

مقایسه درمان دارویی متوالی با رژیم سه دارویی استاندارد ضد هلیکوباکتر پیلوری در بیماران دیس پپسی

دکتر سیدعلیرضا کابلی*، دکتر بهرام گرمودی**، دکتر قدرت اله روشنایی***، دکتر امیر مجلسی*
دکتر علیرضا خلیلیان*، دکتر محبوبه السادات آقاجانی میر****

IRCT 201104226030N4

دریافت: ۹۱/۱۰/۱۵، پذیرش: ۹۲/۴/۱۷

چکیده:

مقدمه و هدف: برخی از مطالعات ریشه کن کردن موفق را برای هلیکوباکتر پیلوری با استفاده از درمان نوع متوالی گزارش کرده اند اما مطالعات اخیر انجام شده در مناطق آسیایی، برتری مشابهی را نیافته اند. با توجه به تناقضات در مقایسه درمان سه گانه استاندارد و رژیم های متوالی، در تحقیقات قبلی، تصمیم به مقایسه این روشهای درمانی، در یک جمعیت از بیماران در شهر همدان گرفته شد.

روش کار: این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شده بود که بین آذر ماه ۱۳۸۹ تا اردیبهشت ۱۳۹۱ برای ریشه کن کردن هلیکوباکتر پیلوری در ۱۴۰ نفر از افرادی که از دیس پپسی رنج می بردند، انجام شد. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه مساوی ۷۰ نفری تقسیم شدند. گروه اول (استاندارد) با امپرازول ۲۰ میلی گرم و اموکسی سیلین ۱ گرم و کلاریترومایسن ۵۰۰ میلی گرم دو بار در روز به مدت ۱۴ روز و گروه دوم (متوالی) با امپرازول ۲۰ میلی گرم دو بار در روز به مدت ۱۰ روز به همراه آموکسی سیلین ۱ گرم دو بار در روز در ۵ روز اول و سپس کلاریترومایسن و تینیدازول ۵۰۰ میلی گرم دوبار در روز در ۵ روز دوم تحت درمان قرار گرفتند. ۴ تا ۶ هفته بعد از درمان، ریشه کن کردن هلیکوباکتر پیلوری بین دو گروه توسط تست تنفسی اوره آز با کربن ۱۴ مقایسه گردید و نتایج بدست آمده با استفاده از آزمونهای آماری χ^2 و t و توسط نرم افزار SPSS 18 تحلیل و آنالیز شدند.

نتایج: در روش ۱۰ روزه متوالی ۵۷ مورد از ۷۰ مورد عفونت هلیکوباکتر پیلوری (۸۱/۴۳٪) و در روش استاندارد ۱۴ روزه ۶۰ مورد از ۷۰ مورد (۸۵/۷۵٪) با موفقیت درمان شدند.

نتیجه نهایی: برای ریشه کن کردن هلیکوباکتر پیلوری تفاوت معنی داری بین درمان ۱۰ روزه متوالی و درمان ۱۴ روزه سه گانه استاندارد آزمایش شده در این گروه از بیماران مشاهده نشد.

کلید واژه ها: دارو درمانی / سوء هضم / هلیکوباکتر پیلوری

مقدمه:

می شود (۲) میزان شیوع هلیکوباکتر پیلوری در ایران، نزدیک به ۹۰٪ در بزرگسالان گزارش شده است (۳). اندیکاسیون های ریشه کن کردن هلیکوباکتر پیلوری معمولاً عبارتند از: زخم پپتیک، لنفوم MALT، گاستریت آتروفیک، متاپلازی روده ای، اقوام درجه اول افراد مبتلا به سرطان معده و در نهایت ریشه کن کردن این باکتری

هلیکوباکتر پیلوری یک عامل عفونی بیماریزا در انسان است و می تواند عامل گاستریت مزمن، زخم پپتیک، سرطان معده و لنفوم باشد (۱). عفونت هلیکوباکتر پیلوری، حداقل در ۸۰٪ از مردم کشورهای در حال توسعه و در ۳۰ تا ۴۰٪ از مردم کشورهای توسعه یافته، مشاهده

* استادیار گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

** دستیار گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان (garmrudib@yahoo.com)

*** استادیار گروه آمار و اپیدمیولوژی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی همدان

**** متخصص داخلی

گراهام، اثربخشی درمان را با توجه به درصد موفقیت در هر پروتکل به صورت زیر طبقه بندی کرده است: (A): عالی میزان ریشه کنی بیش از ۹۵ درصد (B): خوب ۹۰ تا ۹۵ درصد (C): متوسط ۸۵ تا ۸۹ درصد (D): ضعیف ۸۱ تا ۸۴ درصد (F): غیر قابل قبول، زیر ۸۰ درصد (۱۳). از لحاظ بالینی، رژیم های با میزان ریشه کنی بیش از ۸۰ درصد با توجه به گزارش ماستریخت، مطلوب در نظر گرفته شده است (۱۴).

با توجه به مقاومت آنتی بیوتیکی بالا در ایران (۳۷٪ برای مترونیدازول و ۱۶/۷٪ برای کلاریترومایسین) (۱۵،۱۶) به نظر می رسد از بین بردن قابل ملاحظه هلیکوباکتر پیلوری بسیار ضروری است همچنین با توجه به تناقضات در مقایسه درمان سه گانه استاندارد و رژیمهای متوالی، در تحقیقات قبلی، این مطالعه با هدف مقایسه نتایج این درمانها، در بیماران مبتلا به دیس پیپسی در همدان انجام گرفت.

