

# مستمر و مؤثر بودن رژیم درمانی بیسموت + دو آنتی‌بیوتیک از

## رژیم امپرازول و یک آنتی‌بیوتیک در بهبودی زخم اثنی عشر\*

نویسندگان: دکتر مهرداد کاشی‌فرد، دکتر رضا ملک‌زاده، دکتر

فاطمه سیاوشی، دکتر جواد میکائیلی و دکتر صادق مسرت\*\*

### خلاصه مقاله:

موضوع: بررسی سرعت بهبودی زخم دوازدهه با دو رژیم ریشه‌کنی با و بدون داروی مهارکننده اسید.

محل: بیمارستان دکتر شریعتی تهران

مواد: ۱۰۱ بیمار با زخم دوازدهه و هلیکوباکترپیلوزی مثبت ثابت شده توسط تست اوره‌آز به طور راندوم به دو گروه تقسیم شدند. در یک گروه درمان کلاسیک سه دارویی (گروه A) بیسموت ساب‌سیترات  $3 \times 350 \text{ mg}$  برای چهار هفته + تتراسایکلین  $3 \times 500 \text{ mg}$  + مترونیدازول  $3 \times 250 \text{ mg}$  در روز برای دو هفته] و در گروه دیگر (گروه B) امپرازول  $3 \times 20 \text{ mg}$  + آموکسی‌سیلین  $2 \times 1000 \text{ mg}$  در روز برای دو هفته] دریافت کردند. تمام بیماران بعد از ۲ و ۶ هفته پس از شروع درمان اندوسکوپی شدند وقتی که هر دو تست اوره‌آز و کشت از آنتروم و تنه معده منفی بودند اصطلاح ریشه‌کنی اطلاق می‌شد.

نتایج: ۹۳ بیمار تا پایان هفته ششم از شروع درمان مورد بررسی قرار گرفتند. (۴۵ نفر از گروه A و ۴۸ نفر از گروه B) از بین رفتن درد در گروه B سریعتر بود ( $2/4 \pm 2/7$  روز در مقابل  $4/5 \pm 3/5$  روز  $P < 0/01$ ). سرعت بهبود زخم در پایان دو هفته به طور چشمگیری در گروه B بالاتر از A بوده است (۷۷٪ در مقابل  $23/3$ ٪ -  $P < 0/01$ ) ولی ۱۲ نفر از ۳۷ نفر از گروه B که زخم بهبود یافته داشته‌اند عود زخم در مدت ۶ هفته داشته‌اند که ۶ نفرشان دارای علائم بودند فقط یک نفر از ۱۲ نفر H.Pylori ریشه‌کن شده بودند. در گروه A، ۱۵ نفر از ۴۵ نفر در پایان ۲ هفته زخم بهبود پیدا کرد و ۱۴ نفرشان تا پایان ۶ هفته نیز بهبودی ادامه داشت. و از این ۱۵ نفر، ۸ نفر H.Pylori ریشه‌کن شده بود.

در پایان ۶ هفته درصد بهبودی زخم در دو گروه شبیه به هم بوده است (۶۴/۶٪ گروه B در مقابل ۷۷/۶٪ در گروه A). ریشه‌کنی H.Pylori  $30/4$ ٪ در گروه B در مقابل  $51/1$ ٪ در گروه B بوده است. ( $P = 0/56$ )

بحث: یک دوز بالای امپرازول (PPI) به همراه آموکسی‌سیلین باعث بهبود زخم و از بین رفتن سریعتر درد در بیمار می‌شود ولی به سبب عدم ریشه‌کنی، اچ‌پایلواری، عود زودرس زخم حادث می‌شود و اضافه کردن PPI به گروه بیسموت + آنتی‌بیوتیک جهت رسیدن به بهبودی زخم ضروری نیست.

### مقدمه:

دریافت قبلی رژیم‌های ریشه‌کنی برای اچ‌پایلواری را نداشتند. در هر اندوسکوپی تعداد، اندازه و عمق زخم، وجود یا عدم وجود التهاب منتشر یا موضعی در دوازدهه و میزان تغییر شکل بولب (دفرمیتی)، یادداشت می‌شد.

