

بررسی اثر بخشی رژیم چهار دارویی در ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری در بیماران مراجعه کننده به درمانگاه گوارش بیمارستان شهید بهشتی همدان در سال ۱۳۹۰

علیرضا خلیلیان^۱، آرزو کریمپوریان^{۲*}، محمد رضا توکلی^۳

چکیده

مقدمه: درمان چهار دارویی در ایران توسط بسیاری از پزشکان به عنوان درمان خط اول در ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری مورد استفاده قرار می گیرد. اما میزان مقاومت گزارش شده به این رژیم در نقاط مختلف کشور اثر بخشی این رژیم را با تردید مواجه ساخته است. این مطالعه با هدف تعیین اثر بخشی این رژیم در ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری در بیماران همدانی انجام شد.

روش کار: این تحقیق یک کارآزمایی بالینی کنترل نشده بود که بر روی ۱۰۰ بیمار اثبات شده هلیکوباکتر پیلوری انجام شد. این بیماران در ابتدا به مدت ۲ هفته تحت درمان با رژیم چهار دارویی قرار گرفتند و سپس به مدت یک ماه تحت درمان با امپرازول قرار گرفتند. ریشه کنی موفق به صورت تست منفی اوره با کربن ۱۳ تعریف شد.

نتایج: میانگین سن افراد $38 \pm 11,78$ سال بود. ۵۷٪ بیماران مرد بودند. میزان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری ۸۰٪ بود. ریشه کنی ارتباط معنی داری با سن - جنس - علائم بالینی و یافته های آندوسکوپی نداشت.

بحث و نتیجه گیری: درمان چهار دارویی در بیمارانی همدانی مؤثر است و هنوز می توان به عنوان خط اول درمان هلیکوباکتر پیلوری استفاده کرد.

کلید واژه ها: رژیم چهار دارویی - هلیکوباکتر پیلوری

^۱ استادیار گروه داخلی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

^۲ دانشجوی دکترای سلامت در بلايا و فوریتها، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

^۳ متخصص داخلی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

آدرس الکترونیک نویسنده مسئول: Karampor1@yahoo.com

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۲/۳/۹

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۲/۱۱/۱۴

مقدمه

هلیکوباکتوپیلوری یک با سیل گرم منفی میکرو آئروفیلیک است. این باکتری همراهی قوی با گاستریت مزمن فعال و نیز بیماری اولسرپپتیک دارد. در کنفرانس ملی سلامت^۱ در سال ۱۹۹۴ توصیه شد که در تمام بیماران مبتلا به بیماری اثبات شده اولسرپپتیک، ریشه کنی هلیکوباکتوپیلوری انجام شود. رژیم های درمانی گوناگونی با اثر بخشی و عوارض جانبی مختلف برای ریشه کنی هلیکوباکتوپیلوری پیشنهاد شده است. درمان هلیکوباکتوپیلوری دشوار است و درمان موفق نیازمند تجویز توام دو یا چند داروی ضد میکروبی است. عوامل ضد میکروبی که بیشتر در ریشه کنی هلیکوباکتوپیلوری به کار رفته اند شامل: مترونیدازول، آموکسی سیلین، ترکیبات بیسموت، تتراسایکلین و کلاریترومایسین است (۳-۱).

اثر بخشی بهینه رژیم های سه یا چهار دارویی مبتنی بر مترونیدازول در کشورهای غربی ۹۵٪-۸۰ است (۵ و ۴ و ۱). اما با توجه به میزان بالای مقاومت به مترونیدازول در ایران میزان ریشه کنی معمولا در حد بهینه نیست (۷ و ۶ و ۴). اثر بخشی رژیم های مختلف درمانی توسط محققین دیگر در ایران مورد آزمون و بررسی قرار گرفته است. موثرترین رژیم های درمانی در مطالعات ایرانی، رژیم های چهار دارویی بر پایه کلاریترومایسین یا فورازولیدون بوده است (۸ و ۵).

علیرغم این نظر به عوارض شایع فورازولیدون و هزینه بالای کلاریترومایسین بسیاری از پزشکان ایرانی به طور روتین برای ریشه کنی هلیکوباکتر از مترونیدازول، آموکسی سیلین، بیسموت و امپرازول استفاده می کنند و با عوارض آنها آشنایی بیشتری دارند. به همین دلیل تعیین اثر بخشی این رژیم درمانی در بیماران ایرانی حائز اهمیت است (۲).

در یک مطالعه در تهران استفاده از این رژیم درمانی در ۶۸٪ بیماران موفق به ریشه کنی گردیده است. در مطالعه دیگری در تهران با این رژیم، تنها ۳۵٪ بیماران موفق به ریشه کنی شده اند (۸ و ۲). در مطالعه ای در دانشگاه مازندران با رژیم آموکسی سیلین، مترونیدازول، امپرازول میزان ریشه کنی ۴۰٪ گزارش شده است (۹).

