

بررسی و مقایسه اثرات درمانی رژیم ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری با رژیم حاوی رانیتیدین و متوکلوپرامید، و مونوتراپی بیسموت در بهبود علائم بالینی سوءهاضمه بدون زخم به روش کارآزمایی بالینی دو سر کور

دکتر مهوش علیزاده نائینی**، دکتر مهدی صابری فیروزی**، دکتر عبدالحسین پورخواجه*، دکتر حسن طاهری*، دکتر رضا ملک‌زاده*، دکتر محمدحسین درخشان*، دکتر صادق مسرت*

خلاصه مقاله:

در مورد درمان سوءهاضمه غیرزخمی و نقش ریشه‌کنی میکرب هلیکوباکتر پیلوری در سیر این بیماری اختلاف نظر وجود دارد. هدف از انجام مطالعه، بررسی و مقایسه تأثیر استفاده همزمان داروهای کاهش‌دهنده اسید و داروهای محرک موتیلیتی دستگاه گوارش با بیسموت در درمان سوءهاضمه بدون زخم و همچنین بررسی نقش ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری بر روی این بیماران است.

روش:

۲۲۶ بیمار با سوءهاضمه غیرزخمی که به وسیله اندوسکوپی تشخیص داده شده بودند و وضعیت ایشان از نظر آلودگی به میکرب هلیکوباکتر پیلوری به وسیله تست اوره‌آز مشخص شده بود مورد بررسی قرار گرفتند.

نخست شکایات بیماران، بر اساس میزان شدت علائم (TSS) درجه‌بندی شد، سپس این بیماران تحت درمان با آنتی‌اسید به مدت ۴ هفته قرار گرفتند و مجدداً شدت علائم بررسی گردید. ۲۰۲ بیمار به آنتی‌اسید پاسخ ندادند که ۴۵ نفر، آلوده به میکرب نبودند و بقیه تست اوره‌آز مثبت داشتند. این بیماران به روش تصادفی به ۴ گروه تقسیم شدند. گروه الف: بیماران غیرآلوده که با بیسموت ۵۰۰ mg سه بار در روز درمان شدند (۲۲ بیمار).

گروه ب: بیماران غیرآلوده که با رانیتیدین ۱۵۰ mg دو بار در روز و متوکلوپرامید ۱۰ mg سه بار در روز درمان شدند (۲۳ بیمار) گروه ج: بیماران آلوده به میکرب که دو هفته رژیم ریشه‌کنی دریافت کردند. مترونیدازول ۲۵۰ mg سه بار در روز، آموکسی‌سیلین ۵۰۰ mg سه بار در روز، بیسموت ۵۰۰ mg سه بار در روز (۸۴ نفر) گروه د: بیماران آلوده به میکرب که ۴ هفته با رانیتیدین ۱۵۰ mg دو بار در روز و متوکلوپرامید درمان شدند (۷۳ بیمار) همه بیماران هر ۶ هفته برای ۳ ماه و بعد از آن هر ۳ ماه تا ۴-۲ سال تحت پیگیری بودند. بیماران گروه د نیز که به درمان اولیه جواب ندادند بعد از سه

ماه تحت درمان ریشه‌کنی قرار گرفتند.

نتایج

از کل بیماران ۱۳ نفر موفق به ادامه پیگیری نشدند و سه نفر داروها را طبق دستور مورد استفاده قرار ندادند.

در پایان سه ماه میزان شدت علائم (TSS) در همه گروه‌ها به طور قابل ملاحظه و مشابهی کاهش یافت. به این صورت که در پایان سه ماه:

در «گروه الف» از $3/3 \pm 9/1$ به $4/2 \pm 4/8$ در «گروه ب» از $2/2 \pm 8/8$ به $4/6 \pm 6/6$. در «گروه ج» از $7/5 \pm 9/9$ به $3/7 \pm 5/4$ و در «گروه د» از $3/2 \pm 8/9$ به $4/1 \pm 5/8$ کاهش یافت.

همچنین بعد از سه ماه گروه‌های تحت بررسی الف، ب، ج و د به ترتیب $22/7$ ، $17/4$ ، $27/4$ و 20 درصد پاسخ متوسط یا کامل به درمان را نشان دادند.

میکرب هلیکوباکتر پیلوری در $55/5\%$ موارد (۶۰ نفر از ۱۱۰ نفر) ریشه‌کن گردید. پیگیری بالینی در ماه نهم در ۷۶ نفر و در ۴-۲ سال در ۶۹ نفر صورت گرفت.

میزان پاسخ کامل یا متوسط در گروه بیمارانی که میکرب در آنها ریشه‌کن شده بود به روش 44% per protocol و به روش Intention to treat برابر 35% بوده است

پاسخ کامل به درمان بعد از ۴-۲ سال در بیمارانی که میکرب در آنها ریشه‌کن شده بود 10% و در کسانی که هنوز آلوده بودند 12% بوده است. ($P > 0/05$)

نتیجه‌گیری:

ریشه‌کنی میکرب هلیکوباکتر پیلوری هیچگونه اثری در سیر بیماری بیماران مبتلا به سوءهاضمه غیرزخمی آلوده به میکرب ندارد. درمان همزمان کاهش‌دهنده‌های اسید و تحریک‌کننده‌های سیستم حرکتی دستگاه گوارش و همچنین درمان با بیسموت در بیماران با سوءهاضمه غیرزخمی توصیه می‌شود.

کلیدواژه:

سوءهاضمه غیرزخمی / ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری / رانیتیدین / بیسموت / متوکلوپرامید.

Effect of Helicobacter Pylori eradication or of ranitidine plus metoclopramide on Helicobacter Pylori-Positive and of bismuth or ranitidine plus metoclopramide on Helicobacter Pylori-Negative functional dyspepsia. A randomized, controlled follow-up study.

