

مقایسه عوارض دارویی و تأثیرات درمانی دوزهای معمولی و پایین تر اسیکلین و مترونیدازول در بیماران مبتلا به زخم پپتیک

دکتر علی اصغر کشاورز*

چکیده

سابقه و هدف: دوزهای معمولی رژیم ریشه‌کنی میکروب هلیکوباکتر دارای عوارض جانبی است و تعدادی از بیماران قادر به ادامه درمان نیستند. وجود این مشکل تحقیق در مورد رژیم‌های جدید را می‌طلبد؛ لذا این مطالعه با هدف پیدا کردن رژیم جدید دارویی انجام گرفت و در آن دوزهای معمولی با دوز پایین دارو خصوصاً از نظر عوارض جانبی مقایسه گردید.

مواد و روش‌ها: این تحقیق به روش کارآزمایی بالینی در روی 90 بیمار مبتلا به زخم پپتیک که میکروب هلیکوباکتر آن‌ها مثبت بود، صورت گرفت. بیماران از نظر میانگین سنی، جنس و نوع زخم همگون بودند. 45 نفر در گروه دوز معمول، تتراسیکلین 500 میلی‌گرم و مترونیدازول 250 میلی‌گرم در هر 6 ساعت و 45 نفر در گروه دوز پایین، تتراسیکلین 250 میلی‌گرم و مترونیدازول 125 میلی‌گرم در هر 4/5 ساعت به مدت دو هفته دریافت نمودند. به هر دو گروه رانیتیدین به مقدار 150 میلی‌گرم در روز به مدت 4 هفته داده شد. ارزیابی میکروب هلیکوباکتر پیلوری با آزمایش اوره‌آز بود. همچنین عوارض دارویی با استفاده از یک پرسشنامه مورد بررسی قرار گرفت. از آزمون آماری تی برای مقایسه نتایج استفاده گردید.

یافته‌ها: میکروب هلیکوباکتر در گروه دوز معمول در 66 و در گروه دوز پایین در 62 درصد ریشه‌کن شد که اختلاف آماری معناداری بین دو گروه وجود نداشت. عوارض شدید جانبی در گروه دوز معمول در 28/9 درصد و در گروه دوز پایین در 8/8 درصد دیده شد ($P < 0/001$).

بحث: این بررسی نشان داد که روش درمانی با دوز پایین آنتی بیوتیک در درمان زخم‌های پپتیک بدون اثر گذاشتن بر میزان ریشه‌کنی میکروب هلیکوباکتر، دارای عوارض کمتر و خفیف‌تر است؛ لذا این روش درمانی می‌تواند مؤثر، قابل تحمل و مقرون به صرفه باشد.

کلیدواژه‌ها: میکروب هلیکوباکتر، زخم پپتیک، تتراسیکلین، مترونیدازول.

* فوق تخصص گوارش و استادیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمانشاه.

* عهده‌دار مکاتبات: کرمانشاه، بلوار شهید بهشتی، بیمارستان طالقانی، تلفن: 0831-8367985.

مقدمه

زیادی وجود دارد که ریشه‌کنی میکروب بستگی به

تماس موضعی آنتی بیوتیک با مخاط معده دارد (9).

از آنجا که عوارض جانبی ناشی از تأثیرات سیستمیک دارو می‌باشد و تأثیر مفید، از تماس طولانی دارو با مخاط معده است، لذا می‌توان عوارض کم جانبی را بدون تأثیرگذاری بر مقدار ریشه‌کنی با کاهش دوز و افزایش تعداد دفعات به دست آورد؛ زیرا مقدار آنتی‌بیوتیکی که میکروب را در مخاط معده از بین می‌برد، خیلی کمتر از دوز معمولی است که به بیماران داده می‌شود (10)؛ بنابراین در این مطالعه دوز رایج با روش پیشنهادی که کاهش مقدار دوز و افزایش دفعات است، از نظر قدرت ریشه‌کنی و عوارض جانبی با هم مقایسه شده است. فرض بر این است که دوز پایین همراه با افزایش تعداد دفعات تجویز دارو بدون تأثیر در مقدار ریشه‌کنی باعث کاهش عوارض جانبی می‌شود.

