,٢ أي > ١ ولكن < ١,٥

- نزف شديد:هنا يضيع أكثر من ٤٠% من الحجم أي أكثر من ٢٠٠٠ مل فيظهر الغياب عن الوعي والصدمة. يزيد النبض عن ١٢٠ / د ويهبط الضغط الانقباضي لأقل من ١٠٠ ملم ز فيصبح مؤشر الصدمة > ١,٥ (١٤٠/ ٨٠) .

<u>ملاحظات:</u>

- توافق الأعراض مع كمية الدم الضائعة عادة طردي ولكن قد تظهر الصدمة عند كبير سن مصاب بالسكري فقد ٥٠٠ مل دم فقط وقد يتحمل المريض الشاب ضياع كمية أكبر من الدم.

- أحياناً وعلى أرضية الإقفار (نقص التروية القلبية أو الدماغية) المزمن قد تتطور حوادث وعائية دماغية أو احتشاءات قلبية حادة أحياناً صامتة.

- وجود الدم في الأمعاء قد يؤدي لظهور الترفع الحروري. sub fever

- ناحية مهمة خاصة وهي أن النزف عند مريض التشمع الكبدي قد يؤدي لظهور أو ازدياد خطورة الاعتلال الكبدي الدماغي.

التشخيص: - التأكد من النزف بنفي ابتلاع الدم من الرغامى أو الأسنان خاصة عند الأطفال ونفي تناول الأطعمة الغنية بالدم أو الأطعمة ذات اللون المشابه للدم كالشمندر ونفي تناول الأدوية مثل حبوب الفحم والحديد والبيسموت التي تؤدي للتغوط الأسود.

الأعراض المذكورة

- ارتفاع البولة يؤكد النزف وخطورته

- نقص الشوارد يؤكد النزف وخطورته

- الخضاب والهيماتوكريت

- التنظير الهضمي العلوي يكشف عن سبب ومكان النزف ومإذا كان النزف مستمراً أو متوقفاً كما أنه يحدد التداخل الجراحي.

مراحل Forrest:

Type I - تشاهد الآفة التي تنزف: أ- نزف شرياني نابض ب- نزف وريدي انسيابي

Type II- تشاهد الآفة وآثارالنزف: أ- خثرة في قعر القرحة ب- وعاء في قعر القرحة

Type III- أ- الآفة موجودة ولكن بدون آثار للنزف ب- الآفة غير موجودة

الصورة الشعاعية: فقط عندما لا يتوفر التنظير

تصوير الشرايين: Angiografy قثطرة وحقن عناصرة مشعة، في مراكز متطورة ومجهزة وفي حال عدم معرفة أسباب النزف وخاصة النزف المتكرر.

تصوير الشرايين الانتقائي: طريقة استثنائية لتحديد المصدر في بعض الحالات مجهولة السبب خاصة التشوهات الوعائية Angiodysplsia ورتج Meckel وأورام الأمعاء الدقيقة.

أسباب النزف الهضمي العلوي[25]:

الأسباب:

الأكثر شيوعا":

قرحات عفج و معدة التهابات معدة، بصلة دوالي مري

التهاب مري تآكلي Mallory – Weiss

أورام خبيثة: معدة مري أورام حميدة: معدة مري هيمانجيوما، تشوهات وعائية

الأقل شيوعاً:

دوالي معدة، عفج قرحة Dieulafoy

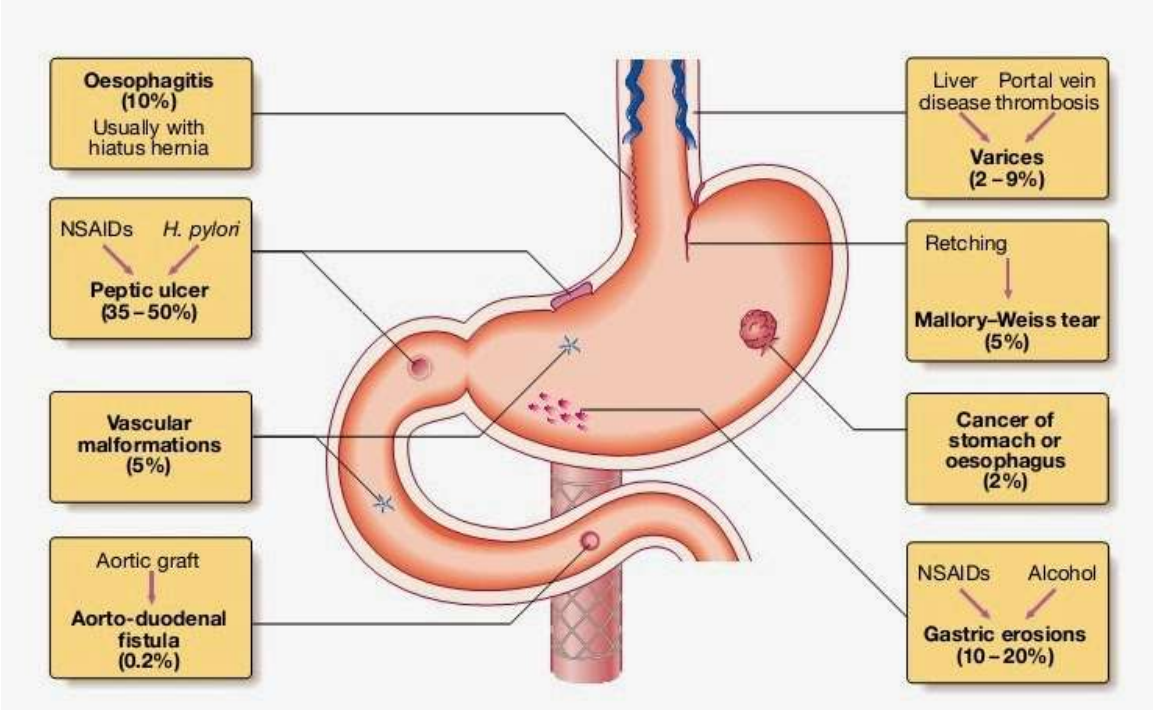
اعتلال المعدة الاحتقاني الإقفار

داء كرون رضوض

أجسام أجنبية انتقالات ورمية (رئة، كلية)

