

بررسی مقایسه‌ای اثر داروهای امپرازول، پنتوپرازول، اس‌امپرازول و لانزوپرازول در کاهش علائم بیماران مبتلا به ریفلاکس معده به مری

نیما آرزومندی^۱، پیمان ادیبی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: بیماری برگشت اسید معده به مری (ریفلاکس)، یک بیماری مزمن و عود کننده می‌باشد که شیوع آن رو به افزایش است. به همین منظور، انتخاب بهترین روش درمانی با دارو سال‌ها مورد توجه محققین بوده است. یکی از درمان‌های اصلی این بیماری، استفاده از داروهای مهار کننده پمپ پروتون (Proton pump inhibitors یا PPIs) می‌باشد. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی مقایسه‌ای اثر داروهای امپرازول، پنتوپرازول، اس‌امپرازول و لانزوپرازول در کاهش علائم بیماران مبتلا به ریفلاکس معده به مری انجام شد.

روش‌ها: مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی شده‌ی حاضر، بر روی ۱۲۰ بیمار مبتلا به برگشت اسید معده به مری (ریفلاکس) انجام شد. چهار گروه ۳۰ نفره به ترتیب امپرازول ۴۰ میلی‌گرم، پنتوپرازول ۴۰ میلی‌گرم، اس‌امپرازول ۴۰ میلی‌گرم و لانزوپرازول ۳۰ میلی‌گرم را به صورت روزانه ناشتا و به مدت ۸ هفته دریافت نمودند. در همین حین، شدت علائم سوزش پشت جناغ سینه و احساس ترش کردن در قبل از مداخله و در فواصل ۲، ۴ و ۸ هفته حین مداخله، با استفاده از پرسش‌نامه ارزیابی و ثبت شد. در نهایت، اطلاعات جمع‌آوری شده وارد نرم‌افزار SPSS شد و در بین چهار گروه مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین شدت سوزش پشت جناغ سینه و احساس ترش کردن در قبل از مداخله و در هفته‌های ۲، ۴ و ۸ حین مداخله در بین چهار گروه اختلاف معنی‌داری یافت نشد ($P > 0.05$). در مقابل، با گذشت زمان طی ۸ هفته در هر یک از چهار گروه، کاهش معنی‌داری در شدت علائم سوزش پشت جناغ سینه و احساس ترش کردن مشاهده گردید ($P < 0.001$).

نتیجه‌گیری: بر طبق نتایج مطالعه‌ی حاضر، چهار داروی امپرازول، پنتوپرازول، اس‌امپرازول و لانزوپرازول بر کاهش شدت علائم برگشت اسید معده به مری اثرات مشابهی داشتند و همه‌ی این داروها با گذشت زمان توانستند منجر به کاهش شدت علائم کلی بیماری شوند.

واژگان کلیدی: برگشت اسید معده به مری، پنتوپرازول، لانزوپرازول، اس‌امپرازول، امپرازول

ارجاع: آرزومندی نیما، ادیبی پیمان. بررسی مقایسه‌ای اثر داروهای امپرازول، پنتوپرازول، اس‌امپرازول و لانزوپرازول در کاهش علائم بیماران

مبتلا به ریفلاکس معده به مری. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۵۰۷): ۱۵۰۴-۱۴۹۸

این بیماری، ازوفژیت مزمن، مری‌بارت و آدنوکارسینوم مری می‌باشد (۳-۵). شیوع این بیماری به طور کلی مشخص نیست؛ چرا که روش‌های تشخیصی متفاوتی وجود دارد و همچنین، تعریف جهانی یکسان برای بیماری وجود ندارد و محدودیت‌های مطالعات اپیدمیولوژیک نیز زیاد بوده است (۳-۶).

با توجه به این که علائم بیماری در طول روزها و هفته‌ها متغیر است، بهترین حالت گزارش شیوع بیماری به صورت شیوع هفتگی عنوان شده است که در ایران بین ۲۱/۲-۱۸/۲ درصد به صورت

مقدمه

بیماری بازگشت اسید معده به مری (Gastroesophageal reflux disease یا GERD) هنگامی ایجاد می‌ود که این فرایند فیزیولوژیک به تدریج سبب ایجاد علائم آزار دهنده برای فرد شود (۱). علائم اصلی این بیماری شامل سوزش پشت جناغ سینه یا اپی‌گاستر (Heart burn)، احساس طعم ناخوشایند در دهان به علت بازگشت اسید (Acid regurgitation) (۲) و سایر علائم نظیر درد قفسه‌ی سینه (Chest pain)، سرفه‌ی مزمن و دیسفاژی می‌باشد. عارضه‌ی اصلی

