

# رژیم‌های مختلف درمانی ( آموکسی سیلین، مترونیدازول، بیسموت با یا بدون رانیتیدین برای ۱ یا ۲ هفته ) جهت ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری در مبتلایان ایرانی زخم پپتیک، ( یک مطالعه کنترل شده تصادفی )

دکتر محمد جواد کاویانی \* / دکتر رضا ملک‌زاده \*\* / دکتر همایون واحدی \*\* / دکتر مسعود ستوده \*\*\* / دکتر ناصر

کمالیان \*\* / دکتر محسن امینی \*\* / دکتر صادق مسرت \*\*

\* : بخش گوارش و کبد گروه داخلی - دانشگاه علوم پزشکی شیراز / \*\* : بخش تحقیقات گوارش بیمارستان دکتر شریعتی - دانشگاه علوم پزشکی تهران /

\*\*\* : بخش پاتولوژی بیمارستان رسول اکرم - دانشگاه علوم پزشکی ایران

ترجمه این مقاله به زبان انگلیسی در مجله *Europ. J. Gastroenterol. & Hepatol* چاپ خواهد شد

## چکیده:

رژیم سه‌تایی آموکسی‌سیلین (یا تتراسیکلین)، مترونیدازول و مشتقات بیسموت یکی از مؤثرترین و اقتصادی‌ترین رژیم‌ها برای ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری محسوب می‌شود. افزودن آنتی‌گونیست‌های گیرنده H2 به این رژیم ممکن است سبب کوتاه شدن طول مدت درمان و افزوده شدن احتمال ریشه‌کنی شود. برای بررسی بهتر این موارد بحث برانگیز، ما یک مطالعه تصادفی کنترل شده مقایسه‌ای بین ۱ و ۲ هفته تجویز دو بار در روز مترونیدازول، مشتقات بیسموت و آموکسی‌سیلین با یا بدون رانیتیدین انجام دادیم.

## روش مطالعه:

۲۴۰ بیمار بزرگسال مبتلا به زخم دوازده‌ه‌ه‌ه و عفونت هلیکوباکتریلوری را به طور تصادفی بر روی یکی از سه رژیم زیر قرار دادیم.

۱ - آموکسی‌سیلین ۱ گرم دو بار در روز، مترونیدازول ۵۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز، بیسموت - ساب‌سیترات ۲۴۰ میلی‌گرم دو بار در روز و رانیتیدین ۳۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز برای یک هفته، ۲ - رژیم سه دارویی بدون رانیتیدین برای دو هفته ۳ - رژیم سه دارویی به علاوه رانیتیدین ۳۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز برای دو هفته. عوارض جانبی داروها در پیگیری پایان هفته دوم بررسی شد. در پیگیری پایان هفته ششم برای بررسی میزان ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری، اوره‌آز خیلی سریع و هیستولوژی از آنتروم و تنه معده و یا تست تنفس با کربن ۱۴ انجام شد.

## نتایج:

۱۹۵ بیمار در پیگیری هفته ششم مراجعه کردند. بیشترین عوارض جانبی داروها شامل بدمزگی دهان (۴۸/۹٪) خشکی دهان (۴۳/۵٪) و ضعف (۲۷/۲٪) به طور مساوی در تمام گروه‌ها بود. اندوسکوپی و تست تنفسی به ترتیب برای ۱۷۸ و ۱۲۳ بیمار انجام شد. میزان ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری به ترتیب (۲۹/۷٪) (۱۹/۶۴)، (۴۶٪) (۲۹/۶۳) و (۷۳/۵٪) (۵۰/۶۸) در بیماران گروه‌های ۲، ۱ و ۳ بود (P=1 Vs 3 < 0.000001 و 2Vs3 < 0.0014 و یا 1 vs 2 : غیر چشمگیر بود) چنانچه تمام افراد مراجعه می‌کردند میزان ریشه‌کنی به ترتیب (۲۳/۷۵٪) (۱۹/۸۰)، (۳۶/۲۵٪) (۲۹/۸۰) و (۶۲/۵٪) (۵۰/۸۰) برای گروه‌های ۱، ۲ و ۳ بوده در چهار هفته پس از اتمام درمان، قابل اعتمادترین تست برای بررسی ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری هیستولوژی بود.

## نتیجه‌گیری نهایی:

اگر چه استفاده همزمان از آنتی‌گونیست‌های گیرنده H2 و مصرف دو بار در روز رژیم سه‌تایی به مدت دو هفته از رژیم سه‌تایی دو هفته‌ای یا چهار دارویی یک هفته‌ای در بیماران ایرانی مؤثرتر است ولی این رژیم در شرایط کنونی هنوز ایده آل نیست (به دلیل مقاومت بالای پیش از درمان به مترونیدازول) و خنثی کردن مستمر اسید با استفاده از امپرازول در این زمینه ممکن است مناسبتر باشد.