التهاب معدة وأمعاء شعاعي أدواء غروانية

التهاب الأوعية مخاطية رحم هاجرة


Oesophagitis (10%)
Usually with hiatus hernia
NSAIDs
H. pylori
Peptic ulcer (35–50%)
Vascular malformations (5%)
Aortic graft
Aorto-duodenal fistula (0.2%)
Liver disease
Portal vein thrombosis
Varices (2–9%)
Retching
Mallory–Weiss tear (5%)
Cancer of stomach or oesophagus (2%)
NSAIDs
Alcohol
Gastric erosions (10–20%)

القسم العملي

الطرائق Methods

تصميم الدراسة:

دراسة مستقبلية حشدية \prospective cohort study

مكان الدراسة:

- شعبة الاسعاف.
- العناية المتوسطة.
- العناية المشددة.

المتواجدة في مستشفى المواساة ومستشفى الأسد الجامعيين.

زمان الدراسة:

العام الدراسي تشرين اول ٢٠١٣م - تشرين أول ٢٠١٤

مجموعة الدراسة:

لقد تم إجراء الدراسة في كل من مستشفى المواساة الجامعي(شعبة الإسعاف الخامس وشعبة العناية المشددة)ومستشفى الأسد الجامعي(شعبة الإسعاف الأول وشعبة العناية المشددة)حيث تم متابعة المرضى الذين يستخدمون الأسبرين بشكل متتالي بجرعة (٣٢٥ملغ أو أقل/اليوم)والذين قبلوا بقصة نزف هضمي علوي.هؤلاء المرضى أجروا تنظير هضمي علوي خلال ٢٤ساعة من القبول لتحديد مكان النزف.

خلال التنظير الهضمي تم أخذ ثلاث عينات عن طريق الخزع من غار المعدة وعينتان من جسم المعدة لإجراء الاختبار النسيجي لتحري الملوية البوابية باستخدام تلوين الأيوزين الهيماتوكسيللين،وتلوين Warthin-Starry إن لزم.

عند المرضى الذين ثبت لديهم وجود خمج بالملوية البوابية تم تلقي العلاج الثلاثي والحاوي على أحد مثبطات مضخة البروتون ،كما تم إيقاف الأسبرين خلال هذه الفترة.علما أن جميع المرضى قد استخدموا أحد مثبطات مضخة البرتون لتعزيز شفاء الإصابة القرحية الهضمية.

تم المتابعة بعد ذلك بإجراء تنظير هضمي آخر بعد ٨أسابيع من انتهاء العلاج الاستئصالي للملوية البوابية،وبدون استخدام أحد مثبطات الإفراز الحمضي خلال هذه الفترة.

لقد تم اعتبار الخمج بالملوية البوابية موجودا في حال إيجابية الخمج في أي جزء من الخزعة،في حين اعتبر الخمج سلبيا في حال سلبية جميع الاستقصاءات الواردة أعلاه والتي تستخدم للتحري عن الملوية البوابية.

معايير الاشتمال والاستبعاد:

لقد تم اعتبار المرضى ملائمين للاشتمال في هذه الدراسة في حال وجود قرحة شافية مثبتة بالتنظير الهضمي،مع سلبية جميع الاختبارات المجراة لتحري الخمج بالملوية البوابية أو علاج استئصالي ناجح للملوية البوابية مع استخدام سابق ونظامي للعلاج المضاد للصفيحات خلال فترة الدراسة.

أما **معايير الاستبعاد** فشملت :استخدام مرافق لأحد مضادات الاتهاب الغير ستيروئيدية (NSAIDS)،مثبطات السيكلوأوكسيجيناز ٢،أحد مضادات الخثار،أدوية أخرى مضادة للصفيحات أو الستيروئيدات القشرية ،عمل جراحي على الجهاز الهضمي باستثناء إصلاح الرقعة ،الحساسية تجاه الأسبرين أو الكلوبيدوغريل،وجود التهاب مري سحجي،انسداد مخرج المعدة،قصور كلوي يتطلب إجراء تحال دموي،مرض انتهائي أو الإصابة بمرض سرطاني.

المعالجة:

تم تقسيم المرضى الملائمين للدراسة بشكل عشوائي إلى قسمين:

قسم تناول ٧٥ملغ من الكلوبيدوغريل بشكل يومي ل١٢ شهر.

وقسم تناول ٨١ ملغ من الأسبرين بشكل يومي مع ٢٠ملغ من الإس أوميبرازول مرتين يوميا ل١٢شهر.

تم إجراء التوزيع العشوائي عن طريق قائمة من الأرقام العشوائية المحضرة عن طريق الحاسب الآلي.

كما تم منع المرضى المشتركين بالدراسة من استخدام أي من الأدوية التالية : الأدوية المضادة للخثار،مضادات الالتهاب الغير ستيروئيدية ،مثبطات السيكلواوكسيجيناز٢،المسكنات الممكن استخدامها بلا وصفة طبية (بما في ذلك المستحضرات العشبية)الستيروئيدات القشرية،الميسوبريستول،مضادات مستقبلات الهيستامين ٢،السوكرالفات،الأدوية المضادة للصفيحات والغير متضمنة بالدراسة وكذلك مثبطات مضخة البروتون والغير مستخدمة في الدراسة.

