

مقایسه عوارض دارویی و تأثیرات درمانی دوزهای معمولی و پایین تراسیکلین و مترونیدازول در بیماران مبتلا به زخم پیتیک

دکتر علی اصغر کشاورز*

چکیده

سابقه و هدف: دوزهای معمولی رژیم ریشه‌کنی میکروب هلیکوباکتر دارای عوارض جانبی است و تعدادی از بیماران قادر به ادامه درمان نیستند. وجود این مشکل تحقیق در مورد رژیم‌های جدید را می‌طلبد؛ لذا این مطالعه با هدف پیدا کردن رژیم جدید دارویی انجام گرفت و در آن دوزهای معمولی با دوز پایین دارو خصوصاً از نظر عوارض جانبی مقایسه گردید.

مواد و روش‌ها: این تحقیق به روش کارآزمایی بالینی در روی ۹۰ بیمار مبتلا به زخم پیتیک که میکروب هلیکوباکتر آنها مثبت بود، صورت گرفت. بیماران از نظر میانگین سنی، جنس و نوع زخم همگون بودند. ۴۵ نفر در گروه دوز معمول، ۲۵۰ میلی‌گرم و مترونیدازول ۲۵۰ میلی‌گرم در هر ۶ ساعت و ۴۵ نفر در گروه دوز پایین، تراسیکلین ۲۵۰ میلی‌گرم و مترونیدازول ۱۲۵ میلی‌گرم در هر ۴/۵ ساعت به مدت دو هفته دریافت نمودند. به هر دو گروه رانیتیدین به مقدار ۱۵۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۴ هفته داده شد. ارزیابی میکروب هلیکوباکتر پیلوری با آزمایش اوره‌آز بود. همچنین عوارض دارویی با استفاده از یک پرسشنامه مورد بررسی قرار گرفت. از آزمون آماری تی برای مقایسه نتایج استفاده گردید.

یافته‌ها: میکروب هلیکوباکتر در گروه دوز معمول در ۶۶ و در گروه دوز پایین در ۶۲ درصد ریشه‌کن شد که اختلاف آماری معناداری بین دو گروه وجود نداشت. عوارض شدید جانبی در گروه دوز معمول در ۲۸/۹ درصد و در گروه دوز پایین در ۸/۸ درصد دیده شد ($P < ۰/۰۰۱$).

بحث: این بررسی نشان داد که روش درمانی با دوز پایین آنتی بیوتیک در درمان زخم‌های پیتیک بدون اثرگذاری بر میزان ریشه‌کنی میکروب هلیکوباکتر، دارای عوارض کمتر و خفیف‌تر است؛ لذا این روش درمانی می‌تواند مؤثر، قابل تحمل و مقرون به صرفه باشد.

کلیدواژه‌ها: میکروب هلیکوباکتر، زخم پیتیک، تراسیکلین، مترونیدازول.

« دریافت: ۱۳/۶/۶ پذیرش: شهریور ۱۳۸۲ »

* فوق تخصص گوارش و استادیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمانشاه.

* عهده‌دار مکاتبات: کرمانشاه، بلوار شهید بهشتی، بیمارستان طالقانی، تلفن: ۰۸۳۱-۸۳۶۷۹۸۵.

مقدمه

دارو با مخاط معده است، لذا می‌توان عوارض کم جانبی را بدون تأثیرگذاری بر مقدار ریشه‌کنی با کاهش دوز و افزایش تعداد دفعات به دست آورد؛ زیرا مقدار آنتی‌بیوتیکی که میکروب را در مخاط معده از بین می‌برد، خیلی کمتر از دوز معمولی است که به بیماران داده می‌شود (۱۰)؛ بنابراین در این مطالعه دوز رایج با روش پیشنهادی که کاهش مقدار دوز و افزایش دفعات است، از نظر قدرت ریشه‌کنی و عوارض جانبی با هم مقایسه شده است. فرض بر این است که دوز پایین همراه با افزایش تعداد دفعات تجویز دارو بدون تأثیر در مقدار ریشه‌کنی باعث کاهش عوارض جانبی می‌شود.