## مقدمه:

بیمار تحمل نمی‌شود. میزان تأثیر این رژیم متغیر است و بستگی به حساسیت هلیکوباکتریلوری به مترونیدازول و همچنین میزان تحمل بیمار دارد<sup>(۱)</sup>. طول مدت درمان و فواصل مصرف دارو نیز در این رژیم هنوز کاملاً مشخص نیست. افزودن داروهای پایین آورنده اسید (مثل آنتاگونیست‌های گیرنده H2) سبب بالا بردن میزان ریشه‌کنی توسط این رژیم می‌شود<sup>(۲)</sup>. علیرغم عدم آگاهی‌ها، از تأثیر رژیم‌های درمانی BAM یا BMT، فواصل مصرف مناسب آنها، تحمل بیماران و طول مدت زمان کلی درمان در بیماران ایرانی، به صرف ارزانی و در دسترس

عفونت هلیکوباکتریلوری در بسیاری از موارد همراه بیماری زخم پپتیک است<sup>(۱)</sup>. ریشه‌کن کردن هلیکوباکتریلوری سبب التیام زخم، جلوگیری از عود مجدد زخم و تقلیل عوارض ناشی از زخم می‌شود<sup>(۲)</sup>. رژیم ایده‌آل بایستی ارزان، ساده، قابل تحمل و مؤثر باشد<sup>(۳)</sup>. رژیم کلاسیک شامل ترکیبی از مشتقات بیسموت (B)، آموکسی‌سیلین (A) یا تتراسیکلین (T) و مترونیدازول (M) ارزان است ولی به خوبی توسط

**Various duration of standard regimen (Amoxicillin, Metronidazole, Colloidal Bismuth Sub-citrate for 2 weeks and with additional Ranitidine for 1 or 2 weeks) on eradication of Helicobacter Pylori in peptic ulcer Iranian patients. A randomized controlled trial.**

Mohammad Javad Kaviani\*, Reza Malekzadeh\*\*, Homayoun Vahedi\*\*, Masoud Sotoudeh\*\*\*, Naser Kamalian\*\*, Mohsen Amini\*\* and Sadegh Massarrat\*\*

**Abstract**

**Introduction:**

One of the most economical and effective therapeutic regimens is the classic triple therapy for eradication of Helicobacter pylori (H.pylori) with amoxicillin or tetracycline, metronidazole and bismuth derivative. Addition of H2-receptor antagonists to these drugs may heighten the rate of eradication and shorten the duration. To delineate these controversies, we performed a randomized controlled trial comparing 1 or 2-week, with and without addition of ranitidine to twice daily metronidazole, bismuth derivative and amoxicillin.

**Patients and Methods:**

240 adult patients with duodenal ulcer and H.pylori infection randomly were assigned to take one of these following regimens: 1) amoxicillin 1 gm bid, metronidazole 500 mg bid, bismuth sub-citrate 240 mg bid and ranitidine 300 mg bid for 1 week. 2) Triple therapy without ranitidine for 2 weeks 3) Triple therapy plus ranitidine 300mg bid for 2 weeks. Side effects of drugs were evaluated on 2-week follow up. Rapid urease test and histology from antrum and corpus, and/or C14 urea breath test on 6-week follow-up determined H.pylori eradication.

**Results:**

195 patients were followed up for 6 weeks. The most frequent drug side effects were bad taste (48.9%), dry mouth (43.5%) and fatigue (27.2%) which had an equal distribution in all treatment groups. Endoscopy and C14 urea breath test were done for 178 and 123 patients, respectively. Eradication of H.pylori was documented in 19/64(29.7%), 29/63(46%) and 50/68(73.5%) of patients of groups 1, 2 and 3 respectively (P: 1 Vs 3 < 0.000001, 2 Vs 3 < 0.0014 and 1 Vs 2 = not significant). Intention to treat study showed eradication rate of 19/80(23.75%), 29/80(36.25%), and 50/80(62.5%) for groups 1, 2, and 3 respectively. On 4-week post-treatment, the most reliable test for evaluation of eradication of Helicobacter pylori was histology.

**Conclusion:**

Although combined use of H2-receptor antagonist and twice daily triple therapy in a 2-week regimen is more effective than 2-week triple or 1-week quadruple therapy in Iranian patients, but this regimen is not ideal in our condition (high rate of pre-treatment metronidazole resistance) and continuous acid suppression with Omeprazole may be more appropriate.

بودن آنها، به طور گسترده جهت ریشه کن کردن هلیکوباکتریلوری، در ایران استفاده می شوند. لذا ما مطالعه کنترل شده تصادفی برای مقایسه BAM به علاوه رانیئیدین (R) برای ۱ یا ۲ هفته و BAM بدون رانیئیدین برای دو هفته انجام دادیم.