التقييم:

بعد إجراء التوزيع الدوائي للمرضى دون انتقائية لهم ،تم إعادة تقييم المرضى بالحضور في كل من الشهر الأول والثالث وثم كل ٣ أشهر (وذلك أسوة بالدراسة المرجعية مع عدم وجود تبرير علمي)حتى انتهاء مدة الدراسة(شهر تشرين الأول ٢٠١٥).

وفي كل زيارة أجري تقييم للهيموغلوبين ولقيم بيوكيميائية أخرى في الدم،وكذلك تقييم لمطاوعة استخدام الأدوية،ولاستخدام أدوية أخرى بما فيها تلك المتاحة بدون وصفة طبية،كما تم تقييم السلامة لكل مريض ساهم بالدراسة.

تم تقييم المطاوعة الدوائية عن طريق إحصاء عدد الحبوب الدوائية المستخدمة،بالإضافة إلى استرجاع جميع الأدوية المتاحة بدون وصفة طبية وجميع الوصفات الطبية عند هؤلاء المرضى أو ذوييهم أو المكتوبة من قبل أطباء الصحة العامة للتحقق من عدم وجود أي علاج مرافق لفترة الدراسة بأي من مضادات الالتهاب الغير ستيروئيدية أو الأسبرين.

أما تقييم السلامة فاعتمد على الفحص السريري ،الفحوص المخبرية وملاحظة أي من التأثيرات الجانبية أو ذكر أحدها من قبل المريض.كما تم تزويد جميع المرضى المشتركين بالدراسة برقم هاتف متوفر دائما وذلك لإعلامنا بأي تأثير جانبي حدث بين الزيارات المحددة لكل مريض.

تم متابعة المرضى الذين لم يلتزموا بأدوية الدراسة حتى نهاية الدراسة لمعرفة فيم إذا تطور أي حدث هضمي مهم،علما أنه قد تم تسجيل موافقة خطية موثقة لجميع المرضى المشتركين بهذه الدراسة.

النتائج الاولية Primary end point

تم اعتبار النزف القرحي الناكس كنقطة انتهاء أولية لهذه الدراسة وذلك وفقا لمعايير وصفية مسماة سابقا :

- إقياء دموي أو تغوط زفتي موثق من قبل الطبيب الذي استقبل المريض مع وجود قرحة هضمية أو تقرحات نازفة موثقة بالتنظير الهضمي.
- وجود نقص بقيم الهيموغلوبين بمقدار ٢مغ/دل مع وجود قرحة هضمية أو تقرحات نازفة موثقة بالتنظير الهضمي.

مع تعريف القرحة الهضمية ب:انقطاع في استمرارية المخاطية محدد وحيد أو متعدد بقطر ٠,٥ سم كحد أدنى يتجاوز في العمق الطبقة المخاطية.

وتعريف التقرحات النازفة ب:قطع محدد بالطبقة المخاطية بأي قياس والذي يترافق بتواجد للدم داخل المعدة.

مع العلم أن الحالات المشتملة بالدراسة تضمنت فقط الإصابات الحادثة أثناء فترة العلاج بالأدوية المدروسة أو خلال ٢٨يوم من عدم المتابعة بهذه الأدوية.

النتائج الثانوية Secondary end points

في حين تم اعتبار النزف الهضمي السفلي كنقطة انتهاء ثانوية لهذه الدراسة ،وعرف هذا النزف بوجود:

إما تغوط مدمى أو نزف شرجي يتطلب استشفاء أو نقل دم مع نتائج سلبية للتنظير الهضمي العلوي أو وجود نقص بقيم الهيموغلوبين بمقدار ٢ملغ/دل مرافق لتحري دم خفي إيجابي مع سلبية التنظير الهضمي العلوي.

تم إجراء تنظير هضمي سفلي لدى المرضى المؤهلين لتحديد مكان النزف مع اعتبار الحالة المرضية بأنها حالة نزف هضمي من مصدر مجهول في حال سلبية التنظير السفلي.

أما نقاط الانتهاء الثانوية الأخرى فشملت:

وجود نزف خارج هضمي :كالنزف داخل القحف والإضطرابات النزفية الأخرى كالبيلة الدموية التي قد تسبب الحاجة إلى الاستشفاء أو قد تسبب هبوط في الضغط أو الحاجة لنقل الدم أو الحاجة لوقف الأدوية المتضمنة بالدراسة.

النتائج Results

المرضى:

ما بين تشرين الأول ٢٠١٣ وتشرين الأول ٢٠١٤،تم مشاهدة ٤٩٢ مريض من المرضى الذين يتناولون الأسبرين بجرعة(٣٢٥ملغ أو أقل) والذين أتوا إلى المشفى بقصة إقياء مدمى ،تغوط زفتي أو كلاهما.كما تم تسجيل ٣٢٠ حالة من هؤلاء المرضى.

أما أسباب الاستثناء من هذه الدراسة فشملت:

وجود مرض انتهائي (في ٦٦ مريض)مرض سرطاني (٤٣حالة)فشل كلوي انتهائي (١٧حالة)نزف هضمي سفلي (٤حالات)جراحة سابقة على الجهاز الهضمي(حالتان)انسداد مخرج المعدة (حالة)التهاب مري سحجي(حالة)حساسية تجاه الأسبرين(حالة)وعلاج مشارك بأدوية مضادة للخثار(٩حالات)أو مضادات التهاب غير ستيروئيدية(٣حالات) بالإضافة إلى انسحاب ٢٥مريض من الدراسة .