این مطالعه برای تعیین اثربخشی درمان چهار دارویی- آموکسی سیلین، امپرازول، بیسموت و مترونیدازول در بیماران همدانی مبتلا به هلیکوباکتوپیلوری انجام شده است.

روش کار

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی کنترل نشده (uncontrolled clinical trial) بوده است. گروه هدف در این مطالعه شامل ۱۱۱ بیمار بود که اولسرپپتیک های معده یا دوازدهه به وسیله آندوسکوپی در آنها اثبات شده و همگی آنها براساس بررسی هسیتولوژیک نمونه های بیوسپی مخاط معده، مبتلا به عفونت هلیکوباکتوپیلوری تشخیص داده شده بودند. این بیماران بین سال های ۱۳۸۹ تا ۱۳۹۰ به درمانگاه گوارش بیمارستان شهید بهشتی ارجاع شده بودند. بیماران سابقه مصرف آنتی بیوتیک در یک ماه اخیر یا سابقه قبلی درمان هلیکوباکتر یا مهار کننده بمپ پروتون و بیسموت در دو هفته اخیر یا سابقه خونریزی گوارشی اخیر نداشتند. این مطالعه به تصویب کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان رسیده است.

تمامی بیماران به مدت ۲ هفته تحت درمان چهار دارویی شامل ۲۰ میلی گرم امپرازول- ۱۰۰ میلی گرم آموکسی سیلین- ۲۴۰ میلی گرم بیسموت- ۵۰۰ میلی گرم مترونیدازول دو بار در روز قرار گرفتند و سپس به مدت چهار هفته تحت درمان با امپرازول با همان دوز قرار گرفتند و پس از سه ماه از شروع درمان جهت اثبات ریشه کنی عفونت تست تنفسی اوره با کربن ۱۳ نشاندار انجام شد و در صورت منفی بودن تست، ریشه کنی هلیکوباکتوپیلوری، موفق در نظر گرفته شد.

پیامد اصلی، ریشه کنی هلیکوباکتوپیلوری بود. تحلیل های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS15 انجام شد و از آزمون های پیرسون، فیشر و آزمون نسبتها استفاده شد. P value کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

از مجموع ۱۱۱ بیمار که وارد مطالعه شدند ۵ نفر به علت قطع درمان به علت عوارض جانبی (از جمله تهوع- استفراغ) و ۶ نفر

¹ National Institutes of Health (NIH)

بر این اساس میزان ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر ۸۰٪ است. میزان ریشه کنی ارتباط معنی داری با سن، جنس، علائم بالینی و تظاهرات آندوسکوپی نداشت (جداول ۴-۱).

هم بعلت عدم مراجعه جهت انجام تست تنفسی از مطالعه خارج شدند. مجموعاً ۱۰۰ نفر مطالعه را به پایان رساندند که ۵۷ نفر مرد (۵۷٪) و ۴۳ نفر زن (۴۳٪) بود. سن متوسط بیماران $38 \pm 11,78$ سال بود. در انتهای دوره درمان، ۸۰ نفر تست تنفسی منفی داشتند.

جدول ۱: مقایسه علائم بیماران و میزان ریشه کنی میکروب

P value	ریشه کنی		فراوانی	علائم بیماران
	درصد	فراوانی		
0.529	76.25	61	80	درد اپیگاستر
	91.66	11	12	نفخ
	100	4	4	ریفلاکس
	100	4	4	تهوع و نفخ
			100	جمع

جدول ۲: مقایسه ی تشخیص آندوسکوپی و میزان ریشه کنی میکروب

P value	ریشه کنی		درصد	فراوانی	یافته های آندوسکوپی
	درصد	تعداد			
0.773	81.53	53	65	65	درد اپیگاستر
	80	16	20	20	زخم دئودنوم
	69.23	9	13	13	زخم معده
	100	2	2	2	ریفلاکس
				100	جمع

جدول ۳: مقایسه میزان ریشه کنی میکروب (درمان) بر حسب جنس

آزمون پیرسون	شکست در درمان		ریشه کنی		درصد	فراوانی	جنس
	درصد	تعداد	درصد	تعداد			
0.086	14.03	8	85.9	49	57	57	مرد
	27.9	12	72.09	31	43	43	زن
	20	20	80	80	100	100	جمع

جدول ۴: مقایسه فراوانی بیماران در گروه‌های سنی مختلف و میزان پاسخ به درمان

P value	ریشه کنی		فراوانی	سن
	درصد	تعداد		
0.529	100	3	3	16-19
	76.92	20	26	20-29
	73.33	22	30	30-39
	78.26	18	23	40-49
	93.33	14	15	50-59
	100	3	3	60≤
	80	80	100	Total

بحث

مدت یک ماه از امپرازول استفاده شده بود در حالی که در مطالعه حاضر یک و نیم ماه استفاده شده است. در مطالعه دیگری در مرکز طبی کودکان تهران با جایگزینی عسل به جای مترونیدازول در این رژیم میزان ریشه کنی را ۸۰٪ گزارش کرده اند (۱۵).

