

بررسی میزان ریشه‌کنی عفونت هلیکوباکترپیلوری با رژیم چهارداروئی: امپرازول، آموکسی سیلین، مترونیدازول و بیسموت در بیماران مبتلا به زخم دوازدهه و گاستروئودنیت (Gastroduodenitis)

دکتر جواد میکائیلی، دکتر سید محمد مهدی میرناصری، دکتر علی منافی‌اناری

مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

نویسنده مسئول: دکتر سیدمحمد مهدی میرناصری، تهران، بیمارستان شریعتی، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد،

دانشگاه علوم پزشکی تهران، تلفن و فاکس ۸۰۲۶۴۸۶، ۸۰۱۲۹۹۲. E-mail: mirna@ams.ac.ir

چکیده

مقدمه و اهداف:

افراد مبتلا به بیماری‌های دستگاه گوارش فوقانی به خصوص مبتلایان به زخم‌های پپتیک (PUD)* و گاستروئودنیت (Gastroduodenitis) درصد قابل ملاحظه‌ای از مراجعه‌کنندگان به پزشکان به ویژه متخصصان گوارش را تشکیل می‌دهند. PUD علاوه بر این که باعث تحمیل درد و رنج زیاد به بیماران می‌شود، به خاطر عوارضی هم که ایجاد می‌کند مرگ و میر نسبتاً بالایی را موجب می‌شود. به همین دلیل درمان صحیح این بیماران ضرورت دارد. با تحقیقاتی که به خصوص در دهه گذشته روی این بیماری‌ها انجام شده است، نقش میکروب هلیکوباکترپیلوری (H.pylori) در ایجاد آنها کاملاً اثبات و مشخص شده است که با به کار بردن رژیم‌های دارویی مناسب و ریشه‌کنی هلیکوباکترپیلوری در بیماران مبتلا به PUD و گاستروئودنیت که H.pylori در آنها مثبت بوده است، نیاز بیماران به دوره‌های طولانی مصرف دارو کاهش پیدا کرده است و درصد بالایی از آنان بهبود یافته‌اند.

روش تحقیق:

در این بررسی ۳۶۰ نفر از بیماران که در طی سال‌های ۸۰-۱۳۷۶ به یک کلینیک فوق تخصصی گوارش مراجعه کرده و با انجام اندوسکوپی و تست اوره‌آز سریع زخم پپتیک و گاستروئودنیت ناشی از H.pylori در آنها اثبات شده بود وارد مطالعه شدند. در تمام این بیماران رژیم چهار داروئی OAMB (امپرازول، آموکسی سیلین، مترونیدازول و بیسموت) تجویز شد و ۶ هفته بعد از اتمام این دوره درمانی، تست تنفسی اوره (UBT)** برای بررسی ریشه‌کنی H.pylori انجام گردید و میزان موفقیت درمان مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج:

در این مطالعه ۲۰۹ نفر (۵۸/۱٪) از مبتلایان زن و بقیه مرد بودند و میانگین سنی مبتلایان ۴۰/۳۸ سال بود. شایعترین علامت بالینی در این بیماران درد اپی‌گاستر بود که ۳۰۲ نفر (۸۳/۹٪) از بیماران از آن شکایت داشتند و علائم دیگر در مراتب پایین‌تر قرار داشتند. نتیجه UBT پس از درمان در ۲۴۵ نفر (۶۸/۱٪) از بیماران منفی گزارش شد که نشان‌دهنده ریشه‌کنی عفونت H.pylori است و در بقیه موارد (۱۱۵ نفر) نتیجه تست مثبت بود که نشانگر ادامه عفونت و مقاومت H.pylori به رژیم درمانی OAMB بود.

نتیجه‌گیری نهایی:

به نظر می‌رسد رژیم درمانی دو هفته‌ای OAMB با ریشه‌کنی ۶۸٪ روش درمانی ایده‌آلی نیست و در صورت استفاده باید با انجام تست تنفسی موفقیت ریشه‌کنی پس از درمان در کلیه بیماران بررسی شود.

کل‌واژگان:

هلیکوباکتر پیلوری، ریشه‌کنی، بیماری زخم پپتیک، گاستروئودنیت، آنتی بیوتیک.

