

مقایسه‌ی میزان ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری با چهار رژیم درمانی چهار دارویی در بیماران دچار سوءهاضمه

دکتر ابراهیم فتاحی^۱، دکتر محمد حسین صومی^۲، دکتر علیرضا غمخور^۳، دکتر علی قویدل^۴، دکتر اشرف فخرجو^۵،

دکتر شیرین فتاحی^۶، دکتر شهناز نقاشی^۷

نویسنده‌ی مسوول: تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد sh_naghashi@yahoo.com

دریافت: ۹۱/۸/۱۶ پذیرش: ۹۲/۳/۱۲

چکیده

زمینه و هدف: تلاش‌های زیادی در جریان است که روش درمانی مناسب با کارایی بالا، عوارض قابل تحمل، نحوه‌ی تجویز ساده و از نظر اقتصادی توجیه پذیر برای درمان هلیکوباکتر پیلوری شناخته شود؛ ولی موانع زیادی در مسیر نیل به این هدف قرار دارند. هدف از این مطالعه، مقایسه‌ی میزان ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری با چهار رژیم درمانی چهار دارویی در بیماران دچار سوءهاضمه بود.

روش بررسی: در این کارآزمایی بالینی تصادفی شده *Open-label*، ۲۷۰ بیمار با تست اوره آز سریع مثبت به‌طور تصادفی در چهار گروه درمانی قرار گرفتند. گروه A درمان دو هفته‌ای با امپرازول + آموکسی‌سیلین + بیسموت ساب سیترات + کلاریترومایسین (۷۳ بیمار)؛ گروه B درمان دو هفته‌ای با امپرازول + تتراسایکلین + بیسموت ساب سیترات + مترونیدازول (۴۶ بیمار)؛ گروه C درمان دو هفته‌ای با امپرازول + آموکسی‌سیلین + بیسموت ساب سیترات + فورازولیدون (۶۴ بیمار)؛ و گروه D که هفته‌ی اول با امپرازول + آموکسی‌سیلین + بیسموت ساب سیترات + فورازولیدون درمان شدند و در هفته دوم سپس جایگزینی فورازولیدون جایگزین مترونیدازول شد (۸۷ بیمار). شش هفته بعد از شروع درمان، درجه‌ی ریشه‌کنی، میزان پذیرش و عوارض دارویی در هر گروه تعیین شد.

یافته‌ها: درجه‌ی ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری در گروه‌های A، B، C و D به‌ترتیب ۹۶/۳، ۸۷، ۷۹/۷ و ۷۹/۳ درصد بود ($P=0/006$). میزان عوارض کلی در گروه‌های A، B، C و D به‌ترتیب ۳۷، ۶۳، ۳۲/۸ و ۲۸/۷ درصد بود که در گروه B به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه‌های دیگر می‌باشد ($P=0/001$). میزان پذیرش کامل، خوب و ضعیف در گروه A به‌ترتیب ۸۳/۶ و ۱۱ و ۵/۵ درصد، در گروه B به‌ترتیب ۸۷، ۶/۵ و ۶/۵ درصد، در گروه C به‌ترتیب ۹۰/۶، ۴/۷ و ۴/۷ درصد و در گروه D به‌ترتیب ۸۶/۲، ۱۱/۵ و ۲/۳ درصد بود ($P=0/618$). میزان درد شکم در گروه B و میزان استفراغ در گروه C به‌طور معنی‌داری بیشتر از سایر گروه‌ها بود. سایر عوارض بین چهار گروه تفاوت معنی‌دار آماری نداشت.

نتیجه‌گیری: میزان پذیرش و ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری در چهار رژیم درمانی یکسان بود؛ با این وجود به‌علت تفاوت در میزان عوارض، رژیم‌های A یا D توصیه می‌گردند.

واژگان کلیدی: هلیکوباکتر پیلوری، ریشه‌کنی، رژیم‌های درمانی، کامپلیانس، عوارض دارویی

- ۱- متخصص داخلی، استاد مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
- ۲- فوق تخصص بیماری‌های گوارش و کبد، استاد مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
- ۳- متخصص داخلی، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تبریز
- ۴- متخصص داخلی، استادیار مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تبریز
- ۵- متخصص پاتولوژی، دانشیار بیمارستان امام رضا(ع)، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
- ۶- متخصص پاتولوژی دهان، استادیار دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
- ۷- پزشک عمومی، پژوهشگر مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

مقدمه

سوء هاضمه سندرم دستگاه گوارش فوقانی است. علایم آن شامل درد و ناراحتی اپی گاستر، احساس پری، سیری زودرس، تهوع، استفراغ و آروغ زدن است که معمولا با غذا خوردن تشدید می شود (۱). سوء هاضمه می تواند عملکردی یا ساختاری باشد. اگر چه برای تعیین اینکه آیا سوء هاضمه در فرد کارکردی یا ساختاری است ارزیابی بالینی مورد نیاز است، مطالعات اندوسکوپی نشان داده اند که اکثر موارد سوء هاضمه کارکردی است (۲). عوامل متعدد، مانند رژیم غذایی، عوامل اجتماعی و فرهنگی، عفونت های گوارشی، بیماری های قبلی آلی (مانند زخم معده و سرطان معده)، و غیره اپیدمیولوژی سوء هاضمه در جمعیت را تحت تاثیر قرار می دهد (۳). شیوع سوء هاضمه عملکردی حدود ۲۰ تا ۳۰ درصد برآورد شده است (۴). مطالعات اخیر بر احتمال منتج شدن دیس پپسی از افزایش حساسیت احشایی و همین طور ناکارایی عصبی - عضلانی که ناشی از فعالیت سیستم ایمنی است، متمرکز گردیده اند. بعضی از محرک ها از جمله عفونت با هلیکوباکتر پیلوری نقش اساسی در شروع علایم سوء هاضمه دارند (۵).

