

# اثر دو دوز مختلف مترونیدازول و تتراسیکلین در رژیم سه دارویی کلاسیک بر ریشه‌کن کردن هلیکوباکتر و سوش‌های مقاوم آن

نویسندگان: دکتر حسن سلمان روغنی\*، دکتر صاق مسرت\*\*، دکتر محمدرضا پهلوانزاده\*\*\*، دکتر مجید دشتی\*\*\*\*

## EFFECT OF TWO DIFFERENT DOSES OF METRONIDAZOLE AND TETRACYCLIN IN CLASSIC TRIPLE THERAPY ON ERADICATION OF H.PYLORI AND ITS RESISTANT STRAINS.

H.Salman Roghani\*, S. Massarrat, M.R. Pahlewanzadeh\*\* and M.Dashti\*\*\*

(From Dept. of Internal Medicine\*, Dept. of Microbiology\*\*, Dept. of Pathology\*\*\* of Yazd University of Medical Sciences and Dept. of Gastroenterology, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Yazd and Tehran/Iran)

Classic triple therapy with Bismuth + Tetracycline + Metronidazole is one of the most economic and effective regimens for the eradication of H.Pylori (HP). The aim of the study is to assess the efficacy of two different doses of Tetracycline (TET) and Metronidazole (MET) on eradication of HP and its MET-resistant strains.

**MATERIAL AND METHOD:** 132 patients with DU were randomized into three groups (Gr) and received the following medication for 2 weeks: Gr A; Colloidal Bismuth Subcitrate (CBS) 3×120 mg + TET 3×500 mg + MET 3×250 mg/day; Gr B; CBS 3×120 mg + TET 3×500 mg + MET 3×125 mg/day and Gr C; CBS 3×120 mg + TET 3×250 mg + MET 3×125 mg/day. Control endoscopy was performed after 6 weeks. Two biopsy specimens from antral and three from corpus mucosa were taken for a urease-test, histology and culture. Eradication was defined, if all three tests were negative for HP. Metronidazole resistance was determined by the disc diffusion method.

**RESULTS:** 121 patients completed the study. Only 2 of 43 patients in Gr A discontinued the therapy due

رژیم سه دارویی استاندارد شامل بیسموت، تتراسیکلین، مترونیدازول یکی از مقرون به صرفه‌ترین و مؤثرترین رژیم‌ها برای ریشه‌کن کردن باکتری هلیکو است. هدف این مطالعه ارزیابی تأثیر دو دوز مختلف تتراسیکلین و مترونیدازول در ریشه‌کن کردن باکتری هلیکو و سوش‌های مقاوم به مترونیدازول آن است.

### روش:

۱۳۲ بیمار مبتلا به زخم دوازدهه به طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند و درمان زیر را دریافت داشتند:

گروه A: بیسموت ساب سیترات ۳×۱۲۰ mg، مترونیدازول: ۳×۲۵۰ mg، تتراسیکلین: ۳×۵۰۰ mg

گروه B: بیسموت ساب سیترات: ۳×۱۲۰ mg، مترونیدازول: ۳×۱۲۵ mg، تتراسیکلین: ۳×۵۰۰ mg

گروه C: بیسموت ساب سیترات: ۳×۱۲۰ mg، مترونیدازول: ۳×۲۵۰ mg، تتراسیکلین: ۳×۲۵۰ mg

اندوسکوپی کنترل، ۶ هفته بعد از درمان انجام شد و دو نمونه از مخاط آنتروم معده و ۳ نمونه از مخاط کورپوس جهت تست اوره آز،

to intolerance. Eradication was achieved in 33 of 43 in A (76.7%), in 20 of 40 in B (50%) and in 20 out of 38 in C (52.6%) ( $p < 0.05$  by A versus B or C). 47 out of 112 pat. Had HP strains resistant to MET (42%). In each Gr, the eradication rate was higher in Pat. With MET-sensit. HP than in MET-resistant HP (80.7%) vs 64.2% in A, 60% vs 38.8% in B and 52.6% vs 40% in C respectively). Increase of MET dose from 375 mg (in B and C) to 750 mg/day (in A) seems to augment the eradication of MET-sensitive as well as MET-resistant strains (up from 52% to 84% and from 39% to 64%,  $p < 0.05$ , respectively).

**CONCLUSION:** Eradication rate of classic triple therapy remains unaffected by dose reduction of tetracycline but not of metronidazole. The high proportion of HP in this country is MET-resistant and probably eradicable by higher dose of metronidazole.

هیستولوژی و کشت گرفته شد. چنانچه هر سه تست منفی بود باکتری ریشه کن شده، در نظر گرفته شد. بررسی مقاومت نسبت به مترانیدازول توسط متد diac diffusion انجام شد.