۱- دستیار، گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استاد، گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: نیما آرزومندی

تبلیغات دارویی بر روی اثرات داروهای مختلف بر علائم این بیماری و همچنین، در دسترس نبودن یا قیمت بالای برخی داروها و عدم پوشش بیمه بر برخی اقلام گروه دارویی PPIs، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی مقایسه‌ای اثر داروهای امپرازول، پنتوپرازول، اس امپرازول و لانزوپرازول در کاهش علائم بیماران مبتلا به ریفلاکس معده به مری انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه، از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شده بدون کورسازی (Open-label) بود. جامعه‌ی مورد مطالعه، شامل کلیه‌ی بیماران با علائم ریفلاکس مراجعه کننده به درمانگاه‌های گوارش و داخلی استان اصفهان طی بهمن ماه ۱۳۹۶ تا تیر ماه ۱۳۹۷ (به مدت ۶ ماه) بود. از این جامعه، بر اساس فرمول حجم نمونه، مقایسه‌ی دو نسبت در سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان ۸۰ درصد و با در نظر گرفتن درصد فراوانی سوزش پشت جناغ سینه در دو گروه در مطالعات گذشته (۱) برابر با ۴ و ۴۶/۴ درصد، حجم نمونه به تعداد ۳۰ نفر در هر گروه برآورد شد. بدین منظور، تعداد ۱۲۰ بیمار با علائم اصلی ریفلاکس به صورت تصادفی آسان در دسترس وارد مطالعه شدند.

تشخیص ابتلا به ریفلاکس بر طبق علائم بالینی بیمار توسط متخصص گوارش انجام شد؛ بدین طریق که در صورتی که فرد به طور مکرر یعنی ۲ بار یا بیشتر در هفته، سوزش پشت جناغ و ترش کردن داشت، به عنوان ریفلاکس (برگشت اسید معده به مری) شناخته می‌شد. به علاوه، داشتن رضایت جهت شرکت در مطالعه، عدم وجود مشکلات قلبی، عدم حاملگی، عدم سابقه‌ی هر نوع سرطان، عدم سابقه‌ی فامیلی بدخیمی گوارشی، عدم استفاده از مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI) یا H₂ blocker در دو هفته قبل از ورود به مطالعه، عدم استفاده از هر نوع داروی هم‌زمان، عدم ابتلا به ادینوفاژی، عدم ابتلا به دیسفاژی، عدم کاهش وزن اخیر بدون علت، نداشتن استفراغ مکرر، نداشتن زردی، نداشتن توده‌ی قابل لمس یا آدنویاتی در معاینه، به عنوان معیارهای ورود در نظر گرفته شدند. همچنین، در صورتی که در حین مطالعه فرد دچار عوارض دارویی گردید، یا طول درمان خود را به طور کامل سپری نکرد و یا از ادامه‌ی همکاری در مطالعه انصراف داد، از مطالعه حذف می‌شد؛ خوشبختانه در این مطالعه حجم نمونه هیچ گونه ریزشی نداشت.

پس از کسب کد اخلاق از دانشگاه علوم پزشکی اصفهان (به شماره‌ی ۳۹۶۳۴۳) و اخذ رضایت‌نامه‌ی کتبی از بیماران، ابتدا در بدو ورود به مطالعه اطلاعات دموگرافیک آنان نظیر سن، جنس و سطح تحصیلات ثبت شد. سپس، جهت ارزیابی علائم ریفلاکس بیماران از پرسش‌نامه‌ی GERD-Health related quality of life questionnaire

هفتگی گزارش شده است و در مقایسه با سایر کشورهای آسیایی بالاتر بوده و در برخی مطالعات، در حد کشورهای غربی گزارش شده است (۷). کاهش کیفیت زندگی، اصلی‌ترین بار بیماری را تشکیل می‌دهد. برای مثال، در یک مطالعه ۷۸ درصد بیماران دچار علائم شبانه و ۶۸ درصد دچار اختلال خواب هستند (۸). در برخی مطالعات، این میزان کاهش کیفیت زندگی شبیه سرطان و دیابت گزارش شده است (۹). درمان‌های پذیرفته شده، علاوه بر تغییر سبک زندگی، به دو گروه Medical و Surgical تقسیم می‌شوند.