روش کار:

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی و مقایسه دو گروه درمانی متفاوت است که در یکصد و چهل نفر از افرادی که از دیس پیپسی رنج می بردند با اندیکاسیون ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری، بین آذر ۱۳۸۹ و اردیبهشت ۱۳۹۱ در بیمارستان شهید بهشتی دانشگاه علوم پزشکی و یک کلینیک خصوصی گوارش در همدان انجام شد. این حجم نمونه با استفاده از روش مقایسه دو گروه مستقل انتخاب شد و تعداد نمونه لازم در هر گروه برابر ۷۰ نفر به دست آمد. نمونه ها به صورت تصادفی سازی بلوکی (Randomized Block) انتخاب شدند.

این بیماران با استفاده از آزمونهای تهاجمی و غیر تهاجمی شامل: بیوپسی از مخاط معده، روش تست اوره آز سریع، بررسی بافت شناسی، سرولوژی و آزمون تنفسی اوره آز با کربن ۱۴، به عنوان هلیکوباکتر پیلوری مثبت تشخیص داده شده و مورد بررسی قرار گرفتند.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: بیماران با علائم دیس پیپسی به مدت ۳ ماه یا بیشتر [دیس پیپسی را می توان به صورت درد، دشواری یا اختلال هضم که ممکن است با علائمی مانند تهوع و استفراغ، سوزش

پس از گاسترکتومی ناکامل. به این دلایل، بسیاری از پروتکل های درمانی، برای ریشه کن کردن هلیکوباکتر پیلوری انجام شده است (۴-۶).

پس از گذشت بیست و پنج سال از کشف هلیکوباکتر پیلوری، هنوز رژیم درمانی مشخصی پیشنهاد نشده است که قادر به از بین بردن عفونت در تمام بیماران درمان شده باشد و رژیمهای درمانی مختلف با اثرات متفاوت بر روی عامل بیماریزا پیشنهاد شده است (۷).

استفاده گسترده از آنتی بیوتیک در درمان و ریشه کن کردن منجر به رشد مقاومت آنتی بیوتیکی شده است. ریشه کن کردن هلیکوباکتر پیلوری در بیش از ۸۰٪ از بیماران نسبتاً موفق بوده است (۸) و حتی با ۲۵ سال پس از تحقیقات جامع هنوز این مشکل، حل نشده باقی مانده است (۹) این پدیده تا حد زیادی به افزایش مقاومت باکتریایی در سراسر جهان، به خصوص در مقابل کلاریترومایسین "آنتی بیوتیک کلیدی در درمان هلیکوباکتر پیلوری" مرتبط می باشد (۱۰).

رژیم های متعددی برای درمان هلیکوباکتر پیلوری به منظور دستیابی به ریشه کن کردن موثرتر و بدون افزایش مقاومت باکتریایی پیشنهاد شده است. درمانی که اغلب برای ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری استفاده می شود درمان سه گانه یا استاندارد است، که شامل ترکیبی از ۲ آنتی بیوتیک (آموکسی سیلین به علاوه کلاریترومایسین یا مترونیدازول) همراه با یک مهارکننده پمپ پروتون (PPI) به مدت حداقل ۷ تا ۱۴ روز می باشد (۱۱) اما این رژیم، اثر خود را تا حدی از دست داده است (۹).

درمان نوع متوالی ترکیب PPI به مدت ۱۰ روز دو بار در روز، آموکسی سیلین دو بار در روز به مدت ۵ روز اول و پس از آن ۵ روز کلاریترومایسین و مترونیدازول یا تینیدازول دو بار در روز، به عنوان یک گزینه درمانی جایگزین، در مطالعات انجام شده نشان داده شده است که نسبت به درمان سه گانه برتری دارد (۲).

برخی از مطالعات میزان ریشه کن سازی موفق را با استفاده از درمان متوالی گزارش کرده اند اما در یک متا آنالیز این گونه گزارش کرده اند که اگر چه مطالعات پیشتر انجام شده در اروپا مزیت بزرگی را برای درمان متوالی دریافته اند اما بیشتر مطالعات اخیر انجام شده در آسیا مزایای مشابهی را پیدا نکرده اند (۱۲).

تا تغییر رنگ معرف، این تست انجام گرفت. پس از آن توسط دستگاه هلیوپروب، نتیجه تست مشخص گردید.

در پرسشنامه شرح حال کامل پزشکی و اطلاعات دموگرافیک از جمله سن و جنس، سابقه پزشکی، سابقه خونریزی معده، سابقه مصرف سیگار، الکل و داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی و سابقه خانوادگی از بیماری معده - روده ای از هر یک از بیماران مبتلا به دیس پپسی که در آنها عفونت هلیکوباکتر پیلوری کشف شده بود، به دست آمد.

مسائل اخلاقی: رضایت کتبی آگاهانه از تمام بیماران اخذ شد و پروتکل مطالعه توسط کمیته اخلاق معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی همدان مورد تایید قرار گرفت، به بیماران توصیه شد در صورت بروز مشکل در حین درمان، مراتب را از طریق تلفن و یا حضوری در مطب محل انجام تست تنفسی، به اطلاع برسانند. به کلیه بیماران اطمینان داده شد، اطلاعات فردی آنان به صورت محرمانه باقی خواهد ماند و از یافته های بیماران صرفاً استفاده آماری خواهد شد.