نتایج: ۱۲۱ بیمار برنامه درمانی را به پایان رسانیدند، فقط ۲ بیمار از ۴۳ بیمار گروه A به دلیل عدم تحمل دارو از برنامه پژوهشی خارج شدند. باکتری در ۳۳ بیمار از ۴۰ بیمار گروه A (۷۶/۷٪)، ۲۰ بیمار از ۴۰ بیمار گروه B (۵۰٪) و ۲۰ بیمار از ۳۸ بیمار گروه C (۵۲/۶٪) ریشه کن شد. (اختلاف معنی دار در مورد ریشه کنی بین گروه A و B و گروه A و C وجود داشت (p < ۰/۰۵) ۴۷ بیمار از ۱۱۲ بیمار سوش

مقاوم به مترانیدازول داشتند (۴۲٪) و در هر سه گروه میزان ریشه کن شدن در بیماران با سوش حساس به مترانیدازول بیش از سوش های مقاوم به مترانیدازول بود.

(۸۰/۷٪ در مقابل ۶۴/۲٪ در گروه A - ۶۰٪ در مقابل ۳۸/۸۱٪ در گروه B و ۵۲/۶٪ در مقابل ۴۰٪ در گروه C) افزایش دوز مترانیدازول از ۳۷۵ میلی در روز در گروه A پاسخ ریشه کنی هلیکوباکتر را نه تنها در گروه بیماران با سوش مقاوم بالا برد. (افزایش از ۵۲٪ به ۸۰٪ و از ۳۹٪ به ۶۴٪، به ترتیب در گروه حساس و در گروه مقاوم اختلاف معنی دار (P < ۰/۰۵).

نتیجه گیری: میزان ریشه کن کردن هلیکوباکتر در رژیم سه دارویی کلاسیک با کاستن دوز تتراسیکلین کم نمی شود اما کاهش دوز مترانیدازول میزان ریشه کن کردن را پائین می آورد. درصد زیادی از هلیکوباکتر در ایران به مترانیدازول مقاوم هستند و احتمالاً با افزایش مترانیدازول قابل ریشه کن کردن هستند.

#### مقدمه:

رژیم کلاسیک سه دارویی با مشتقات بیسموت، مترانیدازول و تتراسیکلین یا آموکسی سیلین یکی از بهترین و مقرون به صرفه ترین رژیم های تثبیت شده برای ریشه کن کردن هلیکوباکتر است (۱). اگر چه پژوهش های بسیاری جهت کارایی بیشتر این رژیم دارویی صورت گرفته اما تمام آنها در جهت کاستن از طول دوره درمان (۲) و یا اضافه کردن داروهای مهارکننده ترشح اسید بوده (۳) و هیچ کوششی در جهت اصلاح کردن رژیم از نظر مقدار داروها و ارزیابی مؤثر بودن و یا قابلیت تحمل این رژیم دارویی در ارتباط با مقدار داروها صورت نگرفته است.

شیوع بالای عوارض دارویی از یک سو و کم بودن قدرت ریشه کنی در بیماران با سوش مقاوم به مترانیدازول از سوی دیگر، از نقاط ضعف

جدول ۱: مشخصات بیماران در گروه های درمانی

نوع درمان	Regimen A (n=47)	Regimen B (n=44)	Regimen C (n=40)
Age (year)	39±12	42±9	41±13
Male/Female	30/17	26/08	24/16
Ulcer history (Yrs)	6.3±7	9.6±6	7.5±5
Smokers(%)	33.3	23.3	23.3
Nr of ulcer relapse in the last 2 years	2.5	2.7	2.8
Endoscopic findings: Nr with ulcer size			
More than 10mm	17	14	16
Bulb deformity (%)	57	66	61

این رژیم دارویی مهم است (۳). هدف این پژوهش ارزیابی تأثیر کاهش مقدار دو آنتی بیوتیک این رژیم یعنی مترانیدازول و تتراسیکلین بر میزان ریشه کنی سوش های حساس و مقاوم هلیکوباکتر می باشد.

#### روش کار:

بیمارانی که در بررسی اندوسکوپی، زخم دوازدهه همراه با تست اوره آز مثبت داشتند در نظر گرفته شدند. بیماران با سابقه قبلی مصرف آنتی بیوتیک در یک ماه گذشته، خون ریزی دستگاه گوارش، بیماری های زمینه ای شدید، عمل جراحی دستگاه گوارش و نیز بیماران حامله از پژوهش کنار گذاشته شدند و از همه بیماران رضایت نامه گرفته شد. سه نمونه در اندوسکوپی اول از مخاط آنتروم معده گرفته شد و تست اوره آز، بررسی هیستولوژی (رنگ آمیزی گیمسا) و کشت انجام شد.