مواد و روش‌ها

این تحقیق به روش کارآزمایی بالینی در روی ۹۰ بیمار مبتلا به زخم پپتیک ناشی از میکروب هلیکوباکتر پیلوری انجام گرفت. روش نمونه‌گیری تصادفی ساده بود. جمعیت مورد مطالعه شامل بیمارانی بود که با شکایت دیسپسی به درمانگاه مراجعه کرده بودند و پس از تأیید زخم پپتیک و وجود میکروب هلیکوباکتر پیلوری با آندوسکوپی و توجیه اهداف مطالعه با رضایت شخصی وارد طرح شده بودند. بیمارانی که علت دیسپسی آن‌ها بدخیمی ویا عملکردی بود، از مطالعه خارج شدند. تمام آندوسکوپی‌ها توسط یک فرد انجام می‌شد و از ناحیه آتر و بدنه معده برای آزمایش اوره‌آز بیوپسی گرفته و در محیط استریل اوره‌آز قرار داده و نتایج پس از ۲۴ ساعت آنکوباسیون در دمای ۳۷/۵ درجه سانتی‌گراد ثبت می‌گردید. بیماران به روش تصادفی تحت درمان با یکی از دو روش قرار می‌گرفتند. در دوز معمول تراسیکلین ۵۰۰ میلی‌گرم و مترونیدازول ۲۵۰ میلی‌گرم

میکروب هلیکوباکتر یکی از عفونت‌های شایع معده است و بیش از ۵۰ درصد جمعیت جهان به آن آلوده‌اند. این میکروب شایع‌ترین عامل گاستریت مزمن و مهم‌ترین عامل در ایجاد زخم پپتیک می‌باشد، به طوری که بین ۸۵-۹۰ درصد علل زخم‌های پپتیک است (۱). مطالعات متعدد نشان داده که ریشه‌کن کردن این میکروب باعث تسریع بیشتر و زودتر زخم‌های پپتیک و کاهش عود آن‌ها نسبت به داروهای بلوکه‌کننده اسید می‌شود و ریشه‌کنی این میکروب امروزه خط اول درمان زخم‌های پپتیک است (۲). اگرچه در گذشته این درمان به وسیله متخصصین گوارش انجام می‌شد، امروزه با پیدایش آزمایش‌های غیرتهاجمی مثل سرولوژی، پزشکان عمومی هم قادر به درمان آن می‌باشند. چنانچه این درمان فراگیر شود، نیاز به درمان‌های با عوارض کمتر و قابل‌تحمل را اجتناب‌ناپذیر می‌نماید. درمان‌های رایج چندگانه با دوز معمولی به علت عوارض جانبی زیاد که تا حدود ۳۰ درصد گزارش شده، قدرت پذیرش درمان را کاهش می‌دهد (۷-۳)؛ بنابراین نیاز به روش‌های درمانی جدید که بدون تأثیر بر مقدار ریشه‌کنی عوارض جانبی را کاهش و قدرت تحمل‌پذیری را افزایش دهد، بیشتر می‌شود.

در یک مطالعه توسط Borody و همکاران استفاده از دوز پایین آنتی‌بیوتیک‌ها بدون کاهش مقدار ریشه‌کنی عوارض جانبی را کاهش داد (۸). در حال حاضر شواهد زیادی وجود دارد که ریشه‌کنی میکروب بستگی به تماس موضعی آنتی‌بیوتیک با مخاط معده دارد (۹).

از آنجا که عوارض جانبی ناشی از تأثیرات سیستمیک دارو می‌باشد و تأثیر مفید، از تماس طولانی

جدول ۱- توزیع فراوانی بیماران مورد مطالعه بر حسب جنس و ابتلای

به زخم معده و دوازدهه

جمع	دوز معمول	دوز پایین	گروه	
			مرد	زن
۶۳	۲۱	۳۴	۳۴	۲۹
۲۷	۱۶	۱۱	۱۱	۱۶
۷۲	۳۵	۳۷	۳۷	۳۵
۱۸	۱۰	۸	۸	۱۰
۹۰	۴۵	۴۵	۴۵	۴۵

در گروه دوز معمول میکروب هلیکوباکتر در ۶۶ و در گروه دوز پایین در ۶۲ درصد ریشه کن شد که از نظر آماری تفاوت معناداری وجود نداشت.

