

مقالات پژوهشی

ORIGINAL ARTICLES

بررسی میزان اثربخشی ترکیب امپرازول - آموکسی سیلین در ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری در بیماران مبتلا به اولسر دئودنوم

دکتر همایون شیخ‌الاسلامی*

چکیده :

اولسر دئودنوم یک بیماری مزمن راجع است. کشف هلیکوباکتریلوری منجر به تحول عظیمی در توجیه فیزیوپاتولوژی اولسر پپتیک شد. به طوری که در ۹۰ تا ۱۰۰ درصد مخاط معده افراد مبتلا به اولسر دئودنوم می‌توان این باکتری را یافت و در صورت درمان مناسب عود بیماری از ۷۰ تا ۸۰ درصد به حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد تقلیل می‌یابد (۳ و ۴ و ۸). درمان‌های متعددی در این زمینه ارائه گردیده که ترکیب آموکسی سیلین به همراه امپرازول یکی از این درمان‌ها است. در طی مطالعات متعدد درمان ۱۴ روزه این ترکیب می‌تواند ۸۰ الی ۸۵ درصد موفق باشد (۵). لذا با توجه به ارزانی و در دسترس بودن این آنتی بیوتیک نسبت به سایر آنتی بیوتیک‌ها، اثرات آن در این زمینه بررسی شد. در ۵۰ بیمار مبتلا به اولسر دئودنوم ۴۹ بیمار آلوده به این باکتری بودند که تحت درمان ۱۴ روزه قرار گرفتند. ۴۴ بیمار پس از ۶ هفته مراجعه داشتند و مجدداً از نظر *H.P* بررسی شدند. تنها در ۳۱/۸ درصد موارد موفقیت در زمینه ریشه‌کنی *H.P* وجود داشت.

کلید واژه‌ها : اولسر دئودنوم - هلیکوباکتریلوری - آموکسی سیلین + امپرازول

Keywords : Duodenal Ulcer , Helicobacter Pylori , Amoxicillin + Omeprazole

□ مقدمه :

اولسر پپتیک یک بیماری مزمن، راجع و جزو شایع‌ترین علل مراجعه به پزشک است. میزان شیوع آن ۶ تا ۱۵ درصد است (۴). این بیماری باعث درد و رنج مداوم در بیماران می‌شود و در صورت عدم درمان می‌تواند به بروز عوارض متعددی منجر گردد (۴). درمان طولانی مدت آن و همچنین لزوم جراحی در هنگام بروز عوارض بیماری، هزینه‌های زیادی را بر سیستم بهداشتی تحمیل می‌کند.

طی مطالعاتی که در چند سال گذشته بر روی اتیلوژی اولسر دئودنوم به عمل آمده، هلیکوباکتر پیلوری به عنوان علت احتمالی و درمان پذیر اولسر دئودنوم مطرح گردیده است (۳ و ۴). این ارگانسیم از بیوپسی آنتر ۹۵ تا ۱۰۰ درصد بیماران مبتلا به اولسر دئودنوم جدا شده است (۴). درمان آنتی اسید و H_2 بلوکر به تنهایی قادر به ریشه‌کنی این میکروارگانسیم نیست و در صورت عدم ریشه‌کنی عود مجدد اولسر حتمی است (۳ و ۴). ثابت شده است که درمان ترکیبی با آنتی بیوتیک‌ها، $H.P$ را ریشه‌کن می‌کند و قادر به بهبود دائم زخم در درصد بالایی از بیماران است (۴ و ۸).

آکسون در سال ۱۹۹۴ تأثیر امپرازول و آنتی بیوتیک‌ها را در ریشه‌کنی $H.P$ بررسی کرد. با این درمان درصد بالایی از $H.P$ ریشه‌کن شد. در این مطالعه از آموکسی سیلین و امپرازول استفاده شد و مؤثرترین درمان، رژیم ترکیبی ۲۰ میلی‌گرم امپرازول و یک گرم آموکسی سیلین دو بار در روز به مدت ۱۴ روز بود. این رژیم در ۸۵ درصد موارد باعث ریشه‌کنی $H.P$ شد. استفاده از امپرازول - بیسموت و امپرازول - تتراسیکلین تا این حد مؤثر نبود زیرا امپرازول به تنهایی باعث ریشه‌کنی $H.P$ نمی‌شود و فرم‌های کوکونیدی و مقاوم را افزایش می‌دهد. افزایش دوز

امپرازول و تجویز امپرازول به صورت تک دوز، تأثیر کمتری دارد و دوره کوتاه درمانی باعث کاهش پاسخ به درمان می‌شود. امپرازول با افزایش PH محیط، باعث تأثیر بهتر آنتی بیوتیک می‌شود (۲).