عفونت هلیکوباکتر پیلوری در سراسر جهان شایع است و بیش از ۵۰ درصد جمعیت را در بر می گیرد. فراوانی آن به طور محسوسی در بین کشورها و نیز گروه های جمعیتی هر کشور معینی متفاوت می باشد (۸-۶). در بیشتر کشورهای رو به توسعه فراوانی در بالغین میان سال بیش از ۸۰ درصد و در کشورهای توسعه یافته ۲۰ تا ۵۰ درصد می باشد (۸). در مناطق مختلف ایران فراوانی در بالغین بزرگتر از ۳۵ سال، نزدیک به ۹۰ درصد گزارش شده است (۷). احتمالا حذف خودبخودی باکتری در دوران کودکی نسبتا شایع می باشد، اما عفونت هلیکوباکتر پیلوری در بزرگسالان معمولا مزمن است و بدون درمان اختصاصی بهبود نمی یابد (۷). ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری مانع بروز مجدد اکثر بیماری های مربوط به

آن می گردد و بهترین شیوهی درمان بیماری زخم پپتیک به شمار می آید (۹). تجارب بالینی در ایران و در بیشتر کشورهای روبه توسعه نشان داده که میزان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری با بهره گیری از رژیم های درمانی یکسان، بسیار کمتر از میزان گزارش شده در کشورهای غربی است و میزان عود یا عفونت مجدد در کوتاه مدت یا طولانی مدت بسیار بیشتر از میزان گزارش شده در کشورهای غربی می باشد (۷). درمان سه دارویی در ایران مورد توجه است و ۶۳ درصد رژیم های تجویزی را در بر می گیرد، با وجود این میزان ریشه کنی آن مطلوب نبوده و در ایران ایده آل محسوب نمی شود (۷ و ۹). به نظر می رسد در ایران بهترین درمان خط اول برای ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری رژیمی چهار دارویی با پایه کلاریترومایسین یا فورازولیدون و به مدت حداقل دو هفته می باشد (۹). بایستی توجه داشت مطالعات انجام گرفته در ایران هنوز به ارزیابی بهترین رژیم نینجامیده و نیازمند بررسی بیشتر است (۷ و ۹). همچنین تاکنون در هیچ مطالعه ای چهار رژیم چهار دارویی یکجا مورد مطالعه قرار نگرفته، هیچ مطالعه ای از استان آذربایجان شرقی به عنوان منبع ارجاعی آورده نشده است (۷ و ۹). از سوی دیگر، رژیم ترتیبی تنها یک بار در ایران مورد مطالعه قرار گرفته است. به کمک این رهیافت عنوان شده است که مشکل عمده رژیم چهار دارویی با پایه ی فورازولیدون، که به طور عمده عدم تحمل فورازولیدون می باشد، به طرز قابل توجهی کاهش می یابد (۱۰).

روش بررسی

در یک مطالعه ی کارآزمایی بالینی تصادفی شده Open-label که با کد IRCT20130106112024N1 در www.irct.ir ثبت گردیده است. ۲۷۰ بیمار در بخش گوارش و آندوسکوپی بیمارستان امام رضا (ع) در مدت ۱۳ ماه (مهر ۱۳۸۸ - آبان ۱۳۸۹) مورد بررسی قرار گرفتند. در

برای هر نوع بیماری دریافت نموده بودند، زنان حامله و شیرده، افراد دچار بیماری شدید نظیر نارسایی احتقانی قلب نارسایی کلیوی مرحله‌ی آخر، سیروز و سایکوز، بیماران دچار خونریزی فعال گوارشی (فوقانی)، مصرف قبلی هرگونه رژیم ریشه کنی هلیکوباکتریلوری و بیماران دچار فایسِم از مطالعه حذف گردیدند. هر کدام از چهار رژیم به کار گرفته شده در این مطالعه، به صورت معمول از سوی پزشکان مختلف برای بیماران مختلف تجویز می‌شود و غیر از اصول کلی مربوط به تجویز داروها که در مورد تمامی داروها در نظر گرفته می‌شود، منع خاصی وجود ندارد و رژیم‌ها نسبت به همدیگر اختلاف بارز درمانی ثابت شده ندارند. اطلاعات بیماران محرمانه باقی مانده است. تمامی هزینه‌های طرح بر عهده مجری بوده است و این طرح به تصویب کمیته‌ی اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی تبریز رسیده است پس از دو هفته و بعد از اتمام دوره‌ی درمان، بر اساس میزان داروی مصرفی **Compliance** آن‌ها مورد سنجش قرار گرفت. در صورت مصرف بیش از ۸۰ درصد داروها پذیرش کامل، در صورت مصرف ۶۰ تا ۸۰ درصد داروها پذیرش خوب، و در صورت مصرف زیر ۶۰ درصد داروها پذیرش ضعیف محسوب گردید (۵). طبق پرسشنامه از پیش طراحی شده پس از اتمام درمان بیماران از نظر بروز عوارض مورد بررسی قرار گرفته و در آن‌هایی که دوره‌ی درمان به پایان رسید، ۶ هفته پس از اتمام دوره و یک هفته پس از قطع همه داروها، **UBT** صورت گرفت.