سبب الاستثناء من الدراسة	العدد
مرض انتهائي	٦٦
مرض سرطاني	٤٣
فشل كلوي انتهائي	١٧
نزف هضمي سفلي	٤
جراحة سابقة للجهاز الهضمي	٢
انسداد مخرج المعدة	١
سبب الاستثناء من الدراسة	**العدد**
التهاب مري سحجي	١

حساسية تجاه الأسبرين	١
وعلاج مشارك بأدوية مضادة للخثار أو مضادة للالتهاب والغير ستيروئيدية	١٢
الانسحاب من الدراسة	٢٥

وبالتالي شملت الدراسة ٣٢٠مريض رغبوا بتلقي العلاج مع تعيينهم بشكل عشوائي:

161مريض تلقوا الكلوبيدوغريل ،في حين أن ١٥٩ مريض تلقوا الأسبرين مع الإس أوميبرازول.

تم متابعة المرضى لمدة ١٢ شهر ،مع اكتمال متابعة جميع المرضى الذين تلقوا الكلوبيدوغريل وجميع المرضى الذين تلقوا الأسبرين مع الإس أوميبرازول باستثناء ٣ مرضى.

94%من المرضى بكل مجموعة قد تلقوا ٨٠% من الأدوية المستخدمة بالدراسة.

وباستثناء المرضى الذين بلغوا نقطة الانتهاء الأولية في الدراسة فإن معدل عدم استكمال الدراسة كان متساويا في كلا المجموعتين.

١١,٨% لمجموعة الكلوبيدوغريل (٤,٣% بسبب الأحداث الجانبية ،١,٩%بسبب الأحداث الإقفارية الناكسة،٠,٦%بسبب سحب الموافقة و ٥% لأسباب أخرى).

في المقابل كان معدل الانسحاب من المجموعة التي تناولت الأسبرين مع الإس أوميبرازول يقدر ب٨,٨%(١,٩% بسبب الأحداث الجانبية،٣,٨% بسبب سحب الموافقة و ٣,١% لأسباب أخرى).علما أنه لم يتطور أي نزف قرحي هضمي ناكس أو أي فقر دم عند المرضى الذين لم يتابعوا الأدوية المستخدمة خلال فترة الدراسة.

جدول رقم ١.تقسيم مجموعة الدراسة حسب العمر

مجموعة العمر	عدد المرضى

	الكلوبيدوغريل	الأسبرين مع الإس أوميبرازول
٤٠-٣١	٢	١٤
٥٠-٤١	٤٥	٥٣
٦٠-٥١	٥٥	٤٧
٧٠-٦١	٣٨	٢٦
٨٠-٧١	١٢	١٤
٩٠-٨١	٨	٥

جدول رقم ٢.تقسيم مجموعة الدراسة حسب الجنس

الجنس	عدد المرضى	
	الكلوبيدوغريل	الأسبرين مع الإس أوميبرازول
ذكر	١٠٨	١٠٣
أنثى	٥٢	٥٦

جـــــــدول رقـــــــم ٣.الصـــــــفات الأساســـــــية للمرضـــــــى (٣٢٠ مريض)

الصفات الأساسية	الكلوبيدوغريل (١٦٠) مريض	اسبرين+إس أوميبرازول (١٥٩)مريض
الجنس ذكر -العدد(%)	١٠٨(٦٧,١)	١٠٣(٦٤,٨)
الجنس أنثى-العدد(%)	٥٢(٣٢,٩)	٥٦(٣٥,٢)
تدخين حالي-العدد(%)	٢١(١٣,٠)	١٣(٨,٢)
استخدام حالي للكحول-العدد(%)	١٣(٨,١)	٨(٥,٠)
مكان النزف –العدد(%)		
القرحة المعدية	٩٤(٥٨,٤)	٧٤(٤٦,٥)
القرحة العفجية	٤٨(٢٩,٨)	٦١(٣٨,٤)
القرحات المعدية والعفجية	٩(٥,٦)	١٨(١١,٣)
التقرحات المعدية	٨(٥,٠)	٦(٣,٨)
التقرحات العفجية	٢(١,٢)	٠
نـوب متعـددة للنـزف القرحـي-العدد(%)	٢٨(١٧,٤)	٣٣(٢٠,٨)
قرحة هضمية مرافقة لنزف فعال أو أوعية مرئية تنظيريا-العدد%	٤٥(٢٨,٠)	٥٤(٣٤,٠)
الصفات الأساسية	**الكلوبيدوغريل (١٦٠) مريض**	**اسبرين+إس أوميبرازول (١٥٩)مريض**
وجود حالة إقفارية -العدد(%)		

داء قلبي إكليلي	٨٨(٥٤,٤)	٧٨(٤٩,١)
نقص الجريان الوعائي الدماغي	٥٥(٣٤,٢)	٦٦(٤١,٥)
داء وعائي محيطي	٨(٥,٠)	٦(٣,٨)
حالات إقفارية متعددة –العدد(%)	٨(٥,٠)	٦(٣,٨)
خمج سابق بالملوية البوابية- العدد(%)	٧٤(٤٦,٠)	٧٤(٤٦,٥)
كرياتينين المصل>١,٢مغ/دل – العدد(%)	٤٩(٣٠,٤)	٤٧(٢٩,٦)

الإصابات المعدية المعوية:

تم تسجيل ١٤ حالة نزف هضمي قرحي ناكس:

١٣ حالة في المجموعة التي تلقت الكلوبيدوغريل (٦قرحات معدية،٥قرحات عفجية،حالتي قرحة معدية وعفجية).

