

Helicobacter Pylori Eradikasyonunda 14 Günlük Ranitidin Bismut Sitrat ve Klaritromisin Kombinasyonunun Etkinliği

THE EFFICACY OF RANITIDINE BISMUTH CITRATE AND CLARITHROMYCIN COMBINATION FOR TWO WEEKS IN THE H. PYLORI ERADICATION

Selim GÜREL*

*Uz.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD, BURSA

Özet

Helicobacter pylori (Hp) infeksiyonu dünyada en sık rastlanılan infeksiyon hastalığı olmasına rağmen eradikasyonunda, henüz görüş birliğine varılmış bir tedavi yöntemi yoktur. Günümüzde, üçlü tedaviler en çok uygulanan rejimler olmasına karşın gerek hastalar gerekse de hekimler açısından daha az ilaçla tedavi her zaman tercih edilen bir yaklaşımdır. Bizde ülkemizde yeni kullanıma giren Ranitidine Bismut Sitrat ile Klaritromisin kombinasyonunun Hp eradikasyonundaki yerini araştırdık.

Çalışmaya Hp (+) 16 duodenal ülserli ve 12 kronik gastriti olan 28 hasta alındı. Hastalara 14 gün süreyle Ranitidin Bismut Sitrat 400 mg 2x1 ve Klaritromisin 500 mg 3x1 verildi. Tedavi sonunda yapılan kontrollerde eradikasyon oranı 26/28 (%92.8) olarak bulundu. Bu ikili kombinasyon tedavisinin Hp eradikasyonunda oldukça etkili olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: H.pylori eradikasyonu, Ranitidin Bismut Sitrat kullanımı

T Klin Gastroenterohepatol 2000, 11:84-86

Summary

Although Helicobacter pylori infection is the most commonly encountered infectious disease all around the world, the treatment route for the eradication of the disease hasn't yet been agreed upon. Triple therapeutic regimens are widely in use, but treatment with as few as therapeutic agents is preferable for the benefit of both clinicians and the patients. Here we investigated the role of Ranitidine Bismuth Citrate (Pylorid) and Clarithromycin combination therapy, which is newly used in our country.

In this study, 28 Helicobacter pylori (+) patients, 16 with duodenal ulcer and 12 with chronic gastritis, were included. Patients received 400mg Ranitidine Bismuth Citrate twice a day, and Clarithromycin 500 mg three times a day, for 14 days. The controls at the end of the therapy revealed an eradication rate of 26/28 (92.8%). We concluded that, this combination therapy is a very effective method for the eradication of Helicobacter pylori.

Key Words: Eradication of H. pylori, Ranitidine Bismuth Citrate

T Klin J Gastroenterohepatol 2000, 11:84-86

Helicobacter pylori (Hp) eradikasyonunda ideal bir tedavi şeması halen bulunamamıştır. İdeal bir tedavi şeması; yüksek oranda etkili, az sayıda ilaç

kullanarak, yan etkisi az ve kısa bir tedavi süresi içinde seyrek günlük dozlarda verilerek iyi bir hasta uyumu sağlamalıdır (1).

Geliş Tarihi: 06.01.1999

Yazışma Adresi: Dr.Selim GÜREL
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji BD
16059, Görükle, BURSA

15. Ulusal Gastroenteroloji Kongresinde (12-16 Eylül 1998) bildiri olarak sunulmuştur.

Yaklaşık 10 yıldır eradikasyon rejimleri içerisinde 2 haftalık ikili tedaviler uygulanırken son yıllarda üçlü hatta dördü tedavilere dönülmüştür (2). Eski ikili tedavi deneyimlerinde etkinlik, çalışmadan çalışmaya büyük değişiklikler göstermekte idi. Son yıllarda kullanılan üçlü tedaviler yüksek eradikasyon oranları sağlamakla birlikte, ikili tedavilere göre hastanın daha çok ilaç ve tablet al-

masını gerektirmekte, böylece hasta uyumu azalmaktadır. Bu yüzden günümüzde az sayıda ilaç ve etkili bir eradikasyon oranı sağlanmasını sağlayan ikili tedavilerden Ranitidine Bizmut Sitrat (RBS) ile yapılan çalışmalar artmıştır (3,4).

Bizde, pepsin aktivitesini inhibe eden, prostaglandin sentezini ve bikarbonat sekresyonunu stimüle eden, ülser yüzeyine "epidermal growth factor" bağlanmasını sağlayan bizmut ile H2 reseptör antagonisti Ranitidinin birleştirilmesi ile oluşturulan ve ülkemizde yeni kullanıma giren RBS ile klaritromisin kombinasyonunun kendi toplumumuzda Hp eradikasyonundaki yerini araştırmayı amaçladık.

