

## مقایسه رژیم سه دارویی ۷ و ۱۴ روزه حاوی کلاریترومایسین ، آموکسی سیلین و امپرازول در درمان هلیکوباکتر پیلوری

دکتر ابراهیم فتاحی<sup>۱</sup> ، دکتر علیرضا آذرگون<sup>۲</sup> ، دکتر اشرف فخرجو<sup>۳</sup>

### چکیده

**پیش زمینه و هدف :** هلیکوباکتر پیلوری از شایع ترین بیماری های عفونی در دنیا به شمار می رود و به عنوان اصلی ترین علت بیماری زخم پپتیک پذیرفته شده است. ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری منجر به بهبودی زخم و کم شدن عوارض ناشی از آن و میزان عود زخم پپتیک می گردد. رژیم های درمانی سه دارویی با پایه مترانیدازول یا کلاریترومایسین در دوره های ۷، ۱۰ و ۱۴ روزه در مناطق مختلف دنیا توصیه شده که معمولا حاوی یک داروی کاهنده ترشح اسید از نوع مهار کننده پمپ پروتون و آنتی بیوتیکی دیگر است. از طرف دیگر نشان داده شده است که کلاریترومایسین جایگزین خوبی برای مترونیدازول به خصوص در نواحی با شیوع بالای مقاومت به مترونیدازول، می باشد.

**مواد و روش :** در این مطالعه که به صورت کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی صورت گرفت، کارآزمایی یک رژیم سه دارویی ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری حاوی کلاریترومایسین در دوره های ۷ و ۱۴ روزه مقایسه شده است.

این مطالعه بر روی بیمارانی انجام گرفت که توسط آندوسکوپی و بیوپسی توسط تست های اوره آز سریع و مطالعات هیستوپاتولوژیکی تشخیص های زخم پپتیک یا دیسپپسی غیر زخم همراه با عفونت هلیکوباکتر پیلوری در آنها داده شده بود. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند : گروه A تحت درمان با کلاریترومایسین ۵۰۰ میلی گرم دو بار در روز، آموکسی سیلین ۱ گرم دو بار در روز و امپرازول ۲۰ میلی گرم دو بار در روز برای مدت ۷ روز و گروه B تحت درمان با همان داروها برای مدت ۱۴ روز قرار گرفتند. بررسی بالینی و آندوسکوپی مجدد ۴ هفته بعد از خاتمه درمان صورت گرفت که اگر هر دو تست اوره آز سریع و مطالعات هیستوپاتولوژیکی روی نمونه های بیوپسی منفی می گردید، ریشه کنی هلیکو باکتر پیلوری مورد قبول قرار می گرفت.

**یافته ها :** تعداد ۶۵ بیمار از ۸۱ بیمار انتخاب شده این مطالعه را کامل کرده و مورد آندوسکوپی مجدد قرار گرفتند. درجه ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری در بیماران تمام کننده طرح در گروه A (۳۵ بیمار) و در گروه B (۳۰ بیمار) ۸۵/۶٪ در مقابل ۸۶/۶٪ بود ( $p = 0.6$ ). اگرچه به علت ریزش ۱۶ نفر از بیماران بخاطر عدم رضایت به آندوسکوپی مجدد و علل دیگر درجه ریشه کنی بر اساس درمان - مقصد در گروه A (۴۱ بیمار) و گروه B (۴۰ بیمار) که به ترتیب برابر ۷۳/۱٪ در مقابل ۶۵٪ بود ( $p = 0.42$ ). بین درجه ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری و سن، جنس، شدت التهاب در نمونه های پاتولوژیک و تشخیص زخم پپتیک یا دیسپپسی ارتباط معنی داری مشاهده نشد. بطور کلی ۱۹/۵٪ از بیماران در دو گروه دچار عوارض جانبی خفیف شدند ولی هیچیک دارای عارضه جانبی اصلی نبود و همراهی قابل ملاحظه بین عوارض جانبی و طول درمان هم وجود نداشت.

**بحث و نتیجه گیری :** رژیم درمانی سه دارویی حاوی کلاریترومایسین بر اساس آنالیز تمام کننده طرح منجر به درجه ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری قابل قبولی بود و اختلاف معنی داری بین دو پروتکل بالا وجود نداشت.