بیماران به طور راندوم به دو گروه تقسیم شدند، در یک گروه رژیم کلاسیک ۳ دارویی یعنی بیسموت ساب‌سیترات  $3 \times 350 \text{ mg}$  برای چهار هفته + تتراسایکلین  $3 \times 500 \text{ mg}$  + مترونیدازول  $3 \times 250 \text{ mg}$  + امپرازول  $2 \times 20 \text{ mg}$  برای ۲ هفته (گروه B) داده شد.

به بیماران هر دو گروه اجازه استفاده از شربت Al-Mgs در صورت وجود درد داده شد. تمام بیماران بعد از ۲ هفته و ۶ هفته از شروع درمان اندوسکوپی شدند.

واژه بهبود موقعی به کار برده می‌شد که به طور کامل re-epithelization صورت می‌گرفت. عوارض جانبی دارو و مدت آن،

تعدادی از محققان برای ریشه‌کنی اچ‌پایلواری در عرض ۱-۲ هفته اضافه کردن مهارکنندگان اسید به رژیم درمانی را توصیه می‌کنند (۱ و ۲) و برخی جهت سرعت بخشیدن بهبود زخم، آن را به مدت ۲ تا ۴ هفته ادامه می‌دهند (۳-۵).

هدف از مطالعه ما بررسی و تحقیق روند بهبودی زخم در دو گروه ریشه‌کنی که در یک گروه مهارکننده قوی اسید به کار رفته و در دیگری بیسموت + آنتی‌بیوتیک بدون مهارکننده اسید بوده است.

### مواد و روش:

اطلاعات جمعیت‌شناسانه (دموگرافیک) از تمام بیمارانی گرفته شد که در اندوسکوپی زخم دوازدهه و تست اوره‌آز مثبت داشتند. بیمارانی که در این پژوهش مورد بررسی قرار گرفتند سابقه خونریزی فعال و یا



Table 11

Characteristics of Course of ulcer disease and success of treatment	Type of treatment	
	Triple therapy (n = 45)	Omeprazole + Amoxicillin (n = 48)
Compliance (more than 80%)	95.5 %	91.6 %
Days with pain after start of treatment	4.5 ± 3.5	2.4 ± 2.7**
Volume of antacids taken (ccm)	30.5 ± 65	24 ± 79
Abdominal pain or discomfort after 6 weeks	15.5 %	37.5 % *
Healing rate after 2 weeks	33.3 % (95% CI 20-49)	77 %** (95% CI 62-88)
6 weeks	77.6 % (95% CI 63-88)	64.6 % (95% CI 49-78)
Eradication rate by PPA	51.1 % (95% CI 35.7-66.3)	31.2 % § (95% CI 18.6-46.2)
by IIT	44.2 % (95% CI 30.4-58.6)	30.6 % (95% CI 18.2-45.4)

\*p=0.02, \*\* p<0.01, §p=0.056 (Fisher's exact test)

۱۵ نفر از ۴۵ نفر گروه A که زخمشان در پایان دو هفته بهبود کامل داشت. در پایان ۶ هفته هنوز ۱۴ نفرشان بهبودی زخم را نشان می‌دادند و در این افراد در ۸ نفر اچ.پیلوری ریشه‌کن شده بود.

مسیر بهبودی زخم در گروه A بعد از قطع دارو ادامه داشته به طوری که درصد بهبودی زخم در دو گروه پس از ۶ هفته تفاوت معنی‌داری نداشت (۷۷/۶ درصد در گروه A و ۶۴/۶ درصد در گروه B).

از کل ۹۳ بیماری که دوره کامل بررسی در آنها صورت گرفت، فقط ۳۹ نفر اچ.پیلوری‌شان ریشه‌کن شده بود. از این عده ۳۴ نفرشان بهبودی کامل زخم را تا پایان ۶ هفته نشان دادند (۸۷ درصد از کل ریشه‌کن شده‌ها) در مقابل، ۵۴ نفر بیمار که اچ.پیلوری در آنها ریشه‌کن نشده بود فقط ۳۲ نفر تا پایان ۶ هفته بهبودی کامل زخم را داشتند (۵۹ درصد از کل ریشه‌کن نشده‌ها.  $P = 0.003$ )

میزان ریشه‌کنی در هر دو گروه پایین بود، البته در گروه A بیشتر بوده اما تفاوت آماری معنی‌داری نداشت.

