اثربخشی درمان چهارداروییِ مبتنی بر مترونیدازول و آموکسی‌سیلین در ریشه‌کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری در بیماران ایرانی

*دکتر سیدمرتضی هاشمی I
دکتر مهرداد حق ازلی II
دکتر مهرناز میرزایی III
دکتر امیرعلی سهراب‌پور IV
دکتر مهدی محمدنژاد V

چکیده

زمینه و هدف: درمان چهارداروییِ مبتنی بر مترونیدازول، در ایران توسط بسیاری از پزشکان به عنوان درمان خط اول در ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری(H pylori) مورد استفاده قرار می‌گیرد. اما میزان بالای مقاومت به مترونیدازول در ایران، اثربخشی این رژیم را در کشور ما با تردید مواجه ساخته است. این مطالعه بر آن است تا اثربخشی درمان چهارداروییِ مبتنی بر مترونیدازول را به عنوان خط اول درمان H pylori مورد بررسی قرار دهد.

روش بررسی: ۲۵۸ بیمار مبتلا به اولسر پپتیک و عفونت اثبات شده H pylori وارد مطالعه شدند و به مدت ۲ هفته تحت درمان با رژیم چهارداروییِ مرکب از مترونیدازول، بیسموت ساب‌سیترات، آموکسی‌سیلین و امپرازول و متعاقباً به مدت ۲ هفته تحت درمان با یک دوره امپرازول قرار گرفتند. ریشه‌کنی موفق به صورت تست تنفسی منفی اوره با کربن ۱۳(^{13}C-UBT= ^{13}C-Urease breathing test) تعریف شد.

یافته‌ها: میانگین سن بیماران، ۴۵ سال بود و ٦٤/١٪ بیماران، زن بودند. ۷ بیمار به علت عوارض جانبی غیر قابل تحمل درمان، نتوانستند تا پایان در مطالعه باقی بمانند. میزان ریشه‌کنی در تحلیل بر مبنای قصد درمان(intention to treat)، ٣٤/٩٪ و در تحلیل بر مبنای پروتکل(en protocol)، ۳۵/۹٪ بود.

نتیجه‌گیری: درمان چهارداروییِ مبتنی بر مترونیدازول و آموکسی‌سیلین، در ایران اثربخشی محدودی دارد و نباید در ریشه‌کنی H pylori مورد استفاده قرار گیرد.

کلیدواژه‌ها: ۱- هلیکوباکتر پیلوری ۲- آنتی‌بیوتیک ۳- مترونیدازول ۴- امپرازول

تاریخ دریافت: ۸۵/۲/۱۱، تاریخ پذیرش: ۸۵/۵/۱۱

مقدمه

هلیکوباکتر پیلوری(H pylori) یک باسیل گرم منفی میکروآئروفیلیک است. این باکتری همراهی قوی با گاستریت مزمن فعال و نیز بیماری اولسر پپتیک دارد.[۱] در کنفرانس حصول اجماع NIH(National institutes of health) در سال ۱۹۹٤ توصیه گردید که در تمام بیماران مبتلا به بیماری اثبات شده اولسر پپتیک، ریشه‌کنی H pylori انجام شود.[۲] رژیمهای درمانی گوناگونی با اثربخشی و عوارض جانبی مختلف برای ریشه‌کنی H pylori پیشنهاد شده است. درمان

I) استادیار و فوق تخصص بیماری‌های گوارش و کبد، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران، ایران(*مؤلف مسؤول).
II) فلوی بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.
III) متخصص بیماری‌های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران، ایران.
IV) دستیار بیماری‌های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شیراز، شیراز، ایران.
V) استادیار و فوق تخصص بیماری‌های گوارش و کبد، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران، ایران.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-28]

H pylori دشوار است و درمان موفق نیازمند تجویز توأم دو یا چند داروی ضدمیکروبی است. عوامل ضد باکتریالی که بیش از سایرین در ریشه‌کنی H pylori بکار رفته‌اند شامل مترونیدازول، آموکسی‌سیلین، ترکیبات بیسموت، تتراسیکلین و کلاریترومایسین است.[۳]