**کل واژگان :** هلیکوباکتر پیلوری ، زخم پپتیک ، دیسپپسی ، کلاریترومایسین ، ریشه کنی .

مجله پزشکی ارومیه، سال پانزدهم ، شماره دوم ، ص ۹۱-۸۵ ، تابستان ۱۳۸۳

آدرس مکاتبه : تبریز - گروه داخلی ، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۱- دانشیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۲- متخصص داخلی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۳- دانشیار گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

## مقدمه :

درمانی چند آنتی بیوتیکی مقاومت به آنتی بیوتیک ها به طور قابل ملاحظه ای شکسته می شود. جایگزین یا اضافه کردن کلاریترومایسین به رژیم های دارویی ریشه کنی به علت عدم مواجهه بیماران ایرانی با این آنتی بیوتیک یکی از گزینه های خوب می تواند باشد چون احتمال مقاومت سوش های هلیکوباکتریلوری در بیماران ایرانی به این آنتی بیوتیک کم است (۱۱ و ۱۲).

هدف از مطالعه حاضر بررسی میزان ریشه کنی رژیم سه دارویی حاوی کلاریترومایسین در دو پروتکل یک و دو هفته ای بوده است.

## مواد و روش :

مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی<sup>۳</sup> می باشد. نمونه ها شامل مراجعان سرپائی درمانگاه گوارش و یا بیماران بستری در بخش گوارش مرکز آموزشی درمانی امام خمینی تبریز بعثت خونریزی دستگاه گوارش فوقانی از آذرماه ۱۳۸۱ لغایت شهریور ۱۳۸۲ بوده است که همگی اندیکاسیون آندوسکوپی داشتند. با توجه به مطالعات مختلفی که در مورد تاثیر رژیم سه دارویی شامل کلاریترومایسین، آموکسی سیلین و امپرازول در ریشه کنی هلیکوباکتریلوری وجود داشت و با استفاده از دو مورد از آنها که میزان ریشه کنی رژیم ۷ روزه فوق ۷۴٪ و میزان ریشه کنی رژیم ۱۴ روزه را ۸۵٪ تعیین کرده بود (۱۳ و ۱۴) هم چنین، با در نظر گرفتن فرمول اندازه نمونه برای دو نسبت 
$$n = \frac{P_1(100 - P_1) + P_2(100 - P_2)}{e^2}$$
 و در نظر گرفتن  $e = 10$  اندازه نمونه برای هر گروه عدد ۳۲ به دست آمد (۱۵). در این بررسی محدودیت جنسی وجود نداشت، از نظر سنی نیز بیماران از بین افراد بالغ انتخاب شدند.

از بیماران به هنگام آندوسکوپی فوقانی از ناحیه آنتر در ۲ سانتیمتری پیلور ۲ نمونه برداشته می شد، جهت تست اوره آز سریع<sup>۴</sup> و نمونه دیگر جهت بررسی هیستوپاتولوژیک ( از نظر وجود گاستریت مزمن فعال و هلیکوباکتریلوری

هلیکوباکتریلوری از شایع ترین بیماریهای عفونی به شمار می رود. این بیماری موجب آسیب و التهاب در نسج معده شده و در نتیجه فرد را مستعد ابتلا به زخم اثنی عشر، زخم معده، گاستریت، کانسر و لنفوم معده می کند. ریشه کنی این باکتری منجر به بهبودی زخم و کم شدن عوارض ناشی از آن و کاهش فاحش میزان عود بیماری زخم پپتیک می گردد (۲ و ۳). رژیم های درمانی سه دارویی به مدت ۷ و ۱۴ روز در مناطق مختلف دنیا توصیه شده، این رژیم معمولاً حاوی یک داروی مهار کننده پمپ پروتونی<sup>۱</sup> و دو آنتی بیوتیک می باشد (۶-۴). متأسفانه هیچ کدام از رژیم های دارویی که در حال حاضر به کار می روند قدرت ریشه کنی ۱۰۰٪ را ندارند. در ایران در اکثر مطالعات انجام شده میزان ریشه کنی پائین تر از حد اقل قابل قبول بوده است. یکی از رژیم های متداولی که به کار می رود رژیم سه دارویی حاوی داروی مهار کننده پمپ پروتون، کلاریترومایسین و آموکسی سیلین در دوره های ۷ تا ۱۴ روزه می باشد (۸-۴) این روش در ایران چندان شایع نمی باشد. بر عکس در ایران از رژیم های دارویی حاوی مترونیدازول به صورت شایعی استفاده می شود. به علت مصرف گسترده مترونیدازول و همچنین مقاومت در محیط آزمایشگاهی<sup>۲</sup> نسبت به آن، میزان ریشه کنی از حد مقبول (درجه ریشه کنی بالاتر از ۹۰٪) بسیار کمتر است (۹-۱۲). در ایران در یک مطالعه که به منظور تعیین میزان حساسیت سوش های هلیکوباکتریلوری صورت گرفت، مقاومت کلاریترومایسین ۱۴/۵٪ گزارش شد و این در حالی است که در همین مطالعه مقاومت به مترونیدازول ۳۷/۵٪ گزارش شد (۱۲). مطالعه دیگری نیز جهت حساسیت کلاریترومایسین انجام یافت که در آن مطالعه از ۶۵ مورد تنها ۱ مورد (۱/۴۳٪) به کلاریترومایسین مقاومت نشان داد (۱۱). البته بایستی در نظر داشت که این درجات مقاومت به صورت *in vitro* بوده در حالی که به هنگام استفاده بالینی رژیم های