وحالة واحدة في المجموعة التي تلقت الأسبرين مع الإس أوميبرازول(قرحة عفجية)

جميع المرضى الذين طوروا نزف هضمي ناكس وصلوا للمشفى بقصة تغوط زفتي ناكس أو إقياء مدمى ناكس أو كلاهما،وجميع هذه الحالات تطلبت قبول بالمشفى.

٥مرضى تطلب النزف الفعال لديهم تداخل تنظيري ،و٨مرضى تطلبت حالاتهم نقلا للدم(٣,٥ وحدة وسطيا،حيث يتراوح المجال وسطيا من ١ الى ٩ وحدات).

وفي ١٠ حالات من أصل ١٤ حالة نزف هضمي قرحي ناكس(أي بمعدل ٧١,٤%) فإن النزف الناكس قد تطور بنفس المكان السابق.علما أنه لم تسجل أي حالة خمج بالملوية البوابية في الحالات ال١٤ الناكسة.

مع وجود مريضين من المجموعة التي تناولت الكلوبيدوغريل قد استخدموا مضادات التهاب غير ستيروئيدية بالتزامن مع الأدوية المستخدمة بالدراسة.

لقد قدر الحدوث التراكمي للنزف القرحي الهضمي الناكس خلال ١٢ شهرب:

٨,٦% (فاصلة ثقة ٩٥%،٤,١ إلى ١٣,١%) في مجموعة المرضى الذين تناولوا الكلوبيدوغريل.

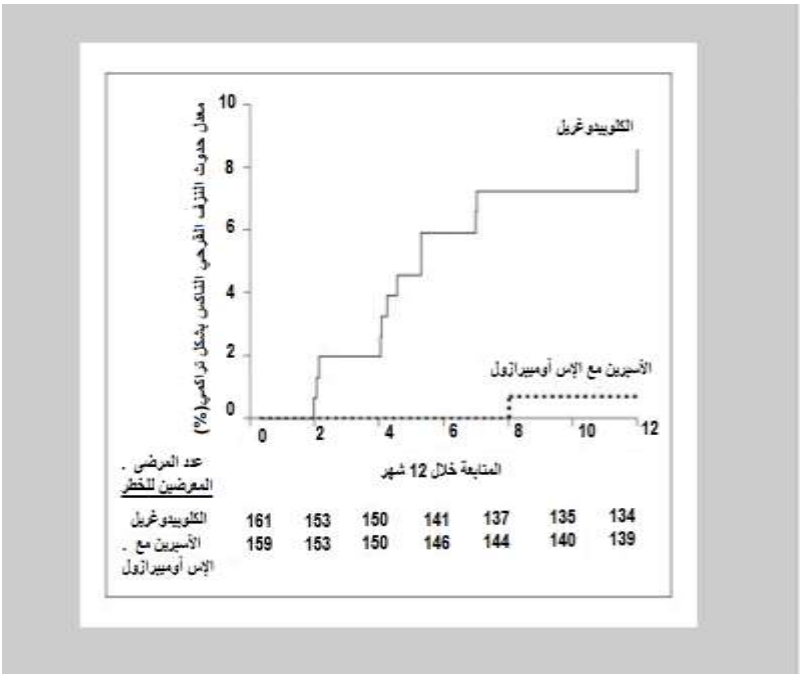
و٠,٧% (فاصلة ثقة ٩٥%،٠ إلى ٢,٠ %)في مجموعة المرضى الذين تناولوا الأسبرين مع الإس أوميبرازول.الاختلاف(٧,٩ نقطة مئوية،فاصلة ثقة ٩٥% للاختلاف ٣,٤ إلى ١٢,٤)(P=0.001).

جدول رقم ٤.تقدير احتمالية حدوث نزف قرحي ناكس و نزف هضمي سفلي خلال ١٢ شهر باستخدام طريقة Kaplan–Meier

نمط النزف	احتمالية النزف(CI%٩٥)			PValue
	الكلوبيدوغريل	الأسبرين مع الإس وميبرازول	الاختلاف بين المجموعتين	
	النسبة المئوية			
نزف قرحي ناكس	٨,٦ (٤,١إلى ١٣.)	٠,٧(٠ إلى ٢,٠)	٧,٩ (٣,٤إلى ١٢)	٠,٠٠١
نزف هضمي سفلي	٤,٦ (١,٣إلى ٧,٩)	٤,٦ (١,٣ إلى٨,٠)	٠,٠ (-٤,٦إلى ٤,٦)	٠,٩٨
CLهي فاصلة الثقة				

لقد تم استخدام طريقة Kaplan-Meier لتقدير احتمالية الوصول إلى النتائج لدى مجموعتي الدراسة [20]،و استخدام اختبار Log-rank لمقارنة منحنيات (الحدوث/الزمن) لدى مجموعتي الدراسة(SPSS software,version 10.0) ،نذكر أن الدراسة الإحصائية قد تمت عن طريق خبير إحصائي موثوق.

الشكل رقم ١



الشكل رقم 1.
نسبة الحدوث التراكمي للنزف القرحي الناكس في المجموعة التي تناولت الكلوبيدوغريل والمجموعة التي تناولت الأسبرين مع الإس أوميبرازول

إن الفرق بين المجموعتين كان مهما وكبيرا. (عن طريق اختبار تسجيل الرتبة P=0.001)

في ال٢٠ مريض الذين لم يطوروا نزف قرحي ناكس ، وجد عند ٤منهم إصابة سرطانية معدية معوية (٣حالات سرطان كولون وحالة سرطان طرق صفراوية)،و حالتا فقر دم لم تكونا بسبب فقد دم عن طريق الجهاز الهضمي المعدي المعوي.