در دو مطالعه مختلف در تهران با استفاده از فورازولیدین به جای مترونیدازول در این رژیم میزان ریشه کنی ۸۲٪ و در دیگری ۷۸/۷٪ گزارش شده است (۵). در مطالعه ای که توسط فتاحی و همکارانش در تبریز انجام شده است، میزان ریشه کنی میکروب با رژیم سه دارویی امپرازول، آموکسی سیلین و کلاریترومایسین ۸۵٪ گزارش شده است (۱۶).

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان دهنده میزان بالای موفقیت رژیم چهار دارویی شامل امپرازول، آموکسی سیلین، مترونیدازول و بیسموت به عنوان خط اول ریشه کنی هلیکوباکتروپیلوری در بیماران همدانی می باشد و استفاده از این رژیم با توجه به قیمت مناسب آن و آشنایی اغلب پزشکان با این رژیم، هنوز هم به عنوان خط اول درمان در همدان توصیه می شود.

بر اساس نتایج این مطالعه، اثر بخشی رژیم چهار دارویی مبتنی بر مترونیدازول به عنوان خط اول درمان ۸۰٪ می باشد. این نتایج بر مناسب بودن این رژیم در بیماران همدانی صحت می گذارد.

در یک متا آنالیز که در سال ۲۰۰۴ انجام شده نتایج مطالعات مختلف بر روی رژیم های چهار دارویی به عنوان خط اول درمان عفونت هلیکوباکتروپیلوری را با هم مقایسه کرده است. در این متا آنالیز، مهم ترین عوامل تعیین کننده گوناگونی موفقیت درمان عبارت بودند از موفقیت جغرافیایی، نوع مهار کننده اسید معده و طول مدت درمان و بر اساس این مطالعه، اثربخشی درمان با افزایش طول مدت و استفاده از امپرازول بهبود می یابد (۱۰). در مطالعه ای که در فنلاند انجام شده، اثر بخشی این رژیم در بیمارانی که قبلا درمان نشده بودند، ۱۰۰٪ گزارش شده است (۱۱). در مطالعه مشابه در چین با همین رژیم میزان ریشه کنی ۹۵٪ گزارش شده است (۱۲). در مطالعه مشابهی در اسپانیا میزان ریشه کنی ۷۱٪ گزارش شده است (۱۳). در ایران کاویانی و همکارانش با همین رژیم میزان ریشه کنی را ۷۳/۵٪ گزارش کرده اند (۱۴) که تقریبا مشابه مطالعه حاضر می باشد. در مطالعه دیگری هاشمی و همکارانش میزان ریشه کنی را با همین رژیم ۳۵٪ گزارش کرده اند (۲) که در این مطالعه تنها به

[5] Malekzadeh R , Ansari R , Vahedi H , Siavoshi F , Alizadeh BZ, Eshraghian MR , et al. Furazolidone versus metronidazole in quadruple therapy for eradication of Helicobacter Pylori in duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:299-303 (Persian).

[6] Saberi – Firoozi M , Massarat S , Zare S, Fattahi M , Javan A , Etaati H , et al. Effect of triple therapy or Amoxicilin Plus Omeperazole or Amoxicilin Plus tinidazole Plus Omeprazole on duodenal ulcer healing, eradication of Helicobacter Pylori and Prevention of ulcer relapse over 1- year follow – up period : A Prospective , randomized, controlled study. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1419-23 (Persian).

[7] Roghani HS ,Massarat S , Pahlewanzadeh MR , Dashti M. Effect of two different doses of metronidazole and tetracycline in bismuth triple therapy on eradication of Helicobacter Pylori and its metronidazole resistant strains. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11:709-12 (Persian).

[8] Fakheri H , Malekzadeh R , Merat S , Khatibian M , Fazel A , Alizadeh BZ, et al . Clarithromycin vs furazolidone in quadruple therapy regimens for the treatment of Helicobacter Pylori in a population with a high metronidazole resistance rate. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:411-6 (Persian).