اطلاعات به دست آمده به صورت میانگین \pm انحراف معیار و نیز فراوانی و درصد بیان شده است. برنامه‌ی آماری به کار رفته **SPSS™** نسخه‌ی ۱۵ است. متغیرهای کمی با استفاده از **One-way ANOVA** و تست **Post hoc** مقایسه شدند. مقایسه در مورد متغیرهای کیفی توسط **Contingency Tables** و با استفاده از **Chi-Square Test** و یا **Fisher's Exact Test** بر حسب شرایط صورت گرفته است. در

صورتی که در آندوسکوپی **UGI**، زخم دیده شده یا احتمال **NUD** مطرح گردید، از بیمار یک نمونه از آنتر و یک نمونه از تنه برداشته شده، سپس نمونه‌ها با تست اوره از سریع **Rapid Urease Test (RUT)** تحت بررسی از نظر هلیکوباکتریلوری قرار گرفتند. سپس دو نمونه جهت پاتولوژی ارسال گردید. هر بیماری که آزمون اوره از سریع وی مثبت و توسط مطالعه‌ی هیستولوژی مشاهده هلیکوباکتر و گاستریت مزمن فعال گزارش شد به شرطی که مشمول معیارهای خروج نبود، وارد طرح گردید. بیماران انتخاب شده، پس از دریافت توضیح لازم به‌طور تصادفی وارد یکی از ۴ گروه **A, B, C, D** گردیده و به مدت دو هفته با ۴ داروی مربوط به گروه خود تحت درمان قرار گرفتند. چهار گروه درمانی عبارتند از:

رژیم **A** به مدت ۱۴ روز شامل امپرازول **BID** / ۲۰ میلی‌گرم، آموکسی سیلین **BID** / ۱ گرم، بیسموت ساب سیترات **BID** / ۲۴۰ میلی‌گرم، کلاریترومایسین **BID** / ۵۰۰ میلی‌گرم (۷۳ بیمار)؛ رژیم **B** به مدت ۱۴ روز شامل امپرازول **BID** / ۲۰ میلی‌گرم، بیسموت ساب سیترات **BID** / ۲۴۰ میلی‌گرم، مترانیدازول **QID** / ۲۵۰ میلی‌گرم، تتراسایکلین **QID** / ۵۰۰ میلی‌گرم (۴۶ بیمار)؛ رژیم **C** به مدت ۱۴ روز شامل امپرازول **BID** / ۲۰ میلی‌گرم، بیسموت ساب سیترات **BID** / ۲۴۰ میلی‌گرم، آموکسی سیلین **BID** / ۱ گرم، فورازولیدون **BID** / ۲۰۰ میلی‌گرم (۶۴ بیمار)؛ رژیم **D** شامل هفته‌ی اول امپرازول **BID** / ۲۰ میلی‌گرم، بیسموت ساب سیترات **BID** / ۲۴۰ میلی‌گرم، آموکسی سیلین **BID** / ۱ گرم، فورازولیدون **BID** / ۲۰۰ میلی‌گرم؛ در هفته‌ی دوم: امپرازول **BID** / ۲۰ میلی‌گرم، بیسموت ساب سیترات **BID** / ۲۴۰ میلی‌گرم، آموکسی سیلین **BID** / ۱ گرم، مترانیدازول **QID** / ۲۵۰ میلی‌گرم (۸۷ بیمار).

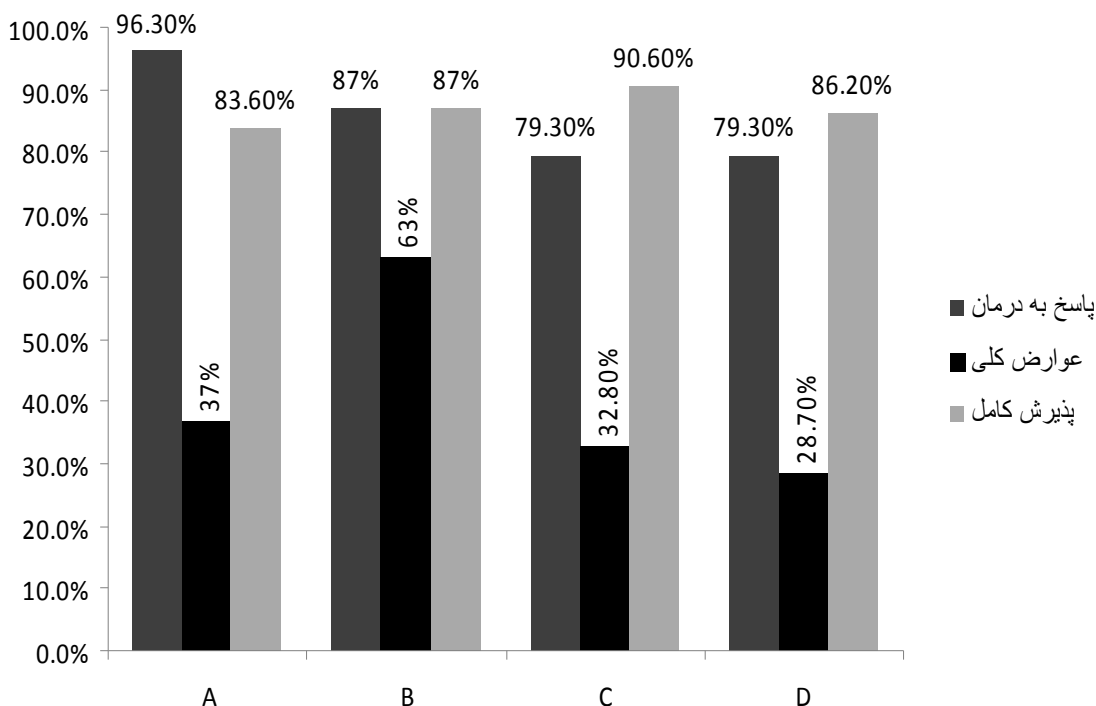
افراد زیر ۱۸ سال در زمان آندوسکوپی، کسانی که در یک ماه اخیر ترکیبات حاوی بیسموت یا هرگونه آنتی‌بیوتیک دیگر