Abstract:

Background: A definitive treatment for functional dyspepsia (FD), and the role of H. pylori eradication on the course of this disease are controversial.

Aim: To investigate the effect of a combination of acid-suppressing and prokinetic drugs, or of bismuth compounds, on the course of FD, and to investigate the role of H. pylori eradication.

Patients/Methods: 202 patients with endoscopically-proven FD and no response to 4 weeks' antacid therapy were randomly divided into 4 groups. H. pylori-negative cases were treated with either bismuth subnitrate (Group A, 22 patients), or ranitidine and metoclopramide (Group B, 23 patients) for 4 weeks. Of 157 H. pylori-positive cases, 84 were placed on bismuth subnitrate plus metronidazole and amoxicillin, (Group C) and 73 received ranitidine and metoclopramide for 4 weeks (Group D). All medication was administered at the doses normally employed in the treatment of FD. Group D patients who failed to respond to their medication underwent eradication therapy after 3 months.

Results: At the end of the medication period, symptoms decreased significantly, and to the same extent, in all 4 groups ($p < 0.05$ in all cases) but at 3 month's follow up moderate or complete response varied from 17.4% (Group B) to 27.4% (Group C) of patients. After 9 months' follow-up, complete or moderate response was observed in only 30% of 60 patients in whom H. pylori had been eradicated (intent-to-treat analysis), compared to 38% in 50 non-eradicated cases ($p > 0.05$, 95% CI: 19-43 vs 24-52). The equivalent rates at 2 to 4 years were 35% for eradicated and 45% for non-eradicated cases ($p > 0.05$, 95% CI: 23-48 vs 30-59).

Conclusions: Eradication of H. pylori had no effect on the course of Helicobacter pylori positive FD but combination therapy with acid-suppressing drugs plus prokinetics or with bismuth compounds seems to hold promise for all types of FD.

Keywords:

Functional dyspepsia, H. pylori eradication, ranitidine, bismuth, metoclopramide

سوءهاضمه غیرزخمی یکی از شایعترین علل مشاوره‌های گوارش است. اگرچه میزان شیوع و بروز بیماری در میان مردم بالاست، درصد کمی از بیماران جهت درمان مراجعه می‌کنند.

در حال حاضر از نقطه نظر آسیب‌شناسی هیچ دلیل روشنی برای ایجاد این بیماری شناخته نشده است. به نظر می‌رسد این بیماری علل گوناگون و صور متفاوت بروز دارد. عوامل متعددی با درجات اهمیت متفاوت و ناشناخته همانند عفونت، عوامل ترش‌چی، حرکتی، روحی عصبی می‌توانند در ایجاد آن مؤثر باشند که از این میان عفونت هلیکوباکتر پیلوری توجه بیشتری را به خود جلب کرده است.

نقاط ضعف روش بررسی مطالعات بالینی باعث شده است که نتوان به یک نتیجه درمانی قطعی رسید (۱) در مورد نقش میکروب هلیکوباکتر پیلوری به عنوان یک عامل ایجادکننده و همچنین نقش درمان ریشه‌کنی آن در بیماری سوءهاضمه غیرزخمی اختلاف نظرهایی وجود دارد.

هدف از انجام این مطالعه ارزیابی اثر ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری و مقایسه آن با مصرف همزمان رانیتیدین و متوکلوپرامید بر روی بیماران سوءهاضمه غیرزخمی آلوده به میکروب و همچنین ارزیابی اثر بیسموت و مقایسه آن با مصرف همزمان رانیتیدین - متوکلوپرامید بر روی سیر بیماری سوءهاضمه غیرزخمی در افرادی که آلوده به میکروب نیستند می‌باشد. این بیماران به درمان ۴ هفته‌ای با آنتی‌اسید پاسخ ندادند. میزان ناتوانی و تغییرات کیفیت زندگی ناشی از این بیماری، تحقیق در مورد علل و اثر درمان این بیماری را حائز اهمیت کرده است.

ابزار و روش تحقیق:

این بررسی بر روی بیمارانی که مبتلا به درد یا ناراحتی اپی‌گاستر به مدت سه ماه بوده و این درد حداقل ۳-۲ روز در هفته طول کشیده صورت گرفته است. اغلب این بیماران به درمانگاه‌های داخلی مراجعه می‌کرده‌اند.

وجود هر یک از علائم و نشانه‌های زیر باعث حذف بیماران از این مطالعه شد:

- ۱ - وجود زخم پپتیک و یا جوشگاه (اسکار) زخم در معده، اثنی‌عشر، وجود التهاب مری، خراش اثنی‌عشر و معده.
- ۲ - مصرف داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی
- ۳ - بیمارانی با علائم رفلوی اسیدی یا روده تحریک‌پذیر.
- ۴ - هر بیماری یا ناراحتی مزمنی که بتواند در بیمار ایجاد دل‌درد کند، مانند بیماری‌های کبدی، سنگ‌های صفراوی، پانکراتیت، یبوست، گلوومرولونفریت، نارسائی تنفسی، نارسائی قلبی، عمل جراحی بر روی شکم و همچنین افسردگی.
- ۵ - بیمارانی که شرایط همکاری و پیگیری مستمر را نداشتند (بیماران خارج از شهر).