**روش مطالعه :**

تمام بیماران مراجعه کننده به بیمارستان های شریعتی و مهر تهران که زخم دوازدهه و عفونت هلیکوباکتریلوری (اثبات شده توسط تست اوره آز و یا تست تنفس با کربن ۱۴) و شرایط زیر را دارا بودند وارد مطالعه می شدند.

- ۱ - بزرگسال باشند. (سن بیشتر یا مساوی ۱۵ سال)
- ۲ - داروهای NSAID یا کورتیکواستروئید مصرف نکرده باشند.
- ۳ - حامله نباشند.
- ۴ - ظرف یک ماه قبل از مطالعه آنتی بیوتیک، مواد حاوی بیسموت و یا بلوک کننده های پمپ پروتون مصرف نکرده باشند.
- ۵ - بیماری های مزمن کبد، کلیه، ریه و ... نداشته باشند.
- ۶ - حساسیت به آنتی بیوتیک های مورد استفاده در مطالعه نداشته باشند.

تمام بیماران، به طور تصادفی بر روی یکی از رژیم های درمانی زیر قرار داده شدند:

گروه ۱: بیسموت - ساب سیترات (دونول) ۲۴۰ میلی گرم دو بار در روز قبل از غذا، آموکسی سیلین ۱ گرم دو بار در روز قبل از غذا، مترونیدازول ۵۰۰ میلی گرم دو بار در روز پس از غذا و رانیئیدین ۳۰۰ میلی گرم دو بار در روز قبل از غذا برای یک هفته (BAMR1)

گروه ۲: بیسموت - ساب سیترات، آموکسی سیلین و مترونیدازول با همان دوزها و فاصله زمانی برای دو هفته (BAM2)

گروه ۳: داروهای گروه ۱ برای دو هفته (BAMR2)  
تمام بیماران در صورت نیاز، مجاز به استفاده از آنتی اسید بودند.  
پس از گرفتن رضایت و ورود به مطالعه، پرسشنامه ای حاوی اطلاعاتی راجع به خصوصیات جمعیت شناسی (دموگرافیک)، تاریخچه دارویی و یافته های اندوسکوپی بیماران، توسط محققین پر می شد و بیماران به طور تصادفی با یکی از رژیم های درمانی ذکر شده در بالا، مداوا می شدند.

وضعیت بیماران دو هفته پس از شروع درمان، پیگیری می شد. در این مرحله میزان تحمل دارو با شمارش قرص های برگشتی محاسبه می شد. (استفاده از دارو بیش از ۸۰ درصد: عالی، استفاده ۶۰ تا ۸۰ درصد: خوب، استفاده ۴۰ تا ۶۰ درصد: متوسط و ۴۰٪ < P) و در مورد عوارض جانبی داروها از بیماران سؤال می شد. ۶ هفته پس از شروع درمان، اندوسکوپی انجام می شد. در این مرحله، ما سه نمونه از آنتروم و سه نمونه از تنه - فوندوس می گرفتیم

**Table 1: Demographic characters of patients and their endoscopic findings (mean $\pm$  SD, percentage).**

Characteristics	Group A (n=64)	Group B (n=63)	Group C (n=68)
Age/y(+/-SD)	39.4(14.1)	39.2(13.9)	40(12.7)
Male/female	34/30	40/23	47/21
Hx of Ulcer (years)	6.9 (6.3)	9.2 (9.1)	8.6 (7.5)
Smoker	11 (17.2)	13 (20.6)	12 (17.6)
Mean relapse rate in last 2yrs	3 (2.4)	3.3 (2.2)	3.3 (3)
Mean duration of present relapse/wk	7.5 (7.2)	5.6 (6.7)	6.7 (7)
Previous GI bleeding	19 (29.7)	22 (35)	27 (39.7)
Duodenal/Pre-pyloric ulcer	63/1	60/3	65/3
Number of ulcer (>1)	25 (39.1)	23 (36.5)	34 (50)
Deep ulcer(%)	44 (73.5)	47 (75)	47 (69.1)
Ulcer size/mm	8.9 (3.1)	8.3 (3.1)	8.5 (2.7)
Bulb deformity (mild to heavy)	43 (67.2)	38 (60)	44 (64.7)

یک نمونه هر محل جهت انجام تست اوره‌آز خیلی سریع که درمحل تهیه می‌شد (براساس تیلانیا یا گام وهمکاران<sup>(۷)</sup>) و دو تای دیگر برای بررسی هیستولوژیک بود. دراکثر موارد تست تنفس با کربن ۱۴ (14C-UBT) (با یک میکروکوری کربن ۱۴)<sup>(۸)</sup> انجام می‌شد. نمونه‌های هیستولوژیک رنگ‌آمیزی همتاکسیلین - ائوزین و گیمسای تغییر یافته می‌شدند. هنگامی که تنها یک کو-باسیل تپیک در یک نمونه بافتی (با هررنگ آمیزی، از آن‌تروم یا تنه - فوندوس) کشف می‌شد، مورد به عنوان مثبت (عدم ریشه‌کنی هلیکوباکتریپیلوری) طبقه‌بندی می‌شد و اگرهیستولوژی و اوره‌آز و یا 14C-UBT منفی بودند، مورد به عنوان منفی (ریشه‌کنی کامل هلیکوباکتریپیلوری) طبقه‌بندی می‌شد.