تمامی موارد مورد مطالعه، نتایج در صورت دارا بودن تمامی موارد مورد مطالعه، نتایج در صورت دارا بودن $P \leq 0/05$ از نظر آماری معنی دار شناخته شدند.

یافته‌ها

از ۲۷۰ بیمار با میانگین سنی $38/25 \pm 12/59$ سال ۱۲۹ بیمار (۴۷/۸ درصد) مرد و ۱۴۱ بیمار (۵۲/۲ درصد) زن بودند. ۶۶/۳ درصد بیماران (۱۷۹ بیمار) ساکن شهر و ۳۳/۷ درصد (۹۱ بیمار) روستایی بودند. در بررسی آندوسکوپی بیماران زخم معده در ۱۲ بیمار (۴/۴ درصد) و زخم اثنی عشر در ۹۲ بیمار (۳۴/۱ درصد) مشاهده شد و ۱۶۶ بیمار (۶۱/۵ درصد) در گروه دیس پسی غیر اولسری قرار گرفتند. به طور کلی ۱۰۲ بیمار (۳۷/۲ درصد) عارضه دارویی را گزارش کردند که تهوع (در ۲۳ درصد)، یبوست (در ۱۸/۵ درصد)، گیجی (در ۱۱/۵ درصد)، اسهال (در ۱۰/۷ درصد) و سردرد (در ۱۰/۴ درصد) به ترتیب شایع‌ترین عوارض بودند.

۸۶/۷ درصد بیماران تحمل کامل به درمان داشتند. تحمل خوب در ۸/۹ درصد بیماران و تحمل ضعیف در ۴/۴ درصد بیماران مشاهده گردید. میزان ریشه کنی در کل بیماران ما ۸۲/۶ درصد بود. درجه‌ی ریشه کنی هلیکوباکترپیلوری در گروه‌های A، B، C و D به ترتیب ۹۶/۳، ۸۷، ۷۹/۷ و ۷۹/۳ درصد بود ($P=0/506$). میزان عوارض کلی در گروه‌های A، B، C و D به ترتیب ۳۷، ۶۳، ۳۲/۸ و ۲۸/۷ درصد بود (نمودار ۱) که در گروه B به طور معنی‌داری بیشتر از گروه‌های دیگر بود ($P < 0/0001$). میزان پذیرش کامل، خوب و ضعیف در گروه A به ترتیب ۸۳/۶، ۱۱ و ۵/۴ درصد، در گروه B به ترتیب ۸۷، ۶/۵ و ۶/۵ درصد، در گروه C به ترتیب ۹۰/۶، ۴/۷ و ۴/۷ درصد و در گروه D به ترتیب ۸۶/۲، ۱۱/۵ و ۲/۳ درصد بود ($P=0/68$). میزان درد شکم در گروه B و میزان استفراغ در گروه C به طور معنی‌داری بیشتر از سایر گروه‌ها بود.



نمودار ۱: مقایسه میزان پاسخ دهی، عوارض کلی و پذیرش کامل در چهار گروه درمانی

ریشه‌کنی به تفکیک گروه‌های درمانی در جدول یک و عوارض درمانی در جدول دو خلاصه گردیده است.

سایر عوارض بین چهار گروه تفاوت معنی‌دار آماری نداشت. جزئیات مربوط به اطلاعات دموگرافیک، یافته‌های آندوسکوپی، کمپلیانس، درجه