- ۶ - بیمارانی که هموگلوبین پائین (خانم‌ها کمتر از ۱۱ و آقایان کمتر از ۱۳) و سرعت رسوب سدیمان بالای ۳۰ داشتند.
 - ۷ - بیمارانی که خون مخفی یا پارازیت و تخم انگل در مدفوع داشتند.
 - ۸ - بیمارانی که یافته مهمی در سونوگرافی داشتند.
- وجود هلیکوباکتر پیلوری با انجام تست اورده‌آز بر روی دو نمونه از دو جای آنترم بررسی می‌شد. بعد از ریشه‌کشی، عدم وجود باکتری با تست اورده‌آز توام با هیستولوژی یا کشت یا با انجام تست تنفسی آورده نشان دار با کربن ۱۴^(۲) صورت گرفت. بیمارانی که هر یک از تست‌های فوق در آنها مثبت بود آلوده تلقی می‌شدند.

ارزیابی شدت علائم بالینی

جدول یک

مشخصات بیماران مورد مطالعه بر حسب گروه‌های درمانی

هلیکوباکتریلوری - مثبت		هلیکوباکتریلوری - منفی		طبقه‌بندی
گروه د	گروه ج	گروه ب	گروه الف	گروه‌بندی
رانیتیدین + متوکلوپرامید	بیسموت + متوکلوپرامید + آموکسی‌سیلین	رانیتیدین + متوکلوپرامید	بیسموت	رژیم دارویی
n = ۷۳	n = ۸۴	n = ۲۳	n = ۲۲	تعداد بیماران
۳۱ ± ۹/۹	۳۴ ± ۱۲	۳۱/۸ ± ۱۱	۳۰/۹ ± ۱۱	سن (سال)
۴۷ - ۲۶	۶۳ - ۲۱	۲۰ - ۳	۱۶ - ۶	مرد - زن
۳ نفر از ۷۳ نفر	۲ نفر از ۸۴ نفر	۲ نفر از ۲۳ نفر	هیچکس	سیگاری
۲۳/۳ تا ۲۷ ماه	۲۲/۳ تا ۲۹ ماه	۴۳/۷ تا ۴۸ ماه	۲۸ تا ۲۹/۴ ماه	زمان پیگیری
				نوع سوءهاضمه
۳۷	۳۵	۱۰	۹	شبه‌زخم
۲۵	۳۲	۱۰	۹	اختلالات حرکتی
۱۱	۱۷	۳	۴	نامشخص

Demographic characteristics and type of dyspepsia. Non-responders to four weeks' antacid therapy

بیماران در هر گروه، هر ۶ هفته برای ۳ ماه و بعد هر ۳ ماه تا ۹ ماه مورد بررسی قرار گرفتند و در نهایت بین ۲ تا ۴ سال نیز توسط همان معاینه‌کننده بررسی صورت می‌گرفت.

گروه ج تا ۶ ماه هر ۶ هفته مورد معاینه قرار می‌گرفتند و همچنین در ۶ هفته بعد از درمان جهت بررسی میزان ریشه‌کنی، اندوسکوپی شدند. (معاینه‌کننده از نتیجه اندوسکوپی و میزان ریشه‌کنی بی‌اطلاع بود).

بیماران گروه د که بعد از ۳ ماه تغییراتی کمتر از ۲۵ درصد در علائم داشتند به عنوان عدم پاسخ در نظر گرفته شدند و تحت درمان ریشه‌کنی میکرب قرار می‌گرفتند.

تمام بیماران بر اساس نوع علائم به سه گروه شبه زخم، اختلالات حرکتی و سوءهاضمه غیراختصاصی تقسیم می‌شدند.

بیماران هر ۴ گروه درمانی به فواصل درمانی ۶ هفته‌ای، به مدت ۳ ماه پی‌گیری شدند. جهت بیماران گروه ج و نیز آن دسته از بیماران گروه د که رژیم ریشه‌کنی را دریافت کرده بودند، این پی‌گیری تا ۶ ماه با فواصل زمانی ۶ هفته‌ای و سپس تا ماه نهم و نهایتاً ۴ - ۲ سال بعد از شروع درمان ادامه یافت.

در این معاینات، بیماران توسط همان پزشک قبلی بررسی و نتایج طبق یک سیستم نمره‌بندی ۴ نقطه‌ای به شرح زیر ثبت شدند:

پاسخ درمانی کامل: عدم وجود علائم یا TSS کمتر از ۲۰ درصد نمره

هر بیمار شدت علائم خود را در هفت مورد به طور روزانه ثبت می‌کرد که این علائم شامل درد و ناراحتی شکم که با غذا خوردن کم و زیاد می‌شد، نفخ - سیری زودرس - کاهش اشتها - تهوع و استفراغ و سوزش سر دل بود می‌شد.

به شدت این علائم هر روز تا یک ماه توسط بیمار نمره داده می‌شد و معاینه‌کننده هنگام مصاحبه نتایج این نمرات و ارزیابی خود را حین مصاحبه ثبت می‌کرد.

هر کدام از هفت علامت بر اساس شدت و مدت آن در طول روز درجات ۰ تا ۳ را می‌گرفت. بدین معنی که ۰ = هیچ شکایت، ۱ = قابل تحمل و کوتاه مدت، ۲ = بین ۱ و ۳ و ۳ = شدید و برای مدت طولانی بود.

در صورت وجود درد و تهوع نمرات فوق در عدد دو ضرب گردیده و در مورد استفراغ در سه ضرب می‌شد.

میزان شدت علائم (TSS) محاسبه و ثبت می‌شد.

بیماران برای مدت یک ماه با آنتی‌اسید (۱۰ cc) بعد از غذا) درمان و بعد TSS محاسبه می‌شد. و توسط همان معاینه‌کننده ارزیابی می‌شدند.

مداخله درمانی

اگر شدت علائم بعد از ۴ هفته تغییر بیش از ۲۵ درصد نداشت به عنوان عدم پاسخ تلقی می‌شد و بیمار مورد مطالعه قرار می‌گرفت. بیماران بر اساس عدم وجود و وجود هلیکوباکتریلوری در گروه‌های الف، ب، ج و د قرار می‌گرفتند.