آمار و آنالیز: تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS 18.0، آزمون Chi-square و آزمون t-student انجام شد و $P < 0.05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج:

در مجموع ۱۴۰ نفر وارد مطالعه شدند که شامل ۵۵ مرد (۳۹/۳٪) و ۸۵ زن (۶۰/۷٪) با میانگین سنی $11/9 \pm 35/01$ سال و محدوده سنی ۱۸ تا ۶۳ سال بودند. بیماران به طور مساوی بین گروه های درمانی متوالی و استاندارد توزیع شدند. میانگین سنی در گروه استاندارد و متوالی به ترتیب ۳۵ و ۳۵/۰۳ بود که از نظر آماری تفاوت معنی داری بین آنها مشاهده نشد ($P=0/99$). همچنین ۲۷ مرد و ۴۳ زن در گروه استاندارد و ۲۸ مرد و ۴۲ زن در گروه متوالی بودند که تفاوت معنی داری از لحاظ جنس نیز در بین دو گروه مشاهده نشد ($P=0/86$).

خصوصیات دموگرافیک، سابقه سیگار کشیدن، سابقه قبلی هر بیماری، تشخیص آندوسکوپی، خونریزی معده یا مصرف داروهای ضد درد غیر استروئیدی و الکل، بین دو گروه از نظر آماری تفاوت معنی داری نداشتند (جدول ۱).

سردل، نفخ و ناراحتی معده همراه باشد تعریف کرد (۱۷)] که در آنها عفونت هلیکوباکتر پیلوری با یکی از روشهای اندوسکوپی [بررسی بیوپسی بر اساس رنگ آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین، سرولوژی (به روش الیزا و بر اساس بالا بودن سطح آنتی بادی IgG از سطح تعریف شده] و تست تنفسی اوره آز با کربن ۱۴ اثبات شده بود.

معیارهای خروج از مطالعه شامل: سابقه ای از درمان عفونت هلیکوباکتر پیلوری، جراحی قسمت بالای معده و روده، سرطان معده، نارسایی کلیه یا کبد، زن حامله و شیرده و سن کمتر از ۱۸ سال بود.

بیماران به صورت تصادفی به جهت از بین بردن سوگیری درانتخاب، به گروه های مساوی تقسیم شدند و از تصادفی سازی Block برای تضمین تعادل اعداد در این مطالعه استفاده شد.

بیماران در گروه اول (رژیم استاندارد) توسط کپسول ۲۰ میلی گرمی امپرازول دو بار در روز، کپسول ۱ گرمی آموکسی سیلین دو بار در روز و قرص ۵۰۰ میلی گرمی کلاریترومایسین دو بار در روز، به مدت ۱۴ روز تحت درمان قرار گرفتند، در حالی که بیماران در گروه دوم (متوالی) توسط کپسول ۲۰ میلی گرمی امپرازول به مدت ۱۰ روز، کپسول آموکسی سیلین ۱ گرمی دو بار در روز به مدت ۵ روز، سپس قرص کلاریترومایسین ۵۰۰ میلی گرمی و قرص تینیدازول ۵۰۰ میلی گرمی دو بار در روز برای ۵ روز دیگر تحت درمان قرار گرفتند. ۴ تا ۶ هفته بعد از درمان، ریشه کن سازی هلیکوباکتر پیلوری بین دو گروه توسط تست تنفسی اوره آز با کربن ۱۴ مقایسه گردید.

تست تنفسی اوره آز، توسط کیت های سوئدی و دستگاه هلیوپروب ("Heliprobe" urea breath test) Noster AB, Sweden جهت خواندن کیت ها انجام شد. بیماران بمدت ۴ هفته قبل از انجام تست تنفسی اوره آز، از مصرف PPI و آنتی بیوتیک منع شدند و در صورت مصرف آن داروها، تست تنفسی، به تعویق افتاد. برای انجام تست، بیماران حداقل ۸ ساعت ناشتا بودند و پس از مصرف کپسول نشاندار (HeliCapTM, Kibion AB Uppsala, Sweden) و گذشت مدت زمان لازم (حدود ۲۰ دقیقه) با دمیدن در پاکت مخصوص (Heliprobe breath card, Kibion AB, Uppsala, Sweden)

جدول ۱: برخی ویژگی های بیماران مورد مطالعه در

دو گروه درمانی

ارزش P	درمان متوالی تعداد(درصد)	درمان استاندارد تعداد(درصد)	بیمارانی که سیگار می کشند
۰/۵۲	۴(۵/۸)	۵(۷/۲)	تاریخچه خونریزی معده
۰/۷	۴(۵/۷)	۳(۴/۳)	تاریخچه مصرف NSAID
۰/۷۱	۲۷(۳۸/۶)	۲۶(۳۷/۱)	نوشیدن الکل
۰/۳۲	۱(۱/۴)	۰ (۰)	تاریخچه پزشکی
۰/۴۵	۱۷(۲۴/۳)	۲۱(۳۰)	سابقه خانوادگی
۰/۴۷	۲۲(۳۱/۴)	۲۶(۳۷/۱)	

درمان استاندارد سه دارویی چهارده روزه:

۱۰ نفر (۱۴/۲۵٪) از ۷۰ بیمار درمان شده با این روش با تست تنفسی با کربن ۱۴ مورد آزمایش قرار گرفتند، نتیجه تست مثبت بود و ۶۰ نفر باقی مانده (۸۵/۷۵٪) منفی شدند.

درمان متوالی ۱۰ روزه:

۱۳ نفر (۱۸/۵۷٪) از ۷۰ نفر بیمار درمان شده با این روش با تست تنفسی با کربن ۱۴ مورد آزمایش قرار گرفتند، نتیجه تست مثبت بود، ۵۷ نفر باقی مانده (۸۱/۴۳٪) منفی شدند.