* - (PUD) particularly peptic ulcer disease ** - Urea Breath Test (UBT)

مقدمه

۱۰ درصد افراد در طول زندگی خود به PUD مبتلا می‌شوند^(۱). نقطه عطف در برخورد با این بیماری زمانی بود که مارشال و وارن در اوایل دهه هشتاد، نقش یک میکروب را به عنوان عامل مؤثر در بروز PUD مطرح کردند^(۲). با تحقیقات بعدی نقش میکروب هلیکوباکترپیلوری به عنوان عامل ایجاد کننده GD و PUD مشخص

بیمارانی که از علائم و مشکلات قسمت فوقانی دستگاه گوارش به خصوص بیماری‌های ناشی از زخم‌های پپتیک (PUD) و گاستروئودنیت (GD) رنج می‌برند، درصد قابل ملاحظه‌ای از مراجعان به پزشکان به ویژه متخصصان گوارش را تشکیل می‌دهند^(۱). حدود ۵ تا

این موارد در کشورمان احساس می‌شود. ضمن این که با توجه به شیوع بالای این بیماری‌ها و درد و رنج و ناملایماتی که این بیماری‌ها برای افراد پدید می‌آورند، این اهمیت بیشتر حس می‌شود، نکته دیگر این که درمان‌های پیشنهادی فعلی هنوز تازه‌اند و به اندازه کافی ارزیابی نشده‌اند (حتی در کشورهای پیشرفته) و بررسی‌های بیشتر در این زمینه لازم است. در مورد اختلاف بین آمارهای داخلی و خارجی به عنوان مثال می‌توان به میزان مقاومت *H.pylori* در مقابل مترونیدازول اشاره کرد که این میزان در منابع خارجی ۳۰٪ برآورد شده، حال آن که در تحقیقی که در سال ۷۶ در کشورمان انجام شد، این مقاومت در حدود ۵۶٪ ذکر شده است^(۱۰). با توجه به موارد بالا مطالعه حاضر در نظر دارد که نتیجه حاصل از درمان با شیوه چهار دارویی فوق را بررسی کند، و هدف اصلی ما تعیین میزان نتیجه (outcome) درمانی بیماران پس از درمان ریشه‌کنی با رژیم OAMB در بیماران مبتلا به PUD و GD است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت مقطعی انجام شد. به این نحو که از فروردین ماه سال ۱۳۷۶ تا ۱۳۸۰ برای بیمارانی که به یک کلینیک فوق تخصصی گوارش مراجعه کرده بودند، ابتدا پرونده‌ای تشکیل شد و اطلاعات در مورد: سن، جنس، شغل، علائم بالینی، سابقه مصرف داروهای NSAID و استعمال سیگار از آنها گرفته و در پرونده درج شد. سپس از بیمارانی که معیارهای ورود به طرح (۳۶۰ نفر) را داشتند که شامل علائم و نشانه‌های مربوط به بیماری‌های دستگاه گوارش فوقانی، نظیر: درد یا احساس پری در اپی‌گاستر، درد شبانه، سوزش سردل، تهوع و کاهش وزن بود، اندوسکوپی به عمل آمد و دو نمونه بیوپسی از آنتروم بیمار برداشته شد و تست اوره‌آز سریع (RUT)* برایشان انجام شد که بر اساس مراجع معتبر این تست در تشخیص عفونت هلیکوباکتر پیلوری ۹۰٪ حساس و ۱۰٪ اختصاصی است^(۱۱). سپس به کسانی که عفونت *H.pylori* در آنها مثبت بود (یعنی محلول محتوی نمونه‌های بیوپسی از مخاط، اوره و ماده نشانگر به تغییرات pH در کمتر از ۲۴ ساعت از رنگ زرد به قرمز ارغوانی تغییر رنگ داد. رژیم درمانی چهار دارویی OAMB شامل: امپرازول ۲۰ میلی‌گرم دو بار در روز، آموکسی‌سیلین ۱ گرم دو بار در روز، مترونیدازول ۰/۵ گرم دو بار در روز و بیسموت ساب‌سیترات ۱۲۵ میلی‌گرم چهار بار در روز، به مدت دو هفته تجویز شد. بعد از دو ماه از شروع درمان (۶ هفته بعد از اتمام درمان ضد هلیکوباکتر) از همه بیماران تست تنفسی اوره (UBT) به عمل آمد. که این تست حساسیت ۹۰٪ و اختصاصی بودن ۹۶٪ در شناسایی هلیکوباکتر پیلوری را دارد^(۱۱). بر اساس نتیجه UBT بیماران به