#### تجزیه و تحلیل آماری :

عمل تصادفی کردن با استفاده از جدول اعداد تصادفی و قرار دادن شماره‌ها در پاکت دربسته توسط یکی از اعضای مرکز تحقیقات گوارش انجام می‌شد و محققین قبل از شروع درمان، از نوع درمان آگاه نبودند. همچنین اندوسکوپیست‌ها و پاتولوژیست‌ها نیز از نوع درمان خبر نداشتند. با حدس اختلافات ۲۰٪ بین میزان ریشه‌کنی بین گروه‌های ۱ و ۲ و ۱۵٪ بین گروه‌های ۲ و ۳، قرار شد ۲۱۰ نفر وارد مطالعه شوند ولی با توجه به احتمال ریزش، ۲۴۰ نفر وارد مطالعه شدند. درمورد اختلافات آماری بین اطلاعات کیفی از روش مربع کای و اطلاعات کمی، از Student t-test استفاده شد؛ که کلاً تمام تحقیقات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS win6 صورت گرفت.

#### نتایج :

۲۴۰ بیمار ظرف ۸ ماه وارد مطالعه شدند. ۲۲۹ بیمار در پیگیری دو هفته‌ای دیده شدند. ۲ بیمار (یکی از گروه ۲ و دیگری از گروه ۳) داروها را تحمل نکردند و از مطالعه حذف شدند. ۷ نفر، کمتر از ۶۰٪ داروها را مصرف کردند که بالطبع حذف شدند و بالاخره ۲ نفر از ادامه مطالعه سرباز زدند. ۱۹۵ بیمار (۱۲۱ مرد و ۷۴ زن) جهت پیگیری ۶ هفته‌ای حاضر به همکاری شدند. ۱۵ بیمار در دسترس نبودند و ۱۹ بیمار از انجام اندوسکوپی دوم یا هر تست دیگر سرباز زدند. خصوصیات دموگرافیک ۱۹۵ بیماری که مطالعه را تمام کردند در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. اطلاعات مربوط به تحمل دارو و سیر بیماری در جدول ۲ است.

میزان متوسط مصرف آنتی‌اسید درحین استفاده از داروها، ۳۵، ۶۰/۷ و ۴۷/۱ سی سی (به ترتیب) در بیماران گروه‌های ۱، ۲، ۳ بوده است (اختلاف آماری چشمگیر نبود).

درپیگیری هفته ششم : ۱۹ نفر از ۹۸ بیماری که ریشه‌کنی کامل درموردشان تحقق یافته بود و ۳۶ نفر از ۹۷ نفری که ریشه‌کنی در موردشان تحقق نیافته بود، هنوز درد داشتند (P= ۰/۰۱) و ۳ نفر از ۹۸ بیمار با ریشه‌کنی کامل و ۲۲ نفر از ۹۷ نفر بدون ریشه‌کنی کامل هنوز زخم التیام نیافته داشتند (P= ۰/۰۰۰۱۴).

۱۷۸ نفر از ۱۹۵ بیمار حاضر به انجام اندوسکوپی دوم شدند و در مورد ۱۷ نفر باقیمانده، (۵، ۵، ۷ نفر به ترتیب از گروه‌های ۱، ۲، ۳) فقط 14C-UBT انجام شد. کلاً 14C-UBT برای ۱۲۳ بیمار انجام شد. از ۱۰۶ بیماری که سه تست 14C-UBT، اوره‌آز خیلی سریع و هیستولوژی را انجام داده بودند، به ترتیب ۳۰، ۳۵ و ۴۷ نفر تست‌های مثبت هلیکوباکتریپیلوری با آزمایش‌های اوره‌آز خیلی سریع، 14C-UBT و هیستولوژی داشتند. ۳۳ بیمار که تست مثبت با 14C-UBT داشتند نتیجه مثبت را با اوره‌آز خیلی سریع و یا هیستولوژی داشتند و ۱۴ بیمار با نتیجه منفی هلیکوباکتر که توسط 14C-UBT گزارش شده بود همین نتیجه را در هیستولوژی و یا اوره‌آز خیلی سریع نشان دادند. هیستولوژی بهترین حساسیت (sensitivity) را درمیان تمام تست‌ها دارا بود.