ریشه کنی با استفاده از تست تنفسی اوره تایید شد. میزان ریشه کنی به تفکیک گروهها به شرح زیر بود: ۸۵/۷۵٪ برای گروه درمان سه گانه ۱۴ روزه متداول و ۸۱/۴۳٪ برای گروه درمانی متوالی. میزان ریشه کنی به دست آمده در بیماران برای درمان سه گانه استاندارد از نظر آماری، به صورت معنی داری بالاتر از درمان ۱۰ روزه متوالی نمی باشد ($P=0/5$).

درحین انجام مطالعه ۲ نفر از گروه روش استاندارد و ۵ نفر از گروه روش متوالی از ادامه درمان خودداری کردند و از مطالعه خارج شدند. به دلیل اینکه حجم نمونه کاهش نیابد افراد دیگری به طور تصادفی در هر گروه جایگزین گردید. تمامی بیمارانی که درمان را ادامه دادند و با ما همکار بودند، هیچ گونه عوارض جانبی منجر به قطع دارو نداشتند، ولی در درمان متوالی سه نفر از نفخ بعد از غذا و در درمان سه دارویی استاندارد چهار نفر شکایت مشابه را داشتند. طعم فلزی دهان در درمان سه دارویی استاندارد در یک نفر و در گروه متوالی در چهار نفر گزارش گردید. هیچ یک از بیماران حساسیت به دارو و آلرژی را نشان ندادند.

بحث:

در این مطالعه با مقایسه میزان ریشه کنی هلیکوباکتریلوری پس از درمان ۱۰ روزه متوالی و درمان ۱۴ روزه سه گانه متعارف هیچ تفاوت قابل ملاحظه ای به دست نیامد. درمان سه گانه که در حال حاضر اغلب به طور گسترده ای استفاده می شود ترکیبی از PPI با ۲ آنتی بیوتیک نظیر کلاریترومایسین و آموکسی سیلین است(۱۸).

درمان متوالی اشاره به ایده اضافه کردن آنتی بیوتیک به درمان دارد اما دادن آنها را به شکل متوالی به جای دادن هر ۴ دارو با هم دارد. به طور معمول، این رژیم درمانی شامل ۵ روز اولیه درمان با یک ترکیب خوش خیم (۴۰ میلی گرم پنتوپرازول و ۱ گرم آموکسی سیلین دو بار در روز) و بعد از آن ۵ روز از دو آنتی بیوتیک دیگر به علاوه یک PPI (۵۰۰ میلی گرم کلاریترومایسین و ۵۰۰ میلی گرم تینیدازول به علاوه ۴۰ میلی گرم پنتوپرازول) است(۱۹).

در این مطالعه موثر بودن درمان های متوالی و درمان سه گانه برای ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری مقایسه شده است. درمان متوالی با سرعت از بین بردن ۸۱/۴۳٪، به میزان قابل توجهی متفاوت از گروه دیگر نیست این نتیجه اساساً مشابه یک بررسی قبلی در شرق آسیا است(۱۸). الگوی مقاومت به آنتی بیوتیک ها در میان مناطق مختلف جغرافیایی متفاوت است، به طوری که آنتی بیوتیک های جایگزین ممکن است میزان ریشه کنی را با توجه به میزان مقاومت محلی افزایش دهند(۲۰). با این حال، مقاومت به کلاریترومایسین در حال حاضر در ۱۳/۸٪ تا ۱۶/۷٪ ایستاده است(۲۱،۲۲) و گزارش های اخیر میزان ریشه کن کردن هلیکوباکتر پیلوری را در ۷۴ تا ۸۳/۶٪ قرار داده است(۲۳،۲۴).

رژیم های متوالی یک نوع جدیدی از درمان است. برخی از مطالعات بزرگ و چند مرکزی میزان بسیار بالا ریشه کن سازی درمان متوالی و برتری آن را به درمان استاندارد سه گانه نشان داده اند(۱۱،۲۵). مکانیسم دقیق این موفقیت شناخته شده نیست اما ممکن است به دلیل تعداد بیشتری از آنتی بیوتیک ها در مقایسه با درمان های استاندارد سه یا چهاردارویی و یا به خاطر توالی مختلف از مکانیسم هایی از تاثیر هر نوع آنتی بیوتیک و یا به دلیل استفاده از داروی ایمیدازول باشد(۲۶). با این حال،

مطالعات تصادفی نتوانستند این برتری را در درمان متوالی پیدا کنند (۲۷،۲۸). علاوه بر این در بسیاری از مطالعات که در ایتالیا انجام شده است شواهدی وجود دارد که نشانگر نتایج نا امید کننده ای در آسیا می باشد (۲۵). میزان ریشه کنی درمان متوالی در دو مطالعه مختلف که در کره انجام شد ۷۸٪ و ۸۱٪ بود (۲۵،۲۷) همچنین دو مطالعه از ایتالیا وجود دارد که اثر قابل قبول اما نه ایده آل را در درمان های متوالی شامل کلاریترومایسین نشان دادند (میزان ریشه کنی ۸۶٪ و ۸۰٪ با توجه به تجزیه تحلیل ITT) (۲۹،۳۰). بنابراین، از آنجا که الگوی مقاومت به آنتی بیوتیک ها با توجه به مناطق جغرافیایی متفاوت است، ارزیابی اثرات درمان متوالی در کشورهای مختلف معقول و منطقی است (۳۱).