شد^(۵،۴) و معلوم شد که این میکروب با مکانیسم افزایش اسید و پپسین عامل مهمی در ایجاد این بیماری‌هاست^(۶). بعد از آن بود که توانایی‌های بشر در شناسایی و ریشه‌کنی باکتری افزایش یافت، تا جایی که اکنون با پیشرفت‌های ایجاد شده در این مورد، بیماریابی و درمان این بیماری‌ها به سهولت انجام می‌شود و نیاز بیماران به دوره‌های طولانی مصرف دارو کاهش پیدا کرده است. قبل از کشف درمان ریشه‌کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری، درمان صرفاً برای سرکوب ترشح اسید معده و درمان علامتی بود^(۷). ولی در این حالت عود بسیار زیاد دیده می‌شد و هزینه و طول دوره درمان زیاد بود. تحقیقات بعدی نشان داد که در معده ۹۰-۸۰٪ از بیماران مبتلا به زخم دوازدهه و ۹۵-۷۰٪ از بیماران مبتلا به زخم معده کلونی‌های *H.pylori* وجود دارد^(۲). در کشورهای در حال توسعه این عفونت بسیار شایع‌تر است، به طوری که تا ۸۰٪ افراد زیر ۲۰ سال در این کشورها کلونی این باکتری را در معده خود دارند^(۲). موضوعی که اینجا باید به آن اشاره کرد این است که همه افرادی که در معده یا اثنی عشر خود کلونی هلیکوباکتر پیلوری دارند مبتلا به PUD یا GD نخواهند شد و عوامل دیگری هم در این مورد دخیل هستند. با توجه به مطالب بالا لازم است که در تمام بیماران مبتلا به PUD عفونت *H.pylori* ریشه‌کن شود. از این رو درمان‌های مختلفی برای این منظور پیشنهاد و اجرا شده است که درجه موفقیت آنها متفاوت بوده است. اولین رژیم درمانی علیه عفونت *H.pylori*، که بسیار هم مؤثر بوده است، درمان مشتمل بر سه داروی بیسموت، مترونیدازول و (آموکسی‌سیلین یا تتراسیکلین)^(۸) است که باعث ریشه‌کنی *H.pylori* تا ۹۰٪ می‌شود^(۶). افزودن امپرازول به رژیم سه دارویی فوق سبب افزایش احتمال ریشه‌کنی این باکتری تا ۹۵٪ می‌شود^(۳). از اشکالاتی که این روش دارد مقاومت *H.pylori* به مترونیدازول است که در حدود ۳۰-۹۵٪ موارد دیده می‌شود^(۸). البته درمان بیماران مبتلا به سویه‌های مقاوم به مترونیدازول، لزوماً به شکست درمان منجر نمی‌شود. طبق گزارش‌های مختلف رژیم سه‌دارویی باعث ریشه‌کنی *H.pylori* در ۹۱٪ بیماران مبتلا به سویه‌های حساس و ۶۳٪ در سویه‌های مقاوم می‌شود^(۶). با وجود این که، یک انفجار اطلاعاتی از زمان کشف *H.Pylori* در سال ۱۹۸۲ در این مورد انجام گرفت، تحقیقات اصلی در مورد تعیین میزان همراهی *H.pylori* با PUD و GD از زمان انجام اولین مطالعات روی *H.pylori* در کلینیک‌های گوارش در ۱۹۹۳ اتفاق افتاده است. اما با این حال هنوز مطالب زیادی در این زمینه مبهم مانده است^(۹). با آن که تردیدی در مورد اهمیت *H.pylori* در این بیماری‌ها وجود ندارد با همه اینها باز هم بسیاری از بیماران مبتلا به PUD همراه با عفونت *H.pylori* هنوز درمان مناسب ضد میکروبی را دریافت نمی‌کنند. این وضع به احتمال زیاد به علت بی‌خطر بودن، تأثیر نسبی خوب و سهولت استفاده از درمان ضد اسیدی در مقابل رژیم‌های درمانی پیچیده ضد *H.pylori* است^(۹).

از آنجا که موارد بیان شده در فرانس‌ها و منابع خارجی آمده است و مسلماً این ارقام در مورد کشور ما مصداق نخواهد داشت، لزوم بررسی