عوارض دارویی در جدول شماره ۳ نشان داده شده است.

در گروه A عوارض جانبی دارو نسبت به گروه B بیشتر بود (تهوع: ۴۲ درصد در مقابل ۲ درصد در هفته اول، استفراغ ۸/۹ درصد در مقابل ۲ درصد در ۲ روز اول  $P < 0.01$ ، طعم فلزی ۱۳ درصد در مقابل هیچ درصد  $P = 0.05$ )

به هر حال تمام عوارض جانبی دارو برای بیماران قابل تحمل بود. تنها یک بیمار از گروه A دچار درد شدید پشت جناغ، به همراه دیسفاژی در روزهای اول درمان شد که در اندوسکوپی به عمل آمده ارزیابی‌های

مدت زمان قطع درد و حجم آنتی‌اسید مصرفی در اولین کنترول اندوسکوپی یادداشت می‌شد.

بعد از ۶ هفته از شروع درمان ۴ عدد بیوپسی (۲ عدد از آنتروم و ۲ عدد از تنه معده) جهت تست اوره‌آز و کشت گرفته می‌شد. اگر تمام چهار نمونه منفی بودند، اصطلاح ریشه‌کنی به کار برده می‌شد. جهت مقایسه آماری تست Fisher's Exact انجام شد.

#### نتایج:

از ۱۲۰ بیمار، ۱۰۱ نفر وارد بررسی شدند (۵۲ نفر گروه A و ۴۹ نفر گروه B) ۹۷ نفر تا دو هفته و ۹۳ بیمار تا ۶ هفته (۴۵ نفر گروه A و ۴۸ نفر گروه B) بررسی‌ها را به طور کامل انجام دادند. مشخصات بیماران در جدول شماره یک خلاصه شده است. مشخصات جمعیت‌شناسانه (دموگرافیک) و اندوسکوپی دو گروه باهم مقایسه شده و در جدول شماره ۲ سیر و بهبودی زخم و میزان ریشه‌کنی بعد از ۲ و ۶ هفته نشان داده شده است. اگرچه درد در هر دو گروه در هفته اول از بین رفت ولی مدت آن در گروه B به طور واضح کمتر از گروه A بود.  $(P < 0.01)$  مقابل ۴/۵ + ۳/۵ روز.

حجم آنتی‌اسید مصرفی در دو گروه تفاوت چندانی نداشت.

Table I

Characteristics of patients (Number, means or percentage)	Type of treatment	
	Triple therapy (n = 45)	Omeprazole + Amoxicillin (n = 48)
Men:women	62 %	73 %
Age(Yrs)	39.4±15.2	35.3±12.7
Smokers	20 %	10.4 %
Duration of ulcer history(Yrs)	8.9±8	7.2±7.2
Earlier hemorrhage	31 %	29 %
Intake of analgesics	2 %	3 %
Number of ulcer relapses in last 2 years	5.2±3.2	4.9±3
Length of present pain periods(Weeks)	5.8 ± 7.2	4.9 ± 6.7
Endoscopic findings:		
Size of ulcer(mm)	10.3±3.7	9.7±4.2
Multiple ulcers	23 %	14.6 %
Deep ulcer	84 %	73 %
Duodenitis:localized	37.8 %	48 %
diffuse	53 %	48 %
Bulb deformity: no	22 %	35.4 %
mild	26.6 %	27 %
moderate to severe	51 %	43.6 %

میزان بهبود زخم در پایان دو هفته به طور چشم‌گیری در گروه B بالاتر از گروه A بود. (۷۷ درصد در مقابل ۳۳/۳ درصد  $P = 0.02$ ).

۱۲ نفر از ۳۷ نفر در گروه B که بهبود کامل زخم در پایان دو هفته داشتند در عوض ۶ هفته عود زخم داشته که ۶ نفرشان دارای علامت بودند و فقط در یک نفر از ۱۲ نفر H. Pylori ریشه‌کن شده بود.



متعدد در مری وجود داشت، عوارض در این بیمار باعث قطع دارو شد.

