

## مقایسه دو روش درمانی (چهار دارویی) ریشه کنی هلیکوباکتریلوری با رژیم درمانی ترتیبی دو هفته ای

مجید مقدس زاده<sup>1\*</sup>، ابراهیم فتاحی<sup>2</sup>، محمد حسین صومی<sup>3</sup>، منوچهر خوش باطن<sup>3</sup>، تورج روستا<sup>4</sup>

- 1- دستیار تخصصی داخلی، گروه داخلی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
- 2- استاد، فوق تخصص گوارش، گروه گوارش، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
- 3- دانشیار، فوق تخصص گوارش، گروه گوارش، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
- 4- دستیار تخصصی گوارش، گروه گوارش، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

تاریخ دریافت: 90/1/30 تاریخ پذیرش: 90/3/25

### چکیده

**زمینه و هدف:** عفونت هلیکوباکتریلوری در سراسر جهان شایع بوده و بیش از 50 درصد جمعیت را در بر می گیرد. هدف از این مطالعه مقایسه کارایی دو رژیم درمانی ترتیبی در ریشه کنی هلیکوباکتریلوری می باشد.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه کارآزمایی بالینی، 150 بیمار، در دو گروه 75 نفری قرار گرفته و ریشه کنی هلیکوباکتریلوری با رژیم ترتیبی بر پایه آزیترومایسین (گروه A) و افلوکساسین (گروه B) انجام شده و نتایج آنها با هم مقایسه گردید. جهت تحلیل داده ها از افزار آماری SPSS<sup>TM</sup> نسخه 16 استفاده شد. برای مقایسه متغیرهای کمی از آزمون تی و متغیرهای کیفی از آزمون کای دو و در صورت نیاز آزمون دقیق فیشر استفاده شد.

**یافته ها:** میانگین سنی کل بیماران مورد بررسی،  $39/3 \pm 1/2$  سال بود که در محدوده سنی 18-85 سال قرار داشتند. تفاوت دو گروه از نظر نوع اولسر پپتیک به لحاظ آماری معنی دار نبود ( $p=0/27$ ). در گروه A، آزمون تنفسی اوره 89/3 درصد منفی و تنها در 10/7 درصد مثبت بود. در گروه B نیز، آزمون تنفسی اوره در 85/3 درصد منفی و در 14/7 درصد از بیماران مثبت بود. از نظر میزان ریشه کنی بین دو گروه تفاوت معنی داری مشاهده نشد ( $p=0/31$ ).

**نتیجه گیری:** با توجه به عدم وجود تفاوت معنی دار از نظر میزان ریشه کنی، رژیم بر پایه افلوکساسین هیچ ارجحیت خاصی نسبت به رژیم بر پایه آزیترومایسین ندارد و از طرفی با در نظر گرفتن میزان بروز عوارض دارویی در بیماران می توان هر یک از رژیم ها را در درمان به کار برد.

**واژگان کلیدی:** هلیکوباکتریلوری، بیماری اولسر پپتیک، رژیم ترتیبی

\* نویسنده مسئول: تبریز، خیابان دانشگاه، بیمارستان امام رضا(ع)، دفتر گروه داخلی

## مقدمه

عفونت هلیکوباکتریلوری در سراسر جهان شایع بوده و بیش از 50 درصد جمعیت را در بر می گیرد (1). فراوانی آن به طور قابل توجهی در بین کشورها و نیز گروه‌های جمعیتی هر کشوری متفاوت می‌باشد. در بیشتر کشورهای رو به توسعه، فراوانی در بین بالغین میان سال بیش از 80 درصد و در کشورهای توسعه یافته اروپائی بالاتر از 20 درصد می‌باشد (2).