* Rapid Urease Test -

همان طور که عنوان شد تمام این بیماران به وسیله اندوسکوپی و RUT بررسی شدند و در همه آنان H.Pylori مثبت بود. نتایج حاصل از اندوسکوپی به صورت ۳ دسته مجزا شامل نتایج اندوسکوپی مری و معده و دوازدهه مورد بررسی قرار گرفت. در بررسی مری ۱۵۷ نفر (۴۳/۶٪) دارای آروزیون و ۱ نفر (۰/۳٪) دارای زخم و ۲۰۲ نفر (۵۶/۱٪) طبیعی بودند. در بررسی معده ۳۱۳ نفر (۸۶/۹٪) دارای آروزیون بدون زخم و ۳۳ نفر (۹/۲٪) دارای زخم و ۱۴ نفر (۳/۹٪) طبیعی بودند. در بررسی دوازدهه ۸۵ نفر (۲۳/۶٪) دارای آروزیون بدون زخم و ۶۱ نفر (۱۶/۹٪) دارای زخم و ۲۱۴ نفر (۵۹/۴٪) طبیعی بودند. آخرین موردی که در این بیماران بررسی شد، نتیجه UBT بود که هدف اصلی طرح نیز به شمار می‌آید. همان طور که قبلاً در روش بررسی عنوان شد تمام ۳۶۰ بیمار ما دچار عفونت H.pylori بودند و RUT در آنها مثبت بود. این بیماران پس از تشخیص تحت درمان با رژیم چهار دارویی OAMB قرار گرفتند و درمان شدند و ۶ هفته بعد از اتمام دوره دو هفته‌ای درمان ضد هلیکوباکتری پیلوری از همه آنها UBT به عمل آمد و نتایج در پرونده‌ها ثبت شد. UBT در ۲۴۵ نفر (۶۸/۱٪) از بیماران منفی و در ۱۱۵ نفر (۳۱/۹٪) از آنها مثبت گزارش شد. بنابراین در مطالعه ما میزان موفقیت رژیم درمانی OAMB در ریشه‌کنی هلیکوباکتری پیلوری ۶۸/۱٪ بود و این رژیم نمی‌تواند رژیم مطلوب محسوب شود.

بحث و نتیجه‌گیری:

ریشه‌کنی هلیکوباکتری پیلوری برای درمان و جلوگیری از عود زخم‌های پپتیک و گاستروئودنیت‌های ناشی از این باکتری ضروری است. برای این منظور رژیم‌های درمانی متفاوتی پیشنهاد شده است ولی با توجه به گستردگی عفونت و میزان زیاد مصرف داروها، ارزان و دسترس بودن این داروها مسئله مهمی است و از طرف دیگر باید این اعتماد بیمار به پزشک و مصرف کامل داروها یک مسئله اساسی است. پزشک معالج باید در شروع درمان راجع به ضرورت مصرف مرتب داروها و عوارض دارویی احتمالی با بیمار صحبت کند تا بیماران به محض مشاهده عوارض جزئی مثل ضعف و تغییر مزه دهان و تغییر رنگ مدفوع مصرف داروها را قطع نکنند. این موارد از نکات قوت مطالعه ما بود و اکثریت قریب به اتفاق بیماران داروهای خود را به طور کامل مصرف کرده بودند و نتایجی که به دست آمد با توجه به گزارش‌های قبلی در مورد میزان مقاومت هلیکوباکتری پیلوری به مترونیدازول^(۱۳،۱۴)، آمار قابل قبولی است. از طرفی نداشتن گروه کنترل در مطالعه ما یکی از محدودیت‌ها بود و نقطه عطف مطالعه محسوب می‌شود. از طرف دیگر رژیم‌های درمانی حاوی آنتی‌بیوتیک‌های جدید و گرانتقیمت همواره با میزان ریشه‌کنی بالایی همراه نیستند و شروع درمان

دو دسته تقسیم شدند. گروهی از بیماران که پاسخ UBT آنها منفی بود به عنوان موفقیت رژیم چهاردارویی OAMB در ریشه‌کنی H.pylori محسوب شد و دسته دیگر که نتیجه تست UBT آنان مثبت بود، به عنوان شکست روش درمانی تلقی گردید. پس از تکمیل پرونده‌ها، نتایج حاصل از آنها در Code sheet های تهیه شده جمع‌آوری شدند و با نرم افزار SPSS تحت ویندوز، نگارش ۱۰ آنالیز آماری صورت گرفت.

نتایج

در طول زمان مطالعه ۳۵۱۰ نفر از مراجعان به کلینیک فوق تخصصی گوارش بررسی شدند. ۱۳۵۰ نفر از این تعداد بیماران بودند که با علائم بیماری‌های دستگاه گوارش فوقانی که قبلاً ذکر شد به کلینیک مراجعه کرده بودند. افرادی که مبتلا به ازوفازیت یا NUD (Non Ulcer Dyspepsia) بودند و مخاط معده و اثنی عشر آنان در اندوسکوپی طبیعی به نظر می‌رسید و کسانی که زخم یا گاستروئودنیت داشتند ولی RUT در آنان منفی بود وارد مطالعه نشدند. از این بیماران (۱۳۵۰ نفر) تعداد ۳۹۴ نفر مبتلا به زخم پپتیک یا گاستروئودنیت بودند و RUT نیز در آنان مثبت بود. بعد از درمان، ۳۴ نفر برای انجام UBT در زمان مقرر مراجعه نکردند و ۳۶۰ نفر تست UBT را انجام دادند و وارد مطالعه شدند و هیچکدام از آنها از مطالعه خارج نشدند.

از نظر آماری نتایج زیر حاصل شد:

سن بیماران مورد مطالعه بین ۷ و ۷۵ سال و میانگین سنی ۴۰/۳ سال (SD ±۱۴/۷) بود.