حساسیت به مترانیدازول توسط روش disk diffusion مورد بررسی قرار گرفت. (AB Bio disk, solna company sweden) یعنی چنانچه باکتری در ۱۵ میلی متری اطراف دیسک حاوی ۱۰ میکروگرم مترانیدازول رشد می کرد مقاوم در نظر گرفته می شد. بیماران به سه گروه به طور راندوم تقسیم شدند و رژیم دارویی زیر را برای دو هفته دریافت داشتند:

گروه A: بیسموت ساب سیترات: ۳× ۱۲۰ mg، تتراسیکلین: ۳× ۵۰۰ mg، مترانیدازول: ۳× ۲۵۰ mg  
 گروه B: بیسموت ساب سیترات: ۳× ۱۲۰ mg، تتراسیکلین: ۳× ۵۰۰ mg، مترانیدازول: ۳× ۱۲۵ mg  
 گروه C: بیسموت ساب سیترات: ۳× ۱۲۰ mg، تتراسیکلین: ۳× ۵۰۰ mg، مترانیدازول: ۳× ۱۲۵ mg

بیماران بعد از ۲ تا ۶ هفته از شروع درمان ارزیابی شدند. عوارض دارویی پرسیده شد و میزان پذیرش دارو با توجه به تعداد قرصی که

جدول ۲: سیر و عوارض جانبی (تعداد و درصد)

نوع درمان	A (n=47) triple therapy	B (n=44) reduced Metro	C (n=40) reduced Metro and Tetra
Good compliance	97%	97%	100%
Abdominal after 2 weeks	9(21%)*	2(5%)	0
after 6 weeks	2(4.6%)	5(12.5%)	4(11%)
Dry mouth	20(46.5%)	17(42.5%)	15(39.5%)
Headache	4(9.3%)	2(5%)	0
Skin rash	2(4.6%)	0	4(10.5%)
Nausea	4(9.3%)	7(17.5%)	1(2.7%)
Odynophagia	6(17%)	5(12.5%)	2(5.3%)
Diarrhoe	2(5.5%)	1(2.7%)	0
Drug interruption	2(7.6%)	0	0
Study completed	41(95.3%)	40(100%)	38(100%)

\* A: B and C  $p < 0.015$

بیمار بعد از مصرف ۲ هفته‌ای دارو باقی‌گذارده بود ارزیابی شد و چنانچه بیش از ۸۰٪ داروهای تجویز شده مصرف شده بود، میزان پذیرش «خوب» ارزیابی گردید. بعد از ۴ هفته از پایان درمان، اندوسکوپی مجدد انجام شد و ۲ نمونه از مخاط آنتروم برای هیستولوژی و کشت و ۳ نمونه از مخاط کورپوس برای تست اوره آز، هیستولوژی و کشت گرفته شد. چنانچه نتایج بررسی نمونه‌های آنتروم و کورپوس برای هلیکوباکتر در هر سه تست منفی بود بیمار درمان شده تلقی گردید، اطلاعات به دست آمده توسط آزمون t ارزیابی شد.  
(Fisher's exact test)

### نتایج:

شایع‌ترین عارضه قابل مشاهده بود و تقریباً در ۵۰٪ بیماران هر سه گروه دیده شد. قطع دارو به دلیل عدم تحمل فقط در دو بیمار از ۴۷ بیمار گروه A وجود داشت.

ریشه‌کنی هلیکوباکتر در بیماران پایان پژوهش: گروه A (۷۶/۷٪)، گروه B ۵۰٪ و گروه C ۵۲/۶٪ دیده شد. (اختلاف معنی‌دار در گروه A نسبت به B و C  $P < 0.025$ ) و میزان ریشه‌کنی در بیماران وارد شده در پژوهش (ITTA) به ترتیب ۷۰٪ و ۴۵/۵٪ و ۵۰٪ در گروه A و B و C بود.