لابز و همکاران از ترکیب امپرازول و آموکسی سیلین برای درمان عفونت $H.P$ استفاده کردند و نتایج مهمی به دست آوردند. فاکتورهای متعددی در نتایج به دست آمده دخالت داشته است. روش کار به این ترتیب بود که ۴۲۳ بیمار $H.P$ مثبت، طی یازده پروتکل متفاوت به طور جداگانه تحت رژیم ۱ تا ۲ هفته‌ای با ۴۰ تا ۸۰ میلی‌گرم امپرازول و ۲ تا ۳ گرم آموکسی سیلین قرار گرفتند. چهار بیوپسی از آنتر و کورپوس گرفته شد و چهار هفته بعد از اتمام درمان، مجدداً بیوپسی به عمل آمد. نتایج به دست آمده نشان داد طی دوره کوتاه مدت درمان، $H.P$ در ۷۶ درصد موارد ریشه‌کن شده است. مصرف قبلی امپرازول، دوره کوتاه درمان و مصرف سیگار در کاهش پاسخ به درمان نقش داشتند. از این مطالعه نتیجه گرفته شد که رژیم‌های متفاوتی از امپرازول و آموکسی سیلین در ریشه‌کنی $H.P$ مؤثر است (۵).

استراتژی درمانی برای بهبود علائم و ریشه‌کنی $H.P$ در اولسر دئودنوم شامل چهار مرحله زیر است (۹):

- ۱- جداسازی بیماران اولسر دئودنوم برای درمان $H.P$: تمام بیماران مبتلا به اولسر دئودنوم $H.P$ مثبت باید درمان ریشه‌کنی $H.P$ دریافت کنند.
- ۲- تأیید عفونت $H.P$ قبل از شروع درمان: توسط یک تست تشخیصی $H.P$ که قابل استفاده برای جداسازی افراد $H.P$ منفی دارای اولسر وابسته به $NSAID$ یا زولینگر البسون هستند، شناسایی شود.
- ۳- درمان انتخابی: درمان باید براساس ریشه‌کنی

آموکسی سیلین یک گرم دو بار در روز قرار دادیم. نحوه مصرف دارو، مدت و لزوم درمان، عوارض بیماری و همچنین لزوم پیگیری بیماری برای تمام بیماران توضیح داده شد. بعد از اتمام درمان تمام بیماران مجدداً از نظر علائم بیماری ویزیت شدند و یک ماه بعد از اتمام درمان تحت آندوسکوپی و بیوپسی مجدد و بررسی از نظر *H.P* قرار گرفتند.

□ یافته‌ها :

از ۵۰ نفر بیمار مورد مطالعه، ۱۳ نفر (۲۶ درصد) زن و ۳۷ نفر (۷۴ درصد) مرد بودند. از نظر سنی ۵ نفر (۱۰ درصد) زیر ۲۰ سال، ۱۴ نفر (۲۸ درصد) بین ۲۱ تا ۳۰ سال، ۱۳ نفر (۲۶ درصد) ۳۱ تا ۴۰ سال، ۱۰ نفر (۲۰ درصد) ۴۱ تا ۵۰ سال، ۴ نفر (۸ درصد) ۵۱ تا ۶۰ سال و ۴ نفر (۸ درصد) بالای ۶۱ سال سن داشتند (نمودار شماره ۱).

در بین ۵۰ بیمار مراجعه کننده ۱۱ نفر (۲۲ درصد) سابقه مصرف سیگار داشتند و ۳۹ نفر (۷۸ درصد) سابقه مصرف سیگار نداشتند.