میزان ریشه‌کنی دربیماران گروه ۳ (به نسبت گروه ۱) چه آنها که مطالعه را تمام کرده بودند و چه آنها که قرار بود تمام کنند

**Table 2: The course of disease during and after treatment.**

	Group A (No.:64)	Group B (No.:63)	Group C (No.:68)
Patients with pain at start of treatment(%)	55 (85.9)	55 (87.3)	54 (79.4)
Mean duration of pain after treatment/day(±SD)	3.7 (+/- 4)	4.4 (+/- 3.6)	3.8 (+/- 3.9)
Patients with pain at 2-week follow up	5 (7.8)	4 (6.2)	5 (7.4)
Patients with pain at 6 weeks after start of treatment (%)	22 (34.4)	20 (31.7)	12 (17.6) *
Number of patients with antacid use	12 (18.8%)	21 (33.3%) **	7 (10.3%)
Good compliance (>80% drugs taken)	63 (98.4)	60 (95.7)	63 (92.6)
Healing rate of ulcer (n=178)(%)	46/60 (76.7)	52/58 (89.7)	57/60 (95) ***

\*: P: A vs C < 0.05, \*\*: P: (B vs A and C) < 0.05, \*\*\*: P: A vs C < 0.005

وجود دارد، می توانست توجیه گر عدم استفاده وسیع از این رژیم باشد. در سال های اخیر برای ریشه کن کردن باکتری های مقاوم از کلاریترومایسین در ترکیبات مختلفی با آموکسی سیلین و امپرازول استفاده شده است<sup>(۱۵)</sup>. این رژیم ها علیرغم کارایی زیاد و عوارض کم خیلی گران هستند و در کشورهای در حال توسعه، در دسترس نیستند. در بسیاری از مناطق دنیا نظیر اروپای شرقی، آسیا، امریکای جنوبی و افریقا، درمان های با پایه بیسموت، تنها درمان مؤثر هستند<sup>(۱۶)</sup>، لذا ایده آل نمودن این رژیم با تغییر در مدت زمان درمان و افزودن داروهای مهارکننده اسید اجتناب ناپذیر می نماید. تا به حال تغییرات مختصری جهت این کار در ادبیات پزشکی گزارش شده است که در این راستا از کم کردن مدت زمان درمان از ۴ به ۲ هفته و استفاده همزمان از داروهای کم کننده اسید می توان نام برد<sup>(۱۷و۱۶)</sup>.

در مطالعه حاضر تقریباً تمام بیماران به داروهای خوب جواب دادند. درد در روز چهارم پس از شروع داروهای از بین رفت و تنها ۷/۳ درصد بیماران در پیگیری انتهای هفته دوم، هنوز احساس درد داشتند. برای از بین بردن درد، بیماران گروه ۲ مجبور به استفاده از مقادیر زیادتری آنتی اسید بودند که این ممکنست نشانگر اهمیت استفاده از داروهای مهارکننده گیرنده H2 در از بین بردن درد حتی به مدت یک هفته باشد. عوارض جانبی داروهای در تمام گروه های درمانی به وفور مشاهده شد ولی کلاً این عوارض قابل تحمل بودند و تنها ۲ نفر از ۲۴۰ نفر (۰/۸٪) به دلیل عدم تحمل دارو از مطالعه کنار رفتند.

در این مطالعه با استفاده از رژیم سه تایی تغییر یافته (BAM) به مدت ۲ هفته (بدون استفاده از داروهای کم کننده اسید) در بیماران ایرانی به نتیجه قابل قبول در زمینه ریشه کن کردن هلیکوباکتریلوری نرسیدیم که این می تواند چند علت داشته باشد:

- ۱ - احتمال زیاد مقاومت باکتری به مترونیدازول (قبل از درمان).
- ۲ - فاصله زمانی دوزها در رژیم استفاده شده در مطالعه. البته مقاومت به مترونیدازول در رژیم های سه یا چهار دارویی مختصری

(Intention to treat)، بیشتر بود (جدول شماره ۳). اگرچه عوارض جانبی داروهای زیاد بود ولی ۱۹۵ بیمار، رژیم درمانی خود را تحمل کردند. بیشترین عارضه جانبی بدمزگی در ۹۰ بیمار (۴۶٪) و خشکی دهان در ۸۰ بیمار (۴۱٪) و احساس ضعف در ۵۰ بیمار (۲۷/۷٪) بود. اختلاف آماری چشمگیری بین گروه های درمانی در این مورد نبود (جدول شماره ۴). با مصرف داروهای بیماران مؤثر به نسبت مذکرها بیشتر دچار حالت تهوع می شدند. (P = ۰/۰۰۱ = ۲۳/۳۶ زن / مرد)

#### بحث:

شرایط یک رژیم ریشه کنی مناسب هلیکوباکتریلوری شامل موارد زیر است:

- ۱ - کوتاه مدت باشد. (۱ تا ۲ هفته)
- ۲ - میزان بهبودی مناسب باشد. (بیش از ۹۰ درصد بیماران بهبودی کامل یابند).
- ۳ - به خوبی قابل تحمل باشد.
- ۴ - احتمال بروز عوارض جانبی خطرناک کمتر از ۵٪ باشد.
- ۵ - داروهای ارزان و در حد قدرت خرید بیماران باشد<sup>(۹)</sup>.