3 - Randomized Controlled Clinical Trial  
4 - RUT(Rapid Urease Test)

1- PPI  
2- in vitro

ریشه‌کنی) و من - ویتنی<sup>۴</sup> (برای میانگین سنی بیماران) صورت می‌گرفت.

#### نتایج:

از ۸۱ بیمار انتخاب شده برای مطالعه درمان مقصد ۱۶ بیمار به دلایل زیر وارد آنالیز تمام کننده طرح نشدند: عدم مصرف دارو (۴ نفر)، نیمه کاره رها کردن درمان بنا به توصیه پزشک دیگر بدون دلیل علمی خاص (۳ نفر)، عدم تمایل به آندوسکوپی مجدد به رغم بهبودی کامل (۶ نفر)، و عدم اطلاع از بیمار در پیگیری های مکرر (۳ نفر)، باقی مانده ۶۵ بیمار مورد آنالیز تمام کننده طرح قرار گرفتند. با توجه به تشخیص آندوسکوپی، ۴۳ بیمار مبتلا به بیماری زخم پپتیک (۴۱ بیمار زخم اثنی عشر و ۲ بیمار زخم معده) و ۲۲ بیمار سوء هاضمه داشتند. در گروه بیماری زخم پپتیک ۲۰ بیمار تحت درمان با پروتکل A (رژیم یک هفته ای) و ۲۳ بیمار تحت درمان با پروتکل B (رژیم دو هفته ای) قرار گرفتند. در گروه سوء هاضمه نیز به ترتیب ۱۵ و ۷ بیمار تحت درمان با پروتکل های A و B قرار گرفتند (جدول ۱).

جدول شماره ۱- مشخصات پایه ای بیماران مورد مطالعه

مشخصات	پروتکل A (۷ روزه) تعداد	پروتکل B (۱۴ روزه) تعداد
زخم پپتیک	۲۰	۲۳
سوء هاضمه	۱۵	۷
مذکر / مونث	۱۴ / ۲۱	۸ / ۲۲
سابقه زخم پپتیک	۶	۴
درمان ریشه کنی قبلی	۱	-

درجات ریشه کنی در آنالیزهای درمان مقصد و تمام کننده طرح در جدول شماره ۲ مشخص شده است. درجه ریشه کنی در بیماران تمام کننده طرح در گروه تحت درمان با پروتکل A (۸۵/۶٪) و در پروتکل B (۸۶/۶٪) حاصل شد که تفاوت آماری معنی داری بین دو پروتکل وجود نداشت ( $p = 0.6$ ).