وفي ال١٤ مريض الذين طابقوا معيار النزف الهضمي السفلي ،وجد عند ٧مرضى من الذين تناولوا الكلوبيدوغريل (٦حالات نزف معدي معوي مجهول المصدر،وحالة واحدة بسبب نزف قرحي مستقيمي).

بينما وجد عند المرضى ال٧ الذين تناولوا الأسبرين مع الإس أوميبرازول(٥ حالات نزف معدي معوي مجهول المصدر،وحالة نزف بسبب البواسير الشرجية وحالة واحدة بسبب عسر تصنع الأوعية).

لقد قدر معدل الحدوث التراكمي للنزف الهضمي السفلي ب٤,٦%(مع فاصلة ثقة ٩٥%)في المجموعة التي تناولت الكلوبيدوغريل و ب٤,٦%أيضا عند المجموعة التي تناولت الأسبرين مع الإس أوميبرازول(مع فاصلة ثقة ٩٥%،١,٣%إلى ٨%).(P=0.98).

الإصابات النزفية الخارج هضمية والتأثيرات الجانبية:

٣من المرضى الذين تناولوا الكلوبيدوغريل قد تطور لديهم نزف خارج هضمي:

٢منهم تطور لديهم نزف داخل القحف ،وحالة واحدة تطور فيها بيلة دموية تطلبت الدخول إلى المشفى لنقل الدم .لم تسجل أي حالة نزف خارج هضمي عند المرضى الذين تناولوا الأسبرين مع الإس أوميبرازول .

أما التأثيرات الجانبية فقد تطورت عند ٩,٤% عند المرضى الذين تناولوا الكلوبيدوغريل (٧,٥%عانوا من عسر الهضم و١,٩% تطور لديهم حساسية تجاه الدواء).وبنسبة ٤,٤% عند المرضى الذين تناولوا الأسبرين مع الإس أوميبرازول (٢,٥% عانوا من عسر الهضم و١,٩% تطور لديهم حساسية تجاه الدواء).

أما الأحداث الاحتشائية الناكسة فقد تطورت عند ٩ مرضى من المجموعة التي تناولت الكلوبيدوغريل (حالة احتشاء عضلة قلبية ،و٦حالات خناق صدر غير مستقر وحالتا عدم كفاية بالتروية الدماغية) وتطورت عند ١١مريض من المجموعة التي تناولت الأسبرين مع الإس أوميبرازول(حالة احتشاء عضلة قلبية،و٧حالات خناق صدر غير مستقر و٣حالات عدم كفاية بالتروية الدماغية).

الوفيات:

لقد سجلت ١٢حالة وفاة ،٨حالات سجلت في المجموعة التي تناولت الكلوبيدوغريل (حالة بسبب احتشاء عضلة قلبية ،حالة بسبب نزف داخل القحف ،حالة بسبب قصور القلب،٣حالات بسبب انتاني ،وحالتان لأسباب غير معروفة).

في حين سجلت ٤ وفيات في المجموعة التي تناولت الأسبرين مع الإس أوميبرازول (حالة بسبب احتشاء عضلة قلبية،وحالة بسبب عدم كفاية بالتروية الدماغية ،وحالة بسبب فشل كلوي ،وحالة لسبب غير معروف).

المناقشة Discussion

لقد اختبرنا في هذه الدراسة افتراضية أن استخدام الكلوبيدوغريل لن يكون أقل إحداثا للنزف القرحي الناكس من استخدام الأسبرين مع الإس أوميبرازول عند المرضى ذوي الخطورة العالية لتطور النزف القرحي.

إن المرضى الذين اشتركوا في هذه الدراسة لديهم عوامل خطر متعددة،تتضمن :

قصة حديثة لنزف قرحي محرض بالأسبرين،عمر متقدم،وحالات أخرى مرافقة.

فلقد وجد أنه بين هؤلاءالمرضى ذوي الخطورة العالية والذين تناولوا الكلوبيدوغريل بعد شفاء القرحة الهضمية لديهم أن معدل حدوث النزف القرحي الناكس كان عاليا على عكس ما هو متوقع بمعدل ٨,٦% خلال فترة الدراسة (١٢شهر)،مقارنة بمعدل حدوث ٠,٧% عند المرضى ذوي الخطورة العالية والذين تناولوا الأسبرين مع الإس أوميبرازول.

وبالتالي فإن هذه النتائج لم تتماش مع التوصيات الحديثة للجامعة الأمريكية لأطباء القلب الأمريكية ،والتي أوصت باستخدام الكلوبيدوغريل كدواء بديل عند المرضى الذين يعانون من عدم تحمل هضمي كبير للأسبرين.

إن الحقائق الحالية التي تقر بسلامة الكلوبيدوغريل من الناحية الهضمية قد نتجت عن تحاليل لعدة دراسات لم تستخدم الطرائق المعيارية لتسجيل الإختلاطات المعدية المعوية. وعلى الرغم من وجود دراسة واحدة فقط سجلت نسبة حدوث أقل للنزف المعدي المعوي بين المرضى الذين تناولوا الكلوبيدوغريل بالمقارنة مع المرضى الذين تناولوا الأسبرين إلا أنه سجل في هذه الدراسة استخدام جرعة عالية نسبيا من الأسبرين (>325ملغ) كمعيار للمقارنة.

إن نتائج دراستنا قد زادت الشك بالسلامة الهضمية للكلوبيدوغريل حتى في حال عدم وجود قرحة هضمية فعالة ، فعلى الرغم من التأكد من شفاء القرحة الهضمية عند جميع المرضى المشتركين

بالدراسة وذلك قبل خضوعهم للتوزيع العشوائي ،فإن الحالات التي سجلت تطور نزف هضمي علوي ناكس كانت بسبب النزف من قرحات هضمية ناكسة،ولم تسجل أي حالة ناتجة عن الخمج بالملوية البوابية،فقط سجل حالتا نزف ناتجة عن استخدام مرافق لمضادات التهاب غير ستيروئيدية(NSAIDS).