آنتی‌اسیدها، H₂ بلوکر (H₂ blocker)ها و مهارکننده‌های پمپ پروتون (Proton pump inhibitors یا PPIs) داروهای اصلی درمان GERD هستند؛ البته، در بیشتر مطالعات داروهای گروه PPI نسبت به سایر داروها در کاهش علائم بیماری مؤثرتر بوده‌اند (۱). ترکیبات دارویی PPI از سال ۱۹۹۰ توسط Food and Drug Administration (FDA) در درمان کوتاه مدت GERD مورد تأیید قرار گرفته و تاکنون داروهای متعددی از این خانواده تولید و وارد بازار دارویی شده‌اند؛ این گروه دارویی، بسیار سریع به سومین گروه دارویی پرمصرف در آمریکا تبدیل شد (۱۰).

بیماران مبتلا به GERD بر اساس علائم به دو گروه Intermittent (کمتر از دو اپیزود علائم در هفته) و Frequent (دو یا بیشتر اپیزود علائم در هفته) تقسیم می‌شوند. بر اساس راهنماهای جهانی، درمان توصیه شده برای بیماران با علائم Intermittent شامل تغییر سبک زندگی و تجویز آنتی‌اسید، H₂ blocker و یا PPI با دز پایین است (۱۴-۱۱) و در بیماران با علائم مکرر یا Frequent، علاوه بر تغییر سبک زندگی، از ابتدا PPI با دز استاندارد شروع می‌گردد (۱۰)، اما یکی از مشکلات استفاده از PPIs تأخیر در رسیدن به بیشترین اثر درمانی پس از چند روز است که در بیماران با علائم کوتاه مدت و گذرا تعیین اثر دقیق آن میسر نیست. همچنین، این داروها تنها بر عامل اسیدی مؤثر هستند و بر سایر عوامل مؤثر در ریفلاکس تأثیری ندارند (۱۶-۱۵). برای مثال، استفاده از داروهای مؤثر بر اسفنگتکرتحسانی مری نظیر Baclofen هم‌زمان با امپرازول نتایج بهتری در مقابل امپرازول به تنهایی داشته است (۱۸-۱۷، ۲). PPIها، از داروهای H₂ blocker اثر سریع‌تر و قوی‌تری در کاهش علائم GERD داشته‌اند؛ اما گروه H₂ blocker قیمت ارزان‌تر و عوارض جانبی کمتری دارند (۲۰-۱۹). در مطالعات قبلی، داروهای گروه PPI با هم مقایسه شده‌اند و در دزهای استاندارد تفاوت زیادی در کاهش علائم نسبت به هم نداشته‌اند (۲۱، ۱۰).

تحقیقات بسیاری نیز به بررسی تأثیر هر یک از این داروها در کاهش علائم و عوارض بیماری GERD پرداخته است. با توجه به شیوع بالای GERD و مصرف داروهای مختلف با هزینه‌های بالا و

در سطح آمار توصیفی از شاخص‌هایی نظیر میانگین و انحراف معیار و در سطح آمار استنباطی از آزمون‌هایی نظیر One-way ANOVA و Repeated measures ANOVA استفاده گردید و $P < 0/050$ به عنوان سطح معنی‌داری در تمامی آزمون‌ها در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از مجموع ۱۲۰ بیمار مورد مطالعه، ۴۸ نفر مرد (۴۰ درصد) و ۷۲ نفر زن (۶۰ درصد) بودند؛ به طوری که توزیع فراوانی جنسی در ۴ گروه مطالعه اختلاف معنی‌داری نداشت ($P = 0/475$). میانگین سنی بیماران $26/55 \pm 8/53$ سال با کمینه‌ی ۲۰ سال و بیشینه‌ی ۶۱ سال بود؛ توزیع فراوانی سنی بین ۴ گروه مورد مطالعه اختلاف معنی‌داری نداشت ($P = 0/413$). میانگین شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) $25/54 \pm 2/54$ به دست آمد که فاقد اختلاف معنی‌دار در گروه‌های مطالعه بود ($P = 0/219$). فراوانی مصرف سیگار در بیماران ۷/۵ درصد بود که بین ۴ گروه مورد مطالعه اختلاف معنی‌داری نداشت ($P = 0/948$). در مجموع، ۱۰۵ بیمار (۸۷/۵ درصد) دارای علائم Heart burn و ۳۸ بیمار (۳۱/۷ درصد) دارای علائم Regurgitation از قبل از شروع درمان بودند که فراوانی این علائم بین ۴ گروه مورد مطالعه اختلاف معنی‌داری نداشت ($P = 0/762$).

ارزیابی علائم سوزش پشت جناغ سینه (Global HB) در بین چهار گروه در زمان‌های قبل از مداخله و هفته‌های ۲، ۴ و ۸ بعد از درمان نشان داد که در قبل از مداخله، چهار گروه مورد مطالعه از نظر میانگین نمره‌ی Global HB اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشتند ($P = 0/471$). همچنین، در هفته‌های ۲، ۴ و ۸ بعد از مداخله نیز همچنان چهار گروه مورد مطالعه، اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشتند. در مقابل، ارزیابی وضعیت بهبود Global HB در هر یک از گروه‌ها حاکی از آن بود که با گذشت زمان طی ۸ هفته، هر یک از چهار گروه کاهش قابل توجهی در علامت Global HB داشته‌اند ($P < 0/001$) (جدول ۱).