عفونت هلیکوباکتریلوری از راه بلع دهانی ارگانیسم و به طور عمده در اوایل کودکی کسب می‌شود. در حال حاضر شواهدی مبنی بر انتقال از راه حیوان وجود ندارد و به نظر می‌رسد که انتقال از طریق تماس فرد به فرد، دهان به دهان و مدفوعی دهانی رخ می‌دهد. احتمالاً حذف خودبخودی باکتری در دوران کودکی نسبتاً شایع می‌باشد، اما عفونت هلیکوباکتریلوری در بزرگسالان معمولاً مزمن بوده و بدون درمان اختصاصی بهبود نمی‌یابد (3).

سازمان جهانی بهداشت در سال 1994 میلادی، هلیکوباکتریلوری را به عنوان کارسینوژن کلاس I طبقه بندی نموده است. زخم معده یا دوازدهه، آتروفی مخاطی، کارسینوم معده و لنفوم معده از عوارض بالقوه عفونت با هلیکوباکتریلوری محسوب می‌شوند (4). نقش هلیکوباکتریلوری در دیس پپسی غیرزخمی مورد بحث می‌باشد، هرچند به طور غیرمنتظره بهبود طولانی مدت علائم در کارآزمائی‌های تصادفی پس از ریشه کنی عفونت گزارش شده است. ریشه کنی هلیکوباکتریلوری مانع بروز مجدد اکثر بیماری‌های مربوط به آن می‌گردد و بهترین شیوه درمان بیماری زخم پپتیک به شمار می‌آید (5).

تجارب بالینی در ایران و در بیشتر کشورهای رو به توسعه نشان داده که میزان ریشه کنی هلیکوباکتریلوری با بهره‌گیری از رژیم‌های درمانی یکسان، بسیار کمتر از میزان گزارش شده در کشورهای غربی است و میزان عود یا عفونت مجدد در کوتاه مدت و یا طولانی مدت بسیار بیشتر از میزان گزارش شده در کشورهای غربی می‌باشد (6). رژیم‌های مختلفی تاکنون جهت ریشه کنی

هلیکوباکتریلوری در کشورهای مختلف از جمله ایران به کار رفته است. به نظر می‌رسد بهترین درمان خط اول برای ریشه کنی هلیکوباکتریلوری رژیم چهار دارویی بر پایه کلاریترومایسین یا فورازولیدون به مدت حداقل دو هفته می‌باشد (6).

با توجه به این که مطالعات مختلف متعدد با رژیم‌های مختلف درمان ترتیبی در سراسر جهان به نتایج قابل قبول‌تر از نظر درجه بالاتر ریشه کنی نسبت به روش استاندارد رسیده و از طرفی دیگر با عنایت به این که چنین مطالعه‌ای در مورد مقایسه رژیم‌های مختلف درمان ترتیبی در منطقه ما بر روی بیماران انجام نشده، لذا بر آن شدیم تا با انجام مطالعه‌ای رژیم‌های چهار دارویی درمان ترتیبی بر پایه آزیترومایسین و افلوکساسین را در قالب دو گروه مورد مقایسه و بررسی قرار دهیم.

## مواد و روش‌ها

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده، 150 بیمار ارجاعی به مرکز آموزشی - درمانی امام رضا (ع) تبریز که با شکایت دیس پپسی در آندوسکوپی به عمل آمده زخم پپتیک معده یا اثنی عشر داشته و طی تست اوره آز سریع هلیکوباکتریلوری مثبت بوده، مورد بررسی قرار گرفتند. مدت انجام کل مطالعه 12 ماه بود که از اول آذر ماه سال 1388 تا پایان آبان ماه سال 1389 جمع‌آوری اطلاعات اولیه، ارزیابی بیماران و تجزیه و تحلیل داده‌ها صورت پذیرفته است.