در کشورهای غربی، افزایش مقاومت نسبت به درمان سه گانه بحث های زیادی را می طلبد. قابل ذکر است، افزایش مقاومت به کلاریترومایسین در مطالعات با مقیاس بزرگ در چندین کشور اروپایی به استفاده گسترده از این آنتی بیوتیک در کودکان و بزرگسالان و به افزایش میزان شکست در از بین بردن هلیکوباکتر پیلوری با استفاده از درمانهای معمولی، مرتبط می باشد (۲۶،۳۲،۳۳). با این وجود، دستورالعمل اروپایی برای درمان هلیکوباکتر پیلوری درمان سه گانه با PPI، آموکسی سیلین و کلاریترومایسین یا مترونیدازول به مدت ۱۴ روز و یا درمان چهارگانه با PPI، آموکسی سیلین، کلاریترومایسین و مترونیدازول برای ۱۰ تا ۱۴ روز است (۳۴،۳۵).

زولو و همکاران (۳۶) درمان ۱۰ روزه متوالی را برای هلیکوباکتر پیلوری در سال ۲۰۰۰ گزارش کردند. این رژیم شامل PPI به همراه ۱ گرم آموکسی سیلین برای ۵ روز اول و به دنبال آن یک PPI، ۵۰۰ میلی گرم کلاریترومایسین و ۵۰۰ میلی گرم تینیدازول دو بار در روز برای ۵ روز باقی مانده است. دربرخی از مطالعات گزارش شده است که این رژیم بازده بالاتری در میزان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری نسبت به درمان سه گانه دارد (۳۷-۳۹).

مکانیسم های زیر بنایی اثرات درمان ۱۰ روزه متوالی شناخته شده نیست با این حال، به نظر می رسد تجویز اولیه آموکسی سیلین، دیواره های سلول هلیکوباکتر پیلوری را تضعیف می کند، مقاومت به کلاریترومایسین را کاهش و اثرات درمانی را افزایش می دهد (۲۶،۴۰). رژیم ۵ روزه

PPI و آموکسی سیلین ممکن است تعداد هلیکوباکتر پیلوری را به ۵۰ درصد کاهش دهد، هنگامی که با درمان ۵ روزه سه گانه (PPI، کلاریترومایسین و تینیدازول) دنبال می شود اثربخشی کلی رژیم را بهبود می بخشد (۴۱،۴۲). علاوه بر این، استفاده از ۳ یا تعداد بیشتر آنتی بیوتیک، اثر بخشی درمان را بهبود می بخشد (۳۳). کلاریترومایسین بر روی اسید نوکلئیک باکتریایی عمل می کند، مانع سنتز پروتئین، ثبات در محیط اسیدی و افزایش اثرات سینرژیک داروها و میزان بهبودی از عفونت هلیکوباکتر پیلوری می شود بنابراین مقاومت به مترونیدازول و کلاریترومایسین، دلیل اصلی شکست درمان ریشه کنی هلیکوباکتر است (۴۳). با همه این تفاسیر، در مطالعه حاضر میزان ریشه کنی درمان متوالی اندکی از درمان استاندارد کمتر شد و درمان متوالی نتوانست به ریشه کن سازی بالاتری از لحاظ آماری نسبت به درمان استاندارد سه گانه دست پیدا کند. این اختلاف نتیجه با تحقیقات گفته شده ممکن است تا حدودی انعکاسی از تفاوت های ژنتیکی در گونه های هلیکوباکتر پیلوری در شرق و غرب باشد (۴۴). عواملی که علاوه بر محل و مقاومت آنتی بیوتیکی ممکن است ریشه کن سازی هلیکوباکتر پیلوری را تحت تاثیر قرار دهند عبارتند از: سن، همکاری بیمار، غلظت اسید معده، واکنش های فردی به PPI و تفاوت در شیوع هلیکوباکتر پیلوری با ژنوتیپ CagA است (۲۶).

در این مطالعه غلظت اسید معده، مقاومت آنتی بیوتیکی (با حداقل غلظت بازدارندگی) و یا ژنوتیپ هلیکوباکتر پیلوری بررسی نگردید و از آنجا که همه افراد تنها در یک مرکز وارد مطالعه شدند، تفاوت های جغرافیایی در حساسیت هلیکوباکتر پیلوری و در پروتکل درمان در این مطالعه پدیدار نشد.

طول مدت درمان مطلوب با استفاده از درمان سه گانه مشخص نیست. یک متا آنالیز انجام شده توسط فوجیو و همکاران (۴۵) به این نتیجه رسید که درمان سه گانه فراتر از ۷ روز به طور قابل توجهی منجر به بهبود نتیجه درمان در مقایسه با رژیم استاندارد ۷ روزه نمی شود با این حال، مطالعات مختلف دیگر امتیازات بالاتری از ریشه کن سازی را با استفاده از درمان سه گانه ۱۰ یا ۱۴ روزه در مقایسه با ۷ روزه گزارش کرده اند (۴۶،۴۷). دستورالعمل ها در ایالات متحده و اروپا به نفع مدت زمان طولانی تر درمان

۹۰٪) بود. بنابراین، علت اصلی شکست در ریشه کن سازی هلیکوباکتر پیلوری، مقاومت آنتی بیوتیکی است همچنین بتالاکتامازهای تولید شده توسط سویه های مقاوم در برابر هلیکوباکتر پیلوری یک مکانیسم احتمالی ناکارآمدی در درمان سه گانه مبتنی بر آموکسی سیلین است (۵۵).

نتیجه نهایی:

هیچ تفاوت معنی داری بین ریشه کن سازی هلیکوباکتر پیلوری در درمان ۱۰ روزه متوالی و درمان ۱۴ روزه سه گانه استاندارد آزمایش شده در این گروه از بیماران مشاهده نشد. تحقیقات بیشتری مورد نیاز است تا تعیین کند که آیا این یافته ها برای بیماران دیگر کشورهای شرق آسیا نیز صادق است یا خیر. تغییرات بیشتری برای بهبود درمان های متوالی برای دستیابی به نتایج بهتر در کشورهای در حال توسعه مورد نیاز است.