۱۵۱ نفر (۴۱/۹٪) از بیماران مرد و ۲۰۹ نفر (۵۸/۱٪) زن بودند.

علاوه بر سن و جنس، علائم بالینی این افراد نیز مورد بررسی قرار گرفت و شایعترین علامت، درد اپی‌گاستر بود که حدود ۳۰۲ نفر (۸۳٪) از این بیماران در طول بیماری آن را تجربه کرده بودند. البته در برخی موارد هم این درد به صورت درد RUQ یا LUQ بوده است.

دومین علامت از نظر فراوانی احساس نفخ (bloating) بود که ۱۹۲ نفر (۵۳/۳٪) از بیماران آن را ذکر می‌کردند.

سوزش پشت جناغی (pyrosis)، تهوع، احساس پری در اپی‌گاستر (Fullness)، درد شبانه (Nocturnal-pain) و کاهش وزن، به ترتیب در ۱۸۲ نفر (۵۰/۶٪)، ۹۶ نفر (۲۶/۷٪)، ۵۶ نفر (۱۵/۶٪)، ۵۱ نفر (۱۴/۲٪) و ۱۰ نفر (۲/۸٪) از بیماران تحت مطالعه وجود داشت. در معاینه فیزیکی افراد مورد مطالعه وجود یا عدم وجود حساسیت در لمس شکم بررسی شد که نشان داد وجود حساسیت در معاینه فیزیکی یافته شایعی بوده است، به طوری که ۲۴۹ نفر (۶۹/۲٪) از بیماران در معاینه فیزیکی حساسیت در لمس اپی‌گاستر داشته‌اند.

همچنین سابقه مصرف NSAID و کشیدن سیگار نیز از این افراد سؤال شد که ۲۶ نفر (۷/۲٪) از بیماران سابقه مصرف NSAID داشتند و ۴۵ نفر هم سیگاری بودند.

افزاده کردن بیسموت به ترکیب دارویی که در رژیم درمانی ما نیز وجود داشت تأثیر مثبتی در ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری دارد و در مطالعه بوجانا (Bujanda L)^(۱۸) ترکیب رانیتیدین - بیسموت در رژیم درمانی تأثیری معادل امپرازول داشته است، به طوری که میزان ریشه‌کنی H.pylori با رژیم‌های یک هفته‌ای امپرازول، کلاریترومایسین و آموکسی‌سیلین (OCA) و رانیتیدین، بیسموت، کلاریترومایسین و آموکسی‌سیلین (RBCA) به ترتیب ۷۲ و ۷۳ درصد بوده است. در این مقاله علی‌رغم استفاده از کلاریترومایسین از نظر میزان ریشه‌کنی اختلاف زیادی با مطالعه ما نداشته است. ۵ بیمار از گروه OCA و ۹ بیمار از گروه RBCA دچار عوارض جانبی داروها شدند و ۳ نفر از این بیماران به خاطر عارضه اسهال درمان را کامل نکردند. در مطالعه ما عارضه اسهال در هیچ موردی باعث قطع مصرف داروها نشد.

در مطالعات قبلی نیز که در کشور ما انجام شده نتایج درمانی مشابهی با رژیم‌های دارویی تقریباً مشابه به دست آمده است. مثلاً در مطالعه دکتر ستوده منش و همکاران^(۱۹) ترکیب رانیتیدین، بیسموت، تتراسیکلین و مترونیدازول به مدت دو و سه هفته هلیکوباکتر پیلوری را در ۶۸٪ موارد ریشه‌کن کرده است که مشابه آمار ما بوده و اختلافی در میزان ریشه‌کنی در گروه‌های دو و سه هفته‌ای وجود نداشته است. البته در این مطالعه در گروه سوم که ترکیب امپرازول کلاریترومایسین، بیسموت و تتراسیکلین دریافت کرده‌اند در ۸۰٪ موارد ریشه‌کنی ایجاد شده است.

در مطالعه دکتر فاخری و همکاران^(۲۰) تأثیر فورازولیدون و کلاریترومایسین در رژیم‌های درمانی چهار دارویی در ریشه‌کنی H.pylori معادل هم بوده است یعنی در هر دو گروه «امپرازول، آموکسی‌سیلین، فورازولیدون و بیسموت» و «امپرازول، آموکسی‌سیلین، کلاریترومایسین و بیسموت» هلیکوباکتر پیلوری در ۹۰٪ موارد ریشه‌کن شده است که البته با توجه به ارزان بودن فورازولیدون در مواردی که H.pylori با رژیم‌های درمانی حاوی مترونیدازول ریشه‌کن نمی‌شود رژیم حاوی فورازولیدون ترجیح داده می‌شود.