(GERD-HRQL) استفاده شد. این پرسش‌نامه، در دو بخش به ارزیابی دو علامت اصلی ریفلاکس شامل سوزش پشت جناغ سینه (Heart burn) (۶ سؤال اول) و احساس ترش کردن (۶ سؤال دوم) می‌پردازد (۱۱-۱۲).

احساس ترش کردن و سوزش در پشت جناغ سینه در حالات مختلف شامل بعد از غذا، دراز کشیدن، هنگام ایستادن در بیمار مورد ارزیابی قرار گرفت و شدت آن بر اساس نمره‌ی ۰-۵ مشخص شده‌اند. نمرات در فرد و شرح حال وی به گونه‌ای بود که نمره‌ی ۰ «بدون علامت»؛ نمره‌ی ۱ «علائم قابل توجه داشته، اما برایش مشکلی ایجاد نکرده است»؛ نمره‌ی ۲ «علائم قابل توجه و مشکل‌ساز داشته، اما روزانه نبوده است»؛ نمره‌ی ۳ «علائم مشکل‌ساز روزانه داشته است»؛ نمره‌ی ۴ «علائم روی فعالیت روزانه تأثیر گذاشته است» و نمره‌ی ۵ «علائم به قدری ناتوان کننده بوده که نتوانسته کارهای روزانه را انجام دهد». لازم به ذکر است که پرسش‌نامه‌ی پیش‌گفته در ایران نیز مورد استفاده قرار گرفته و اعتبار آن به تأیید رسیده است (۲۲). در نهایت، میانگین حاصل از سؤالات هر بعد، نمره‌ی فرد از سوزش پشت جناغ سینه (Global HB) و یا احساس ترش کردن (Global REG) در نظر گرفته شد. همچنین، به عنوان ارزیابی شدت علائم فعلی بیمار به طور کلی (Overall severity) از مقیاس ۰-۱۰۰ استفاده و از بیمار درخواست شد که بر حسب میزان شدت علائم خود، نمره‌ای بین ۰-۱۰۰ به خود اختصاص دهد.

پس از ثبت نمره‌ی بدو ورود به مطالعه‌ی GERD-HRQL، بیماران به صورت تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند و به ترتیب، تحت درمان با امپرازول ۴۰ میلی‌گرم، پنتوپرازول ۴۰ میلی‌گرم، اسموپرازول ۴۰ میلی‌گرم و لانزوپرازول ۳۰ میلی‌گرم که همگی ساخت شرکت عبیدی- ایران بودند، به صورت روزانه ناشتا و به مدت ۸ هفته تجویز شد (۱۰، ۱۳). همچنین، در فواصل ۲، ۴ و ۸ هفته در حین درمان، پرسش‌نامه‌ی GERD-HRQL بار دیگر تکمیل شد. در نهایت، اطلاعات جمع‌آوری شده وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) شد و

جدول ۱. تعیین و مقایسه‌ی میانگین نمره‌ی سوزش پشت جناغ سینه (Global HB) در زمان‌های مختلف در بین چهار گروه مورد مطالعه

مقدار P	پنتوپرازول		امپرازول		سوزش پشت جناغ سینه
	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	
0/471	2/98 \pm 1/21	3/06 \pm 1/04	2/81 \pm 1/15	2/64 \pm 1/09	قبل از مطالعه
0/796	1/48 \pm 0/66	1/61 \pm 0/62	1/54 \pm 0/74	1/44 \pm 0/70	هفته‌ی دوم
0/944	1/50 \pm 0/64	0/60 \pm 0/59	1/57 \pm 0/72	1/50 \pm 0/73	هفته‌ی چهارم
0/843	1/54 \pm 0/66	1/65 \pm 0/63	1/55 \pm 0/70	1/50 \pm 0/66	هفته‌ی هشتم
	< 0/001	< 0/001	< 0/001	< 0/001	مقدار P

جدول ۲. تعیین و مقایسه‌ی میانگین نمره‌ی احساس ترش کردن (Global REG) در زمان‌های مختلف در بین چهار گروه مورد مطالعه