جدول ۲ میزان عوارض جانبی را در دو گروه درمانی نشان می دهد. همان طوری که از مقایسه مشاهده می شود، عوارض جانبی شدید در گروه دوز پایین در تعداد کمتری از بیماران دیده شده است، به طوری که بیماران با عوارض شدید در دوز معمول ۱۳ نفر (۲۸/۹٪) و در دوز پایین ۴ نفر (۸/۸٪) بوده اند ($P < 0/001$).

جدول ۲- توزیع بیماران مبتلا به زخم پپتیک در دو گروه مورد مطالعه

بر حسب عوارض جانبی داروها

گروه	دوز معمول		دوز پایین	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
S ₀	۱۵	۲۳/۳	۲۳	۵۱/۱۶
S ₁	۱۷	۳۷/۸	۱۸	۴۰
S ₂ +S ₃	۱۳	۲۸/۹	۴	۸/۸
جمع	۴۵	۱۰۰	۴۵	۱۰۰

هر ۶ ساعت در روز و در دوز پایین تتراسیکلین ۲۵۰ میلی گرم و مترونیدازول ۱۲۵ میلی گرم هر ۴/۵ ساعت در روز به مدت دو هفته و همزمان به هر دو گروه رانیتیدین به مقدار ۱۵۰ میلی گرم به مدت ۴ هفته داده شد. پس از پایان این مدت به علت نبودن آزمایش تنفسی در مرکز ما برای بررسی ریشه کنی میکروب هلیکوباکتر بیماران مجدداً تحت آندوسکوپی قرار می گرفتند. پس از اتمام درمان بر اساس پرسشنامه ای عوارض جانبی جدید ضمن درمان که شامل موارد ذیل بود، ثبت و درجه بندی می شد (تهوع، استفراغ، درد شکم، اسهال، یبوست، ضایعات دهانی و ضایعات پوستی):

S₀: بدون عارضه؛

S₁: عوارض خفیف که قابل تحمل بود؛

S₂: عوارضی که بیمار به پزشک مراجعه می کرد، ولی قادر بود درمان را ادامه دهد؛

S₃: عوارضی که کار روزانه شخص را مختل می کرد و بیمار قادر به ادامه درمان نبود.

عوارض S₂ و S₃ شدید قلمداد شدند. برای مقایسه عوارض و ریشه کنی از آزمون تی استفاده شد.

یافته ها

از ۹۰ بیمار دارای زخم پپتیک به علت هلیکوباکتر پیلوری که وارد مطالعه شدند، به صورت تصادفی ۴۵ نفر دوز معمول و ۴۵ نفر دوز پایین دریافت نمودند.

بیماران در هر دو گروه از نظر میانگین سنی، جنس و نوع زخم همگون بودند (جدول ۱). میانگین سنی بیماران در گروه دوز معمول ۳۸/۲ و در گروه دوز پایین ۴۱/۲۲

بحث

مشاهده شده در بیماران به علت وجود مقدار بیشتر دارو در بدن است (۱۰). با وجود این مقدار ریشه‌کنی در بیماران ما کمتر از حد ایدئال ۹۰ درصد تعریف شده در کتب مرجع است (۲۱). علت آن شاید نبود بیسموت در رژیم دارویی ما باشد. مطالعه حاضر بدون رژیم بیسموت انجام شد؛ چون هدف اصلی ما بررسی عوارض جانبی داروها بود و از آنجا که بیشترین عوارض گزارش شده مربوط به دو آنتی‌بیوتیک تتراسیکلین و مترونیدازول بوده و اغلب شکست‌های درمانی در درمان زخم‌های پپتیک ناشی از هلیکوباکتر به علت عوارض دارویی بوده است و بیشتر بیماران دوره درمان را به اتمام نمی‌رسانند که این موضوع باعث درمان ناقص و ایجاد مقاومت درمانی می‌شود (۱۱). در نهایت در این بررسی نشان داده شد که با تعدیل دارو بدون تأثیر در مقدار ریشه‌کنی می‌شود بر این مشکل فایده آمد. اگرچه تا رسیدن به رژیم ایدئال که کمترین مقدار دوز و عوارض دارویی است؛ فاصله داریم، روش پیشنهادی ما بر اساس کاهش دوز و افزایش تعداد دفعات تجویز که در مقایسه با روش‌های معمول به علت ریشه‌کنی خوب، عوارض کمتر، قدرت تحمل‌پذیری بالا و مقرون‌به صرفه بودن از بعد اقتصادی روش مناسبی است و می‌تواند جایگزینی خوب و مناسب برای روش دوز معمول در درمان هلیکوباکتر پیلوری بشود.