موارد مقاومت هلیکوباکتر پیلوری تنها به آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند مترونیدازول نیست بلکه موارد زیادی از مقاومت در قبال آنتی‌بیوتیک‌های جدید مثل کلاریترومایسین نیز گزارش شده است. در مطالعه گومولون (Gomollon F) و همکاران^(۲۱)، در افرادی که با رژیم درمانی امپرازول، آموکسی‌سیلین و کلاریترومایسین H.pylori ریشه‌کن نشده ترکیب امپرازول، تتراسیکلین، مترونیدازول و بیسموت در ۹۱/۸٪ موارد باعث ریشه‌کنی H.pylori شده است. در مطالعه دیگری^(۲۲) اضافه کردن مترونیدازول به رابی‌پرازول (Rabeprazole)، آموکسی‌سیلین و کلاریترومایسین (RAC) با دوره درمانی ۵ روزه باعث افزایش در میزان ریشه‌کنی H.pylori شده است به طوری که با رژیم RAC در ۸۰٪ موارد و با رژیم RACM در ۹۴/۵٪ موارد هلیکوباکتر پیلوری ریشه‌کن شده است. در این مطالعه نیز عارضه جانبی مهمی گزارش نشده است و

با آنتی‌بیوتیک‌هایی مثل کلاریترومایسین که در کشور ما از جمله داروهای گرانبه محسوب می‌شود از نظر اقتصادی برای بسیاری از بیماران مشکل است.

در مطالعه‌ای که بانادیز (Baena Diez JM)^(۱۴) در اسپانیا انجام داده است میزان ریشه‌کنی با رژیم درمانی امپرازول، آموکسی‌سیلین و کلاریترومایسین ۷۸/۱٪ و با ترکیب چهار دارویی امپرازول، مترونیدازول، تتراسیکلین و بیسموت ۹۰/۳٪ بوده است.

در مطالعه رد ریگوئز هراندز (Rodriguez Hernandez H)^(۱۵) میزان ریشه‌کنی H.pylori با رژیم چهار دارویی رانیتیدین، آموکسی‌سیلین، مترونیدازول و بیسموت که مشابه رژیم درمانی ما است و فقط به جای امپرازول از رانیتیدین استفاده شده است با دوره درمانی مشابه یعنی دو هفته ۷۰٪ گزارش شده است که تقریباً معادل نتیجه به دست آمده از مطالعه ما بوده است.

در مطالعه تان (Tan WC)^(۱۶)، ۷۹ بیمار مبتلا به زخم اثنی‌عشر، دئودنیت و یا گاستریت آنترال ناشی از H.pylori وارد شدند. در این بیماران وجود H.pylori با تست اوره‌آز سریع (RUT) ثابت شد و برای درمان بیماران به سه گروه تقسیم شدند. گروه اول امپرازول و کلاریترومایسین به مدت دو هفته، گروه دوم مترونیدازول و آموکسی‌سیلین به مدت یک هفته و بیسموت به مدت چهار هفته و گروه سوم امپرازول و آموکسی‌سیلین به مدت دو هفته دریافت کردند و در پایان مطالعه باز روش سنتی و معمول سه دارویی با بیسموت بالاترین میزان ریشه‌کنی را نشان داد و بهتر از دو رژیم درمانی دیگر تحمل شد.

در مطالعه خیاو (Xiao SD)^(۱۷) و همکارانش از چین، میزان ریشه‌کنی H.pylori با رژیم درمانی امپرازول، مترونیدازول و کلاریترومایسین ۶۶٪ و با ترکیب امپرازول، فورازولیدون و آموکسی‌سیلین ۸۷٪ بوده است. بنابراین درمان با داروهای جدید و گرانبه همیشه با میزان ریشه‌کنی بالاتری همراه نیست و ما نیز در کشورمان شروع درمان با داروهای مثل کلاریترومایسین را توصیه نمی‌کنیم.

ترکیبات حاوی فورازولیدون در مطالعات انجام شده در کشور ما نیز نتایج خوبی داشته‌اند^(۲۳) ولی به علت عوارض جانبی بیشتر فورازولیدون، استفاده از این ترکیبات معمولاً به عنوان اولین اقدام درمانی توصیه نمی‌شود و در مواردی که H.pylori با رژیم‌های درمانی حاوی مترونیدازول ریشه‌کن نشود می‌توانیم از این ترکیبات استفاده کنیم. در این مطالعه ما به طور کلاسیک درمان دارویی را تا دو هفته ادامه دادیم. اگر چه اخیراً با درمان‌های یک هفته‌ای نیز نتایج خوب گزارش شده‌اند مثلاً در مطالعه قمبراوغلو (Kamberoglou D)^(۱۷) دوره یک هفته‌ای رانیتیدین، بیسموت ساب‌سیترات، کلاریترومایسین و مترونیدازول در ۸۵٪ بیماران باعث ریشه‌کنی H.pylori شده است و ادامه مصرف رانیتیدین و بیسموت ساب‌سیترات، به مدت دو و چهار هفته دیگر اختلاف معنی‌داری در میزان ریشه‌کنی H.pylori ایجاد نکرده است.