گروه الف: بیسموت سالیسیلات را ۵۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز و نیم ساعت قبل از غذا می‌گرفت (۴ هفته)

گروه ب: رانیتیدین ۱۵۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز بعد از غذا و متوکلوپرامید ۱۰ میلی‌گرم سه بار در روز قبل از غذا دریافت کردند (۴ هفته)

گروه ج: بیسموت ۵۰۰ میلی‌گرم، مترونیدازول ۲۵۰ میلی‌گرم و آموکسی‌سیلین ۵۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز و قبل از غذا به مدت دو هفته درمان شدند.

گروه د: مثل گروه ب بودند.

اثرات جانبی و اهمیت دارو برای بیماران توضیح و بر اهمیت میزان مصرف دارو تأکید صورت می‌گرفت. داروها توسط فرد دیگری بجز معاینه‌کننده به بیماران داده می‌شد. بعد از دو هفته در مورد اثرات جانبی دارو و میزان مصرف دارو از بیمار سؤال و ثبت می‌شد.

جدول ۲
علائم بالینی (Tss) بیماران و پاسخ به درمان

هلیکوباکتریپیلوری - مثبت		هلیکوباکتریپیلوری - منفی		طبقه‌بندی
گروه د	گروه ج	گروه ب	گروه الف	گروه‌بندی
رانیتیدین + متوکلوپرامید	بیسموت + متوکلوپرامید + آموکسی‌سیلین	رانیتیدین + متوکلوپرامید	بیسموت	رژیم دارویی
n = ۷۳	n = ۸۴	n = ۲۳	n = ۲۲	تعداد بیماران
Tss				
۹/۲ ± ۳/۵	۹/۷ ± ۳/۶	۹/۷ ± ۳/۱	۱۰/۱ ± ۳/۹	قبل از آنتی‌اسید
۸/۹ ± ۳/۲	۹/۹ ± ۷/۵	۲/۹ ± ۸/۸	۹/۱ ± ۳/۳	بعد از آنتی‌اسید
۵/۸ ± ۵*	۵/۸ ± ۴/۴*	۶/۷ ± ۴*	۵/۱ ± ۴*	۶ هفته بعد
۵/۸ ± ۴/۱*	۵/۴ ± ۳/۷*	۶/۶ ± ۴/۹*	۴/۸ ± ۴/۲*	۳ ماه بعد
پاسخ به درمان بعد از ۳ ماه				
۸	۱۲	۳	۲	کامل
۶	۱۱	۱	۳	متوسط
۲۲	۲۴	۷	۱۲	جزئی
۳۴	۲۹	۱۱	۵	بدون پاسخ
پاسخ به درمان بعد از ۳ ماه:				
(/۱۹/۲) ۱۴/۷۳	(/۲۷/۴) ۲۳/۸۴	(/۱۷/۴) ۴/۲۳	(/۲۲/۷) ۵/۲۲	
(۱۱ - ۳۰)	(۱۸ - ۳۸)	(۵/۲ - ۴۳)	(۷/۸ - ۴۵/۳)	(/۹۵ CI)
(versus before therapy) P < ۰/۰۵ *				

Total symptom score and response to treatment. Intent-to-treat analysis.

شبه‌زخم و ۸ نفر بقیه) از گروه د (/۱۹/۲) پاسخ درمانی کامل و یا متوسط نشان دادند (P=0.42, 95% CI: 18-38 vs 11-30). در ۴۰ بیمار از ۷۶ بیمار گروه ج هلیکوباکتریپیلوری ریشه‌کن شده بود.

همچنین ۳۴ نفر از بیماران گروه د که به درمان رانیتیدین و متوکلوپرامید پاسخ نداده بودند، تحت رژیم ریشه‌کنی قرار گرفتند که منجر به ریشه‌کن شدن H.Pylori در ۲۰ نفر از آنان گردید. در کل H.Pylori در ۶۰ بیمار از ۱۱۰ بیماری که تحت رژیم ریشه‌کنی بودند، با موفقیت ریشه‌کن شد (۵۴ درصد). این رقم نشان‌دهنده میزان کم موفقیت رژیم ریشه‌کنی در ایرانیان است (۳).

از ۶۰ بیماری که H.Pylori در آنان ریشه‌کن شده بود، ۱۹ نفر و از ۵۰ بیماری که باکتری در آنها باقی بود، ۱۵ نفر در پی‌گیری ماه نهم مراجعه نکردند. اطلاعات کامل در طی ۴ - ۲ سال بعد از درمان، فقط

اولیه‌ای که در انتهای دوره چهارهفته‌ای درمان با آنتی‌اسید ثبت شده بود.

پاسخ درمانی متوسط: Tss بین ۲۰ تا ۵۰ درصد نمره اولیه.

پاسخ درمانی ناقص: Tss بین ۵۰ تا ۷۵ درصد نمره اولیه.

عدم پاسخ: عدم وجود تغییر در شدت علائم یا Tss بیشتر از ۷۵ درصد نمره اولیه.

در بیماران گروه ج در هفته ششم بعد از شروع درمان، اندوسکوپی کنترل جهت بررسی ریشه‌کنی H.Pylori انجام شد ولی پزشک نتیجه این بررسی را به بیماران اعلام نکرد.

بیمارانی که در گروه د به رژیم عدم پاسخ داشتند، بعداً تحت رژیم ریشه‌کنی قرار گرفتند.

تجزیه و تحلیل آماری با نرم‌افزار آماری SPSS انجام گرفت و Student's t test برای مقادیر کمی و تست مجذور کای برای مقادیر کیفی به کار گرفته شد.