بحث :

تعداد کمی پژوهش روی اثر رژیم‌های ریشه‌کنی که در آن داروهای مهارکننده اسید جهت بهبودی زخم اثنی عشر به کار نرفته باشد شده است.

Hosking و همکاران نشان دادند که یک هفته درمان سه دارویی با بیسموت + تتراسایکلین و مترونیدازول باعث بهبودی زخم اثنی عشر مشابه با رژیم درمانی بیسموت + تتراسایکلین + مترونیدازول همراه با امپرازول ۲۰ mg روزانه برای ۴ هفته می‌شود (۶). ولی بیمارانی که امپرازول دریافت کردند دردشان سریعتر کاهش پیدا کرد. Massarrat و همکاران یک پژوهش کاملاً راندوم درباره اثر دو هفته درمان با دو آنتی‌بیوتیک (تتراسایکلین + مترونیدازول) با یا بدون رانیتیدین انجام دادند (۷). بعد از ۸ هفته میزان بهبودی زخم اثنی عشر تفاوت چشمگیری در دو گروه نداشت (۹۸/۷ درصد در گروه با رانیتیدین در مقابل ۹۷/۵ درصد در گروه بدون رانیتیدین).

در یک پژوهش کاملاً راندوم که توسط Sund و همکاران انجام شد (۸) نشان دادند که اضافه کردن امپرازول به درمان سه دارویی در بهبودی زخم اثنی عشر در پایان ۸ هفته مؤثرتر از بدون امپرازول بوده است.

در یک پژوهش متآنالیز (فرا تحلیلی) درباره بهبود زخم دوازدهه نشان داده شد که اضافه کردن داروهای مهارکننده اسید به آنتی‌بیوتیک باعث بهبود بیشتر زخم می‌گردد (۹).

اخیراً توسط Labenz و همکاران پژوهشی انجام شده که نشان داده است که میزان بهبود زخم دوازدهه را رژیم یک هفته‌ای امپرازول تفاوتی با همان رژیمی که امپرازول را به مدت سه هفته ادامه می‌دهد ندارد (۱۰).

در این پژوهش سیر دینامیک بهبود زخم دوازدهه با دو رژیم درمانی ریشه‌کنی متفاوت بررسی شده است.

درمان با مهارکننده پمپ اسید (امپرازول) در دوز بالا باعث برطرف شدن سریعتر درد و بهبود زخم در طی ۲ هفته اول می‌شود. اما، در تعدادی بیمار بعد از قطع امپرازول زخم عود کرده و نیز ریشه‌کنی اچ‌پایلوری موفقیت‌آمیز نبوده است.

در گروهی که رژیم سه دارویی دریافت کرده‌اند میزان ریشه‌کنی اچ‌پایلوری نسبت به گروه دو دارویی بیشتر بوده است و سیر بهبودی زخم حتی پس از درمان نیز ادامه داشته و باعث شده است که بعد از ۴ هفته میزان بهبودی زخم در این گروه بیشتر شود.

در یک متآنالیز (بررسی فراتحلیلی) که روی ۶۶ مطالعه ریشه‌کنی اچ‌پایلوری در بیمارانی با زخم دوازدهه انجام شده میزان بهبودی زخم در کسانی که میکروب در آنها ریشه‌کن نشده بود کمتر بوده است.

(۷۵/۶ درصد در مقابل ۹۴/۵ درصد) (۱۱). این نتایج نشان می‌دهند که اچ‌پایلوری نقش کلیدی در سیر بهبود زخم دوازدهه دارد.

Table III

Side effects of treatment and their duration	Type of treatment	
	Triple therapy (n = 45)	Omeprazole + Amox (n = 48)
Nausea duration(days) (means and range)	42.2 %** 6 (1-14)	2.1 %
Vomiting duration	8.9 % 2 (1-2)	2.1 %
Fatigue duration	17.8 % * 6 (3-14)	-
Bad taste duration:	13 % * 9 (1-11)	-
Anorexia	8.9 %	2.1 %
Dizziness	6.7 %	2.1 %
Dry tongue	6.6 %	-
Insomnia	4.4 %	-
Constipation	4.4 %	4.4 %
Diarrhoe	2.2 %	4.4 %

\* p< 0.01 \*\* p< 0.0001

همانند نتایج دو گروه تحقیقاتی دیگر (۱۲ و ۱۳) مطالعه ما نیز نشان داده است که میزان ریشه‌کنی اچ‌پایلوری با رژیم دو دارویی کمتر از رژیم سه دارویی است.