Abstract:

Evaluation of Omeprazole, Amoxicillin, Metronidazole and Bismuth quadruple therapy for helicobacter pylori eradication in patients with peptic ulcer disease and gastroduodenitis

Mikaeli J, Mir-Nasseri S.M.M, Manafi-Anari A

Digestive Disease Research center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding author's address: Mohamad-Mahdi Mir-Nasseri, Digestive Disease Research center, Shariati Hospital, North Kargar Ave., Tehran, Iran, Tel : (+98 21) 8012992 Fax (+98 21) 8026486 E-mail: mirna@ams.ac.ir

Background and aims:

Among the patients who go to physicians, especially to gastroenterologists, a great number consists of the onset suffering upper GI diseases, particularly peptic ulcer disease (PUD) which, in addition to creating much pain and lowering the quality of life causes a great morbidity and mortality. So, it seems necessary to be cured. According to the last researches the role of H.pylori in this disease has been approved. It has been shown that prescribing suitable regimens and eradicating H.pylori in PUD and gastroduodenitis (GD) cases can shorten the period of drug therapy and cure most of the patients.

Method:

In this research, the eradication rate of H.pylori by OAMB regimen (Omeprazole, Amoxicillin, Metronidazole and Bismuth) has been studied. The files of 360 patients, who had been visited in a private clinic during four years (1376-1380) were studied. All of these patients had been examined by endoscope and rapid urease test (RUT) which was positive in all of them. OAMB regimen prescribed and urea breath test (UBT) performed after 6 weeks for all of them.

Result:

209 (58.1%) of the patients were female and mean age of the patients was 40.38 year. The most common symptom was epigastric pain. UBT was negative in 245 (68.1%) of the patients that mentioned the eradication of H.pylori infection.

Conclusion:

Two weeks OAMB regimen is not an ideal therapy and should always be followed by rapid urease test to assure eradication.

Keywords:

Helicobacter pylori, Peptic ulcer diseases, Gastroduodenitis

۹۸٪ بیماران به طور کامل داروها را تحمل کرده‌اند. همان طور که قبلاً نیز ذکر شد استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های مثل کلاریترومایسین همیشه با میزان ریشه‌کنی بالایی همراه نیست و در مطالعه‌ای که در ایتالیا انجام شده است^(۳) میزان ریشه‌کنی H.pylori با دوره‌های یک هفته‌ای «امپرازول، آموکسی‌سیلین، کلاریترومایسین» و «رانیتیدین، بیسموت ساب‌سیترات، آموکسی‌سیلین، کلاریترومایسین» به ترتیب فقط ۷۰ و ۶۱ درصد بوده است.

نتیجه‌گیری:

با توجه به این که میزان مطلوب ریشه‌کنی H.pylori با رژیم‌های درمانی حداقل ۸۵-۸۰٪ است ترکیب OAMB با میزان ریشه‌کنی ۶۸/۱٪ رژیم درمانی مطلوبی نیست و بیمارانی که از این رژیم دارویی استفاده می‌کنند بهتر است با انجام UBT پی‌گیری شوند.

علی‌رغم این که در بدو تجویز این رژیم درمانی میزان موفقیت تا ۹۵٪ نیز گزارش شده است^(۴)، به علت پیدایش موارد مقاوم به این داروها (مخصوصاً مترونیدازول) میزان موفقیت با این رژیم و ترکیبات مشابه در سالیان اخیر حدود ۷۰٪ بوده است. البته این میزان موفقیت منوط به آگاه کردن بیماران از ضرورت مصرف صحیح داروها و تکمیل دوره درمانی است و با توجه به این که حدود ۳۰٪ بیماران به این رژیم درمانی پاسخ نمی‌دهند، می‌بایست از UBT برای اثبات ریشه‌کنی عفونت هلیکوباکتری پیلوری استفاده شود. در صورت مقاومت به این ترکیب دارویی می‌توان از رژیم‌های درمانی حاوی فورازولیدون و یا کلاریترومایسین استفاده کرد.