در این بررسی عوارض شدید دارویی در گروه دوز معمول ۲۸/۹ و در گروه دوز پایین ۸/۸ درصد بود. در یک مطالعه توسط Borody و همکارانش که درمان سه دارویی را در دوزهای معمول و پایین به‌کار بردند، عوارض را در دو رژیم دارویی به ترتیب ۳۰ و ۱۰ درصد گزارش کرده‌اند (۸) که مشابه عوارض دارویی در بیماران مطالعه حاضر است، به طوری که در گروه دوز پایین تعداد بیشتری توانستند درمان را تحمل کنند و به اتمام برسانند. مقدار ریشه‌کنی هلیکوباکتر در مطالعه حاضر در دوز معمول و پایین به ترتیب ۶۶ و ۶۲ درصد بود. در مطالعه مشابه توسط Borody ریشه‌کنی را با دو روش درمانی دوز معمول و پایین ۸۷ درصد نشان داده‌اند که بیش از مقدار مطالعه حاضر است (۳). این نسبت پاسخ‌دهی احتمالاً به علت مقاومت کمتر بیماران آن‌ها به مترونیدازول می‌باشد که در جوامع غربی حدود ۱۰ درصد و در جوامع ما حدود ۳۰ درصد گزارش داده است (۱۱). به هر حال در هر دو رژیم دارویی ما مقدار ریشه‌کنی مشابه بود که دلیل آن این است که دوز رایج به‌کارگیری در درمان زخم‌های پپتیک بیش از نیاز برای ریشه‌کنی میکروب هلیکوباکتر است، چراکه حداقل داروی لازم مخاطی برای نابودی میکروب کمتر از مقداری است که معمولاً به بیماران داده می‌شود و عوارض جانبی

منابع

- Richardson GJ. Peptic ulcer: In: Wyngarden and Smith, editors. Cecil textbook of medicine. 19th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000, p.2000-3.
- Devalle J. Peptic ulcer disease and related disorders: In: Braunwald, Fauci, Lassar, Longo, Jamison, editors. Harrison's principles of internal medicine. Vol 2, New York: McGraw-Hill; 2001, p.1649-60.

3. Borody TJ, George LL, Brandes J. Helicobacter pylori negative duodenal ulcer. Am J Gastroenterol 1991; 86:1154-7.
4. Xia HX, Daw MA, Sac S. Clinical efficacy of triple therapy in Helicobacter associated duodenal ulcer. Eur J Gastroenterol Hepatol 1993; 5:141-4.
5. Graham FY, Lew GM, Evan DG. Effect of triple therapy in healing of ulcers. Ann Int Med 1991; 115: 206-9.
6. Patchet S, Beata S, Leen J. Helicobacter pylori and duodenal ulcer. Am J Gastroenterol 1992; 87: 206-9.
7. Rauws EA, Tytgat GN. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of Helicobacter pylori. Lancet 1990; 325: 1599.
8. Borody TY, Barandl S, Andrew P. High efficacy low dose triple therapy for Helicobacter pylori. Gastroenterology 1992; 102: A44.
9. Alastair J, Walsh H. Treatment of Helicobacter pylori infection in management of peptic ulcer disease. NEJM 1995; 333:984-91.
10. Peterson WL. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. NEJM 1991; 324: 1043-8.
11. Ni H. Consensus development panel: HP in peptic ulcer disease. JAMA 1994; 272:65-9.