در این زمینه رژیم های درمانی با پایه بیسموت، با مترونیدازول و تتراسیکلین (BMT) یا آموکسی سیلین (BAM) بدون داروهای مهارکننده اسید معده، بیشترین رژیم هایی بوده اند که در دنیا تجویز شده اند. BAM یا BMT ارزان هستند و میزان ریشه کنی با آنها بین ۳۰٪ (یک هفته درمان با BAM)<sup>(۱۰)</sup> و ۹۵٪ (۳۰ روز درمان با BAM) بوده است. البته اغلب با نتایج خیلی خوب، و بین ۹۰ - ۸۰٪<sup>(۱۱و۱۲)</sup> گزارش شده است.

شیبا و همکارانش در یک مطالعه متاآنالیز نشان دادند که میزان ریشه کنی در ۲۰۳ بیمار (درسه مطالعه) با BMT، ۹۴/۱٪ بوده است<sup>(۱۳)</sup>. البته عوارض جانبی داروهای این رژیم و میزان پایین ریشه کنی در مناطقی که سوش های مقاوم (اکثراً به مترونیدازول)<sup>(۱۴)</sup>

**Table 3: Eradication rate in different treatment groups.**

	Group A	Group B	Group C
Eradication rate by protocol in completed cases(%) (Confidence Interval 95%) *	19/64 (29.7) (18.9-42.4)	29/63 (46) (33.4-59)	50/68 (73.5) (61.4-83.5)
By intention to treat(%) (Confidence Interval 95%) *	19/80 (23.8) (14.9-34.6)	29/80 (36.3) (25.8-47.7)	50/80 (62.5) (50.9-73)

\* : P: C vs A and B &lt; 0.001

۳ ماهه، از بین رفتن دیس‌پپسی، یک پیشگویی قوی در مورد ریشه‌کن شدن هلیکوباکتریلوری است (قدرت پیشگویی = predictive value : ۹۸٪) ولی باقیماندن دیس‌پپسی یک پیشگویی ضعیف در مورد باقی ماندن هلیکوباکتریلوری محسوب می‌شود (قدرت پیشگویی : ۲۰٪) (۲۸).  
در مجموع بر اساس نتایج مطالعه ما چنین به نظر می‌رسد که:  
۱ - درمان ۱ هفته‌ای ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری در بیماران ایرانی، کافی نیست و ترجیحاً بهتر است درمان را تا دو هفته ادامه دهیم.  
۲ - درمان ۴ دارویی ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری در بیماران ایرانی منطقی است ولی ترکیب داروهای کم مدت اثر ضد ترش‌چی (مثل بلوک‌کننده‌های گیرنده H2) و مصرف دو بار در روز رژیم ۳ تایی برای این منظور، رژیم ایده‌آلی نیست و استفاده از داروهای بلندمدت اثر ضد ترش‌چی (مثل بلوک‌کننده‌های پمپ پروتون) با این رژیم ممکن است میزان ریشه‌کنی را بالا ببرد.

**Table 4: Drug adverse effects among our patients.**

Data (%)	Group A (Nr: 64)	Group B (Nr: 63)	Group C (Nr: 68)
Bad taste	27(42.2)	28(44.4)	35(51.5)
Dry mouth	25(39.2)	27(42.8)	28(41.2)
Fatigue	20(31.2)	17(27)	13(19)
Dizziness	12(18.8)	14(22.2)	9(13.2)
Anorexia	10(15.6)	12(19)	9(13.2)
Nausea	6(9.4)	13(20.7)	10(14.7)
Headache	8(12.5)	10(16)	9(13.2)
Dysuria	6(9.4)	9(14.3)	4(6)
Diarrhea	6(9.4)	1(1.6)	5(7.4)
Constipation	5(7.8)	4(6.3)	2(3)
Urticaria	3(4.7)	7(11.1)	1(1.5)
Vomiting	1(1.6)	3(4.8)	1(1.5)
Anal itching	0(0)	2(3.2)	2(3)

می‌تواند سبب کم شدن میزان ریشه‌کنی شود (۱۸).