همچنین در این مطالعه میزان ریشه‌کنی اچ‌پایلوری که ۳۰/۴ درصد بوده است نسبت به میانگین ریشه‌کنی جهانی کمتر است. (۵۰ - ۷۰ درصد) (۱۳ و ۱۴).

در مطالعه دیگری که در ایران انجام شده است میزان ریشه‌کنی اچ‌پایلوری ۳۵ درصد بود (۱۵) که علت آن می‌تواند به خاطر نوع اچ‌پایلوری موجود در این کشور باشد که نسبت به کشورهای غربی به رژیم‌های درمانی مقاومتر است.

این مطالعه نشان داده است که داروهای مهارکننده اسید علاوه بر کمک کردن به ریشه‌کنی اچ‌پایلوری توسط آنتی‌بیوتیک باعث تسریع در بهبودی زخم نیز می‌گردند. ولی ریشه‌کن شدن اچ‌پایلوری عامل مهمی در بهبودی و استمرار ترمیم زخم پس از ریشه‌کنی است. بنابراین اضافه کردن مهارکننده اسید به رژیم سه دارویی (بیسموت + دو آنتی‌بیوتیک) جهت افزایش بهبودی زخم ضروری نیست ولی باعث سریعتر از بین رفتن درد (۶) و سریعتر بهبود یافتن زخم می‌شود و ممکن است باعث افزایش اثر ریشه‌کن کنندگی آنتی‌بیوتیک‌ها نیز بشود (۱۶).

\* - این مقاله تحقیقاتی در مجله

ygolotapeH dna ygoloretncortsA fo J naeporuE

سال میلادی ۱۹۹۸ هم چاپ خواهد شد.

\*\* بخش تحقیقات گوارش بیمارستان دکتر شریعتی تهران



## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To determine the speed of the healing process of duodenal ulcers during eradication regimens with and without high dose antisecretory drug.

**SETTING:** Outpatients Department of University Hospital as a community based and referral centre.

**MATERIAL:** 101 patients with proven duodenal ulcer and positive urease-test were randomized into two groups; one group received the classic triple therapy ( bismuth subnitrate 3x 375 mg for 4 weeks + tetracycline 3x500 mg + metronidazole 3x250 mg daily both for 2 weeks ), the other group amoxicillin 2x1000 mg + omeprazole 2x20 mg daily both for two weeks. All patients underwent a control endoscopy 2 and 6 weeks after the beginning of treatment. Eradication was assumed, if urease test and culture were negative in all specimens taken from antral and corpus mucosa.

**RESULTS:** 93 patients completed the study after 6 weeks ( 45 patients in treatment group with triple therapy and 48 patients with amoxicillin + omeprazole). The disappearance of ulcer pain was faster in the group under the regimen including Omeprazole than in the group with triple therapy (2.4 + 2.7 days vs 4.5 + 3.5 days,  $p < 0.01$ ). The two weeks healing rate was significantly higher in the patients treated with high dose omeprazole than in the group with bismuth + tetracycline + metronidazole therapy (77% vs 33.3%,  $p < 0.01$ ), however, 12 out of 37 patients with healed ulcer in the omeprazole dual therapy had ulcer relapse at 6 weeks ( 6 became symptomatic). Only in one of these 12 patients H.Pylori was eradicated. Fifteen of the 45 patients with triple therapy had healed ulcers at 2 weeks; among these 14 remained healed at 6 weeks (H.Pylori was eradicated in 8 patients). The 6 weeks healing rate with dual therapy was the same as with classic triple therapy (64.6% vs 77.6%); the eradication rate was lower in the former than in the latter ( 30.4% vs 51.1% respectively,  $p = 0.056$ ).

**CONCLUSION:** High doses of acid suppressing drugs in eradication regimens results in rapid ulcer healing and pain disappearance, but is associated with early ulcer

relapse due to lack of eradication. Its addition to regimens with Bismuth and antibiotics is not necessary to achieve ulcer healing.