توسط رنگ آمیزی همتوکسیلین - ائوزین و گیمسا) استفاده می‌شد. چنانچه هر دو تست اوره آز سریع و بررسی های هیستوپاتولوژیکی از نظر هلیکوباکتریلوری و آثار آن مثبت بودند فرد بیمار وارد مطالعه می گردید. بیماران بر حسب جدول اعداد اتفاقی در دو گروه A و B قرار می گرفتند. گروه A تحت درمان یک هفته ای با امپرازول ۲۰ میلی گرم، آموکسی سیلین ۱ گرم و کلاریترومایسین ۵۰۰ میلی گرم، هر سه دارو به صورت ۲ بار در روز، و گروه B تحت درمان دو هفته ای با همان داروها و همان دوزها قرار می گرفتند. حداقل چهار هفته بعد از اتمام درمان در صورت رضایت بیمار به آندوسکوپی و بیوپسی مجدد (با اخذ رضایتنامه کتبی)، بیمار مورد آندوسکوپی مجدد قرار می گرفت توضیح اینکه در این بار یک نمونه نیز از ته معده جهت اضافه نمودن به نمونه پاتولوژی گرفته می شد. ریشه کنی هلیکوباکتریلوری هنگامی موفقیت آمیز تلقی می گردید که در آندوسکوپی مجدد، هر دو تست اوره آز سریع و هیستوپاتولوژی از نظر (گاستریت مزمن فعال و هلیکوباکتریلوری) منفی گزارش می گردید.

برای آنالیز نتایج بیماران در دو گروه درمان مقصد<sup>۱</sup> و تمام کننده طرح<sup>۲</sup> مورد نظر قرار گرفتند. بیمارانی در آنالیز درمان مقصد قرار می گرفتند که در آندوسکوپی اولیه عفونت هلیکوباکتریلوری به صورت مذکور در آنها ثابت شده بود و یا اندیکاسیون آندوسکوپی و بیوپسی در آنها وجود داشت (علائم بالینی در بیماران سرپائی و وجود خونریزی و مشاهده زخم در آندوسکوپی در بیماران بستری). بیمارانی که در آنالیز درمان مقصد قرار داشتند وارد آنالیز تمام کننده طرح قرار می گرفتند؛ اگر بیمار شروع به مصرف دارو کرده و دارای همکاری خوب بود و یا بیمار برای ویزیت آخر مراجعه و رضایت به آندوسکوپی مجدد می داد. آنالیز آماری توسط آزمون های احتمالی فیشر<sup>۳</sup> (برای مقایسه دو رژیم درمانی و جنسیت بیماران از نظر درجه

1 - Intent to treat  
2 - Per Protocol  
3 - Fisher exact probability test

4 - Mann-Whitney

گاستریت فعال گزارش نشده بود و درمان ریشه‌کنی نیز موفق بوده است.

جدول شماره ۳ - فراوانی میزان عوارض درمانی ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری

عارضه	پروتکل یک هفته‌ای		پروتکل دو هفته‌ای	
	تعداد	(درصد)	تعداد	(درصد)
اسهال	۳	(۸/۵۷)	۲	(۶/۶۶)
تهوع و استفراغ	۱	(۲/۸۵)	۱	(۳/۳۳)
راش جلدی	-	(۰)	۲	(۶/۶۶)
سردرد	۱	(۲/۸۵)	۱	(۳/۳۳)
کم‌اشتهایی	۱	(۲/۸۵)	-	(۰)
احساس تلخی و بد مزگی دهان	-	(۰)	۱	(۳/۳۳)
بدون عارضه	۲۹	(۸۲/۸۵)	۲۳	(۷۶/۶۶)

### بحث:

در حال حاضر رژیم‌های گوناگون درمانی جهت ریشه‌کنی عفونت هلیکوباکتریلوری توصیه می‌شود. در کشورهای اروپا و آمریکا رژیم‌های سه دارویی با پایه مترانیدازول یا کلاریترومایسین به‌عنوان خط اول درمان توصیه شده که از درجه ریشه‌کنی قابل قبولی برخوردارند (۳-۱ و ۱۸-۱۶). در کشورهای جهان سوم از جمله ایران، ریشه‌کنی این باکتری به‌مراتب مشکل‌تر از کشورهای غربی است و این به‌علت مقاومت نسبتاً بالای هلیکوباکتریلوری به مترانیدازول، داروی اصلی رژیم‌های سه و چهار دارویی، در این کشورهاست (۹ و ۱۲ و ۱۹). طبق تحقیقات به عمل آمده در ایران جایگزین کردن فورازولیدون یا کلاریترومایسین به جای مترونیدازول در رژیم چهار دارویی ضد هلیکوباکتریلوری توصیه شده (۱۱ و ۱۹ و ۲۰). متاسفانه فورازولیدون به‌رغم ارزان بودن، میزان عوارض آن در دوزهای موثر زیاد بوده (۲۲٪) و در دوزهای پایین قابل تحمل، درجه ریشه‌کنی کاهش یافته و غیر قابل قبولی دارد (۴/۵۷٪) که این باعث عدم مقبولیت لازم توسط پزشکان و بیماران گشته است (۲۰ و ۲۱).