مواد و روش‌ها

این تحقیق به روش کارآزمایی بالینی در روی 90 بیمار مبتلا به زخم پپتیک ناشی از میکروب هلیکوباکتر پیلوری انجام گرفت. روش نمونه‌گیری تصادفی ساده بود. جمعیت مورد مطالعه شامل بیمارانی بود که با شکایت دیسپپسی به درمانگاه مراجعه کرده بودند و پس از تأیید زخم پپتیک و وجود میکروب هلیکوباکتر پیلوری با آندوسکوپی و توجیه اهداف مطالعه با رضایت شخصی وارد طرح شده بودند. بیمارانی که علت دیسپپسی آن‌ها بدخیمی یا عملکردی بود، از مطالعه خارج شدند.

میکروب هلیکوباکتر یکی از عفونت‌های شایع معده است و بیش از 50 درصد جمعیت جهان به آن آلوده‌اند. این میکروب شایع‌ترین عامل گاستریت مزمن و مهم‌ترین عامل در ایجاد زخم پپتیک می‌باشد، به طوری که بین 85-90 درصد علل زخم‌های پپتیک است (1). مطالعات متعدد نشان داده که ریشه‌کن کردن این میکروب باعث تسریع بیشتر و زودتر زخم‌های پپتیک و کاهش عود آن‌ها نسبت به داروهای بلوکه‌کننده اسید می‌شود و ریشه‌کنی این میکروب امروزه خط اول درمان زخم‌های پپتیک است (2). اگرچه در گذشته این درمان به وسیله متخصصین گوارش انجام می‌شد، امروزه با پیدایش آزمایش‌های غیرتهاجمی مثل سرولوژی، پزشکان عمومی هم قادر به درمان آن می‌باشند. چنانچه این درمان فراگیر شود، نیاز به درمان‌های با عوارض کمتر و قابل تحمل را اجتناب‌ناپذیر می‌نماید. درمان‌های رایج چندگانه با دوز معمولی به علت عوارض جانبی زیاد که تا حدود 30 درصد گزارش شده، قدرت پذیرش درمان را کاهش می‌دهد (3-7)؛ بنابراین نیاز به روش‌های درمانی جدید که بدون تأثیر بر مقدار ریشه‌کنی عوارض جانبی را کاهش و قدرت تحمل‌پذیری را افزایش دهد، بیشتر می‌شود.

در یک مطالعه توسط Borody و همکاران استفاده از دوز پایین آنتی‌بیوتیک‌ها بدون کاهش مقدار ریشه‌کنی عوارض جانبی را کاهش داد (8). در حال حاضر شواهد

از 90 بیمار دارای زخم پپتیک به علت هلیکوباکتر پیلوری که وارد مطالعه شدند، به صورت تصادفی 45 نفر دوز معمول و 45 نفر دوز پایین دریافت نمودند.

بیماران در هر دو گروه از نظر میانگین سنی، جنس و نوع زخم همگون بودند (جدول 1). میانگین سنی بیماران در گروه دوز معمول 38/2 و در گروه دوز پایین 41/22 سال بود.

جدول 1- توزیع فراوانی بیماران مورد مطالعه بر حسب جنس و ابتلای به زخم معده و دوازدهه

جمع	دوز معمول	دوز پایین	گروه	
			متغیر	جنس
63	21	34	مرد	جنس
27	16	11	زن	
72	35	37	زخم دوازدهه	
18	10	8	زخم معده	
90	45	45	جمع	

در گروه دوز معمول میکروب هلیکوباکتر در 66 و در گروه دوز پایین در 62 درصد ریشه کن شد که از نظر آماری تفاوت معناداری وجود نداشت.