کلیه بیماران مبتلا به دیس پپسی ارجاعی به بخش آندوسکوپی بیمارستان امام رضا (ع) از سوی همکاران در فاصله زمانی یک ساله از تصویب طرح (حدود 150 بیمار)، مورد بررسی قرار گرفت. در مواردی که در آندوسکوپی سیستم گوارشی فوقانی، زخم دیده شد، از بیمار یک نمونه از آتر و یک نمونه از تنه برداشته شده، سپس نمونه‌ها با تست اوره آز سریع تحت بررسی از نظر هلیکوباکتریلوری قرار گرفتند. بیماران به صورت تصادفی در قالب دو گروه 75 نفری (گروه A و گروه B) تحت درمان دو رژیم ذکر شده درمان ترتیبی قرار گرفتند.

است. در تمامی موارد مطالعه، نتایج در صورت دارا بودن 5/0 < p از نظر آماری معنی دار شناخته شدند.

#### یافته ها

97 نفر (64/7 درصد) از بیماران مرد و 53 نفر (35/3 درصد) هم زن بودند که به تفکیک گروهی، در گروه A، 47 نفر (62/7 درصد) مرد و 28 نفر (37/3 درصد) زن بودند. در گروه B نیز، 50 نفر (66/7 درصد) مرد و 25 نفر (33/3 درصد) زن بودند. از نظر جنسیت بیماران، تفاوت بین دو گروه به لحاظ آماری معنی دار نبود (p=0/37). میانگین سنی کل بیماران، 39/3±1/2 سال بود که در محدوده سنی 18-85 سال قرار داشتند.

به تفکیک گروهی نیز، میانگین سنی بیماران در گروه A، 39/7±1/2 و در گروه B، 38/8±1/3 سال (18-85) و در این مطالعه، تفاوت سنی بین دو گروه نیز از لحاظ آماری معنی دار نبود (p=0/62).

در گروه A، 62 نفر (82/7 درصد) به اولسر دئودنوم و 13 نفر (17/3 درصد) به اولسر معده مبتلا بودند. در گروه B نیز، 58 نفر (77/3 درصد) به اولسر دئودنوم و 17 نفر (22/7 درصد) به اولسر معده مبتلا بودند. تفاوت دو گروه از نظر نوع اولسر پپتیک به لحاظ آماری معنی دار نبود (p=0/27).

در گروه A، کمپلیانس بیماران از نظر مصرف دارو در 71 نفر (94/7 درصد) کامل، در یک مورد (1/3 درصد) خوب و در سه مورد (4 درصد) به دلیل عوارض جانبی شدید داروها ضعیف بود. در گروه B نیز، کمپلیانس بیماران باز در 72 نفر (96 درصد) کامل، در یک مورد (1/3 درصد) خوب و در دو مورد (2/7 درصد) به دلیل عوارض جانبی شدید داروها ضعیف بود. از نظر میزان کمپلیانس نیز تفاوت بین دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود (p=0/91).

10 روز بعد از اتمام درمان از بیماران تست اوره تنفسی به عمل آمده و میزان ریشه کنی هلیکوباکتریلوری در دو گروه مقایسه شد که نتایج آن به صورت زیر بود: در گروه A، تست اوره تنفسی 67 مورد (89/3 درصد) منفی (ریشه کنی هلیکوباکتریلوری) و تنها در 8 مورد (10/7

رژیم دو هفته‌ای بر پایه آزیترومایسین گروه A به صورت زیر بود: **هفته اول:** کپسول امپرازول 20 میلی گرم دوبار در روز، کپسول آموکسی سیلین 1 گرم دو بار در روز، قرص بیسموت ساب سترات 240 میلی گرم دوبار در روز. **هفته دوم:** سه داروی هفته اول به اضافه قرص آزیترومایسین 250 میلی گرم دو بار در روز.

رژیم دو هفته‌ای بر پایه اوفلوکساسین گروه B نیز به صورت زیر بود: **هفته اول:** کپسول امپرازول 20 میلی گرم دوبار در روز، کپسول آموکسی سیلین 1 گرم دوبار در روز، قرص بیسموت ساب سترات 240 میلی گرم دو بار در روز. **هفته دوم:** سه داروی هفته اول به اضافه قرص اوفلوکساسین 400 میلی گرم دو بار در روز.