مقدار P	لازوپرازول		پنتوپرازول		امپرازول		اس‌امپرازول		احساس ترش کردن
	میانگین \pm انحراف معیار		میانگین \pm انحراف معیار		میانگین \pm انحراف معیار		میانگین \pm انحراف معیار		
۰/۵۴۰	۱/۴۰ \pm ۱/۰۳		۱/۵۲ \pm ۱/۱۲		۱/۳۷ \pm ۰/۹۰		۱/۲۳ \pm ۰/۶۲		قبل از مطالعه
۰/۶۶۶	۰/۷۱ \pm ۰/۵۱		۰/۷۸ \pm ۰/۵۵		۰/۷۳ \pm ۰/۴۸		۰/۶۶ \pm ۰/۳۳		هفته‌ی دوم
۰/۶۲۶	۰/۶۶ \pm ۰/۴۷		۰/۷۳ \pm ۰/۵۲		۰/۶۸ \pm ۰/۴۴		۰/۵۹ \pm ۰/۳۰		هفته‌ی چهارم
۰/۶۳۵	۰/۶۴ \pm ۰/۴۶		۰/۷۲ \pm ۰/۵۰		۰/۶۶ \pm ۰/۴۳		۰/۵۹ \pm ۰/۲۹		هفته‌ی هشتم
	< ۰/۰۰۱		۰/۰۰۱		۰/۰۰۱		۰/۰۱۰		مقدار P

زمان طی ۸ هفته، بهبودی قابل توجهی داشتند. در همین راستا، مطالعات متعددی در گذشته بر روی انواع مختلف PPIs در کشورهای مختلف انجام شده است که به ارزیابی ارجحیت یکی بر دیگری پرداخته‌اند. به طور مثال، Richter و همکاران در مطالعه‌ی خود نشان دادند که اس‌امپرازول نسبت به امپرازول مؤثرتر بوده است (۲۳). در مطالعات Coron و همکاران (۲۴) و نیز Johnson و همکاران (۲۵) و نیز توصیه شده است که تجویز ۴۰ میلی‌گرم اس‌امپرازول بهتر از سایر داروهای PPIs می‌تواند در کاهش اسیدیته‌ی معده مؤثر باشد (۲۴-۲۵). در بررسی دیگری، مشخص شد که اولویت مصرف امپرازول و رابپرازول نسبت به سایر PPIsها از لحاظ مقرون به صرفه بودن، رفع نشانه‌ها به مدت طولانی‌تر و بالا بردن کیفیت زندگی فرد مناسب‌تر هستند (۲۶)؛ که یافته‌های همه‌ی مطالعات پیش گفته، با مطالعه‌ی حاضر مغایرت داشته است.

از سوی دیگر، همسو با نتایج مطالعه‌ی حاضر، نتایج مطالعات دیگری در همین راستا، حاکی از آن است که امپرازول و رابپرازول (۲۰ میلی‌گرم) اثرات متفاوتی نداشته و یکسان بوده‌اند (۲۶-۲۷). همچنین، ناصری مقدم و همکاران نیز در مطالعه‌ی خود نشان دادند که اگر چه پاسخ درمانی در گروه‌های درمانی متفاوت بوده است، اما این اختلافات از نظر آماری معنی‌دار نبوده است و داروهای پنتوپرازول، اکسی‌پرازول و امپرازول دارای اثرات مشابهی بر علائم ریفلاکس بوده‌اند (۲۲). در واقع، این مطالعات نیز همسو با مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهند که اثرات انواع مختلف PPIs می‌تواند یکسان باشد.

ارزیابی احساس ترش کردن (Global REG) در چهار گروه در زمان‌های قبل از مداخله و هفته‌های ۲، ۴ و ۸ بعد از درمان نشان داد که در قبل از مداخله ($P = ۰/۵۴۰$) و نیز در هفته‌های ۲ ($P = ۰/۶۶۶$), ۴ ($P = ۰/۶۲۶$) و ۸ ($P = ۰/۶۳۵$) بعد از مداخله، چهار گروه مورد مطالعه از نظر میانگین نمره‌ی Global REG اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشته‌اند. در مقابل، هر یک از چهار گروه با گذشت زمان طی ۸ هفته، کاهش قابل توجهی در Global REG داشته‌اند ($P < ۰/۰۱۰$) (جدول ۲).

در نهایت، ارزیابی شدت کلی علایم بیماری (Overall severity) در چهار گروه در زمان‌های قبل از مداخله و هفته‌های ۲، ۴ و ۸ بعد از درمان نشان داد که در قبل از مداخله ($P = ۰/۲۷۰$) و نیز در هفته‌های ۲ ($P = ۰/۵۰۵$), ۴ ($P = ۰/۰۹۷$) و ۸ ($P = ۰/۳۲۴$) بعد از مداخله، چهار گروه مورد مطالعه از نظر میانگین نمره‌ی Global REG اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشته‌اند. در مقابل، هر یک از چهار گروه با گذشت زمان طی ۸ هفته، کاهش قابل توجهی در Overall severity داشتند ($P < ۰/۰۰۱$) (جدول ۳).