هرچند در مطالعه حاضر هیچ تفاوت معنی داری بین این دو درمان دیده نشد اما مقدار دارویی که در درمان متوالی بکار رفت کمتر بود و در نتیجه عوارض آن نیز کمتر خواهد بود. در حال حاضر در ایران رژیم سه دارویی خط اول درمان و رژیم های متوالی در موارد مقاوم به درمان در نظر گرفته می شوند.

سپاسگزاری:

این مقاله برگرفته از پایان نامه دوره دستیاری داخلی می باشد و تصویب و حمایت مالی آن توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی همدان انجام شده است. تشکر ویژه از جناب آقای دکتر بهروز افشار و شرکت بیدار تابان آریا برای حمایت و سیستم Helioprobe آنها بعمل می آید.

منابع:

1. Fakheri H, Taghvaei T, Hosseini V, Bari Z. A comparison between sequential therapy and a modified bismuth-based quadruple therapy for helicobacter pylori eradication in Iran: A randomized clinical trial. *Helicobacter* 2011; 17: 43-48.
2. Aminian K, Farsad F, Ghanbari A, Fakhreih S, Hasheminasab SM. A randomized trial comparing four *Helicobacter pylori* eradication regimens: standard triple therapy, ciprofloxacin based triple therapy, quadruple and sequential therapy. *Trop Gastroenterol* 2010;31(4):303-7.
3. Massarrat S, Saberi-Firoozi M, Soleimani A, Himmelmann GW, Hitzges M, Keshavarz H. Peptic ulcer disease, irritable bowel syndrome and constipation in two populations in Iran. *Eur*

سه گانه است (۴۴،۴۸). بنابراین برتری روش سه دارویی در مطالعه حاضر با طول دوره درمان ۱۴ روزه، می تواند ناشی از این مساله باشد. اطلاعات بدست آمده از کشورهای شرق آسیا بر استفاده از درمان متوالی محدود هستند و مطالعات بیشتری برای تعیین مدت زمان مناسب در درمان روش سه دارویی در جمعیت آسیایی مورد نیاز است.

مطالعات مقایسه ای متعددی در درمان متوالی و درمان سه دارویی استاندارد در کره انجام شده است که نتایج تحقیقاتشان متفاوت است. سه مطالعه از این پژوهشها، میزان ریشه کنی بالاتری برای درمان متوالی به دست آورده است و دیگری موفق به شناسایی یک تفاوت قابل توجهی در نتیجه این دو شیوه درمانی (سه دارویی استاندارد و متوالی) نشده است (۴۹-۵۲). این عدم هماهنگی ممکن است مربوط به تغییرات شناخته شده منطقه ای در شیوع مقاومت هلیکوباکتر پیلوری به آنتی بیوتیک، به ویژه کلاریترومایسین، در کره جنوبی باشد (۵۳).

میزان ریشه کنی اساسی درمان سه دارویی در چندین کشور کاهش یافته است. اگر ما عفونت هلیکوباکتر پیلوری را به عنوان یک بیماری عفونی در نظر بگیریم، رژیمی ایده آل است که بتواند عفونت هلیکوباکتر پیلوری را در بیش از ۹۵٪ موارد از بین ببرد. با توجه به مطالعه گراهام، نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد، رژیم استاندارد در درجه C و درمان متوالی در درجه D قرار دارد اما با توجه به گزارش ماستریخت هر دو می توانند قابل قبول باشند. با توجه به یکی دیگر از مطالعات انجام شده در ایران، میزان مقاومت به کلاریترومایسین و آموکسی سیلین به ترتیب ۳۰٪ و ۶۱٪، گزارش شده است. به نظر می رسد که مقاومت بالاتر نسبت به کلاریترومایسین ممکن است دلیل اصلی برای نرسیدن به هدف ایده آل در درمان متوالی باشد (۵۴).

اسناد اولیه به طور کلی نشان داده است که مقاومت اولیه هلیکوباکتر پیلوری به کلاریترومایسین، بسیار کم است و معمولاً بیش از ۱۰٪ نمی باشد اما طی چند سال گذشته، به دنبال استفاده گسترده از کلاریترومایسین، مقاومت هلیکوباکتر پیلوری به کلاریترومایسین به تدریج افزایش یافته است. میزان ریشه کنی درمان متوالی در این مطالعه (۸۱/۴۳٪) پایین تر از کشورهای غربی (بیش از