اثربخشی بهینه رژیمهای سه یا چهارداروی مبتنی بر مترونیدازول در کشورهای غربی ۹۵-۸۰٪ است[۲، ۶-۴]، اما با توجه به میزان بالای مقاومت به مترونیدازول در ایران[۷و ۸]، میزان ریشه‌کنی معمولاً در حد بهینه نیست.[۱۳-۹] اثربخشی رژیمهای مختلف درمانی توسط محققین دیگر در ایران مورد آزمون و بررسی قرار گرفته است. مؤثرترین رژیمهای درمانی در مطالعات ایرانی، رژیمهای چهارداروی مبتنی بر کلاریترومایسین یا فورازولیدون بوده‌اند.[۱۴]

علی‌رغم این، نظر به عوارض شایع فورازولیدون و هزینه بالای کلاریترومایسین، بسیاری از پزشکان ایرانی به طور روتین برای ریشه‌کنی H pylori از مترونیدازول، آموکسی‌سیلین، بیسموت و امپرازول استفاده می‌کنند. به همین دلیل تعیین اثربخشی این رژیم درمانی در بیماران ایرانی، حائز اهمیت فراوان است. تا اندازه‌ای که نگارندگان این مقاله اطلاع دارند، تاکنون تنها یک مطالعه به بررسی اثربخشی این ترکیب از داروها(مترونیدازول، بیسموت ساب سیترات، آموکسی‌سیلین و امپرازول) در کشورمان پرداخته است.[۱۵] در آن مطالعه، این رژیم درمانی تنها در ٦٨٪ بیماران موفق به ریشه‌کنی گردیده است. این مطالعه برای تعیین دقیق‌تر اثربخشی درمان چهارداروی مبتنی بر مترونیدازول و آموکسی‌سیلین، در گروه بزرگی از بیماران ایرانی مبتلا به اولسر پپتیک ناشی از H pylori انجام شده است.

روش بررسی

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی کنترل نشده (Uncontrolled clinical trial) بوده است. گروه هدف در این مطالعه شامل ۲۵۸ بیمار بود که اولسر پپتیک معده یا دوازدهه به وسیله اندوسکوپی در آنها اثبات شده و همگی آنها، براساس تست اوره‌آز سریع یا بررسی هیستولوژیک نمونه‌های بیوپسی مخاط معده، مبتلا به عفونت H pylori تشخیص داده شده بودند. این بیماران بین سالهای ۱۳۸۱ تا ۱۳۸۲ به درمانگاه گوارش بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص) تهران ارجاع شده بودند. بیماران سابقه مصرف مترونیدازول در یک سال اخیر و همچنین سابقه‌ای از ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری در گذشته نداشتند. این مطالعه به تصویب کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران رسیده است.

تمامی بیماران به مدت ۲ هفته رژیم چهارداروی شامل تجویز ۲ بار در روز مترونیدازول به میزان ۵۰۰ میلی‌گرم، بیسموت ساب‌سیترات به میزان ۲٤۰ میلی‌گرم، آموکسی‌سیلین به میزان ۱۰۰۰ میلی‌گرم و امپرازول با دوز ۲۰ میلی‌گرم را دریافت کردند و متعاقباً نیز ۲ هفته امپرازول با همان دوز به آنها تجویز شد. ٤ هفته پس از اتمام درمان، تست تنفسی اوره با کربن ۱۳ انجام شد و در صورت منفی بودن تست، ریشه‌کنی H pylori، موفق در نظر گرفته شد.

سنجه پیامد اصلی، ریشه‌کنی H pylori بر مبنای تحلیل قصد درمان(intention to treat) بود. تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار WIN SPSS(version 11.5) انجام شد. برای بررسی اهمیت آماری تأثیر سن و جنس در میزان ریشه‌کنی H pylori، به ترتیب از آزمون‌های two-tailed t-test و chi-square test استفاده شد. P value کمتر از ۰/۰۵، از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. نتایج، هر جا که ممکن بوده، به صورت انحراف معیار ± میانگین نمایش داده شده‌اند.

یافته‌ها

در مجموع ۲۵۸ بیمار وارد مطالعه شدند. ۹۰ بیمار (۳۵/۹٪)، مرد و ۱٦۱ نفر(٦٤/۱٪)، زن بودند. سن متوسط بیماران، ٤٥±۱٤/۲ سال بود.