نتایج:

۳۲۶ بیمار (۲۲۴ زن و ۱۰۲ مرد) با سوءهاضمه به درمانگاه مراجعه کردند. علائم سوءهاضمه در ۱۲۴ نفر از آنان (۳۸٪) به درمان با آنتی‌اسید به مدت ۴ هفته پاسخ داد. این بیماران از نقطه‌نظر جنس، سیگار کشیدن، سن و طول مدت علائم با سایرین تفاوتی نداشتند.

میانگین شدت علائم بیمارانی که به درمان با آنتی‌اسید جواب ندادند ۹/۳ ± ۳/۴ بود و در بیمارانی که به درمان پاسخ دادند ۲/۱ ± ۱/۷ بود (P = ۰/۰۰۱).

از ۲۰۲ بیماری که به آنتی‌اسید جواب ندادند (۱۰۹ نفر از مرکز تهران و ۹۳ نفر از مرکز شیراز) ۴۵ نفر به میکرب هلیکوباکتریپیلوری آلوده نبودند. این میکرب در مخاط معده ۱۵۷ نفر وجود داشت. به ۲۲ نفر از ۴۵ نفر (گروه الف) داروی بیسموت داده شد و ۲۳ نفر آنها رانیتیدین و متوکلوپرامید (گروه ب) گرفتند. از ۱۵۷ نفر بیمار آلوده به میکرب ۸۴ نفر جهت ریشه‌کنی میکرب درمان گرفتند (گروه ج) و ۷۳ نفر با رانیتیدین و متوکلوپرامید درمان شدند (گروه د).

شدت علائم (Tss) در هر ۴ گروه به صورت پیشرونده و معنی‌داری در هر ۴ گروه کاهش یافت P < ۰/۰۵ به این صورت که بعد از ۳ ماه میزان شدت علائم (Tss) گروه ج با گروه د و همچنین در بیمارانی که میکرب ریشه‌کن شده بود و گروهی که میکرب ریشه‌کن نشده بود تفاوت نداشت. بعد از ۳ ماه، دیده شد که ۲۴ نفر (۱۰ نفر با علامت شبه‌زخم و ۱۴ نفر از سایر گروه‌ها) از گروه ج (/۳۲/۸) و ۱۴ نفر (۶ نفر با علامت

جدول ۳

روند سوءهاضمه افراد H.Pylori مثبت بعد از رژیم ریشه‌کنی

Non-Eradicated (n = ۵۰)	Eradicated (n = ۶۰)	
۹/۴ ± ۳/۴	۹/۳ ± ۳/۵	زمان پیگیری قبل از آنتی‌اسید
۹/۱ ± ۳/۲	۹/۹ ± ۹/۴	بعد از آنتی‌اسید
۴/۸ ± ۳/۸ *	۴/۸ ± ۳/۸ *	در هفته ۶
۵/۳ ± ۳/۶ *	۴/۹ ± ۳/۶ *	در ماه ۳
۵ ± ۳/۶ * (n = ۴۲)	۳/۸ ± ۲/۸ * (n = ۴۷۰)	در ماه ۴/۵ (n = ۸۹)
۵/۳ ± ۳/۷ (n = ۴۴)	۳/۸ ± ۳/۱ %* (n = ۹۵)	در ماه ۶ (n = ۹۵)
۴/۲ ± ۲/۸ * (n = ۳۵)	۳/۳ ± ۲/۴ * (n = ۴۱)	در ماه ۹ (n = ۷۶)
۵/۵ c ۳ (n = ۳۷)	۳/۹ ± ۲/۲ * (n = ۳۲)	در ۲ - ۴ سال (n = ۶۹)
۱۹/۵۰ (۳۸٪) (CI ۲۴ - ۵۲ / ۹۵٪)	۱۸/۶۰ (۳۰٪) (CI ۱۹ - ۴۳ / ۹۵٪)	پاسخ به درمان به روش Intent-to-treat در ماه ۹:
۲۲/۵۰ (۴۴٪) (CI ۳۰ - ۵۹ / ۹۵٪)	۲۱/۶۰ (۳۵٪) (CI ۲۳ - ۴۸ / ۹۵٪)	پاسخ به درمان به روش Intent-to-treat در ۲-۴ سال:
۶/۵۰ (۱۲٪) (CI ۴ - ۲۴ / ۹۵٪)	۶/۶۰ (۱۰٪) (CI ۴ - ۲۰ / ۹۵٪)	پاسخ کامل:

* P<0.01 compared to initial score before therapy.

† P<0.05 compared to mean score of non-eradicated case.

Course of H.Pylori-positive after eradication therapy.

یک نتیجه مطلوب نرسیده باشند. Laheij و همکاران یک مطالعه متاآنالیز بر روی روش‌های درمانی تا آگوست ۱۹۹۵ انجام دادند^(۱۹) و درمان ریشه‌کنی را مؤثر گزارش کردند. در ۱۰ مطالعه علائم سوءهاضمه در ۴۵٪ افرادی که درمان ریشه‌کنی نگرفته بودند (n=۲۴۹) در مقایسه با ۷۳٪ از بیمارانی که درمان ریشه‌کنی گرفته بودند بهبود یافته بود. البته باید توجه کرد که بررسی ۲۴ مطالعه از ۳۴ مطالعه چاپ شده را نمی‌توان ارزیابی کرد چون دوره پیگیری بسیار کوتاه بوده است (۲ ماه) و هیچکدام از مطالعات تصادفی و با کنترل نبوده است. سه مطالعه دیگر در مورد ریشه‌کنی میکرب و اثرات آن وجود دارد. گیلوری (Gilvorry و همکاران)^(۲۰) یک مطالعه آینده‌نگر -