Materyel ve Metod

Çalışmaya dispeptik yakınmalarla Gastroenteroloji B.D.'na başvuran 28 hasta alındı. Hastaların yaş ortalamaları 43 ± 11 olup 17'si erkek, 11'i kadın idi. Hastaların hepsine endoskopik tetkik yapılarak, üreaz testinin pozitifliği (CLO test) ve alınan antral biopsi örneklerinin histolojik incelemelerinde gram negatif spiral bakterilerin görülmesi ile H. pylori infeksiyonu saptandı. Alınan biyopsi örnekleri aynı patoloğ tarafından değerlendirildi. Değerlendirmeyi yapan patoloğun, ilk ve takipler esnasındaki klinik ve endoskopik incelemelerin sonuçlarından önceden bir bilgisi olmamasına dikkat edildi. Hastaların 16'sında duodenal ülser, 12'sinde kronik gastrit saptanmış olup hepsinde Hp (+) idi (Tablo 1).

Eradikasyon tedavisi için 14 gün süreyle Ranitidin bizmut Sitrat 400 mg 2x1, klaritromisin 500 mg 3x1 verildi. Ülseri olan hastalarda Pylorid 400 mg 2x1 olarak 28 güne tamamlandı. Hastalarda tedavinin bitiminden 1 ay sonra tekrar gastroskopi yapılarak eradikasyon araştırıldı. Antrumdan ve korpusdan alınan 2'şer adet biyopsi örneğinde hem

CLO testin negatif olması hem de histolojik olarak Hp saptanmaması durumunda eradikasyonun başarılı olduğu kabul edildi.

Bulgular ve Sonuç

Uygulanan tedavi sonunda 28 hastanın 26'sında Hp (-) olup eradikasyon oranı %92.8 olarak bulundu. Duodenal ülserli hastaların hepsinde ülser iyileşmiş idi. Tedavi esnasında ilaçların kesilmesini gerektirecek hiçbir yan etkiye rastlanmamış olup hastaların hemen hepsinde gaitada siyahlaşma olduğu tesbit edildi.

14 günlük ranitidin bizmut sitrat ve klaritromisin kombinasyonu ile eradikasyon oranı oldukça yüksek olup (%92.8) ilaç sayısının az olması nedeniyle de üçlü tedavilere alternatif olarak düşünülebilir.

Tartışma

Son olarak kabul edilen Maastricht Konsensus toplantısında Hp eradikasyon rejimlerinin basit, iyi tolere edilebilir ve %80'in üzerinde bir eradikasyon oranı sağlaması gerektiği bildirilmektedir (5).

Helicobacter pylori eradikasyonunu sağlamak için antimikrobiyallerin bakterisidal konsantrasyonlara ulaşmasının sağlanması gerekir.

Ranitidin bizmut sitrat (RBS), bizmut ve sitrat kompleksi ile ranitidin birleştirilmesi ile elde edilmiştir. RBS'nin farmokokinetik özellikleri, bileşenlerinden farklıdır (6). Mukozal protektif, anti-pepsin ve anti-bakteriyel etkileri olan bizmut ile antisekretuar ranitidin, aditif ve sinerjik etki gösterirler. RBS, pH 4.6'da iken suda serbest olarak çözünür, in vitro ortamda Hp'ye karşı etkinliği, bileşenlerinden iki kat daha fazladır, ek olarak insan pepsin izoenzimlerini inhibe eder. RBS'deki bizmut emilimi oldukça sınırlı (<%0.5) olup yan etkileri bizmuta oranla çok daha azdır (7). Hp'den bağımsız olarak asit sekresyonunu azaltır ve gastrin konsantrasyonunu etkilemez (8). Ayrıca antrum ve korpusdaki gastriti de iyileştirdiği gösterilmiştir (9). Ancak tek başına ya da amoksisilin ile kombinasyonunda yeterli etkinliğe sahip değildir (10).

Klaritromisin, yarı sentetik, aside dayanıklı ve makrolid grubundan bir antibiyotik olup sahip olduğu özellikler sayesinde Hp eradikasyon rejimlerinde en çok tercih edilen antibiyotiktir (11).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	Tüm hastalar (n:28)
Yaş ortalaması (arit. ort.)	43 ± 11
Cinsiyet (erkek:E, kadın:K)	17 E / 11 K
Peptik ülser öyküsü olanlar	11
Sigara kullananlar	13
Endoskopik tanı:	
Gastrit	12
Duodenal ülser + gastrit	16

Gastrik mukozaya en fazla geçen antibiyotik olup mide asit salgısının inhibisyonuyla konsantrasyonu artar (12). Bütün bu avantajlarına rağmen, klaritromisin monoterapisi ile hastaların ancak üçde birinde eradikasyon sağlanabilmektedir. Bu antibiyotiğe asit baskılayıcı ilaçların (H₂ reseptör antagonisti ve proton pompa inhibitörlerinin) ilave edilmesiyle hastaların üçde ikisinde Hp eradikasyonu sağlanmıştır. Klaritromisin antisekretuarlar ile birlikte kullanıldığında eradikasyon oranları %65-75 iken RBS ile birlikte kullanıldığında bu oran %90'lara çıkmaktadır (13). Etkinlikteki bu artışın sebebi birlikte uygulandıklarında sinerjik etki göstermeleridir. Hp'nin eradikasyonu için aditif ve sinerjik etkili ilaçların birlikte verilmesi gerekir.