جدول ۱: فراوانی و درصد متغیرهای بررسی شده در چهار گروه درمانی

P value	گروه C (n=۸۷)	گروه C (n=۶۴)	گروه B (n=۴۶)	گروه A (n=۷۳)	
۰/۷۴	۳۸/۹±۱۲/۰	۳۸/۴±۱۱/۷	۳۶/۴±۱۱/۰	۳۸/۵±۱۴/۹	میانگین سن
					جنس
۰/۷۲	(/۰۵۱/۷)۴۵	(/۰۴۶/۹)۳۰	(/۰۴۱/۳)۱۹	(/۰۴۷/۹)۳۵	مرد
	(/۰۴۸/۳)۴۲	(/۰۵۳/۱)۳۴	(/۰۵۸/۷)۲۷	(/۰۵۲/۱)۳۸	زن
					محل سکونت
۰/۹۵	(/۰۶۴/۴)۵۶	(/۰۶۵/۶)۴۲	(/۰۶۷/۴)۳۱	(/۰۶۸/۵)۵۰	شهری
	(/۰۳۵/۶)۳۱	(/۰۳۴/۴)۲۲	(/۰۳۲/۶)۱۵	(/۰۳۱/۵)۲۳	روستائی
					تشخیص آندوسکوپی
	(/۰۵/۷)۵	(/۰۴/۷)۳	(/۰۴/۳)۲	(/۰۲/۷)۲	زخم معده
۰/۸	(/۰۲۷/۶)۲۴	(/۰۳۷/۵)۲۴	(/۰۳۷)۱۷	(/۰۳۷)۲۷	زخم اثنی عشر
	(/۰۶۶/۷)۵۸	(/۰۵۷/۸)۳۷	(/۰۵۸/۷)۲۷	(/۰۶۰/۳)۴۴	NUD
					کمپلیانس
	(/۰۸۶/۲)۷۵	(/۰۹۰/۶)۵۸	(/۰۸۷)۴۰	(/۰۸۳/۶)۶۱	کامل
۰/۶۸	(/۰۱۱/۵)۱۰	(/۰۴/۷)۳	(/۰۶/۵)۳	(/۰۱۱)۸	خوب
	(/۰۳/۲)۲	(/۰۴/۷)۳	(/۰۶/۵)۳	(/۰۵/۵)۴	ضعیف
					تست اوره از سریع پس از درمان
۰/۵	(/۰۲۰/۷)۱۸	(/۰۲۰/۳)۱۳	(/۰۱۳)۶	(/۰۳/۳)۱۰	مثبت
	(/۰۷۹/۳)۶۹	(/۰۷۹/۷)۵۱	(/۰۸۷)۴۰	(/۰۹۶/۳)۶	منفی
۰/۰۰۰۱	(/۰۲۸/۷)۲۵	(/۰۳۲/۸)۲۱	(/۰۶۳)۲۹	(/۰۳۷)۲۷	عوارض درمان

جدول ۲: فراوانی و درصد انواع عوارض در گروه‌های بررسی شده

عارضه	گروه A (n=۷۳)	گروه B (n=۴۶)	گروه C (n=۶۴)	گروه C (n=۸۷)	P value
تهوع	۱۲ (۱۶/۴٪)	۱۵ (۳۲/۶٪)	۱۶ (۲۵٪)	۱۹ (۲۱/۸٪)	۰/۲۲
استفراغ	۴ (۵/۵٪)	۰	۱۶ (۲۵٪)	۴ (۴/۶٪)	<۰/۰۰۰۱
اسهال	۷ (۹/۶٪)	۷ (۱۵/۲٪)	۷ (۱۰/۹٪)	۸ (۹/۲٪)	۰/۷۳
یبوست	۱۸ (۲۴/۵٪)	۹ (۱۹/۶٪)	۱۴ (۲۱/۹٪)	۹ (۱۰/۳٪)	۰/۱
تغییر چشایی	۱۱ (۱۵/۱٪)	۵ (۱۰/۹٪)	۴ (۶/۳٪)	۴ (۴/۶٪)	۰/۱
تلخی دهان	۷ (۹/۶٪)	۲ (۴/۳٪)	۲ (۳/۱٪)	۱ (۱/۱٪)	۰/۰۷
سرخی پوست	۱ (۱/۴٪)	۳ (۶/۵٪)	۰	۳ (۳/۴٪)	۰/۱۵
سرگیجه	۵ (۶/۸٪)	۶ (۱۳٪)	۱۲ (۱۸/۸٪)	۸ (۹/۲٪)	۰/۱۴۳
نفخ	۳ (۴/۱٪)	۲ (۴/۳٪)	۷ (۱۰/۹٪)	۴ (۶/۴٪)	۰/۲۸
بی اشتهایی	۰	۴ (۸/۷٪)	۲ (۳/۱٪)	۴ (۶/۴٪)	۰/۰۹
شکم درد	۲ (۲/۷٪)	۳ (۶/۵٪)	۰	۰	۰/۰۳
تب	۲ (۲/۷٪)	۳ (۶/۵٪)	۳ (۴/۷٪)	۱ (۱/۱٪)	۰/۳۶
خارش	۳ (۴/۱٪)	۵ (۱۰/۹٪)	۳ (۴/۷٪)	۲ (۲/۳٪)	۰/۱۷
سردرد	۶ (۸/۲٪)	۴ (۸/۵٪)	۱۱ (۱۷/۲٪)	۷ (۸٪)	۰/۲۴

بحث

در این مطالعه کارایی چهار رژیم درمانی چهارگانه در ریشه کنی عفونت با هلیکوباکتر پیلوری مورد مقایسه قرار گرفت. بر این اساس، در گروه A میزان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری ۹۶/۳ درصد، میزان کامپلیانس کامل ۸۳/۶ درصد و میزان عوارض کلی ۳۷ درصد بود. در گروه B میزان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری ۸۷ درصد، میزان کامپلیانس کامل ۸۷ درصد و میزان عوارض کلی ۶۳ درصد بود. در گروه C میزان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری ۷۹/۷ درصد، میزان کامپلیانس کامل ۹۰/۶ درصد و میزان عوارض کلی ۳۲/۸ درصد بود. در گروه D میزان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری ۷۹/۳ درصد، میزان کامپلیانس کامل