در مورد ۳۲ نفر از ۶۰ بیماری که H.Pylori در آنان ریشه‌کن شده بود و ۳۷ نفر از ۵۰ بیماری که باکتری در آنها باقی مانده بود به دست آمد. نتایج حاصل از پی‌گیری بیماران تا ۹ ماه و نیز ۴-۲ سال پس از درمان در بیمارانی که میکرب آنها ریشه‌کن شده بود و بیمارانی که میکرب آنها ریشه‌کن نشده بود در جدول شماره ۳ آورده شده است. آنالیز intent-to-treat موقعی که پاسخ درمانی کامل و متوسط مد نظر باشد، اختلافی را در بین دو گروه در ۹ ماه نشان نمی‌دهد. با این حال یک کاهش مختصر ولی بی‌اهمیت در Tss متوسط بیماران تحت رژیم ریشه‌کنی، در مقایسه با Tss بیماران گروه غیرریشه‌کنی در مدت پی‌گیری دیده می‌شود. در پی‌گیری ۴-۲ سال، آنالیز intent-to-treat میزان پاسخ درمانی کامل و متوسط را در گروه H.Pylori ریشه‌کن شده، ۳۵ درصد و در گروه ریشه‌کن نشده ۴۴ درصد نشان می‌دهد. با این وجود، میزان پاسخ درمانی کامل در هر دو گروه تقریباً برابر بوده است (۱۰ درصد و ۱۲ درصد).

بحث

مشخصه مهم سوءهاضمه بدون زخم، نامشخص بودن علت و پاسخ قابل ملاحظه آن به دارونما (۱۳ تا ۷۳٪) است. به همین دلیل برای ایجاد مقبولیت عمومی هر روش درمانی با مشکلاتی مواجه است. یک گروه تحقیق کلیه نتایج مطالعات بین سال‌های ۱۹۶۶ لغایت ۱۹۹۳ را بر روی بیماران سوءهاضمه‌ای به روش متاآنالیز مورد مطالعه قرار دادند. این تحقیقات به صورت اتفاقی، دوطرفه کور و برخوردار از گروه کنترل (دارونما) بوده است. این تحقیقات نقاط ضعفی داشته که مهمترین آنها معیارهای انتخاب بیماران و معیارهای بهبود بوده است. بر اساس این نتایج هیچکدام از روش‌های درمانی تأثیر کافی و قابل‌ملاحظه‌ای نداشته‌اند. در طی سال‌های اخیر در مورد نقش هلیکوباکتر در ایجاد سوءهاضمه غیرزخمی اختلاف نظرات بیشتری وجود دارد. میزان آلودگی بیماران سوءهاضمه‌ای به این میکرب در بسیاری از جاها بیشتر از افراد شاهد بوده است^(۴).

در یک مطالعه تصادفی ۴۸٪ بیماران سوءهاضمه در مقایسه با ۶٪ افراد کنترل آلوده به میکرب بودند (۵) از طرف دیگر هیچ ارتباطی بین عفونت و سوءهاضمه در دهندگان خون سالم در یک مطالعه وسیع وجود نداشت^(۶-۱۰). همچنین هیچ گونه ارتباط بین گروه‌های مختلف سوءهاضمه و میکرب وجود ندارد^(۴-۸-۱۱). ارتباط بین علائم سوءهاضمه و میکرب در کسانی که سابقه زخم دارند وجود ندارد^(۱۲-۱۳).

تغییرات و اختلالات حرکتی دستگاه گوارش که عامل بیماری در گروهی از بیماران است رابطه‌ای با هلیکوباکتر ندارد^(۱۱-۱۴-۱۸) بنابراین شگفت‌آور نیست که مقالات در مورد اثر روش‌های درمانی مختلف به

کنترل دار و دوطرفه کور تصادفی بر روی بیماران انجام داده بودند و تأثیر ریشه‌کنی میکرب را بر بهبود علائم به مدت یک سال بررسی کردند. در گروهی که علائم شبه‌زخم داشتند درمان در تمام مراحل تأثیر داشته است.

در یک مطالعه دیگر بر روی ۴۱ بیمار، بهبود کمی در علائم بیماران درمان شده ظرف یک سال وجود داشت^(۲۱). در یک مطالعه دوطرفه کور^(۲۲)، ۳۸ بیمار یا درمان ضد میکروبی گرفتند یا دو هفته امپرازول. میزان بهبودی علائم در یک سال در گروه ریشه‌کنی ۲۱٪ در مقایسه با ۷٪ گروه امپرازول بود. ($P < 0.01$)

نویسنده نتیجه می‌گیرد که ۲۰٪ بیماران سوءهاضمه با درمان ریشه‌کنی بهبودی در علائم دارند، برعکس در مطالعه دوطرفه کور، تصادفی و کنترل دار دیگری تأثیر ریشه‌کنی میکرب با امپرازول و دارونما بررسی و در هر گروه بیش از ۱۰۰ بیمار وجود داشتند^(۲۳-۲۵) و نتایج در هر سه گروه با کنترل یکسان بود (۲۷/۴، ۲۸٪، ۲۱٪ در مقایسه با گروه کنترل ۲۰/۷ و ۲۹ و ۵۰٪).

ارتباطی بین انواع سوءهاضمه از نظر بهبود علائم وجود نداشت. اگرچه مطالعه تصادفی ما مطالعه دوطرفه کوری نبوده و گروه دارونما نیز نداشت اما تعداد زیاد بیماران و عدم اطلاع معاینه‌کننده از نوع داروی بیمار و میزان موفقیت ریشه‌کنی میکرب ارزش مطالعه را بالا برد و همه گروه‌ها قبل از درمان از آنتی‌اسید به مدت ۴ هفته استفاده کردند که به نظر ما این می‌تواند اثر دارونمایی برای سوءهاضمه داشته باشد^(۲۶).