- J Gastroenterol Hepatol 1995;7:427-33.
4. Calvet X. Helicobacter pylori infection: treatment options. *Digestion* 2006;73 (Suppl 1): 119-28.
 5. McLoughlin RM, O'Morain CA, O'Connor HJ. Eradication of Helicobacter pylori: recent advances in treatment. *Fundam Clin Pharmacol* 2005; 19:421-7.
 6. Yakut M, Cinar K, Seven G, Bahar K, Ozden A. Sequential therapy for Helicobacter pylori eradication. *Turk J Gastroenterol* 2010; 21 (3): 206-211.
 7. Zullo A, Francesco V, Hassan C, Morini S, Vaira D. The sequential therapy regimen for Helicobacter pylori eradication: a pooled-data analysis. *Gut* 2007;56:1353-1357.
 8. Bytzer P, O'Morain C. Treatment of Helicobacter pylori. *Helicobacter* 2005;10 (Suppl 1): 40-6.
 9. Egan BJ, Marzio L, O'Connor H, O'Morain C. Treatment of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2008;13 (Suppl 1):35-40.
 10. Megraud F. H. pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004;53:1374-84.
 11. Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A, Megraud F, O'Morain CA. Sequential therapy for Helicobacter pylori eradication: A critical review. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:313-25.
 12. Gatta L, Vakil N, Leandro G. Sequential therapy or triple therapy for Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol* 2009;104(12):3069-3079.
 13. Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade Helicobacter pylori therapy. *Helicobacter* 2007;12:275-8.
 14. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht Consensus Report. European Helicobacter pylori Study Group. *Gut* 1997;41:8-13.
 15. Siavoshi F, Pourkhajeh AH, Merat S, Asl-Soleimani H, Heydari E, Khatibian M. Susceptibility of various strains of Helicobacter pylori to selected agents. *Arch Iranian Med* 2000; 3:60-3.
 16. Mohammadi M, Doroud D, Mohajerani N, Massarrat S. Helicobacter pylori antibiotic resistance in Iran. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6009-13.
 17. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, (eds). *Harrison's principles of internal medicine*. 14th ed. New York: McGraw Hill, 1998.
 18. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, Ang TL, Hunt R, Talley NJ, et al. Second Asia-Pacific conference. Second Asia-Pacific consensus guidelines for Helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1587-1600.
 19. Choi HS, Chun HJ, Park SH, Keum B, Seo YS, Kim YS, et al. Comparison of sequential and 7-, 10-, 14-d triple therapy for Helicobacter pylori infection. *World J Gastroenterol* 2012; 18(19): 2377-2382.
 20. Moayyedi P, Malfertheiner P. Sequential therapy for eradication of Helicobacter pylori: A new guiding light or a false dawn? *Am J Gastroenterol* 2009;104:3081-3.
 21. Bang SY, Han DS, Eun CS, Kim JE, Ahn SB, Sohn JH, et al. Changing patterns of antibiotic resistance of Helicobacter pylori in patients with peptic ulcer disease. *Korean J Gastroenterol* 2007; 50: 356-362.
 22. Kim JM, Kim JS, Jung HC, Kim N, Song IS. Antibiotic resistance of Helicobacter pylori isolated from Korean patients in 2003. *Korean J Gastroenterol* 2004; 44: 126-135.
 23. Kim BG, Lee DH, Ye BD, Lee KH, Kim BW, Kim SG, et al. Comparison of 7-day and 14-day proton pump inhibitor-containing triple therapy for Helicobacter pylori eradication: Neither treatment duration provides acceptable eradication rate in Korea. *Helicobacter* 2007;12: 31-35.
 24. Lee JH, Hong SP, Kwon CI, Phyun LH, Lee BS, Song HU, et al. The efficacy of levofloxacin based triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Korean J Gastroenterol* 2006; 48: 19-24.
 25. Siavoshi F, Saniee P, Latifi-Navid S, Massarrat S, Sheykholslami A. Increase in resistance rates of H. pylori isolates to metronidazole and tetracycline-comparison of 3-year studies. *Arch Iranian Med* 2010;13:177-87.
 26. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A. Clarithromycin resistant genotypes and eradication of Helicobacter pylori. *Ann Intern Med* 2006;144:94-100.
 27. Choi WH, Park DI, Oh SJ, Baek YH, Hong CH, Hong EJ, et al. Effectiveness of 10 day sequential therapy for Helicobacter pylori eradication in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2008;51: 280-4.
 28. Park S, Chun H, Kim E, Park S, Jung E, Lee S, et al. The 10-day sequential therapy for Helicobacter pylori eradication in Korea: Less effective than expected. *Gastroenterology* 2009; 136: A339-40.
 29. Paoluzi OA, Visconti E, Andrei F, Tosti C, Lionetti R, Grasso E, et al. Ten and eight-day sequential therapy in comparison to standard triple therapy for eradicating Helicobacter pylori infection: A randomized controlled study on efficacy and tolerability. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44:261-6.
 30. Romano M, Cuomo A, Gravina AG, Miranda A, Iovene MR, Tiso A, et al. Empirical levofloxacin-containing versus clarithromycin-containing sequential therapy for Helicobacter pylori eradication: A randomized trial. *Gut* 2010;