۸۶/۲ درصد و میزان عوارض کلی ۲۸/۷ درصد بود. میزان ریشه کنی و کامپلیانس در چهار گروه تفاوت معنی‌دار آماری نداشت، ولی میزان عوارض کلی و درد شکم در گروه B و میزان استفراغ در گروه C به‌طور معنی‌داری بیشتر بود. در مطالعه Lain و همکاران (۱۹۹۸) و Vakil و همکاران (۲۰۰۴) در ایالات متحده میزان ریشه کنی رژیم سه گانه شبیه A (بدون بیسموت ساب سیترات) به ترتیب ۷۵ و ۷۳ درصد گزارش شده است (۱۱ و ۱۲). در یک مطالعه دیگر توسط Lain و همکاران (۲۰۰۳) در ایالات متحده، میزان ریشه کنی رژیم A و B به ترتیب ۸۳ و ۸۸ درصد گزارش گردید (۱۳). در مطالعه‌ای دیگر توسط Lain و همکاران (۲۰۰۱)، میزان ریشه کنی رژیم ۱۰ روزه A ۹۵/۲ درصد بود (۱۴). در

در روش A مشاهده شد، ولی از این نظر تفاوت معنی‌دار آماری بین گروه‌ها وجود نداشت. بنابراین میزان کمپلیانس و عوارض مرتبط با داروهای مورد استفاده در انتخاب رژیم مناسب دخیل می‌باشند. در زمینه‌ی کمپلیانس نیز بیشترین میزان در رژیم C مشاهده شد، در حالی که باز هم در این زمینه تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها وجود نداشت. در بررسی عوارض، میزان کلی در گروه B از همه بیشتر و دردشکم به‌طور معنی‌داری در گروه D بیشتر بود. بنابراین یکی از رژیم‌های A یا C انتخابی خواهند بود. در مطالعه‌ی فاخری و همکاران (۲۰۰۱) در این زمینه رژیم C را به‌عنوان بهترین درمان با ریشه‌کنی نزدیک ۹۰ درصد معرفی کرده‌اند (۲۰). ولی در عین حال میزان عوارض در این درمان به‌ویژه طی هفته دوم بالا گزارش شده است (۲۲). از سوی دیگر استفاده از دوزهای پایین‌تر فورازولیدن در قالب رژیم C در ایران چندان موفق نبوده است (۲۳-۲۵). دقاق‌زاده و همکاران (۲۰۰۷) در این زمینه نشان دادند که رژیم C ۲ هفته‌ای و یک هفته‌ای از نظر کمپلیانس و میزان ریشه‌کنی تفاوتی ندارند، ولی عوارض در روش دو هفته‌ای بیشتر است (۲۳). بر همین اساس ما در مطالعه‌ی فعلی رژیم D را نیز بررسی نمودیم که در نهایت نتایج مطلوبی نیز حاصل گردید. این نتیجه، همان‌گونه که پیشتر اشاره شد، با نتایج تنها مطالعه‌ی موجود همخوانی دارد (۲۶). بایستی متذکر شد که هرچند یکی از عوارض (شکم درد) در گروه C مطالعه‌ی فعلی بیشتر از سایر موارد بود، ولی این امر تاثیری بر کمپلیانس درمان نداشت. در زمینه‌ی انتخاب بین دو گروه A و D بایستی بین پارامتر هزینه و کارایی یک مورد را مدنظر قرار داد. بر اساس مطالعات موجود در ایران، کلاریترومایسین موجود در رژیم A دارویی گران قیمت است (۲۷ و ۲۶). از سوی دیگر میزان ریشه‌کنی بر اساس ITT بالای ۸۵ درصد در این دسته از افراد مطلوب گزارش شده است (۲۸). بنابراین بر

بررسی Katelaris و همکاران (۲۰۰۲) در یونان، میزان ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری با رژیم دو هفته‌ای B ۸۲ درصد بوده است (۱۵). در مطالعه Mantzaris و همکاران (۲۰۰۳) در یونان، نتایج رژیم B به‌مدت ۱۰ روز ارزیابی گردید. میزان ریشه‌کنی این رژیم درمانی ۷۸ درصد بود. در ۷ درصد موارد عدم کمپلیانس گزارش گردید (۱۶). در بررسی صورت گرفته توسط بهره‌مند و همکاران (۲۰۰۶) در تهران، میزان ریشه‌کنی رژیم A در حدود ۹۲ درصد و رژیم حاوی امپرازول، بیسموت ساب سیترات، آموکسی‌سیلین و مترونیدازول به‌مدت ۲ هفته ۸۴ درصد بود (۱۷). در مطالعه‌ی آگاه و همکاران (۲۰۰۹) در ایران میزان ریشه‌کنی با رژیم حاوی امپرازول، بیسموت ساب سیترات، آموکسی‌سیلین و مترونیدازول به‌مدت ۲ هفته ۶۸ درصد بود (۱۸). میزان ریشه‌کنی با همین رژیم در مطالعه‌ی دی‌بوئر و همکاران (۱۹۹۵) در هلند ۹۲ درصد گزارش شده است (۱۹). در مطالعه فاخری و همکاران (۲۰۰۱) در ایران میزان ریشه‌کنی با رژیم C در حدود ۹۰ درصد بوده است (۲۰). حسن و همکاران (۲۰۱۰) در یک مطالعه در ایران کارایی رژیم C یک هفته‌ای و رژیم D مشابه با مطالعه ما را مقایسه کردند. میزان ریشه‌کنی در دسته اول ۸۹ و در گروه دوم ۸۶/۶ درصد گزارش گردید (۲۱). در جمع بندی نتایج مطالعات مختلف میزان ریشه‌کنی رژیم A ۷۳ تا ۹۵/۲ درصد، میزان ریشه‌کنی رژیم B ۷۸ تا ۸۸ درصد، میزان ریشه‌کنی رژیم C ۸۹ تا ۹۰ درصد، میزان ریشه‌کنی رژیم D تنها در یک مطالعه و ۸۶/۶ درصد، میزان ریشه‌کنی رژیم ۲ هفته‌ای امپرازول، بیسموت ساب سیترات، آموکسی‌سیلین و مترونیدازول ۶۸ تا ۹۲ درصد گزارش گردیده است. در مقایسه با نتایج مطالعات اشاره شده، میزان ریشه‌کنی در رژیم A بیشتر از محدوده گزارش شده، C کمتر از محدوده اشاره شده و D کمتر از مطالعه‌ی صورت گرفته توسط حسن و همکاران (۲۰۱۰) بوده است (۲۱). در مجموع بر اساس نتایج مطالعه‌ی فعلی هرچند بیشترین میزان ریشه‌کنی