**Key words:** duodenal ulcer healing, bismuth, metronidazole, tetracycline, amoxicillin, omeprazole

## References:

- 1-George L.L., Borody T.J., Andrews P. et al "Cure of duodenal ulcer after eradication of Helicobacter pylori in peptic ulcer disease" *Med. J. Austr.* 1990;153:145-149
- 2-De Boer W.A. Tytgat G.N.J. "The best therapy for Helicobacter pylori infection :Should efficacy or side effect profile determine our choice?" *Scand. J. Gastroenterol* 1995;30:401-407
- 3-NIH Consensus development panel "Helicobacter pylori in peptic ulcer disease" *JAMA* 1994;272:65-69
- 4-Walsh J.H. and Peterson W.L. "the treatment of Helicobacter pylori infection in management of peptic ulcer disease" *N.Engl.J.Med.* 1995;333:984-991
- 5-Graham D.Y. "A reliable cure of Helicobacter pylori infection?" *Gut* 1995;37:154-156
- 6-Hosking S.W., Ling T.K., Chung S.C.S. et al "Duodenal ulcer healing by eradication of H.Pylori without anti-acid treatment: randomized controlled trial" *Lancet* 1994;343:508-510
- 7-Massarat S., Ihm P., Koch H.K. and Tetra-Metro-Ran study group "The efficacy of two classic antibiotics Tetracycline and Metronidazole alone or with Ranitidine on healing of duodenal ulcer and eradication of H. Pylori: A randomized controlled multicenter study" *Gastroenterology* 1996 ;110, Suppl: A188
- 8-Sung J.J.Y., Chung S.C.S., Ling T.K.W., Jung M.Y., Cheng A.F.B., Hosking S.W.E. and A.K.C. Li "One-year follow-up of duodenal ulcers after 1-wk triple therapy for Helicobacter pylori" *Amer.J. Gastroenterol.* 1994;89:199-202
- 9-Huang J.Q., Wilkinson J.M., and R.H. Hunt "Antimicrobials accelerate healing of duodenal ulcer (DU) when given with proton pump inhibitors (PPI) or H2-receptor antagonists (H2RA): A meta-analysis" *Gut*, 1997; 41, Suppl.No 1: A93
- 10-Labenz J., Idström J-P., Tillenburg B., Peitz U., Adamek R.J. and Brsch G. "One-week low-dose triple therapy for Helicobacter pylori is sufficient for relief from symptoms and healing of duodenal ulcers" *Aliment. Pharmacol. & Therap.* 1977;11:89-93
- 11-Treiber G. "The impact of Helicobacter pylori (Hp)-eradication on peptic ulcer healing" *Gut*, 1997; 41, Suppl.No 1: A92
- 12-Thijs, J.C., van Zwet A.A., Moolenaar W., Wolfhagen M.J.H.M. and J.T. Bokkel Huinink "Triple therapy vs. Amoxicillin plus Omeprazole for treatment of Helicobacter pylori infection: A multicenter, prospective, randomized, controlled study of efficacy and side effects" *Amer.J. Gastroenterol.* 1996;91:93-97
- 13-De Boer W.A. Driessen W.M.N., Jansz A.R. and Tytgat G.N.J. "Quadruple therapy compared with dual therapy for eradication of Helicobacter Pylori in ulcer patients: results of a randomized prospective single-center study" *Eur.J.Gastroenterol. Hepatol.* 1995;7:1189-1194
- 14-Unge, P., Gad A., Eriksson K., Bergman B. et al "Amoxicillin added to omeprazole prevents relapse in the treatment of duodenal ulcer patients" *Europ.J.Gastroenterol. Hepatol.* 1993;5:325-31
- 15 Saberi-Firoozi M., Massarat S., Zare S., Fattahi M., Javan A., Etaati H. "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 period: a prospective, randomized, controlled study" *Am. J. Gastroenterol.* 1995;90:1419-1423
- 16-De Boer W., Driessen W., Jansz A. and G.Tytgat "Effect of acid suppression on efficacy of treatment for Helicobacter pylori infection" *Lancet* 1995;345:817-20