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که ۴ گروه مورد مطالعه، از نظر کاهش علائم چه در ویزیت‌های متوالی در یک گروه (از هفته‌ی ۲ تا هفته‌ی ۸) و چه در مقایسه‌ی گروه‌های مختلف در زمان‌های مختلف، تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشتند و هر چهار گروه درمانی با گذشت

جدول ۳. تعیین و مقایسه‌ی میانگین نمره‌ی شدت کلی علایم بیماری (Overall severity) در زمان‌های مختلف در بین چهار گروه مورد مطالعه

مقدار P	لازوپرازول		پنتوپرازول		امپرازول		اس‌امپرازول		شدت کلی علایم بیماری
	میانگین \pm انحراف معیار		میانگین \pm انحراف معیار		میانگین \pm انحراف معیار		میانگین \pm انحراف معیار		
۰/۲۷۰	۶۳/۷۳ \pm ۱۲/۴۲		۶۲/۷۳ \pm ۱۳/۱۹		۶۱/۰۷ \pm ۱۲/۴۲		۵۷/۸۰ \pm ۱۱/۴		قبل از مطالعه
۰/۵۰۵	۳۳/۷۰ \pm ۷/۱۴		۳۴/۳۰ \pm ۷/۱۰		۳۳/۱۷ \pm ۶/۷۹		۳۱/۷۳ \pm ۶/۰۴		هفته‌ی دوم
۰/۰۹۷	۳۲/۴۷ \pm ۵/۷۲		۳۴/۵۷ \pm ۹/۲۰		۳۱/۸۰ \pm ۵/۳۹		۳۰/۳۷ \pm ۴/۸۳		هفته‌ی چهارم
۰/۳۲۴	۳۱/۶۳ \pm ۵/۳۷		۳۱/۸۷ \pm ۵/۶۳		۳۰/۷۰ \pm ۵/۸۵		۲۹/۵۰ \pm ۴/۸۴		هفته‌ی هشتم
	< ۰/۰۰۱		< ۰/۰۰۱		< ۰/۰۰۱		< ۰/۰۰۱		مقدار P

و وجود سایر مشکلات نظیر قیمت دارو و پوشش بیمه‌ای و وجود بیماری‌های همراه، همگی می‌توانند در نتایج مطالعات تأثیرگذار باشند. البته، در مطالعه‌ی حاضر سعی شد در حد امکان بیماران طوری انتخاب شوند که تأثیر عوامل مخدوش‌گر کاهش یابد. نویسندگان این مقاله، پیشنهاد می‌کنند تحقیقات بعدی در این زمینه روی نمونه‌های بزرگ‌تر بیماران و با ویژگی‌های مختلف نظیر وجود بیماری‌های همراه یا درجات مختلف بیماری GERD و بررسی عوارض حین درمان یا انواع شایع این گروه دارویی مورد بررسی قرار گیرند. همچنین، مقایسه‌ی اثربخشی دزهای متفاوت (Low و استاندارد) داروها در کاهش علائم بیماران توصیه می‌گردد.

نتیجه‌گیری نهایی این که پس از ۸ هفته درمان با دز استاندارد چهار داروی امپرازول، لانزوپرازول، اس‌امپرازول و پنتوپرازول، از لحاظ کاهش علائم مزمن GERD تفاوت آشکاری وجود نداشت و اثرات داروها به طور تقریبی یکسان بود و نیز همه‌ی این داروها توانستند به طور قابل توجهی شدت علائم بیماری فرد را کاهش دهند.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکتری تخصصی داخلی به شماره‌ی پژوهشی ۳۹۶۳۴۳ و کد اخلاق IR.MUI.REC.1396.3.343 در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد که در سایت مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران (Iranian Registry of Clinical Trials) یا IRCT با کد IRCT201710071007036616N1 ثبت شده است. تمام داروها توسط شرکت داروسازی عیب‌دی به صورت رایگان تأمین شد که از مدیریت محترم آن شرکت و همچنین، جناب آقای دکتر سعادت‌نیا تشکر می‌گردد. همچنین، از خانم‌ها دکتر مریم سهیلی‌پور، دکتر الهام تابش و آقایان دکتر عبدالمهدی بقایی، دکتر علی باغکی، دکتر امیرحسین صالحی و دکتر محمد مختاری که در جمع‌آوری و تحلیل اطلاعات بیماران همکاری نمودند، قدردانی می‌نمایم.