هلیکوباکتر پیلوری ۷۹/۷ درصد و میزان عوارض کلی ۳۲/۸ درصد بود. در گروه D میزان کامپلیانس کامل، خوب و ضعیف به ترتیب ۸۶/۲، ۱۱/۵ و ۲/۳ درصد، میزان ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری ۷۹/۳ درصد و میزان عوارض کلی ۲۸/۷ درصد بود. میزان کامپلیانس و ریشه‌کنی در چهار گروه تفاوت معنی‌دار آماری نداشت ولی میزان عوارض کلی و درد شکم در گروه B و میزان استفراغ در گروه C به‌طور معنی‌داری بیشتر بود. با توجه به نتایج این مطالعه، از نظر میزان پاسخ دهی به درمان و کامپلیانس، تفاوتی بین چهار گروه وجود نداشت. با توجه به عوارض، گروه‌های A یا D در این زمینه پیشنهاد می‌گردند. پیشنهاد می‌شود مطالعات هزینه-فایده (Cost-Effectiveness) در این مورد انجام پذیرد.

References

- 1- Lee KJ, Kindt S, Tack J. Pathophysiology of functional dyspepsia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004; 18: 707-16.
- 2- Zagari RM, Law GR, Fuccio L, et al. Epidemiology of functional dyspepsia and subgroups in the Italian general population: an endoscopic study. *Gastroenterology*. 2010; 138: 1302-11.
- 3- Ghoshal UC, Singh R, Chang FY, Hou X, Wong BC, Kachintorn U. Epidemiology of uninvestigated and functional dyspepsia in Asia: facts and fiction. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011; 17: 235-44.
- 4- Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1466-79.
- 5- Bercik P, Collins SM. Current concepts of dyspepsia: the role of the nervous system. In:

حسب شرایط بیمار و انتخاب پزشکی می‌توان در این زمینه تصمیم‌گیری کرد.

نتیجه‌گیری

در گروه A میزان کامپلیانس کامل، خوب و ضعیف به‌ترتیب ۸۳/۶، ۱۱ و ۵/۴ درصد، میزان ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری ۹۶/۳ درصد و میزان عوارض کلی ۳۷ درصد بود. در گروه B میزان کامپلیانس کامل، خوب و ضعیف به‌ترتیب ۸۷، ۶/۵ و ۶/۵ درصد، میزان ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری ۸۷ درصد و میزان عوارض کلی ۶۳ درصد بود. در گروه C میزان کامپلیانس کامل، خوب و ضعیف به‌ترتیب ۹۰/۶، ۴/۷ و ۴/۷ درصد، میزان ریشه‌کنی

- Hunt RH, Tytgat GNJ: Basic mechanisms to clinical cure. Lancaster: Kluwer; 2000: 411.
- 6- Wang WH, Wong CY, Lam SK. Pooled analysis of *Helicobacter pylori* eradication regimens in Asia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000; 15: 1007-17.
 - 7- Malekzadeh R, Ansari R, Vahedi H. Furazolidone versus metronidazole in quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000; 14: 299-303.
 - 8- Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Eng J Med*. 2002; 347: 1175-186.
 - 9- Saberi-Firoozi M, Nejabat M. Experiences with *Helicobacter pylori* treatment in Iran. *J Med Sci*. 2006; 31: 181-85.
 - 10- Khatibian M, Ajvadi Y, Nasseri-Moghaddam S. Furazolidone-based, metronidazole-based, or a combination regimen for eradication of

Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. *Arch Iran Med.* 2007; 10: 161-67.

11- Laine L, Suchower L, Frantz J. Twice-daily, 10-day triple therapy with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer disease: results of three multicenter, double-blind, United States trials. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93: 2106-112.

12- Vakil N, Lanza F, Schwartz H. Seven-day therapy for *Helicobacter pylori* in the United States. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20: 99-107.

13- Laine L, Hunt R, El-Zimaity H. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biscalcitate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 562-67.

14- Laine L, Fennerty MB, Osato M, et al. Esomeprazole-based *Helicobacter pylori* eradication therapy and the effect of antibiotic resistance: results of three US multicenter, double-blind trials. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 3393-398.