این موضوع نشان داده شده که دوبار مصرف روزانه مترونیدازول، بیسموت و تراسیکلین (بیا آموکسی‌سیلین) به همراه داروهای بلوک‌کننده پمپ پروتون رژیم بسیار مؤثری می‌تواند باشد (۱۹، ۲۰) ولی

این موضوع احتمالاً در مورد داروهای بلوک‌کننده گیرنده H2، صادق نیست و این، اهمیت کم شدن «مستمر» اسید را برای دستیابی به میزان بالاتر ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری می‌رساند. علت دیگر کم شدن میزان ریشه‌کنی در مطالعه ما، می‌توانست وجود باکتری‌های مقاوم به مترونیدازول و زهردارتر در بیماران ایرانی (به نسبت اروپایی‌ها) باشد و میزان کم ریشه‌کنی در بیماران ایرانی (یعنی ۷۷٪) (۲۰) که سه بار در روز بیسموت، تراسیکلین و مترونیدازول به مدت دو هفته مصرف می‌کردند در مقایسه با آنچه در غرب است (یعنی ۹۴٪) (۱۳) می‌تواند اثبات‌کننده این حدس باشد. نهایتاً تشخیص ریشه‌کنی در مطالعه ما بر اساس منفی بودن سه تست در ۱۷۸ از ۱۹۵ بیمار بود که با توجه به عدم تمایز باکتری مرده از زنده (با بررسی اوره‌آز) در تست هیستولوژی، این نیز ممکن بود به طور دروغین، میزان ریشه‌کنی ما را در تمام گروه‌ها (در تست بافتی اوره‌آز) پایین آورد.

«طول مدت» درمان نیز یک نکته مهم دیگر بود. تا به حال رژیم‌های ۱ تا ۲ ساعته (۲۱)، ۳ روزه (۲۲)، ۷ روزه (۲۳)، دو هفته‌ای (۲۴) و چهار هفته‌ای (۲۵) به منظور ریشه‌کن کردن هلیکوباکتریلوری به کار رفته‌اند. عام‌ترین رژیم‌ها، ۱ یا ۲ هفته‌ای بوده‌اند. دیوئر (de Boer) و همکارانش با استفاده از رژیم یک هفته‌ای BMT به علاوه داروی بلوک‌کننده گیرنده H2 به میزان ریشه‌کنی ۹۵٪ در بیماران اروپایی رسیدند (۱۸).  
در ایران صابری فیروزی و همکارانش نشان دادند که درمان سه دارویی به مدت دو هفته و افزودن دو هفته دیگر به مدت زمان تجویز بیسموت، سبب ریشه‌کنی در ۷۵٪ موارد می‌شود (۲۶). در مطالعه حاضر، اگرچه ما نتوانستیم با ۱ یا ۲ هفته درمان به یک میزان ایده‌آل ریشه‌کنی دست یابیم ولی مسلماً درمان ۲ هفته‌ای بهتر از ۱ هفته‌ای بود.

احتمال التیام زخم در گروه‌های ۱ و ۳ متفاوت بود. این یافته نشانگر ارتباط مستقیم بین ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری و التیام زخم است، ریشه‌کن کردن هلیکوباکتریلوری می‌تواند سبب افزایش احتمال التیام زخم شود (۲۷).

اگرچه احتمال التیام زخم در بیماران که میکربشان ریشه‌کن شده بود، بیشتر بود ولی در پیگیری هفته ششم، تعداد بیشتری از این بیماران تاریخچه درد می‌دادند لذا به نظر می‌رسد که در هفته ۴ پس از درمان همبستگی قدرتمندی بین علائم (بیشتر درد اپی گاستر) و وجود هلیکوباکتریلوری نیست. مک کول و همکارانش دریافتند که در پیگیری