یک نفر (۲ درصد) دارای تست اوره آز منفی و ۴۹ نفر (۹۸ درصد) دارای تست اوره آز مثبت بودند.

۲ نفر (۴ درصد) از نظر *H.P* منفی و ۴۸ نفر (۹۶ درصد) دارای نتیجه مثبت پاتولوژی بودند و در مجموع ۴۹ نفر (۹۸ درصد) *H.P* مثبت و یک نفر (۲ درصد) *H.P* منفی بود که تحت مطالعه بعدی و درمان قرار نگرفت. ۵ بیمار از ۴۹ نفر جهت بررسی مجدد مراجعه نمودند و ۴۴ بیمار از نظر *H.P* بعد از درمان تحت بررسی مجدد قرار گرفتند.

از ۴۴ بیمار درمان شده ۳ نفر (۶/۸ درصد) در بررسی مجدد زخم دندونوم داشتند و در ۴۱ نفر (۹۳/۲ درصد) زخم کاملاً بهبود یافته بود.

نتیجه پاتولوژی بعد از درمان *H.P* در ۱۴ نفر

مؤثر، میزان بهبود زخم و علائم، عوارض جانبی، پذیرش بیمار و سادگی آن انتخاب شود.

درمان مؤثر عبارت است از: امپرازول با آموکسی سیلین یا کلاریترومایسین، امپرازول - آموکسی سیلین و مترونیدازول.

۴- تأیید ریشه کنی بعد از درمان: درمان باید ۸۰ تا ۹۰ درصد مؤثر باشد. درمان با امپرازول و آموکسی سیلین حدود ۸۴ درصد مؤثر بوده که مشابه سایر رژیم‌هاست ولی میزان عوارض جانبی آن کمتر است. لذا با توجه به موارد فوق بر آن شدیم تا در یک مطالعه کلینیکال تریال میزان اثر بخشی درمان امپرازول - آموکسی سیلین در ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری در اولسر دندونوم را مورد بررسی قرار دهیم.

□ مواد و روش‌ها :

در این مطالعه بیمارانی که با شکایت درد شکم و علائم اولسر دندونوم از تیر ماه لغایت دی ماه ۱۳۷۶ به بخش آندوسکوپی بیمارستان بوعلی مراجعه کردند، تحت آندوسکوپی قرار گرفتند. از افرادی که مبتلا به اولسر دندونوم بودند، سابقه مصرف داروهای ضد التهابی و غیراستروئیدی (*NSAID*) نداشتند و در ۲ هفته قبل از مراجعه امپرازول و هیچ آنتی بیوتیکی مصرف نکرده بودند، دو نمونه بیوپسی از ناحیه آنتر تهیه شد. یک نمونه بلافاصله در محیط اوره قرار داده شده و بعد از ۵ دقیقه تا ۳ ساعت نتیجه تست اوره براساس تغییر رنگ نمونه به رنگ صورتی ارزیابی شد. ایجاد رنگ صورتی نشان دهنده نتیجه مثبت تست بود. یک نمونه بیوپسی جهت بررسی هیستولوژیکی و رنگ آمیزی گیمسا به بخش پاتولوژی ارسال گردید. بعد از مشخص شدن نتایج تست اوره آز و پاتولوژی، ۵۰ بیماری را که *H.P* مثبت بودند به مدت دو هفته تحت رژیم درمانی امپرازول با دوز ۲۰ میلی‌گرم در روز و

و هیچ مطالعه‌ای از مناطق در حال توسعه گزارش نشده بود.

ارتباط معنی‌داری بین سن و ریشه‌کنی هلیکویا کتر پیلوری پیدا نشد. همچنین ارتباط معنی‌داری بین مصرف سیگار و ریشه‌کنی هلیکویا کتر پیلوری وجود نداشت. در صورتی که در یک مطالعه مشابه سیگار جزو عوامل کاهنده پاسخ درمانی قید شده است (۵). در ۶۱/۴ درصد افرادی که هلیکویا کتر بعد از درمان ریشه‌کن نشده بود، اولسر دئودنوم کاملاً بهبودی یافته بود.