۷ بیمار پیش از پایان مطالعه، به دلیل عوارض جانبی

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-28]

درمان(از جمله تهوع و استفراغ)، درمان را قطع کردند. از ۲۵۱ بیماری که مطالعه را به پایان رساندند، ۹۰ نفر در انتهای دوره درمان، UBT(urease breathing test) منفی داشتند. بر این اساس، میزان ریشه‌کنی در تحلیل بر مبنای قصد درمان(intention to treat analysis)، ۳۴/۹٪ و در تحلیل بر مبنای پروتکل(Per-protocol analysis)، ۳۵/۹٪ بود. میانگین سن بیمارانی که درمان در آنها با موفقیت همراه بود، ۴۳/۸ سال و در آنها که به عفونت پایدار مبتلا بودند، ۴۵/۷ سال بود. میزان ریشه‌کنی، ارتباط معنی‌داری با سن یا جنس بیماران نداشت($p>0/05$).

بحث

براساس نتایج این مطالعه، اثربخشی رژیم چهارداروییِ مبتنی بر مترونیدازول به عنوان خط اول درمان، در تحلیل بر مبنای قصد درمان تنها ۳۴/۹٪ است. این نتایج، بر مناسب نبودن این رژیم که در تنها مطالعه گزارش شده در ایران مطرح شده، صحه می‌گذارد.[۱۵] رژیم مورد قبول برای ریشه‌کنی H pylori، باید در تحلیل بر مبنای قصد درمان، با موفقیت ۹۰-۸۵٪ همراه باشد.[۱۶] در ایران، مقاومت به مترونیدازول بسیار شایع است بطوری که ۵۱-۴۶٪ سویه‌های H pylori به این دارو مقاومند.[۹-۷] بنابراین، میزان ریشه‌کنی با درمان چهارداروییِ مبتنی بر مترونیدازول، در ایران پایین‌تر از کشورهای غربی است.

یک متاآنالیز که در سال ۲۰۰۴ انجام شده[۱۷] نتایج مطالعات مختلف بر روی رژیمهای چهارداروییِ به عنوان خط اول درمان عفونت H pylori را با هم مقایسه کرده است. ۱۰ مطالعه از کشورهای مختلف از رژیم چهارداروییِ شامل مهار کننده اسید معده، بیسموت، یک نیتروایمیدازول و آموکسی‌سیلین[رژیم OBNA(Omeprazol Bismuth Nitroemidazol Metronidazol Amoxicillin)] با مدت درمان متفاوت استفاده کرده‌اند. در این متاآنالیز، مهم‌ترین عوامل تعیین کننده گوناگونی موفقیت درمان، عبارت بودند از موقعیت جغرافیایی، نوع مهار کننده اسید معده و طول مدت درمان. اثربخشی درمان در ایران، در مقایسه با سایر موقعیت‌های جغرافیایی، ۷۳٪ کمتر بود. براساس نتایج این مطالعه، اثربخشی درمان با افزایش طول مدت درمان و استفاده از امپرازول بهبود می‌یابد. اثربخشی رژیم ۷ روزه OBNA در ایالات متحده، اروپا و چین، بالا بود و میانگین وزن‌دهی شده(weighted) اثربخشی درمان تحت این شرایط، ۹۵٪ بود(فاصله اطمینان ۹۹-۹۰٪). استفاده از رژیم OBNA برای مدت کوتاه‌تر از یک هفته یا بکارگیری آن در ایران، با میانگین وزن‌دهی شده اثربخشی درمان کمتر از ۸۰٪ همراه بود.

در مطالعه‌ای که در فنلاند انجام شده، اثربخشی ۲ هفته درمان با رژیم چهارداروییِ مرکب از امپرازول، آموکسی‌سیلین، مترونیدازول و بیسموت و متعاقباً ۲ هفته درمان با امپرازول، در بیمارانی که قبلاً درمان نشده بودند، ۱۰۰٪ گزارش شده است.[۱۸] این مطالعه شباهت زیادی به مطالعه حاضر دارد چرا که رژیم بکاررفته و طول مدت درمان در آنها مشابه است.