در مقابل، Janczewska در مطالعه‌ی خود نشان داد که لانزوپرازول نسبت به امپرازول سبب کاهش سریع‌تر نشانه‌ی سوزش خواهد گردید (۲۸)؛ در حالی که Stedman و Barclay اظهار داشتند که لانزوپرازول و پنتوپرازول تأثیر بیشتری نسبت به سایر داروها بر ریفلاکس داشته‌اند (۲۹). از این رو، به نظر می‌رسد مطالعات مختلف به دلیل این که در حجم نمونه‌های مختلف، با شرح حال بیماران متفاوت و در بازه‌ی زمانی متفاوت انجام شده‌اند، ممکن است با یکدیگر در تناقض و یا هم‌راستا باشند.

در یک‌جمع‌بندی شاید بتوان گفت تکرار این نتایج با مطالعات قبلی، نشان می‌دهد استفاده از داروهای ارزان‌تر این گروه نظیر امپرازول که در ایران تنها داروی تحت پوشش بیمه‌ای از این گروه دارویی است؛ نتایج مشابهی با سایر داروهای گران‌تر دارد و احتمال می‌رود تمایل بسیاری از بیماران و پزشکان به استفاده از داروهای گران‌تر، به علت تبلیغات این داروها باشد. دزهای غیر استاندارد نظیر امپرازول ۲۰ میلی‌گرم روزانه (Low dose) به طور معمول در بیماران با درجات پایین‌تر علائم بیماری استفاده می‌گردد؛ اما گاهی استفاده از این دز دارویی برای درمان GERD با شدت علائم بیشتر ممکن است سبب ایجاد پاسخ درمانی ناکافی و نارضایتی از درمان شود. به علاوه، عدم توجه به سایر عوامل مشترک (Cofactors) نظیر Functional pain و Hypersensitivity، ممکن است موجب پاسخ‌دهی ناکافی با وجود استفاده از دارو با دز مناسب شود. طول مدت درمان استاندارد حداقل ۸ هفته است که عدم رعایت طول دوره‌ی درمان یا مصرف نامنظم توسط بیماران نیز سبب کاهش اثرات درمانی می‌شود.

همان‌طور که گفته شد، چون تعاریف بیماری بر اساس علائم و اقدامات پیرابالینی و همچنین، پاسخ‌دهی به درمان امپریکال در دنیا متفاوت است و همچنین، ماهیت بیماری که در برخی افراد علائم به صورت Intermittent وجود دارد یا طول مدت علائم متفاوت است

References

1. Abbasiazari M, Panahi Y, Mortazavi SA, Fahimi F, Valizadegan G, Mohtashami R, et al. Effect of a Combination of omeprazole plus sustained release baclofen versus omeprazole alone on symptoms of patients with gastroesophageal reflux disease (GERD). *Iran J Pharm Res* 2014; 13(4): 1221-6.
2. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(8): 1900-20.
3. Eisen G. The epidemiology of gastroesophageal reflux disease: what we know and what we need to know. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(8 Suppl): S16-S18.
4. Damiano A, Handley K, Adler E, Siddique R, Bhattacharyya A. Measuring symptom distress and health-related quality of life in clinical trials of gastroesophageal reflux disease treatment: Further validation of the Gastroesophageal Reflux Disease Symptom Assessment Scale (GSAS). *Dig Dis Sci* 2002; 47(7): 1530-7.
5. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340(11): 825-31.
6. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(3): 308-28.