با توجه به اینکه در این مطالعه نمی‌توان دلیل مشخصی برای کم بودن پاسخ به درمان ذکر کرد ولی احتمال دارد این مسئله ناشی از مصرف بی‌رویه آنتی بیوتیک‌ها به خصوص آموکسی سیلین در ایران باشد. برای یافتن ارتباط قطعی انجام کشت میکروبی و آنتی بیوگرام لازم است.

(۳۱/۸ درصد) منفی و در ۳۰ نفر (۶۸/۲ درصد) *H.P* مثبت بود.

نتیجه تست اووره آز در ۱۴ نفر (۳۱/۸ درصد) منفی و در ۳۰ نفر (۶۸/۲ درصد) مثبت بود. در مجموع از ۴۴ بیمار درمان شده در ۱۴ نفر (۳۱/۸ درصد) *H.P* ریشه‌کن شده بود و ۳۰ نفر (۶۸/۲ درصد) همچنان آلوده به *H.P* بودند (نمودار شماره ۲).

بحث و نتیجه‌گیری :

در این بررسی ۷۴ درصد بیماران مرد بودند که در سایر منابع نیز میزان ابتلاء مردان بیشتر از زنان قید گردیده است (این نسبت حدود ۳ به ۲ می‌باشد) (۳ و ۴).

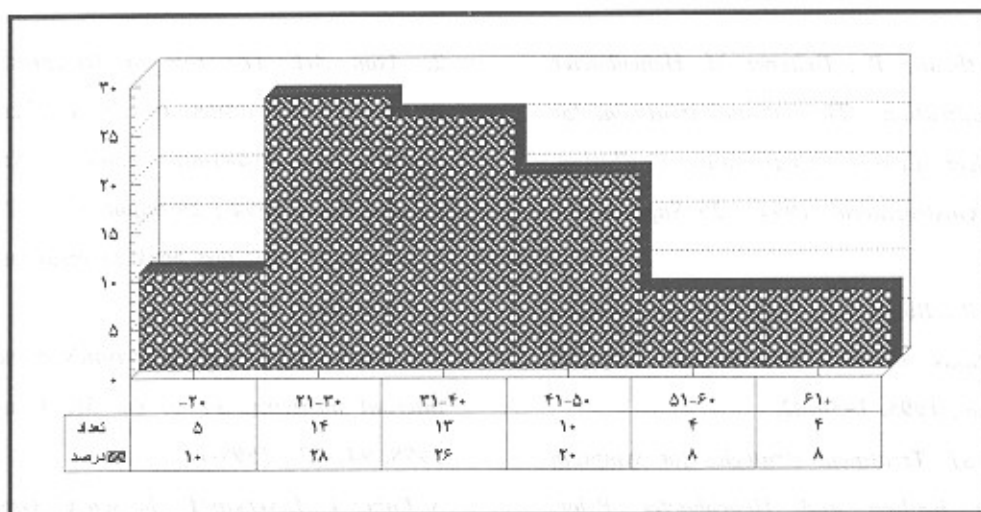
در کشورهای در حال توسعه شیوع هلیکویا کتر پیلوری در سنین پائین زیاد است و معمولاً این افراد بیشتر در معرض ابتلاء به اولسر دئودنوم هستند (۱). در مطالعه ما نیز بیشترین شیوع در گروه‌های سنی ۲۱ تا ۳۰ سال (۲۸ درصد) و ۳۱ تا ۴۰ سال (۲۶ درصد) و ۴۱ تا ۵۰ سال (۲۰ درصد) مشاهده گردید. اولسر دئودنوم در زیر ۱۵ سال نادر است (۴) و در مطالعه ما نیز آلودگی در زیر ۱۵ سالگی دیده نشد.

۹۸ درصد بیماران مورد مطالعه هلیکویا کتر پیلوری مثبت بودند که میزان آلودگی در کتاب هاریسون نیز ۹۵ تا ۱۰۰ درصد ذکر شده است (۴).