بیماران رژیم‌های مربوط به خود را به مدت 2 هفته دریافت کرده سپس به مدت 4 هفته دیگر امپرازول دریافت کردند. 10 روز بعد از اتمام درمان از بیماران تست اوره تنفسی به عمل آمده و میزان ریشه کنی هلیکوباکتریلوری در دو گروه مقایسه شد.

از تمامی بیماران شرکت کننده در مطالعه پس از توضیح کامل در مورد روش کار، رضایت نامه کتبی دریافت شد. روش کار این مطالعه در مورخ 88/2/14 طی شماره 5/4/1662 به تصویب کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی تبریز رسیده است.

در این بررسی، طبق معیارهای خروج از مطالعه بیماران با خونریزی فعال گوارشی از نوع فوقانی، افراد دچار بیماری زمینه‌ای شدید نظیر نارسایی مزمن قلب، بیماری مرحله نهایی کلیوی (End Stage Renal Disease)، سیروز و سایکوز، افراد زیر 18 سال در زمان آندوسکوپی، مصرف بیسموت یا هر گونه آنتی بیوتیک دیگر، زنان باردار و شیرده و افرادی که پی گیری در مورد آنها امکان پذیر نبود، از مطالعه خارج شدند.

نتایج به دست آمده به صورت میانگین ± انحراف معیار و نیز فراوانی و درصد بیان شده است. برنامه نرم افزاری آماری به کار رفته SPSS™ نسخه 16 بود. برای مقایسه متغیرهای کمی از آزمون تی و متغیرهای کیفی از آزمون کای دو و در صورت نیاز آزمون دقیق فیشر استفاده شده

بسیار کمتر از میزان گزارش شده در کشورهای غربی است و میزان عود یا عفونت مجدد در کوتاه مدت و یا طولانی مدت بسیار بیشتر از میزان گزارش شده در کشورهای غربی می‌باشد (6).

مشابه مطالعه ما، ندیم و همکاران نیز در سال 2008 میلادی طی مطالعه‌ای به این نتیجه رسیدند که درمان ترتیبی چهار دارویی در ریشه کنی هلیکوباکتریلوری خیلی بهتر از درمان استاندارد سه دارویی است. در این مطالعه میزان ریشه کنی هلیکوباکتریلوری در رژیم ترتیبی چهار دارویی 93/4 درصد و در رژیم ترتیبی سه دارویی 76/9 درصد بود که مصدافی از نتایج دیگر بررسی‌ها است (4).

در یک بررسی متا آنالیزی که در سال 2007 میلادی در آمریکا صورت گرفت نتایج حاکی از آن است که میزان ریشه کنی هلیکوباکتریلوری در رژیم‌های دارویی ترتیبی حتی فراتر از رژیم استاندارد موجود است (6). در این مطالعه اشاره شده است که در صورت تأیید سایر مطالعات در حال انجام در مورد این موضوع، رژیم ترتیبی 10 روزه در بیماران مبتلا به هلیکوباکتریلوری کاربرد پیدا خواهد کرد (6).

در مطالعه مشابهی که پانتون و همکاران در سال 2010 میلادی در ایتالیا انجام دادند، 84 بیمار مبتلا به اولسر پپتیک را تحت درمان رژیم ترتیبی 10 روزه قرار دارند که در این رژیم به هر یک از بیماران در 5 روز اول 30 میلی گرم لانتزوپرازول، یک گرم آموکسی سیلین روزانه دو بار و در 5 روز دوم 30 میلی گرم لانتزوپرازول، 500 میلی گرم کلاریترومایسین و 500 میلی گرم مترونیدازول روزانه دو بار داده شد (7). بعد از پی‌گیری بیماران نتایج این مطالعه حاکی از آن است که میزان ریشه کنی هلیکوباکتریلوری در حدود 83/3 درصد بود. این بررسی نیز هم‌چون سایر مطالعات نتیجه‌گیری کرده است که رژیم ترتیبی 10 روزه در ریشه کن کردن هلیکو باکتریلوری کارایی بیشتری از رژیم استاندارد قبلی دارد (7).