در مطالعه دیگری که در چین انجام شده، بیماران به مدت یک هفته تحت درمان با امپرازول، آموکسی‌سیلین، مترونیدازول و بیسموت قرار گرفتند. میزان ریشه‌کنی در این مطالعه، ۹۵٪ بوده است.[۱۹]

در برخی مطالعات انجام شده در ایتالیا، امپرازول، آموکسی‌سیلین، مترونیدازول و بیسموت برای مدت فقط یک روز تجویز شده‌اند، که با موفقیت ۷۲٪ در ریشه‌کنی H pylori همراه بوده است.[۲۰] در مطالعات مشابهی در اسپانیا، میزان ریشه‌کنی ۷۱٪ با بکارگیری امپرازول، آموکسی‌سیلین، مترونیدازول و بیسموت به مدت ۲ روز حاصل شده است.[۲۱]

در ایران، کاویانی و همکاران به مقایسه درمان یک هفته‌ای و دوهفته‌ای با رژیم آموکسی‌سیلین، مترونیدازول، بیسموت و رانیتیدین پرداخته‌اند. میزان ریشه‌کنی در دو گروه بیماران به ترتیب ۲۹/۷٪ و ۷۳/۵٪ گزارش شده است.[۱۱] در مطالعه دیگری در ایران، رژیم دو هفته‌ای مرکب از آموکسی‌سیلین، مترونیدازول، بیسموت و رانیتیدین توانست ۵۶٪ موارد عفونت H pylori را ریشه‌کن کند، در حالی که موفقیت درمان

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-28]

با استفاده از فورارزولیدون به جای مترونیدازول به ۸۲٪ افزایش یافت.[۹] در گروهی از بیماران ایرانی که متعاقب شکست ۲ هفته درمان چهارداروییِ مبتنی بر مترونیدازول، تحت درمان با چهارداروی امپرازول، آموکسی‌سیلین، فورازولیدون و بیسموت قرار گرفته بودند، میزان ریشه‌کنی ۷۸/۷٪ بوده است.[۲۲]

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان دهنده میزان پایین موفقیت ۲ هفته درمان با رژیم چهارداروییِ مرکب از امپرازول، آموکسی‌سیلین، مترونیدازول و بیسموت به عنوان خط اول ریشه‌کنی H pylori در بیماران ایرانی، در مقایسه با سایر کشورهاست. بنابراین استفاده از این رژیم در ایران، با شیوع بالای مقاومت به مترونیدازول در آن، مناسب به نظر نمی‌رسد.

فهرست منابع

1- van der Hulst RW, Tytgat GN. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. Scand J Gastroenterol Suppl 1996; 220: 8-10.

2- NIH consensus conference: Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. NIH consensus development panel on Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. JAMA 1994; 272: 65-9.

3- Walsh JH, Peterson WL. The treatment of Helicobacter pylori infection in the management of peptic ulcer disease. New Engl J Med 1995; 333: 984-91.

4- Marshall BJ. Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol 1994; 89(Suppl 8): 116-28.

5- Van der Hulst RW, Keller JJ, Rauws EA, Tytgat GN. Treatment of Helicobacter pylori infection: A review of the world literature. Helicobacter 1996; 1: 6-19.

6- Malfertheiner P, Peitz U. Duodenal Ulcer. Curr treat options Gastroenterol 2000; 3: 171-81.

7- Malekzadeh R, Sotodehmanesh R, Amini M, Vakili A, Ansari R, Massarat S. Effect of furazolidone, bismuth subcitrate and Amoxicillin for eradication of Helicobacter pylori in Iran. Gastroenterology 1997; 112: 126.

8- Siavoshi F, Pourkhajeh AH, Merat S, Asl-Soleimani H, Heydarian E, Khatibian M, et al. Susceptibility of various strains of Helicobacter pylori to selected agents. Arch Irn Med 2000; 3: 60-3.

9- 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.

10- Saberi-Firoozi M, Massarrat S, Zare S, Fattahi M, Javan A, Etaati H, et al. Effect of triple therapy or amoxicilin plus omeprazole or amoxicilin plus tinidazole plus omeprazole on duodenal ulcer healing, eradication of Helicobacter pylori and prevention of ulcer relapse over a 1-year follow-up period: A prospective, randomized, controlled study. Am J Gastroenterol 1995; 90: 1419-23.