إن هذه الموجودات قد تماشت مع دراسة رجعية سجلت تطور نزف قرحي عند١٢% من المرضى الذين في سوابقهم قصة قرحة هضمية والذين تناولوا الكلوبيدوغريل أثناء فترة الدراسة المكونة من ١٢ شهر[21].

إن الآليات التي تسبب النزف القرحي الناكس لدى المرضى الذين يتناولون الكلوبيدوغريل هي آليات غير معروفة.فلقدأظهرت الدراسات المجراةعلى الحيوانات أن مضاهئات مستقبلات الأدينوزين ثنائي الفوسفات المتواجدة على الصفيحات تعطل شفاء القرحة الهضمية عن طريق منع تحرير عوامل النمو المشتقة من الصفيحات.

فلقد توقعنا أن الكلوبيدوغريل يمكن أن يسبب قرحة هضمية ناكسة على الغشاء المخاطي المصاب سابقا والمبطن للمعدة،وذلك نظرا لمعدل النكس العالي في الأماكن المصابة سابقا"(٧١,٤%)والمسجلة في دراستنا الحالية.

وبشكل آخر فإن المرضى الذين لديهم عوامل خطر عظمى مرافقة يمكن أن يكونوا مؤهبين لتطور إصابة قرحية حتى في حال عدم وجود خمج بالملوية البوابية أو استخدام مرافق لمضادات الاتهاب الغيرستيروئيدية.[23]فمن المحتمل أن الكلوبيدوغريل يحرض النزف من القرحات الناكسة عند هؤلاء المرضى ذوي الخطورة العالية.

لم تحدد الجرعة المثالية لمثبطات مضخة البروتون والتي يجب استخدامها عند المرضى ذوي الخطورة العالية لاستخدام الأسبرين.هناك دراسة واحدة فقط أجريت بين المرضى الذين لديهم قصة

نزف قرحي سابق والذين يتناولون الأسبرين بشكل دوري وألزموا بتناول اللانسوبرازول بجرعة ٣٠ملغ/اليوم حيث سجلت نسبة ١,٦% لحدوث النزف القرحي الناكس خلال فترة الدراسة والبالغة ١٢شهر،على كل حال فإن الحد الأعلى لفاصلة الثقة المقدرة ب٩٥% كان مرتفعا حيث سجل نسبة ٩%.لقد استخدمنا جرعة مرتان/يوميا بدلا من جرعة واحدة/يوميا من مثبطات مضخة البروتون وذلك لتأمين سيطرة أفضل على الإفراز الحمضي

نقاط الضعف في الدراسة

- لم نتمكن من تحديد نسبة انخفاض الخطورة لدى استخدام الكلوبيدوغريل أو الأسبرين مع الإس أوميبرازول وذلك بسبب عدم اشتمال دراستنا على مجموعة لديها سوابق نزف قرحي هضمي مع استخدام الأسبرين وبدون استخدام مرافق لدواء واقي للقرحة الهضمية،حيث سجل نسبة ١,٥% لحدوث نزف قرحي هضمي في دراسة سابقة لدى استخدام الأسبرين لوحده خلال ١٢شهر.وبالتالي لم يكن من الممكن استخدام الأسبرين لوحده بدون دواء مرافق واقي للمعدة لدى المرضى ذوي الخطورة العالية لتطور نزف قرحي لأن هذا الإجراء يعتبر منافيا للأخلاق.

- لم نتمكن من تحديد نسبة تأثير الاختلاف المورثي في استقلاب الأسبرين مع الإس أوميبرازول على زيادة معدل النزف القرحي وتأثيره على فعالية العلاج.

الاستنتاج Outcome

لقد تبين أن استخدام الأسبرين مع الإس أوميبرازول ذو أفضلية على استخدام الكلوبيدوغريل لمنع تطور النزف القرحي الناكس لدى المرضى الذين في سوابقهم المرضية قصة نزف قرحي محرض بالأسبرين.

وبالتالي فإن نتائج دراستنا لم تدعم التوصيات الحالية الداعية إلى استخدام الكلوبيدوغريل بدلا من الأسبرين لدى المرضى الذين لديهم قصة عدم تحمل هضمي أعظمي للأسبرين.

المراجع

1.Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. BMJ 2000;321:1183-1187

2.Weil J, Colin-Jones D, Langman M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. BMJ 1995;310:827-830

3.Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet 1994;343:769-772[Erratum, Lancet 1994;343:1048.

4.Lanas A, Bajador E, Serrano P, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. N Engl J Med 2000;343:834-839.

5.Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. N Engl J Med 2002;346:2033-2038

6.Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A. Secondary prevention of upper gastrointestinal bleeding associated with maintenance acid-suppressing treatment in patients with peptic ulcer bleed. Epidemiology 1999;10:228-232

7.Chan FK, Chung SC, Suen BY, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. N Engl J Med 2001;344:967-973

8.Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. Gastroenterology 2001;120:594-606

9.Peura DA, Malfertheiner P. Dichotomies and directions in acid-related disorders. Aliment Pharmacol Ther 2004;19:Suppl 1:77-80

10.CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329-1339

11.The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001;345:494-502[Erratum, N Engl J Med 2001;345:1506, 1716.]

12.Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet 2001;358:527-533

13.Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2002;288:2411-2420[Erratum, JAMA 2003;289:987.]