در مطالعه ما نیز میزان ریشه کنی هلیکوباکتریلوری در گروه A، 67 مورد (89/3 درصد) و

درصد) مثبت بود. در گروه B نیز، تست اوره تنفسی 64 مورد (85/3 درصد) منفی و در 11 مورد (14/7 درصد) مثبت بود. در این مطالعه، تفاوت نتایج تست تنفسی اوره یا به عبارتی دیگر میزان ریشه کنی هلیکوباکتریلوری بین دو گروه بیماران مورد بررسی به لحاظ آماری معنی‌دار نبود ( $p=0/31$ ). مقایسه عوارض جانبی داروها بین دو گروه بیماران با ذکر مقدار عددی p در جدول 1 آورده شده است.

جدول 1. مقایسه عوارض جانبی داروها بین دو گروه بیماران

اثرات جانبی داروها	گروه A N = 75	گروه B N = 75	p
تهوع	25(33/3%)	18(24%)	0/17
استفراغ	16(21/3%)	18(24%)	0/42
اسهال	23(30/7%)	23(30/7%)	0/57
یبوست	23(30/7%)	18(24%)	0/23
تغییر حس چشایی	15(20%)	10(13/3%)	0/19
نفخ شکم	14(18/7%)	15(20%)	0/51
کاهش اشتها	18(24%)	12(16%)	0/16
تلخی دهان	13(17/3%)	10(13/3%)	0/33
شکم درد	17(22/7%)	12(16%)	0/21
سرخی یا تغییر رنگ پوست	12(16%)	10(13/3%)	0/41
تب و لرز	15(20%)	7(9/3%)	0/05
خارش	16(21/3%)	15(20%)	0/51
سردرد	13(17/3%)	14(18/7%)	0/51
سرگیجه	7(9/3%)	13(17/3%)	0/12
گلودرد	18(24%)	15(20%)	0/35
بی‌خوابی	20(26/7%)	14(18/7%)	0/17
درد سینه	22(29/3%)	20(26/7%)	0/43
خشکی دهان	12(16%)	10(13/3%)	0/59

## بحث

همان‌طور که گفته شد، رژیم‌های مختلفی تاکنون جهت ریشه کنی هلیکوباکتریلوری در کشورهای مختلف از جمله ایران به کار رفته است. به نظر می‌رسد بهترین درمان خط اول برای ریشه کنی هلیکوباکتریلوری رژیم چهار دارویی بر پایه کلاریترومایسین یا فورازولیدون به مدت حداقل دو هفته می‌باشد (6). تجارب بالینی در ایران و در بیشتر کشورهای رو به توسعه نشان داده که میزان ریشه کنی هلیکوباکتریلوری با بهره‌گیری از رژیم‌های درمانی یکسان،

با توجه به عدم وجود تفاوت معنی دار از نظر میزان ریشه کنی هلیکوباکتریلوری رژیم چهاردارویی بر پایه اوفلوکساسین هیچ برتری خاصی نسبت به رژیم چهاردارویی بر پایه آزیترومایسین ندارد و از طرفی با در نظر گرفتن میزان بروز عوارض دارویی در بیماران می توان هر یک از رژیم ها را در درمان به کار برد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی را از آقایان دکتر مودب، دکتر قوجا زاده، آقای غریب خواجه و سرکار خانم الناز فرامرز و تمامی پرسنلی که به نحوی در انجام کارهای مقاله سهم بودند، را دارند. تامین کننده مالی و تدارکاتی کارهای طرح، معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز بوده است.