11- 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.

12- Malekzadeh R, Sotodehmanesh R, Siavoshi F, Alizadeh BZ, Eshraghian M, Massarat S. Randomized controlled trial comparing two weeks modified quadruple (OME+CBS+TET+CLA) to two and three weeks ranitidine + triple(CBS+MET+TET) therapy for HP eradication in duodenal ulcer. Gastroenterology 1998; 114: 212.

13- Roghani HS, Massarrat 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.

14- Mikaeli J, Mir-Nasseri MM, Manafi-Anari A. Evaluation of OAMB quadraple therapy for Helicobacter pylori eradication in patients with peptic ulcer disease and gastroduodenitis[in Persian]. Govaresh 2004; 44: 84-9.

15- 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.

16- Malekzadeh R, Mohamadnejad M, Siavoshi F, Massarrat S. Treatment of Helicobacter pylori infection in Iran: Low efficacy of recommended metronidazole regimens. Arch Iran Med 2004; 7: 1-8.

17- Fischbach LA, Van Zanten SV, Dickason J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti- Helicobacter pylori quadruple therapies. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20: 1071-82.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-28]

18- 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.

19- Nie Y, Li Y, Wu H, Sha 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.

20- Tucci A, Corinaldesi R, Stanghellini V, Paparo GF, Gasperoni S, Biasco G, et al. One-day therapy for treatment of Helicobacter pylori infection. Dig Dis Sci 1993; 38: 1670-3.

21- 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: 932-4.

22- Ebrahimi-Dariani N, Mirmomen S, Mansour-Ghanaei F, Noormohammadpoor P, Sotodehmanesh R, Haghpanah B, et al. The efficacy of furazolidone-based quadruple therapy for eradication of Helicobacter pylori infection in Iranian patients resistant to metronidazole-based quadruple therapy. Med Sci Monit 2003; 9: 105-8.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-28]

The Efficacy of Two-Week Metronidazole, Amoxicillin-Based Quadruple Therapy for Eradication of Helicobacter Pylori Infection in Iranian Patients

***S.M. Hashemi, MD** [I] **M. Hagh Azali, MD** [II] **M. Mirzaii, MD** [III]
A.A. Sohrabpour, MD [IV] **M. Mohammadnejad, MD** [V]

Abstract

Background & Aim: Metronidazole-based quadruple therapy is widely used by physicians as the first line regimen for eradication of helicobacter pylori(H.pylori) in Iran. However, high rate of metronidazole resistance in Iran casts doubt on the efficacy of such regimens in this country. In this respect, this study tries to determine the efficacy of a quadruple therapy based on metronidazole as the first line treatment of H.pylori.

Patients & Method: Two hundred fifty-eight patients with peptic ulcer and proven H.pylori infection were included to take a two-week quadruple therapy consisting of metronidazole, bismuth subcitrate, amoxicillin and omeprazole followed by an additional two-week course of omeprazole. Eradication was described as negative 13C-urea breath test(UBT) one month after the completion of the treatment.

Results: The patients' mean age was 45 years and 64.1% of the subjects were female. Seven patients could not complete the treatment course because of intolerable treatment side effects. Eradication rate was 34.9% based on intention-to treat analysis and 35.9% based on protocol analysis.

Conclusion: Quadruple therapy based on metronidazole and amoxicillin has limited efficacy in Iran and should not be used for eradication of H.pylori in this country.

Key Words: 1) Helicobacter Pylori 2) Antibiotic 3) Metronidazole 4) Omeprazole

***I*)** *Assistant Professor of Gastroenterology. Research Center of Gastrointestinal and Liver Diseases. Rasoul-e-Akram Hospital. Niayesh St., Sattarkhan Ave., Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.(*Corresponding Author)*
***II*)** *Internist. Fellowship of Gastroenterology. Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.*
***III*)** *Internist.*
***IV*)** *Resident of Internal Medicine. Shiraz University of Medical Sciences and Health Services. Shiraz, Iran.*
***V*)** *Assistant Professor of Gastroenterology. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.*

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-28]