۴۷ بیمار از ۱۱۲ بیمار مقاوم به مترانیدازول بودند (۴۲٪). میزان ریشه‌کنی در بیماران با سوش مقاوم کمتر از بیماران با سوش حساس بود (جدول ۳). ریشه‌کنی در بیماران با سوش مقاوم در هر سه گروه ۵۱/۱٪ در مقابل بیماران با سوش حساس ۶۶/۱٪ بود اما این اختلاف به میزان معنی‌دار نرسید. ( $P = 0.079$ )

### بحث:

کوشش جهت اصلاح رژیم سه دارویی کلاسیک از بدو پیدایش این رژیم دارویی<sup>(۵,۶)</sup> تنها در جهت تعدیل آن برای طول دوره درمان<sup>(۷,۸)</sup> و یا

۱۳۱ بیمار وارد برنامه پژوهشی شدند (۴۷ در گروه A، ۴۴ در گروه B و ۴۰ در گروه C)، ۱۲۱ بیمار برنامه را به پایان رسانیدند. (۴۳ در گروه A و ۴۰ در گروه B و ۳۸ در گروه C) و ۱۰ بیمار از ادامه مطالعه باز ماندند. مشخصات بیماران در جدول شماره (۱) مقایسه گردیده است و سیر درمان و عوارض جانبی در جدول شماره (۲) آمده است. بیماران گروه A با مصرف کامل داروهای رژیم سه دارویی کلاسیک در دو هفته اول درمان درد بیشتری داشتند. چنین اتفاقی در بیماران گروه B و C با کاهش دوز داروها ملاحظه نگردید. خشکی دهان

جدول ۳: موفقیت درمانی

نوع درمان	A triple therapy	B reduced Metro	C reduced Metro and Tetra
Ulcer healing rate	86%	85%	73.6%
Eradication rate by intention to treat	33/47(70%)* (95% CI 55-82)*	20/44(45.5%) (95% CI 30-61)	20/40(50%) (95% CI 33-66)
Eradication rate by completed cases	33/43(77%) <sup>?</sup> (95% CI 61-88)	20/40(50%) (95% CI 33-66)	20/40 (52.6%) (95% CI 35-69)
Eradication rate in metro-resistant HP	9/14(64.2%) (95% CI 35-87)	7/18(38.8%) (95% CI 17-64)	6/15(40%) (95% CI 16-67)
Eradication rate in metro-sensitive HP	21/26(80.7%) <sup>?</sup> (95% CI 60-93)	12/20(60%) (95% CI 36-81)	10/19(52.6%) (95% CI 29-75)

\* A: B  $p < 0.025$ , ? A: B and  $p < 0.025$ , ? A: c  $p < 0.05$

کاهش دوز مترانیدازول میزان شیوع شایع‌ترین عارضه دارویی یعنی خشکی دهان را کاهش نداد و لذا پیشنهاد کننده این واقعیت است که کاهش دوز مترانیدازول این عارضه جانبی را کاهش نمی‌دهد. بنابراین مقدار مترانیدازول در رژیم سه دارویی کلاسیک نه تنها نباید کم شود بلکه چنانچه باعث افزایش عوارض نشود باید جهت افزایش میزان ریشه‌کن کردن سوش‌های مقاوم و حساس، مقدار آن را افزایش داد. کاهش ۵۰٪ مقدار تتراسیکلین با کاهش همزمان مترانیدازول هیچ تغییری در میزان ریشه‌کنی هلیکوباکتر به وجود نیاورد و گویای این واقعیت است که مقدار دو گرم تتراسیکلین در رژیم ۳ دارویی کلاسیک بالا می‌باشد و می‌توان آن را به نصف تقلیل داد همچنان که در پژوهش آقای Borody و همکارانشان نیز مشخص گردید<sup>(۹)</sup>. اگر چه ما تأثیرات کاهش دوز تتراسیکلین را به تنهایی در این مطالعه ارزیابی نکرده‌ایم.

ما چنین نتیجه‌گیری می‌کنیم که ایده‌آل کردن رژیم سه دارویی کلاسیک را نه تنها می‌توان با اصلاح این رژیم در جهت طول دوره درمان انجام داد بلکه می‌توان این اصلاح را با تغییر در مقدار داروهای به کار رفته در این رژیم نیز به کار گرفت. این تغییر باید در جهت افزایش مقدار مترانیدازول و کاهش مقدار تتراسیکلین صورت گیرد. ایده‌آل نمودن مقدار بیسموت باید برای هر کدام از مشتقات آن بطور جداگانه انجام شود.