### منابع

1. Vilaichone RK, Mahachai V, Graham DY. Helicobacter pylori diagnosis and management. Gastroenterol Clin North Am. 2006;35(2):229-47.
2. Mégraud F. H pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. Gut. 2004;53(9):1374-84.
3. Collins J, Ali-Ibrahim A, Smoot DT. Antibiotic therapy for Helicobacter pylori. Med Clin North Am. 2006;90(6):1125-40.
4. Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for Helicobacter pylori infection in patients naive to treatment. Ann Intern Med. 2008;148(12):923-31.
5. Marko D, Calvet X, Ducons J, Guardiola J, Tito L, Bory F, et al. Comparison of two management strategies for Helicobacter pylori treatment: clinical study and cost-effectiveness analysis. Helicobacter. 2005;10(1):22-32.
6. Ables AZ, Simon I, Melton ER. Update on Helicobacter pylori treatment. Am Fam Physician. 2007;75(3):351-8.
7. Pontone S, Standoli M, Angelini R, Pontone P. Efficacy of H. pylori eradication with a sequential regimen followed by rescue therapy

در گروه B نیز، 64 مورد (85/3 درصد) بود که بیشتر از مطالعه فوق است، با این تفاوت که در مطالعه ما لانتروپرازول هم به کار نرفته بود و در همه بیماران امپرازول استفاده شده بود و مدت درمان رژیم ترتیبی در مطالعه ما 14 روزه بود. در مطالعه ما، تفاوت میزان ریشه کنی هلیکوباکتریلوری بین دو گروه بیماران مورد بررسی به لحاظ آماری معنی دار نبود (p=0/31).

در مطالعه دیگری که فرانچسکو و همکاران در ایتالیا انجام دادند، بیماران با اولسر پپتیک هلیکوباکتر مثبت را تحت درمان رژیم 10 روزه قرار دادند، به این ترتیب که در 5 روز اول به بیماران امپرازول 20 میلی گرم دو بار در روز، آموکسی سیلین 1 گرم دو بار در روز و در 5 روز دوم، امپرازول 20 میلی گرم دو بار در روز، کلاریترومایسین 500 میلی گرم دو بار در روز و تینیدازول 500 میلی گرم دو بار در روز دادند. میزان ریشه کنی هلیکو باکتریلوری در این بررسی 96/8 درصد بود که در مقایسه با سایر رژیم ها به طور معنی داری بسیار بالا بود (8).

هم چنین در مطالعه دیگری که ملک زاده و همکاران در سال 2004 میلادی در تهران انجام دادند، انواع مختلف رژیم های درمانی جهت ریشه کنی هلیکوباکتریلوری را در مقایسه با رژیم های به کار رفته در کشورهای غربی مورد بررسی قرار دادند. در این مطالعه رژیم چهار دارویی فورازولیدون 200 میلی گرم دو بار در روز، آموکسی سیلین 1 گرم دو بار در روز، بیسموت سب سترات 240 میلی گرم دو بار در روز و امپرازول 20 میلی گرم دو بار در روز به عنوان خط اول درمان ریشه کنی هلیکوباکتریلوری توصیه شده است (9).

رژیم چهار دارویی دیگر که می تواند جایگزین رژیم فوق باشد، شامل همه داروهای فوق الذکر است به جز این که در این رژیم به جای فورازولیدون، کلاریترومایسین 500 میلی گرم دو بار در روز به کار رفته است (9).

### نتیجه گیری

بر اساس نتایج این مطالعه و مقایسه آن با مطالعات مشابه انجام گرفته در این زمینه می توان نتیجه گیری کرد که

in clinical practice. Dig Liver Dis. 2010; 42(8): 541-3.

8. De Francesco V, Zullo A, Hassan C, Faleo D, Ierardi E, Panella C, et al. Two new treatment regimens for Helicobacter pylori eradication: a randomised study. Dig Liver Dis. 2001; 33(8): 676-9.

9. Malekzadeh R, Mohamadnejhad M, Siavoshi F, Massarrat S. Treatment of Helicobacter pylori infection in Iran: low efficacy of recommended western regimens. Arch Iranian Med. 2004; 7(1):1-8.

Archive of SID