جدول 2 میزان عوارض جانبی را در دو گروه درمانی نشان می دهد. همان طوری که از مقایسه مشاهده می شود، عوارض جانبی شدید در گروه دوز پایین در تعداد کمتری از بیماران دیده شده است، به طوری که بیماران با عوارض شدید در دوز معمول 13 نفر (28/9%) و در دوز پایین 4 نفر (8/8%) بوده اند ($P < 0/001$).

جدول 2- توزیع بیماران مبتلا به زخم پپتیک در دو گروه مورد مطالعه بر حسب عوارض جانبی داروها

تمام آندوسکوپی ها توسط یک فرد انجام می شد و از ناحیه آنتر و بدنه معده برای آزمایش اوره آزیوپسی گرفته و در محیط استریل اوره آزی قرار داده و نتایج پس از 24 ساعت آنکوباسیون در دمای 37/5 درجه سانتی گراد ثبت می گردید. بیماران به روش تصادفی تحت درمان با یکی از دو روش قرار می گرفتند. در دوز معمول تتراسیکلین 500 میلی گرم و مترونیدازول 250 میلی گرم هر 6 ساعت در روز و در دوز پایین تتراسیکلین 250 میلی گرم و مترونیدازول 125 میلی گرم هر 4/5 ساعت در روز به مدت دو هفته و همزمان به هر دو گروه رانیتیدین به مقدار 150 میلی گرم به مدت 4 هفته داده شد. پس از پایان این مدت به علت نبودن آزمایش تنفسی در مرکز ما برای بررسی ریشه کنی میکروب هلیکوباکتر بیماران مجدداً تحت آندوسکوپی قرار می گرفتند. پس از اتمام درمان بر اساس پرسشنامه ای عوارض جانبی جدید ضمن درمان که شامل موارد ذیل بود، ثبت و درجه بندی می شد (تهوع، استفراغ، درد شکم، اسهال، یبوست، ضایعات دهانی و ضایعات پوستی):

S_0 : بدون عارضه؛

S_1 : عوارض خفیف که قابل تحمل بود؛

S_2 : عوارضی که بیمار به پزشک مراجعه می کرد، ولی قادر بود درمان را ادامه دهد؛

S_3 : عوارضی که کار روزانه شخص را مختل می کرد و بیمار قادر به ادامه درمان نبود.

عوارض S_2 و S_3 شدید قلمداد شدند. برای مقایسه عوارض و ریشه کنی از آزمون تی استفاده شد.

دوز پایین		دوز معمول		گروه عوارض
درصد	تعداد	درصد	تعداد	
51/16	23	23/3	15	S ₀
40	18	37/8	17	S ₁
8/8	4	28/9	13	S ₂ +S ₃
100	45	100	45	جمع

بحث

در این بررسی عوارض شدید دارویی در گروه دوز معمول 28/9 و در گروه دوز پایین 8/8 درصد بود. در یک مطالعه توسط Borody و همکارانش که درمان سه دارویی را در دوزهای معمول و پایین به کار بردند، عوارض را در دو رژیم دارویی به ترتیب 30 و 10 درصد گزارش کرده اند (8) که مشابه عوارض دارویی در بیماران مطالعه حاضر است، به طوری که در گروه دوز پایین تعداد بیشتری توانستند درمان را تحمل کنند و به اتمام برسانند. مقدار ریشه کنی هلیکوباکتر در مطالعه حاضر در دوز معمول و پایین به ترتیب 66 و 62 درصد بود. در مطالعه مشابه توسط Borody ریشه کنی را با دو روش درمانی دوز معمول و پایین 87 درصد نشان داده اند که بیش از مقدار مطالعه حاضر است (3). این نسبت پاسخ دهی احتمالاً به علت مقاومت کمتر بیماران آن ها به مترونیدازول می باشد که در جوامع غربی حدود 10 درصد و در جوامع ما حدود 30 درصد گزارش داده است (11). به هر حال در هر دو رژیم دارویی ما مقدار ریشه کنی مشابه بود که دلیل آن این است که دوز رایج به کارگیری