- 59:1465-70.
31. Ruiz-Obaldı AJ, Torrazza E, Carreno N. Helicobacter pylori eradication with either conventional 10 day triple therapy or 10-day modified sequential regimen. *Gastroenterology* 2008; 134:A-24.
 32. Vaira D, Zullo A, Vakil N, Gatta L, Ricci C, Perna F, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 556-563.
 33. Koletzko S, Richy F, Bontems P, Crone J, Kalach N, Monteiro ML, et al. Prospective multicentre study on antibiotic resistance of Helicobacter pylori strains obtained from children living in Europe. *Gut* 2006; 55: 1711-1716
 34. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: The Maastricht III consensus report. *Gut* 2007; 56: 772-781.
 35. Gené E, Calvet X, Azagra R, Gisbert JP. Triple vs. quadruple therapy for treating Helicobacter pylori infection: A metaanalysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1137-1143.
 36. Zullo A, Rinaldi V, Winn S, Meddi P, Lionetti R, Hassan C, et al. A new highly effective short-term therapy schedule for Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 715-718.
 37. Zullo A, Gatta L, De Francesco V, Hassan C, Ricci C, Bernabucci V, et al. High rate of Helicobacter pylori eradication with sequential therapy in elderly patients with peptic ulcer: A prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1419-1424.
 38. 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: 923-931.
 39. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Xiao SD. Sequential therapy vs. standard triple therapies for Helicobacter pylori infection: A meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34: 41-53.
 40. Webber MA, Piddock LJ. The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 9-11.
 41. De Francesco V, Zullo A, Margiotta M, Marangi S, Burattini O, Berloco P, et al. Sequential treatment for Helicobacter pylori does not share the risk factors of triple therapy failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 407-414.
 42. Moshkowitz M, Konikoff FM, Peled Y, Santo M, Hallak A, Bujanover Y, Tiomny E, Gilat T. High Helicobacter pylori numbers are associated with low eradication rate after triple therapy. *Gut* 1995; 36: 845-847.
 43. Queiroz DM, Dani R, Silva LD, Santos A, Moreira LS, Rocha GA, et al. Factors associated with treatment failure of Helicobacter pylori infection in a developing country. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 315-320.
 44. Jang S, Jones KR, Olsen CH, Joo YM, Yoo YJ, Chung IS, et al. Epidemiological link between gastric disease and polymorphisms in VacA and CagA. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 559-567.
 45. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Meta-analysis: Duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Ann Intern Med* 2007; 147: 553-562.
 46. Calvet X, García N, López T, Gisbert JP, Gené E, Roque M. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 603-609.
 47. Calvet X, López-Lorente M, Cubells M, Baré M, Gálvez E, Molina E. Two-week dual vs. one-week triple therapy for cure of Helicobacter pylori infection in primary care: A multicenter, randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 781-786.
 48. Peterson WL, Fendrick AM, Cave DR, Peura DA, Garabedian-Ruffalo SM, Laine L. Helicobacter pylori-related disease: Guidelines for testing and treatment. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1285-1291.
 49. Kwon JH, Lee DH, Song BJ, Lee JW, Kim JJ, Park YS, et al. Ten-day sequential therapy as first-line treatment for Helicobacter pylori infection in Korea: a retrospective study. *Helicobacter* 2010; 15: 148-153
 50. Park HG, Jung MK, Jung JT, Kwon JG, Kim EY, Seo HE, et al. Randomized clinical trial: A comparative study of 10-day sequential therapy with 7-day standard triple therapy for Helicobacter pylori infection in naïve patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 56-65.
 51. Oh HS, Lee DH, Seo JY, Cho YR, Kim N, Jeoung SH, et al. Ten-day sequential therapy is more effective than proton pump inhibitor-based therapy in Korea: A prospective, randomized study. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 504-509.
 52. Kim YS, Kim SJ, Yoon JH, Suk KT, Kim JB, Kim DJ, et al. Randomized clinical trial: the efficacy of a 10-day sequential therapy vs. a 14-day standard proton pump inhibitor-based triple therapy for Helicobacter pylori in Korea. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1098-1105.
 53. Kim N, Kim JM, Kim CH, Park YS, Lee DH, Kim JS, et al. Institutional difference of antibiotic resistance of Helicobacter pylori strains in Korea. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 683-687.
 54. Talebi Bezmin Abadi A, Mobarez AM, Tagh-

vaei T, Wolfram L. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Mazandaran, North of Iran. *Helicobacter* 2010;15:505-9.

55. Huang JQ, Hunt RH. The evolving epidemiol-

ogy of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Can J Gastroenterol* 2003; 17 (Suppl B): 18B-20B.

*Original Article***Comparison of Sequential Regimen and Standard Therapy for Helicobacter pylori Eradication in Patients with Dyspepsia**

A.R. Kaboli, M.D. ^{*} ; B. Garmrudi, M.D. ^{**} ; Gh. Roshanaei, Ph.D. ^{***} ; A. Majlesi, M.D. ^{*}
A.R. Khalilian, M.D. ^{*} ; M. Aghajanimir, M.D. ^{****}

Received: 4.1.2013

Accepted: 8.7.2013

IRCT 201104226030N4

Abstract

Introduction & Objective: Some studies have reported successful eradication rates using sequential therapy but more recent studies performed in Asia did not find a similar benefit. Due to inconsistencies in the comparison of standard triple drugs therapy and sequential regimen, in the previous researches we decided to compare these treatments in Persian patients.

Materials & Methods: This study is a randomized clinical trial, performed in one hundred and forty patients suffering from dyspepsia with indication for H. pylori eradication between November 2010 and March 2012. Patients were randomized in two equal groups. The patients in the first group (standard) were treated by omeprazole capsule 20 mg BID, amoxicillin capsule 1 gr BID, clarithromycin tablet 500mg BID for 14 days; while the patients in the second group (sequential) were treated by omeprazole capsule 20 mg for 10 days, amoxicillin capsule 1 gr BID for 5 days, then clarithromycin tablet 500 mg and tinidazole tablet 500 mg BID for other 5 days. 4-6 weeks after the treatment, we compared the eradication of H.pylori between the two groups by urease breathe test with C14.

Results: H. pylori infection was successfully cured in 57/70 (81.43%) with a 10-day sequential therapy, in 60/70 (85.75%) with the standard fourteen-day triple therapy, respectively.

Conclusion: We detected no significant differences between the 10-day sequential eradication therapy for H. pylori and 14-day standard triple treatment among the patients.

(*Sci J Hamadan Univ Med Sci 2013; 20 (3):184-193*)

Keywords: Drug Therapy / Dyspepsia / Helicobacter pylori

* Assistant Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine
Hamadan University of Medical Sciences & Health Services, Hamadan, Iran.

** Resident, Department of Internal Medicine, School of Medicine
Hamadan University of Medical Sciences & Health Services, Hamadan, Iran. (garmrudib@yahoo.com)

*** Assistant Professor, Department of Biostatistics & Epidemiology, School of Health
Hamadan University of Medical Sciences & Health Services, Hamadan, Iran.

**** Internist