نکته حساس بررسی و تحقیق ما عدم اتمام پیگیری بیماران است به طوری که ۶۹٪ بیماران برای ۴-۲ سال پیگیری شدند.

اگرچه تعداد بیمارانی که میکرب در آنها ریشه‌کن شده بود و مواردی که ریشه‌کن نشده بود شبیه هم بود با در نظر گرفتن Intent to analysis جبران مافات شد.

رانیتیدین و متوکلوپرامید اگرچه تأثیرات متفاوتی بر پاتوفیزیولوژی دستگاه گوارش دارند و هر کدام به تنهایی در حد دارونما ایفای نقش می‌کنند، اما مصرف همزمان آنها می‌تواند تأثیر آنها را بالا ببرد. از طرفی بیسموت علاوه بر تأثیر بر روی هلیکوباکتر پیلوری اثرات مختلفی روی فیزیولوژی دستگاه گوارش دارد^(۲۷) و در بسیاری از مطالعات مفید بوده است^(۲۸-۲۷).

در این مطالعه صرف‌نظر از نوع درمان، علائم در هر ۴ گروه به طور مشابه بهبود یافت. میزان پائین ریشه‌کنی میکرب به ما فرصت بررسی تعداد مشابهی از گروه ریشه‌کن شده و نشده را داد. صرف‌نظر از پاسخ به درمان ریشه‌کنی، میزان بهبود علائم در

پیگیری ۴-۲ ساله تفاوتی در گروه ریشه‌کن شده و آلوده وجود نداشت. این شباهت‌ها در پاسخ به درمان چند سؤال را مطرح می‌سازد:

۱- آیا تمامی داروها اثر دارونما دارند.
۲- آیا تمامی داروها اثر یکسان داشته می‌توانند در سوءهاضمه غیرزخمی مصرف شوند.

۳- آیا درمان ریشه‌کنی هلیکوباکتر در بهبود علائم نقش دارد یا بیسموت آن.

۴- صرف‌نظر از وضعیت هلیکوباکتر پیلوری آیا بیسموت به اندازه درمان همزمان رانیتیدین متوکلوپرامید مؤثر است.
در این مطالعه تأثیر دارونما غیرمحمول است.

درمان همزمان با رانیتیدین - متوکلوپرامید به اندازه بیسموت در سوءهاضمه مؤثر است.

در مطالعه کنترل دار بزرگی روی سوءهاضمه اثر nizatidine و سیزاپراید بر روی سوءهاضمه مثل دارونما بود^(۲۹).

ولی آنالیز regression نشان می‌دهد که پاسخ‌دهندگان واقعی به هر دارو وجود دارند، بنابراین مصرف همزمان آن می‌تواند مؤثر باشد.

از آنجائی که بیسموت هم به اندازه دو داروی رانیتیدین - متوکلوپرامید مؤثر است و تأثیر آن روی پاتوفیزیولوژی معده متفاوت است مصرف سه دارو با یکدیگر می‌تواند مؤثر باشد.

همانند مطالعات دیگر با سایر مقالات^(۲۰-۲۳) ما نتیجه گرفتیم که ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری در بهبود علائم سوءهاضمه نقشی ندارد^(۲۴-۲۵) بنابراین برخلاف توصیه قبلی Maastricht Consensus conference^(۳۱) ریشه‌کنی باکتری هلیکوباکتر پیلوری در بیمارانی که سرولوژی مثبتی برای آن دارند توصیه نمی‌شود.

به نظر می‌رسد که تعداد کمی از افرادی که آلوده به هلیکوباکتر پیلوری هستند در آینده علائم سوءهاضمه پیدا می‌کنند^(۳۲) و در میان این گروه نیز تعداد کمی (آنهاست که در آینده زخم می‌گیرند) ممکن است از درمان ریشه‌کنی بهره‌ای ببرند^(۳۳).

این بررسی‌ها باید بر روی تعداد بیشتری بیمار با پیگیری طولانی‌تری صورت بگیرد.

(این مقاله به صورت پوستر در AGA در ارلانندو آمریکا در ۱۹۹۹ ارائه شد.)

* - گروه تحقیق بیماری‌های غیرعضوی، بخش گوارش بیمارستان دکتر علی شریعتی تهران.
** - بخش گوارش بیمارستان نمازی شیراز (دانشگاه‌های علوم پزشکی تهران و شیراز)

References

1- Veldhuyzen van Zanten SJO, Clearly C, Talley NJ et al. Drug treatment of functional dyspepsia: systematic analysis of trial methodology with recommendations for design of future trials.

Am.J.Gastroenterol. 1996;91: 660-673.