RBS ile yapılan klinik çalışmalar, kullanıma yeni sunulan bu molekülün klaritromisinle birleştirilerek 14 günlük basit bir ikili tedavi ile sürekli olarak %80'in üzerinde eradikasyon oranları sağladığını göstermiştir (14). Aynı zamanda RBS + klaritromisin kombinasyonu (eradikasyon oranı ortalama %87) Omeprazol + klaritromisin kombinasyonuna (eradikasyon oranı ortalama %56) göre Hp eradikasyonunda daha etkili bulunmuştur (p<0.001) (13).

Bizim yaptığımız çalışmada da ülkemizde yeni kullanıma giren RBS ile klaritromisinin 14 gün süreyle uygulanması sonucunda elde ettiğimiz oran (%92.8) Maastricht Konsensus toplantısında önerilen oranların üzerinde olup bu tedavi rejimi oldukça etkili bulunmuştur. Aynı zamanda hastaların hiçbirinde önemli bir yan etkiye rastlanmamış olup oldukça iyi tolere edilmiştir. Sadece RBS kullanımı ile hastaların dışkılarında siyahlaşma görülmüştür.

Sonuç olarak, ülkemizde Hp eradikasyonunda gerek basit olması gerekse de etkili bir tedavi seçeneği olması nedeniyle RBS + Klaritromisin eradikasyon rejimi, üçlü rejimlere alternatif olarak önerilebilir.

KAYNAKLAR

- Dixon JS. Helicobacter pylori eradication-unravelling the facts. Scand J Gastroenterol 1995; 30 suppl 212:48-62.
- Penston JG, McColl KEL. Eradication of Helicobacter pylori: an objective assessment of current therapies. Br J Clin Pharmacol 1997; 43:223-43.
- Lanza F, Ciociola AA, Sykes DL, Heath A, McSorley DJ, Webb DD. Ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin is effective in eradication of H. pylori, healing duodenal ulcers and preventing ulcer relapse. Gastroenterology 1996; 110:A172.
- Axon ATR, Ireland A, Lancaster-Smith MJ, Roopram PD. Ranitidine bismuth citrate and clarithromycin twice daily in the eradication of Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther 1997; 1:81-7.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bell D, Porro GB, Deltenre M, et al. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht Consensus Report. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997; 9:1-2.
- McColm AA, McLaren A, Klinkert G, Francis MR, Connolly PC, Grinham CJ, et al. Ranitidine bismuth citrate: a novel anti-ulcer agent with different physico-chemical characteristics and improved biological activity to a bismuth citrate-ranitidine admixture. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10:241-50.
- Tillman LA, Drake FM, Dixon JS, Wood JR. Safety of bismuth in the treatment of gastrointestinal diseases (review). Aliment Pharmacol Ther 1996; 10:459-67.
- Ciociola AA, Webb DD, Heath A, Walsh JH. Effects of ranitidine bismuth citrate on gastric acid secretion and gastrin release in subjects with and without Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10:905-12.
- Graham DY, Walsh JH, Schubert TT, Lanza FL, Peura DA, Peterson W, Riff DS, Yardley J, Ciociola AA, Kong S, Webb DD. Short term treatment with ranitidine bismuth citrate improves H. pylori gastritis in the antrum and corpus. Gut 1996; 38 (suppl 1):A24.
- Wyeth JW, Pounder RE, Duggan AE, O'Morain CA, Schaufelberger HD, DeKoster EH, Rauws EA, et al. The safety and efficacy of ranitidine bismuth citrate in combination with antibiotics for the eradication of H. pylori. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10:623-30.
- Logan RPH, Gummatt PA, Schaufelberger HD, Greaves RRFH, Mendelson GM, Walker MM et al. Eradication of H.pylori with clarithromycin and omeprazole Gut 1994; 35:323-6.
- Gustavson LE, Kaiser JF, Edmonds AL, Locke CS, DeBartolo M, Schneck W. Effect of omeprazole on concentrations of clarithromycin in plasma and gastric tissue at ready state. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39:2078-83.
- Pare P, Romaozinho J, Bardhan KD, French PC, Roberts PM. Ranitidine bismuth citrate is more effective than omeprazole in the eradication of H.pylori when coprescribed with clarithromycin. Gastroenterology 1997; 112:A251.
- Bardhan KD, Wurzer H, Marcelino M, Jahnsen J, Lotay N. High cure rates with ranitidine bismuth citrate (Pylorid) plus clarithromycin given twice daily. Gut 1996; 39(suppl 2):A36.