در این مطالعه پاسخ به درمان و ریشه‌کنی *H.P* بعد از ۱۴ روز درمان با امپرازول - آموکسی سیلین ۳۱/۸ درصد بود که نسبت به سایر مطالعات رقم پائینی است (۲ و ۵). حداقل ریشه‌کنی با دوداروی فوق در برخی از مطالعات ۳۵ درصد ذکر شده است (۱ و ۴). این در حالی است که در اغلب تحقیقات موازی، ریشه‌کنی معادل ۸۰ تا ۸۵ درصد بوده است (۲ و ۵). البته مطالعات فوق اغلب در کشورهای پیشرفته انجام شده

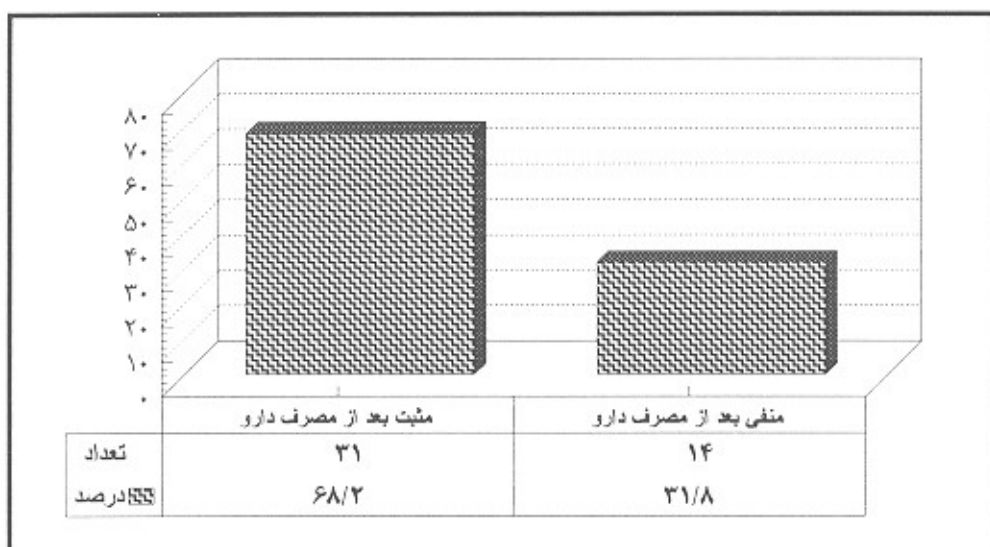
نمودار ۱:

توزیع فراوانی افراد مبتلا به اولسر دئودنوم H.P مثبت براساس گروه‌های سنی



نمودار ۲:

توزیع فراوانی هلیکوباکتر در بیوپسی معده ۴۴ بیمار درمان شده



مراجع :

6. Lee A. Future research in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol.* 1994 ; 29 Suppl 205 : 51-8.
7. Malfertheiner P , Deltener M. Helicobacter Pylori eradications. The rational treatment for peptic ulcer disease. Chairman's Corllusion. *Scand J Gastroenterol.* 1994 ; 29 Suppl 205 : 59-61.
8. Mandell , Blaser MJ. Principles and practice of infectious disease. Fourth ed. Churchil livingstone , 1995. 1956-82.
9. Rune SJ. Treatment strategies for symptom resolution healing and Helicobacter Pylori eradication in duodenal ulcer patients. *Scand J Gastroenterol.* 1994 ; 29 Suppl 205 : 45-7.
- ۱- ملک زاده رضا. هلیکوباکتر پیلوری و زخم معده و اثنی عشر. مجله طب و تزکیه. (بهار ۱۳۷۵) شماره ۲۴ : ۵۱ - ۸.
2. Axon Art. The role of Omeprazole and antibiotic combination in the eradication of Helicobacter Pylori-an update. *Scand J Gastroenterol.* 1994 ; 29 Suppl 205 : 31-7.
3. Bennet t. Cecil text book of medicine. 20 th ed. Saunders , 1996. 664-6.
4. Fauci , Blaser MJ. Harrison's principles of internal medicine. 14 th ed. Mc Graw-Hill , 1998. 941-43 , 1599-1605.
5. Labez J , Leverkus F , borsch G. Omeprazole plus Amoxicillin for care of Helicobacter Pylori infection. Factor influencing the treatment success. *Scan J Gastroenterol.* 1994 ; 29 : 1070-75.