دادن همزمان داروهای کاهنده ترشح اسید معده بوده است<sup>(۴)</sup>. همچنین تغییراتی در جهت کاستن دفعات از ۴ مرتبه به دو مرتبه در روز صورت گرفته است. علیرغم قدرت تأثیر خوب و در دسترس بودن این داروها، پیدایش عوارض و عدم تأثیر آن بر سوش‌های مقاوم به مترانیدازول، استفاده وسیع از این رژیم دارویی در جهت کاهش مقدار دارو صورت نگرفته است. در یک مطالعه بزرگ آقای Borody و همکارانشان استفاده از این رژیم دارویی را به صورت ۴ بار در روز در مقابل ۵ بار در روز را ارزیابی کردند که در آن مقدار دارویی تتراسیکلین ۴×۵۰۰ mg در روز در یک دسته از بیماران و در یک دسته دیگر ۵×۲۵۰ mg در روز بود و در این دو گروه بیمار هیچ تفاوتی در میزان ریشه‌کنی هلیکوباکتر وجود نداشت. اگر چه دوز روزانه مترانیدازول و بیسموت در هر دو گروه یکسان بود<sup>(۹)</sup> به دلیل این که رژیم ۳ دارویی کلاسیک بطور شایع در کشورهای توسعه یافته و توسعه نیافته و هر دو، استفاده می‌شود لذا هر کوششی در جهت اصلاح این رژیم جهت ایده‌آل ساختن آن قابل احترام است.

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که میزان ریشه‌کن کردن هلیکوباکتر با رژیم سه دارویی کلاسیک به میزان ۷۶/۷٪ کمتر از آن چه که در پژوهش‌های کشورهای غربی و استرالیا گزارش شده، می‌باشد. بطوری که این میزان ریشه‌کنی حدود ۸۷/۷٪ در ۵۲۲ بیمار است<sup>(۲)</sup>. این اختلاف فقط به دلیل شیوع بالای سوش‌های مقاوم به مترانیدازول در ایران در مقایسه با کشورهای غربی نیست بلکه ما اعتقاد داریم که یک سوش خاص و آسیب‌زاتر در بیماران ایرانی وجود دارد چرا که در پژوهش‌ها اضافه کردن داروهای کاهنده ترشح اسید به این رژیم در ایران از دیگر کشورها حاصل کمتری داشته‌است<sup>(۱۱)</sup>. به علاوه مشخص گردید که کاهش ۵۰٪ دوز مترانیدازول بطور قابل ملاحظه میزان ریشه‌کن کردن باکتری را در هر دو سوش مقاوم و حساس کاهش می‌دهد.

- \* - استادیار بخش داخلی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد  
 \*\* - استاد دانشگاه علوم پزشکی دانشگاه تهران بیمارستان شریعتی  
 \*\*\* - بخش میکروبیولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد  
 \*\*\*\* - بخش پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

## References:

- Chiba N., Rao B.V., Rademaker J.W. and Hunt R.W. "Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating H.Pylori" Am. J. Gastroenterol. 1992; 87:1716-27
- De Boer W.A. and G.N.J. Tytgat "The best therapy for Helicobacter pylori infection: Should efficacy or side-effect profile determine our choice?" Scand. Gastroenterol. 1995; 30:401-7
- Burette A., Glupzinski Y. and C.D. Perez "Regimens for Helicobacter pylori" European J. Gastroenterol & Hepatol. 1992; 4:817-23
- De Boer W., Driessen J., Jansz A. and Tytgat G. "Effect of acid suppression on efficacy of treatment for Helicobacter pylori infection" Lancet 1995; 345: 817-20
- George L.L., Borody T.J., Andrews P., Devine M., Moore-Hones D., Walton M. et al "Cure of duodenal ulcer after eradication of H.Pylori" Med. J.Aust. 1990; 153:145-49
- Rauws E.A.J. and G.N.J. Tytgat "Cure of duodenal ulcer associated with eradication of Helicobacter Pylori" Lancet 1990; 335:1233-35
- Xia H., Daw M.A., Sant S., Beatie S., Keane C.T. and O'Morain C.A. "Clinical efficacy of triple therapy in H.Pylori associated duodenal ulcer" Europe J. Gastroenterol. & Hepatol 1993; 5:141-4
- DE Boer W.A., Driessen W. M.M., Potters H.V.P.J. and G.N.J. Tytgat "Randomized study one with two weeks quadruple therapy for eradicating Helicobacter Pylori" Am. J. Gastroenterol 1994; 89: 1993-97
- Borody T.J., Brandl S., Andrews P., Ferch N., Jankiewicz E. and E. Hyland "Use of high efficacy, lower dose triple therapy to reduce side effects of eradicating Helicobacter Pylori" Am. J. Gastroenterol. 1994; 89: 33-38
- Glupczynski, Y., Burette A., De Koster E., Nyst J-F., Deltenc M., Cardranel S., Bourdeaux L., and D. De Vos "Metronidazole resistance in Helicobacter Pylori" Lancet 1990; 335: 976-7
- Saberi-Firooz M., Massarrat S., Zare S., Fatthi M., Dehbashi N., A. Javan and H. Etaati "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 1 year follow-up periode" Am. J. Gastroenterol. 1995; 90: 1419-23