در درمان زخم های پپتیک بیش از نیاز برای ریشه کنی میکروب هلیکوباکتر است، چراکه حداقل داروی لازم مخاطی برای نابودی میکروب کمتر از مقداری است که معمولاً به بیماران داده می شود و عوارض جانبی مشاهده شده در بیماران به علت وجود مقدار بیشتر دارو در بدن است (10). با وجود این مقدار ریشه کنی در بیماران ما کمتر از حد ایدئال 90 درصد تعریف شده در کتب مرجع است (1 و 2). علت آن شاید نبود بیسموت در رژیم دارویی ما باشد. مطالعه حاضر بدون رژیم بیسموت انجام شد؛ چون هدف اصلی ما بررسی عوارض جانبی داروها بود و از آنجا که بیشترین عوارض گزارش شده مربوط به دو آنتی بیوتیک تتراسیکلین و مترونیدازول بوده و اغلب شکست های درمانی در درمان زخم های پپتیک ناشی از هلیکوباکتر به علت عوارض دارویی بوده است و بیشتر بیماران دوره درمان را به اتمام نمی رسانند که این موضوع باعث درمان ناقص و ایجاد مقاومت درمانی می شود (11). در نهایت در این بررسی نشان داده شد که با تعدیل دارو بدون تأثیر در مقدار ریشه کنی می شود بر این مشکل فایق آمد. اگرچه تا رسیدن به رژیم ایدئال که کمترین مقدار دوز و عوارض دارویی است؛ فاصله داریم، روش پیشنهادی ما بر اساس کاهش دوز و افزایش تعداد دفعات تجویز که در مقایسه با روش های معمول به علت ریشه کنی خوب، عوارض کمتر، قدرت تحمل پذیری بالا و مقرون به صرفه بودن از بعد اقتصادی روش مناسبی است و می تواند جایگزینی خوب و مناسب برای روش دوز معمول در درمان هلیکوباکتر پیلوری بشود.

1. Richardson GJ. Peptic ulcer: In: Wyngarden and Smith, editors. Cecil textbook of medicine. 19th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000, p.2000-3.
2. Devalle J. Peptic ulcer disease and related disorders: In: Braunwald, Fauci, Lassper, Longo, Jamison, editors. Harrison's principles of internal medicine. Vol 2, New York: McGraw-Hill; 2001, p.1649-60.
3. Borody TJ, George LL, Brandes J. Helicobacter pylori negative duodenal ulcer. Am J Gastroenterol 1991; 86:1154-7.
4. Xia HX, Daw MA, Sac S. Clinical efficacy of triple therapy in Helicobacter associated duodenal ulcer. Eur J Gastroenterol Hepatol 1993; 5:141-4.
5. Graham FY, Lew GM, Evan DG. Effect of triple therapy in healing of ulcers. Ann Int Med 1991; 115: 206-9.
6. Patchet S, Beata S, Leen J. Helicobacter pylori and duodenal ulcer. Am J Gastroenterol 1992; 87: 206-9.
7. Rauws EA, Tytgat GN. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of Helicobacter pylori. Lancet 1990; 325: 1599.
8. Borody TY, Barandl S, Andrew P. High efficacy low dose triple therapy for Helicobacter pylori. Gastroenterology 1992; 102: A44.
9. Alastairy J, Walsh H. Treatment of Helicobacter pylori infection in management of peptic ulcer disease. NEJM 1995; 333:984-91.
10. Peterson WL. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. NEJM 1991; 324: 1043-8.
11. Ni H. Consensus development panel: HP in peptic ulcer disease. JAMA 1994; 272:65-9.