با توجه به تصادفی بودن انتخاب بیماران برای هر دو گروه درمانی، میانگین سنی بین دو گروه با یکدیگر تفاوت آماری نداشت ( $p=0/5$ ). آزمون من-ویتنی نشان داد که میانگین سنی بیماران در گروهی که به درمان ریشه‌کنی پاسخ داده با گروهی که به درمان پاسخ نداده فرقی ندارد ( $p=0/9$ ) هم چنین این آزمون در مورد ارتباط سنی با میزان موفقیت درمان یک هفته‌ای و دو هفته‌ای نیز تفاوت آماری معنی‌داری نشان نداد. هم‌چنین آزمون فیشر نشان داد که ارتباط معنی‌دار آماری مابین جنسیت و پاسخ درمانی وجود نداشت. و بالاخره بین شدت گاستریت مزمن فعال در نمونه پاتولوژی و درجه ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری در دو گروه درمانی اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت ( $p=0/7$ ).

جدول شماره ۲ - درجه ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری در دو پروتکل ۷ و ۱۴ روزه

نوع آنالیز	پروتکل A (۷ روزه)	پروتکل B (۱۴ روزه)	$p$
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
گروه درمان مقصد	۳۰ از ۴۱ (۷۳/۱)	۲۶ از ۴۰ (۶۵)	$P=0.42$
گروه تمام‌کننده طرح	۳۵ از ۳۰ (۸۵/۶)	۲۶ از ۳۰ (۸۶/۶)	$p = 0.6$

عوارض جانبی ناشی از مصرف دارویی در ۱۳ بیمار (۱۹/۵٪) مشاهده گردید (جدول ۳). هیچکدام از عوارض ذکر شده در حدی نبودند که بیمار را مجبور به قطع درمان کند. بین میزان عوارض و نوع رژیم (یک هفته‌ای یا دو هفته‌ای) نیز تفاوت مهمی وجود نداشت (۷ نفر در پروتکل A و ۶ نفر در پروتکل B).

در آندوسکوپی مجدد تمام بیماران مبتلا به زخم پپتیک بهبودی زخم را نشان دادند و در ۳ بیمار که تشخیص اولیه آندوسکوپی گاستروئودنیت اروزو بود، از نظر آندوسکوپی مجدد التهاب گزارش شده بود که در یک نفر از آنها درمان ریشه‌کنی نیز ناموفق بوده است و در ۲ نفر دیگر در پاتولوژی

طرف دیگر مطالعه تانفونیک<sup>۴</sup> و همکاران در فرانسه جایی که مقاومت به کلاریترومایسین ۱۸/۷٪ بوده، درجه ریشه کنی پایین و غیر قابل قبولی را (۶/۶۷٪) از پروتکل مشابه مطالعه ما حاصل کردند (۲۸). مقاومت بالا به کلاریترومایسین در کشور فرانسه و نیز بلژیک رابه علت مصرف زیاد ماکرولیدها در این دو کشور نسبت داده‌اند (۲۹) ولی خوشبختانه در کشور ما هنوز مصرف بی رویه این داروها متداول نشده و به همین دلیل درجات ریشه کنی قابل قبول بالائی حاصل شده است.

این مطالعه هم چنین نشان داد که ۴ هفته بعد از اتمام درمان ریشه کنی سه دارویی درجه بهبودی زخم ۱۰۰٪ بوده است. چنین درجه ریشه کنی قابل مقایسه با مطالعات غربی هاست (۳۰-۳۲). هر دو پروتکل توسط بیماران مورد مطالعه قابل تحمل بود و نوع و شیوع عوارض جانبی نیز در هر دو گروه درمانی مشابه بود.