14.Center for Drug Evaluation and Research. Approval package for application number 20-839/SE1-019 (Plavix). (Accessed December 27, 2004, at http://www.fda.gov/cder/foi/nda/index97.htm)

15.Fork FT, Lafolie P, Toth E, Lindgarde F. Gastroduodenal tolerance of 75 mg clopidogrel versus 325 mg aspirin in healthy volunteers: a gastroscopic study. Scand J Gastroenterol 2000;35:464-469

16.Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. Circulation 2003;108:1682-1687

17.Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction -- 2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). Circulation 2002;106:1893-1900

18.ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. (Accessed December 27, 2004, at http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/III_hospital.htm#III_B1.)

19.Roebruck P, Kuhn A. Comparison of tests and sample-size formulae for proving therapeutic equivalence based on the difference of binomial probabilities. Stat Med 1995;14:1583-1594

20.Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 1958;53:457-481

21.Ng FH, Wong SY, Chang CM, et al. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:443-449

22.Ma L, Elliott SN, Cirino G, Buret A, Ignarro LJ, Wallace JL. Platelets modulate gastric ulcer healing: role of endostatin and vascular endothelial growth factor release. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98:6470-6475

23.Chan HL, Wu JC, Chan FK, et al. Is non-Helicobacter pylori, non-NSAID peptic ulcer a common cause of upper GI bleeding? A prospective study of 977 patients. Gastrointest Endosc 2001;53:438-442

24.Katz PO, Castell DO, Chen Y, Andersson T, Sostek MB. Intragastric acid suppression and pharmacokinetics of twice-daily esomeprazole: a randomized, three-way crossover study. Aliment Pharmacol Ther 2004;20:399-406

25.Hammer J, Schmidt B. Effect of splitting the dose of esomeprazole on gastric acidity and nocturnal acid breakthrough. Aliment Pharmacol Ther 2004;19:1105-1110

الملحقات

الموافقة المستنيرة:

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن المقارنة بين استخدام الكلوبيدوغريل و استخدام الأسبرين مع الاس اوميبرازول في الوقاية من تطور النزف القرحي الهضمي الناكس،وندعوك للمشاركة في هذا البحث ،ولك مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك،لكن قبل أن تتخذ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعناية المعلومات التالية:

·في حال موافقتك على الاشتراك في هذه الدراسة سيتم إعطائك أحد العلاجين الدوائيين التاليين (الكلوبيدوغريل أو الأسبرين مع الاس اوميبرازول).

•إن كل من الكلوبيدوغريل و الأسبرين يتبعان لمجموعة دوائية واحدة هي الأدوية المضادة للصفيحات والتي تشكل جزءا" من الأدوية التي تعطى في المستشفى لمرضى المتلازمة الإكليلية الحادة (احتشاء العضلة القلبية ،خناق الصدر) أو المرضى الذين يعانون من آفات وعائية.

•لكلا الدوائين فعالية مثبتة عند مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة ومرضى الآفات الوعائية ،كما أن استخدام كل من الدوائين يدخل في توصيات الجمعية الأمريكية و الجمعية الأوروبية لأمراض القلب مع التوصية باستخدام الكلوبيدوغريل و إيقاف الأسبرين عند المرضى الذين يتناولون الأسبرين بهدف العلاج أو الوقاية و لديهم سوابق نزف هضمي علوي سابق.

·سيتم تحديد نوع العلاج الدوائي الذي سيعطى لك بشكل عشوائي و دون أية اعتبارات سابقة،إلا أنه لن يمكنك معرفة أي منهما سيستخدم أواستخدم لعلاجك.

•سيتم الاطلاع على معلومات من ملفك الطبي من قبل الأطباء و الباحثين المشاركين في هذه الدراسة و ذلك بعد علم إدارة المستشفى.

•لن يتم نشر أية معلومات شخصية خاصة بك.

٠أخيرا يجب أن تعلم أن عدم موافقتك على الاشتراك في الدراسة لن تؤثر على تدبير مرضك خلال إقامتك بالمستشفى،وسيتم اتباع الخطة العلاجية المتبعة تقليديا في المستشفى.

في حال موافقتك على الاشتراك،يرجى منك التوقيع أدنى هذه الورقة :

لقد قرأت المعلومات أعلاه ،وكانت لدي الفرصة لطرح العديد من الأسئلة و حصلت على إجابات مقنعة،لذلك أعلن موافقتي على الاشتراك في الدراسة.

اسم المشترك ..... توقيع المشترك .....

الاستبيان

اسم المريض: العمر:

الجنس: oذكر oأنثى

التدخين: oمدخن oغير مدخن

الكحول: oكحولي oغير كحولي

نوع العلاج الدوائي المستخدم :

oكلوبيدوغريل o أسبرين + اس أوميبرازول

مكان النزف القرحي الهضمي:

oقرحة معدية oقرحة عفجية oقرحة معدية وعفجية

oتقرحات معدية oتقرحات عفجية

وجود أوعية دموية مرئية نازفة أو غير نازفة مرافقة للقرحة الهضمية:

oنعم oلا

عدد مرات النزف القرحي الهضمي (خلال فترة الدراسة):

o < مرة o مرة o >مرة

عدد مرات نقل الدم (خلال فترة الدراسة):

o<مرة oمرة o >مرة

نوع الإصابة الاحتشائية التي استدعت استخدام الأسبرين:

إصابة قلبية إكليلية oنعم oلا

نقص تروية وعائية دماغية oنعم oلا

إصابة وعائية محيطية oنعم oلا

	كرياتينين المصل	خضاب الدم	تحري الدم الخفي بالبراز
الزيارة الأولى ش1			
الزيارة الثانية ش3			
الزيارة الثالثة ش6			
الزيارة الرابعة ش9			
الزيارة الخامسة ش12			