[9] Tirgar fakheri H, Malekzadeh R, Hosseini V. Eradication of helicobacter pylori using

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل پایان نامه دکترای تخصصی بیماریهای داخلی دانشگاه علوم پزشکی همدان می باشد. نویسندگان بر خود لازم می دانند که از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی همدان، دکتر مقیم بیگی و دکتر کیانی، پرسنل آندوسکوپی بیمارستان شهید بهشتی و تمامی شرکت کنندگان در مطالعه تقدیر و تشکر کنند.

منابع

[1] Longo D , Fauci A, Kasper D , Hauser S, Jameson L, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18 th ed. The McGraw-Hill Companies. 2012; 293:2438-2459.

[2] Hashemi S M. , Azali H. The Efficay of two– Week , Metronidazole, Amoxicillin – Based quadruple Therapy For Eradication of Helicobacter Pylori Infection in Iranian Patients. *Razi journal of medical Sciences* 2007;14(54):203-208 (Persian).

[3] NIH consensus conference : Helico bacter Pylori in peptic ulcer disease. NIH consensus development Panel on Helicobacter Pylori in Peptic ulcer disease . *JAMA* 1994;272:65-9.

[4] Malekzadeh R , Sotodehmanesh R , Amini M , Vakili A , Ansari R, Massarat S . Effect of furazolidone , bismuth subcitrate and Amoxicilin for eradication of Helicobacter Pylori in Iran. *Gastroenterology* 1997; 112-126 (Persian).

[14] Kaviani MJ, Malekzadeh R, Vahedi H, Sotoudeh M, Kamalian N, Amini M, et al. Various durations of a standard regimen (amoxicillin, metronidazole, colloidal bismuth subcitrate for 2 weeks or with additional ranitidine for 1 or 2 weeks) on eradication of Helicobacter Pylori in Iranian peptic ulcer patients: A randomized controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:915-9 (Persian).

[15] khodadad A, khatam Gh.n. Effectiveness of combination therapy with honey in H.pylori eradication in pediatrics Medical center. *Tehran university medical journal* 2006; 64(3):78-87 (Persian).

[16] Fatahi E, Azargon A, Fajr jo A. comparison between 7 and 14 days regimes based on claritromycin-Amoxicillin - omeprazole in treatment of helicobacter pylori. *The journal of urmia university of medical sciences* 2004; 15(2):9-15(Persian).

Low dose furazolidone in Triple and quadruple therapies versus metronidazole in triple therapy in duodenal ulcer patients. *Journul of mazandaran unirersity of medical Sciences* 2003; 13 (40):51-60 (Persian).

[10] Fischbach LA, VanZanten SV, Dickason J. Meta-analysis: the efficacy, adverse event, and adherence related to first-line anti-helicobacter pylori quadruple therapies. *Aliment pharmacol Ther* 2004; 20:1071-82.

[11] Arkkila PE, Seppala k, Kosunen TU, Haapiainen R, Kivilaakso E, Sipponen P, et al. Eradication of Helicobacter pylori improves the healing rate and reduces the relapse rate of nonbleeding ulcer in patients with bleeding peptic ulcer. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2149-56.

[12] Nie Y, Li Y, Wu H, W, Du H, Dai S, et al. Colloidal bismuth pectin: an alternative to bismuth subcitrate for the treatment of Helicobacter pylori-positive duodenal ulcer. *Helicobacter* 1999; 4:128-34.

[13] Calvet X, Garcia N, Campo R, Brullet E, Comet R, Navarro M. Two-day quadruple therapy for cure of Helicobacter pylori infection: A comparative, randomized trial. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:2-4.

Determination of effectiveness of four-drugs regime in eradication of Helicobacter Pylori (H.Pylori) infection in patients of Hamedan

Abstract

Background: *Four-drugs treatment included of Bismuth–Omperazole–Metronidazole and Amoxicillin have been used as first line treatment for Helicobacter Pylori eradication by many of physician in Iran. However, there is an uncertainty for effectiveness of the regime on patients of Hamedan with the resistance rate of this regime reported in different parts of the country. Present study attempt to evaluate the effectiveness of this regime as first line treatment of H. Pylori in patients of Hamedan.*

Method: *There are 100 patients with recognized H.pylori infection who could terminate this study. At first, these patients treated by four-drugs regime for 2 weeks, then they treated with Omprazole for 1 month. Successful eradication was determined as negative Urease Test with Carbon 13.*

Results: *The average of individual ages was 38 ± 11.78 years old. 57% of patients were men. The eradication rate of H.pylori was 80% and the eradication had no significant correlation with the age, gender, clinical symptoms and endoscopic findings.*

Conclusion: *Four-drugs treatment included of Omperazole-Metronidazole-Amoxicillin and Bismuth is effective in patients of Hamedan and still could be applicable in H.pylori treatment as the first line treatment.*

Keywords: *four-drugs treatment regime- Helicobacter Pylori*