7. Delavari A, Moradi G, Birjandi F, Elahi E, Saberifiroozi M. The prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD) in the Islamic Republic of Iran: A systematic review. *Middle East J Dig Dis* 2012; 4(1): 5-15.
8. Farup C, Kleinman L, Sloan S, Ganoczy D, Chee E, Lee C, et al. The impact of nocturnal symptoms associated with gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Arch Intern Med* 2001; 161(1): 45-52.
9. Jung SH, Oh JH, Jie BS, Oh SH, Kim JS, Jeon JS, et al. Typical symptoms rather than extraesophageal symptoms affect the quality of life in gastroesophageal reflux disease. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23(6): 747-52.
10. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*. 19th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
11. Velanovich V. The development of the GERD-HRQL symptom severity instrument. *Dis Esophagus* 2007; 20(2): 130-4.
12. Hunter JG, Trus TL, Branum GD, Waring JP, Wood WC. A physiologic approach to laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg* 1996; 223(6): 673-85.
13. Shaker R, Castell DO, Schoenfeld PS, Spechler SJ. Nighttime heartburn is an under-appreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: The results of a Gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(7): 1487-93.
14. Chait MM. Gastroesophageal reflux disease: Important considerations for the older patients. *World J Gastrointest Endosc* 2010; 2(12): 388-96.
15. Tack J. Emerging medical therapies for the treatment of GERD. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2010; 6(9): 566-9.
16. Wang YK, Hsu WH, Wang SS, Lu CY, Kuo FC, Su YC, et al. Current pharmacological management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 983653.
17. Vela MF, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Baclofen decreases acid and non-acid post-prandial gastro-oesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(2): 243-51.
18. van Herwaarden MA, Samsom M, Rydholm H, Smout AJ. The effect of baclofen on gastro-oesophageal reflux, lower oesophageal sphincter function and reflux symptoms in patients with reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(9): 1655-62.
19. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Gastroenterology* 1997; 112(6): 1798-810.
20. Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N. Response of regurgitation to proton pump inhibitor therapy in clinical trials of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(8): 1419-25.
21. Ip S, Chung M, Moorthy D, Yu WW, Lee J, Chan JA, et al. Comparative effectiveness of management strategies for gastroesophageal reflux disease: Update. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011.
22. Nasser Moghaddam S, Tofangchiha S, Azimi K, Ostad Rahimi S, Malekzade R. Comparing different brands of omeprazole with Pantozole® in GERD patients. *Ann Mil Health Sci Res* 2010; 8 (2): 132-7. [In Persian].
23. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, Maton P, Breiter JR, Hwang C, et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(3): 656-65.
24. Coron E, Hatlebakk JG, Galmiche JP. Medical therapy of gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23(4): 434-9.
25. Johnson DA, Benjamin SB, Vakil NB, Goldstein JL, Lamet M, Whipple J, et al. Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(1): 27-34.
26. Remak E, Brown RE, Yuen C, Robinson A. Cost-effectiveness comparison of current proton-pump inhibitors to treat gastro-oesophageal reflux disease in the UK. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(10): 1505-17.
27. Thjodleifsson B, Beker JA, Dekkers C, Bjaaland T, Finnegan V, Humphries TJ. Rabeprazole versus omeprazole in preventing relapse of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease: a double-blind, multicenter, European trial. The European Rabeprazole Study Group. *Dig Dis Sci* 2000; 45(5): 845-53.
28. Janczewska I, Sagar M, Sjostedt S, Hammarlund B, Iwarzon M, Seensalu R. Comparison of the effect of lansoprazole and omeprazole on intragastric acidity and gastroesophageal reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33(12): 1239-43.
29. Stedman CA, Barclay ML. Review article: Comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(8): 963-78.

Comparison of the Effect of Omeprazole, Pantoprazole, Esomeprazole, and Lansoprazole on the Reduction of Symptoms in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease

Nima Arezoomandi¹, Peyman Adibi²

Original Article

Abstract

Background: Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a chronic and recurrence disease with increasing prevalence, and selection of the best treatment method has been considered for many years. Proton pump inhibitors (PPIs) are among the basic treatment of this disease; so this study aimed to evaluate the effects of omeprazole, pantoprazole, esomeprazole, and lansoprazole on the symptoms of GERD.

Methods: This randomized clinical trial study was conducted on 120 patients with GERD. They were randomly divided into 4 groups of 30 and received 40 mg omeprazole, 40 mg pantoprazole, 40 mg esomeprazole, and 30 mg lansoprazole that administered as daily single fasting dose for 8 weeks. The severity of the symptoms of heart burn and regurgitation were signed in the form of a questionnaire (GERD-HRQL) at the time of the before study and at the 2nd, 4th, and 8th weeks of treatment. The collected data were analyzed and compared between the four groups using SPSS software.

Findings: There was no significant difference in the mean of heart burn and regurgitation severity before intervention and during the 2nd, 4th, and 8th weeks of treatment between the four groups ($P > 0.050$). But, there were significant reductions in each group comparing these symptoms between the 0 and 8 weeks of treatment ($P < 0.001$).

Conclusion: There is no significant difference between the four medications omeprazole, lansoprazole, esomeprazole, and pantoprazole in reducing GERD symptoms, and all of them could decrease the severity of general symptoms by time.

Keywords: Omeprazole, Pantoprazole, Esomeprazole, Lansoprazole, Gastroesophageal reflux disease

Citation: Arezoomandi N, Adibi P. Comparison of the Effect of Omeprazole, Pantoprazole, Esomeprazole, and Lansoprazole on the Reduction of Symptoms in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease. J Isfahan Med Sch 2019; 36(507): 1498-504.

1- Resident, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Iran
2- Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Iran
Corresponding Author: Nima Arezoomandi, Email: qoghnu@gmail.com