2. Raju G.S., Smith M.J., Morton D, Bardhan K.D., Mini-dose (1 micro Ci) 14C-urea breath test for the detection of

- Helicobacter pylori A M.J.Gastroenterol. 1994;89:1027- 1031
3. Saberi-Firoozi M., Massarrat S., Zare Z. et al. Effect of triple therapy of 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.
 4. Armstrong D. Helicobacter pylori infection and dyspepsia. Scand.J.Gastroenterol. 1996;31 Suppl. 215:38-47.
 5. Bernersen S, Johnsen R, Bostad L, et al. Is Helicobacter pylori the cause of dyspepsia? BMJ 1992;304:1276-1279.
 6. Holtman G, Goebell H, Holtmann M, Talley NJ. Dyspepsia in healthy blood donors, pattern of symptoms and association with Helicobacter pylori" Dig.Dis.Sci 1994;39:1090-1098.
 7. Agerus L, Engstrand L, Svaerd Sudd K et al "Helicobacter pylori among Swedish adults with and without abdominal symptoms." Scand.J.Gastroenterol 1995;30:752- 757.
 8. Schilling D, Schauwecker P, Eberle F et al. The pathogenic role of Helicobacter pylori infection in nonulcer dyspepsia: a cross-sectional evaluation of 6143 active employees in a large company. Gastroenterology 1998;114:279 abstract.
 9. Braden B, Caspary WF, Lembcke B. The density of gastric helicobacter pylori colonization is not associated with the severity of symptoms in functional dyspepsia. Gastroenterology 1996;110:639 abstract.
 10. Stone MA, Barnett DB, Mayberry JF. Lack of correlation between self-reported symptoms of dyspepsia and infection with Helicobacter pylori, in a general population sample. Eur.J.Gastroenterol.Hepatol 1998;10:301-304.
 11. Scott AM, Kellow JE, Shuter B et al. Intra-gastric distribution and gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. Dig.Dis.Sci. 1993;38:2247-2254.
 12. Schlemper RJ, Van der Werf SD, Vanderbrouche JP, et al. Nonulcer dyspepsia in a Dutch working population and Helicobacter pylori: ulcer history as an explanation of an apparent association. Arch. Intern.Med. 1995;155: 82-87.
 13. Schlemper RJ, Van der Werf SD, Biemond I, Lamers CB. Dyspepsia and Helicobacter pylori in Japanese employees with and without ulcer history. J.Gastroenterol Hepatol. 1995;10:633-638.
 14. Wegener M, Borsch G (NOTE to author: please check spelling), Schaffstein J. et al. Are dyspeptic symptoms in patients with Campylobacter pylori-associated type B. gastritis linked to delayed gastric emptying?" Am.J.Gastroenterol. 1988;83:737-740.
 15. Pieramico O, Ditschuneit H, Malferrtheiner P. Gastrointestinal motility in patients with non-ulcer dyspepsia: a role for Helicobacter pylori infection?" Am.J.Gastroenterol. 1993;88:364-368
 16. Minocha A, Mokshagundam S, Gallo SH, Rahal PS. Alterations in upper gastrointestinal motility in Helicobacter pylori-positive nonulcer dyspepsia. Am.J.Gastroenterol. 1994; 89:1797-1800.
 17. Koskenpato J, Kairemo K, Korppi-Tomola T, Faerkkilae M. Role of gastric emptying in functional dyspepsia, a scintigraphic study of 94 subjects. Dig.Dis.Sci. 1998; 43: 1154-1158.
 18. Perri F, Clemente R, Festa V et al. Pattern of symptoms in functional dyspepsia: role of Helicobacter pylori infection and delayed gastric emptying. Am.J.Gastroenterol. 1998; 93: 2082-2088.
 19. Laheij RJF, Jansen JBMJ, Van de Lisdonk EH et al. Review article: Symptom improvement through eradication of Helicobacter pylori in patients with non-ulcer dyspepsia. Aliment.Pharmacol. Ther. 1996;10:843-850.
 20. Gilvarry J, Buckley MJM, Beattie S et al. Eradication of Helicobacter pylori affects symptoms in Non-ulcer dyspepsia. Scand.J.Gastroenterol 1997;32:535-540.
 21. Sheu BS, Lin CY, Lin ZX et al. Long-term outcome of triple therapy in Helicobacter pylori-related non-ulcer dyspepsia, a prospective controlled assessment. Am.J.Gastroenterol 1996;91:441-447.
 22. McColl K, Murray L, El-Omar E et al. Symptomatic benefit & eradicating Helicobacter Pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia. N. Engl. J. Med. 1998; 339:1869-1874.
 23. Blum AL, Talley NJ, O'Morain et al. Lack of effect of treating Helicobacter Pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia. N. Engl. J. Med. 1998; 339:1875-1881
 24. Talley NJ, Janssen J, Lauritzen K et al. Eradication of Helicobacter pylori in functional dyspepsia: randomized double blind placebo controlled trial with 12 months' follow up. BMJ. 1999; 318:837-841
 25. Talley NJ, Vakil IV, Ballard ED, Fennerty MB. Absence of benefit of eradicating Helicobacter Pylori in patients with non-ulcer dyspepsia. N. Engl. J. Med. 1999;341:1106-1111.
 26. Nyren O, Adami HO, Bates S et al. Absence of therapeutic benefit from antacids or cimetidine in non-ulcer dyspepsia. N.Engl.J.Med. 1986; 314:339-343.
 27. Marshall BJ. The use of Bismuth in gastroenterology. Am.J.Gastroenterol. 1991;86:16-25.
 28. Rokkas T, Ursey C, Zocchina E et al. Non-ulcer dyspepsia and short term De-Nol therapy: a placebo controlled trial with particular reference to the role of Campylobacter pylori. Gut 1988;29:13S6-13S91.
 29. Moller Hansen J, Bytzer P, Schaffalitzky de Muckadell OB. Placebo-controlled trial of cisapride and nizatidine in unselected patients with functional dyspepsia. Am.J.Gastroenterol 1998;93:368-174.
 30. Veldhuyzen van Zanten SJO, Talley N.J. Should antibiotic treatment of Helicobacter- positive patients with non-ulcer dyspepsia now be recommended? Eur.J.Gastroenterol.Hepatol. 1998;10:367-370.
 31. The European Helicobacter pylori Study Group(EHPSG). Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection; The Maastricht consensus report. Gut 1997;41:8-13.
 32. Rosenstock S, Kay L, Rosenstock C. et al. Relation between Helicobacter pylori infection and gastrointestinal symptoms and syndromes. Gut 1997;41:169-176.
 33. Matysiak-Budnik T, Poniewierka E, Gasciniak Get al. 5 year follow-up study of chronic gastritis. Ir. J. Med. Sci 1992;161. Suppl.10:37 abstract.