مراجع:

- 1) De Boer WA. Topics in Helicobacter pylori infection; focus on a "search-and-treat" strategy for peptic ulcer disease. Scand J Gastroenterol Suppl. 2000; 232: 4-9.
- 2) Gary W. Falk. Peptic ulcer disease. Cecil Essential of Medicine (5th edition) Philadelphia: Sanders, 2001:335-41.
- ۳) پوستچی حسین، تنها مهدی، حیدری علی، خلیلی محبوبه. سنجش سطح آگاهی پزشکان در مورد نقش H.pylori در ایجاد PUD و نحوه درمان آن. پایان نامه دوره عمومی پزشکی، دانشکده پزشکی تهران، ۱۳۷۸.
- 4) Chaun H. Update on the role of H.pylori infection in gastrointestinal disorders. Can. J. Gastroenterol. 2001; 15:251-5.
- 5) Quan C; talley NJ. Management of peptic ulcer disease not related to Helicobacter pylori or NSAIDs. Am J Gastroenterol 2002; 97: 2950-61.
- 6) Lawrence S. Friedman; Walter L. Peterson. Peptic Ulcer Disease and Related disorders. Harrison's principles of Internal Medicine. (14th edition) New York: Mc Graw-Hill, 1998: 1596-616.
- ۷) حسینی محمدرضا. بررسی موفقیت ریشه کنی میکرب H.pylori در هشتاد بیمار مبتلا به NUD و DU پایان نامه دوره عمومی پزشکی، دانشکده پزشکی تهران، ۱۳۸۰.
- 8) Del Valle John. Peptic Ulcer Disease and Related Disorders. Harrison's principles of Internal Medicine (15th edition) New York: Mc Graw-Hill, 2001: 1649-69.
- 9) Cohen H. Peptic ulcer and Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin North. Am. 2000; 29: 775-89.
- ۱۰) جندقی پروانه. بررسی شیوع مقاومت H.pylori به Metronidazole به همراه بررسی خصوصیات بالینی DU در بیماران مراجعه کننده به بخش آندوسکوپی بیمارستان دکتر شریعتی. پایان نامه دوره عمومی پزشکی، دانشکده پزشکی تهران، ۱۳۷۶.
- 11) Peterson Walter L & Graham David Y. Helicobacter pylori, Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Saunders, 7th edition, 2002 chapter 39, page 732-46.
- 12) Fakheri H, Malekzadeh R, Merat S, et al. Clarithromycin VS, furazolidone in quadruple therapy regimens for the treatment of H.pylori in a population with a high metronidazole resistance rate. Aliment pharmacol ther 2001; 15:411-6.
- 13) Xiao SD, Liu WZ, Hu PJ, et al. Eradication of metronidazole-resistant H.pylori: Is Omeprazole / amoxicillin a therapeutic alternative? Schweiz med wochenschr 1994; 124: 1385-90.
- 14) Beana Diez JM, Lopez Mompoc C, Rams F, et al. Efficacy of a multistep strategy for H. pylori eradication. Med clin (Barc) 2000; 115:617-9.
- 15) Rodriguez Hernandez H, Sanchez Anguiano LF, Guinones E. Eradication of H.pylori in peptic ulcer and Chronic gastritis. Rev Gastroenterol med 1998; 63: 21-7.
- 16) Tan Wc, Hogan J, Durkayast ha SK, et al. Helicobacter pylori eradication- comparison of three drug regimens. Int J clin pract 1997; 51: 214-6.
- 17) Kamberoglou D, polymeros D, Sanidas I, et al. Comparison of 1 week vs. 2 or 4 week therapy regimens with ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics for H.pylori eradication. Aliment pharmacol ther 2001; 15: 143-7.
- 18) Bujanda L, Sanchez A, Iriondoc, et al. Comparative study of the eradication of H.pylori: Ranitidine bismuth citrate versus omeprazole plus two antibiotics for seven days. An Med Internal 2001; 18:361-3.
- 19) Sotudehmanesh R, Malekzadeh R, Fazel A, et al. A randomized controlled comparison of three quadruple therapy regimens in a population with low H. pylori eradication rates J Gastroenterol Hepatol 2001; 16: 146-8.
- 20) Gomollon F, Valdeperez J, Garuz R, et al. Cost – effectiveness analysis of 2 strategies of H. pylori eradication: results of a prospective and randomized study in primary care. Med clin (Barc) 2000; 115:1-6.
- 21) Nagahra A, miwa H, ogawa K, et al. Addition of metronidazole to rabeprazole – amoxicillin clarithromycin regimens for H. pylori infection provides an excellent cure rate with five- day therapy. Helicobacter 2000; 5: 88-93.
- 22) Spinzi GC, Boni F, Bortoli A, et al. Seven- day triple therapy with ranitidine bismuth citrate or omeprazole and two antibiotics for eradication of Helicobacter pylori in duodenal ulcer. Aliment pharmacol ther 2000; 14: 325-30.