15- Katelaris PH, Forbes GM, Talley NJ. A randomized comparison of quadruple and triple therapies for *Helicobacter pylori* eradication: the quadruple study. *Gastroenterology.* 2002; 123: 1763-769.

16- Mantzaris GJ, Petraki K, Archavlis E, et al. Omeprazole triple therapy versus omeprazole quadruple therapy for healing duodenal ulcer and eradication of *Helicobacter pylori* infection: a 24-month follow-up study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 14: 1237-243.

17- Bahremand S, Nematollahi LR, Fourutan H. Evaluation of triple and quadruple *Helicobacter pylori* eradication therapies in Iranian children: a randomized clinical trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 18: 511-514.

18- Agah S, Shazad B, Abbaszadeh B. Comparison of azithromycin and metronidazole in a quadruple-therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication in dyspepsia. *Saudi J Gastroenterol.* 2009; 15: 225-28.

19- Boer WA, Driessen WM, Jansz AR, Tytgat GN. Quadruple therapy compared with dual therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in ulcer patients: results of a randomized prospective single-centre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995; 7: 1189-194.

20- Fakheri H, Malekzadeh R, Merat S. 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: 411-16.

21- Hasan SR, Vahid V, Reza PM, Roham SR. Short-duration furazolidone therapy in combination with amoxicillin, bismuth subcitrate, and omeprazole for eradication of *Helicobacter pylori*. *Saudi J Gastroenterol.* 2010; 16: 14-18.

- 22- Daghighzadeh H, Emami MH, Karimi S. One-week versus two-week furazolidone-based quadruple therapy as the first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection in Iran. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 22: 1399-403.
- 23- Fakheri H, Merat S, Hosseini V, Malekzadeh R. Low-dose furazolidone in triple and quadruple regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 19: 89-93.
- 24- Roghani HS, Massarrat S, Shirekhoda M, Butorab Z. Effect of different doses of furazolidone with amoxicillin and omeprazole on eradication of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 18: 778-82.
- 25- Eisig JN, Silva FM, Rodriguez TN, Hashimoto CL, Barbuti RC. A furazolidone-based quadruple therapy for *Helicobacter pylori* retreatment in patients with peptic ulcer disease. *Clinics*. 2005; 60: 485-88.
- 26- Megraud F, Lamouliatte H. Review article: the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17: 1333-343.
- 27- Ebrahimi-Dariani N, Mirmomen S, Mansour-Ghanaei F. 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: I105-108.
- 28- Marshall BJ, Armstrong JA, Francis GJ, Nokes NT, Wee SH. Antibacterial action of bismuth in relation to *Campylobacter pyloridis* colonization and gastritis. *Digestion*. 1987; 37: 16-30.

Comparison of Helicobacter Pylori Eradication using Quadruple Regimens in Dyspeptic Patients

Fattahi E¹, Somi MH¹, Ghamghar AR¹, Ghavidel A¹, Fagharjo A², Fattahi Sh³, Naghashi Sh¹

¹Liver and Gastrointestinal Diseases Research Centre, University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

²Imam Reza Hospital, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

³Faculty of Dentistry, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Corresponding Author: Naghashi S, Researcher of Liver and Gastrointestinal Diseases Research Centre, University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Email: sh_naghashi@yahoo.com

Received: 6 Nov 2012 **Accepted:** 2 Jun 2013

Background and Objective: An optimal regimen for treatment of Helicobacter pylori should have high efficacy, tolerable side effects, easy administration and should be economical. Intensive efforts are being made to identify such an optimal regimen, but there are many obstacles hindering the achievement of this goal. This study aimed at comparing the rate of HP eradication by examining quadruple regimens in dyspeptic patients.

Materials and Methods: In this open-label randomized clinical trial, 270 patients with positive Urease test were randomly assigned into four groups to receive one of the following treatment protocols. (group A: omeprazole+amoxicillin+ bismuth subcitrate+clarithromycin for 2 weeks (73 patients), group B: omeprazole+tetracycline+bismuth subcitrate+metronidazole for 2 weeks (46 patients), group C: omeprazole+amoxicillin+bismuth subcitrate+furazolidone for 2 weeks (64 patients), groupD: omeprazole+amoxicillin+bismuth subcitrate+furazolidone/metronidazole interchangeably each one for one week (87 patients). Six weeks after the treatment, the compliance, eradication and complication rates were evaluated in each group.

Results: Helicobacter pylori eradication rates were, 96.3%, 87%, 79.7%, and 79.3 % in groups A, B, C and D respectively (p=0.506). The overall complication rate was 37%, 63%, 32.8% and 28.7% in groups A, B, C and D respectively. This rate was significantly higher in group B than other groups (p=0.01).

The compliance rate was “complete”, “good” or “poor”. Accordingly the compliance rate in group A was 83.6%, 11% and 5.5%, in group B, 87%, 6.5% and 6.5%, in group C. 90.6%, 4.7% and 4.7%, and in group D 86.2%, 11.5% and 2.3%, respectively (p=0.683). Abdominal pain and vomiting was significantly more frequent in groups B and C compared to the other groups. The other complications were not significantly different in the groups.

Conclusion: The rate of compliance and HP eradication was similar in quadruple regimens; however, due to difference in the rate of complications, regimens of groups A or D are recommended.

Keywords: Helicobacter pylori, Eradication, Treatment regimens, Compliance, Drug complications