## References:

1. Kuipers E.J., Thijs J.C., Festen H.P.: The prevalence of *H.pylori* in peptic ulcer disease [Review]. *Aliment. Pharmacol. Ther.*: 1995; 9: S59-S69
2. De Boer W.A. and Tytgat G.N.J.: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Br. Med. J.*: 2000; 320: 31-34
3. Fennerty M.B.: What are the treatment goals for *Helicobacter pylori* infection? *Gastroenterol.*: 1997; 113: S120-S125
4. Megraud F.: Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* infection. *Br. Med. Bull.*: 1998; 54: 207-216
5. Harris A.: Current regimens for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Br. Med. Bull.*: 1998; 54: 195-205
6. De Boer W.A., Driessen W.M.M., Jansz A.R., Tytgat G.N.J.: Effect of acid suppression on efficacy of treatment for *Helicobacter pylori*. *Lancet*: 1995; 345: 817-20
7. Thillainayagama A.V., Arvind A.S., Cook R.S., Harrison I.G. et al: Diagnostic efficacy of an ultrarapid endoscopy room test for *Helicobacter pylori*. *Gut*: 1991; 32: 467-69
8. Raju G.S., Smith M.J., Morton D., and et al: Minimum (1 microCi) <sup>14</sup>C-urea breath test for the detection of *Helicobacter pylori*. *Am. J. Gastroenterol.*: 1994; 89: 1027-1031
9. Tytgat G.N.J.: *H.pylori* and peptic ulcer disease-How to diagnose, how to treat. In Podolski D.K. and Friedman L.S.: *Gastroenterology in the centennial year...and beyond.* AGA 1997 DDW postgraduate course: Washington Convention Center, Washington, DC: 1997: 23-36
10. Grigoriev P.Y., Yakovenko A.V., Yakovenko E.P.: Efficacy of three type regimens of triple therapy with Denol in treatment of duodenal ulcer disease. *Acta Gastro-enterologica Belgica*: 1993; 56: S67
11. Burette A., Glupczynski Y., Deprez C.: Evaluation of various multi-drug eradication regimens for *Helicobacter pylori*. *Euro. J. Gastroenterol. Hepatol.*: 1992; 4: 817-823
12. Carpintero P., Blanco M., and PAJARES J.M.: Ranitidine versus colloidal bismuth sub-citrate in combination with Amoxicillin and Metronidazole for eradicating *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer. *Clinic. Infect. Dis.*: 1997; 25: 1032-1037
13. Chiba N., Rao B.V., Rademaker J.W., et al: Meta-analysis of antibiotic therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *Am. J. Gastroenterol.*: 1992; 87: 1716-1727
14. van der Hulst R.W.M., van der Ende A., Homant A., et al: Influence of Metronidazole resistance on efficacy of quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Gut*: 1998; 42: 166-9
15. Labenz J., Stolte M., Peitz U., et al: One-week triple therapy with Omeprazole-Amoxicillin with either Clarithromycin or Metronidazole for cure of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.*: 1996; 10: 207-10
16. de Boer W.A.: Bismuth triple therapy: still a very important drug regimen for curing *Helicobacter pylori* infection. *Eur.J.Gastroenterol. Hepatol.*: 1999; 11: 697-700
17. Borody T.J., Andrews P., Fracchia G., et al: Omeprazole enhances efficacy of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *Gut*: 1995; 37: 477-81
18. de Boer W.A., Driessen W.M., Potters V.P., Tytgat G.N.J.: Randomized study one with two weeks quadruple therapy for eradicating *Helicobacter pylori*. *Am. J. Gastroenterol.*: 1994; 89: 1993-97
19. Hofman H.M.T., El-Zimaity D.P., Graham R.M., et al: Twice a day quadruple therapy (Bismuth salicylate, Tetracycline, Metronidazole, plus Lansoprazole) for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol.*: 1997; 112: S132
20. Salman Roghani H., Massarrat S., Pahlawanzadeh M.R. and Dashti M.: Effect of two different doses of metronidazole and tetracycline in bismuth triple therapy on eradication of *Helicobacter pylori* and its resistant strains. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*: 1999; 11: 709-712
21. Kimura K., Ido K., Saifuku K., and et al: A 1-h topical therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am. J. Gastroenterol.*: 1995; 90: 60
22. Logan R.P.H., Gummett P.A., Walker M.M., and et al: A three-day eradication regime for *Helicobacter pylori*. *Ital. J. Gastroenterol.*: 1991; 23: (suppl.: 2) 111
23. Logan R.P.H., Gummett P.A., Misiewicz J.J., and et al: One-week eradication regime for *Helicobacter pylori*. *Lancet*: 1991; 338: 1249-1252
24. Seppala K., Farkkila M., Nuutinen H., and et al: Triple therapy of *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer. A 12 month follow-up study of 93 patients. *Scand. J. Gastroenterol.*: 1992; 27: 973-976
25. Tucci A., Corinaldesi R., Stanghellini V., et al: Treatment of *Helicobacter pylori* infection: comparison of double versus triple therapy. *Ital. J. Gastroenterol.*: 1991; 23 (suppl. 2): 115
26. Saberi-Firoozi M., Massarrat S., Zare S., et al: Effect of triple therapy or Amoxicillin plus Omeprazole or Amoxicillin 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: 1419-1423
27. Kashifard M., Malekzadeh R., Siavashi F., Mikaeli J., and Massarat S.: Continuous and more effective duodenal ulcer healing under therapy with Bismuth and two antibiotics than with dual therapy comprising Omeprazole and Amoxicillin. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*: 1998; 10: 847-850
28. Mc Coll R.E.L., El-Nujumi A., Murray L.S., et al: Assessment of symptomatic response as predictor of *Helicobacter pylori* status following eradication therapy in patients with ulcer. *Gut*: 1998; 42: 618-22