به طور کلی می توان از این مطالعه نتیجه گرفت که رژیم یک هفته‌ای سه دارویی شامل امپرازول، آموکسی سیلین و کلاریترومایسین مثل اکثر کشورهای اروپائی غربی می‌تواند یک رژیم خط اول درمانی برای ریشه کنی هلیکوباکتریلازی در کشور ما که مقاومت اولیه به آنتی بیوتیک بالاست، باشد، این رژیم دارای قدرت تحمل خوب و درجه ریشه کنی بالا بوده و تنها ایراد آن می تواند گرانی قیمت کلاریترومایسین موجود در این رژیم باشد که آن هم با توجه به موثر بودن رژیم یک هفته‌ای آن تا حدودی از گرانی آن کاسته می‌شود، در صورتی که این دارو در سبد تعهدات شرکت های بیمه ای نیز قرار گیرد این مشکل هم بر طرف می گردد.

کلاریترومایسین که یک ماکرولید نیمه سنتتیک است، دارای طیف ضد باکتری وسیعی بر علیه گرم مثبت، گرم منفی، باتوزن‌های آنتی بیوتیک تنفسی و پوستی، گونه های میکوباکتریوم و هلیکوباکتریلازی، می باشد (۱۹). در بسیاری از کشورهای غربی رژیم های حاوی کلاریترومایسین، آموکسی سیلین و یک مهار کننده پمپ پروتون به عنوان خط اول درمان جهت کشور مربوطه توصیه شده است. این پروتکل درمانی خط اول درمان جهت کشور مربوطه توصیه شده است. این پروتکل درمانی در کشورهای اروپائی به مدت یک هفته و در کشور آمریکا به مدت ۲ هفته توصیه می‌گردد (۴ و ۶ و ۲۵-۲۳). نتایج مطالعه حاضر که به صورت آنالیز تمام کننده طرح در ۶۵ بیمار انجام گرفت نشان داد که درمان عفونت هلیکوباکتریلازی توسط دو پروتکل سه دارویی مذکور به مدت یک هفته و دو هفته با درجه ریشه کنی در گروه تحت درمان یک هفته‌ای برابر ۸۵/۶٪ و در گروه تحت درمان دو هفته ای ۸۶/۶٪ بود که مشابه هم دیگرند. این درجات ریشه کنی مشابه درجه ریشه کنی ۸۵٪ در مطالعه لاین<sup>۱</sup> و همکاران با رژیم مشابه ولی ۱۰ روزه و مهار کننده پمپ پروتون یک بار در روز (۱۷) و نیز درجه ریشه کنی ۸۴٪ سه مطالعه مشترک دو سو کور (۲۶) و یک مطالعه دیگر دو سو کور (۲۷) بود. مطالعه پالموس<sup>۲</sup> و همکاران در ایتالیا با رژیم مهار کننده پمپ پروتون یک بار در روز همراه آموکسی سیلین ۱ گرم دوبار در روز و کلاریترومایسین ۵۰۰ میلی گرم دوبار در روز در گروه یک هفته‌ای ۶۸/۲٪، در گروه ۱۰ روزه ۷۶/۲٪ و در گروه دو هفته ای ۷۱/۹٪ درجه ریشه کنی را نشان داد که هیچ کدام از سه گروه درجه ریشه کنی ۸۰٪ طبق پیشنهاد کنفرانس سنچس ماستریخت<sup>۳</sup> را کسب نکرد (۱۴). از

1- Laine

2 - Palmus

3 - Maastricht Consensus Conference

4 - Tanfonic

## References:

- 1- Peterson WL , Gramh DY:Helicobacter pylori in : Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH editors , Sleisenger and Fordtran , Gastrointestinal and liver disease 7<sup>th</sup> ed , Philadelphia,Saunders , 2002: 732 – 46 .
- 2- Atherton J , Blaser M : Helicobacter pylori Infection in : Harrison's Principles of internal Medicine : Braunwald E , Fauci A, Kasper D , Hauser S , Longo D , Editors . 15<sup>th</sup> ed , New York, Mc Grow – Hill , 2001: 1949 – 65 .
- 3- DE Boer WA and Tytgat GN : Treatment of Helicobacter pylori infection. Br Med J, 2000, 320 : 31 – 34 .
- 4- Goh KL : Update on the Management of Helicobacter pylori .J Gastroentrol Hepatol, 2002 , 14 : 482 – 87.
- 5- Treiber G , Malferteiner P : Helicobacter pylori. Schweiz Rundsch Med Prax, 2002, 91 : 773 – 78 .
- 6- Sainz R , Borda F : Helicobacter pylori infection : The Spanish consensus report . Rev Esp Enferm Dig, 1999 , 91 : 777-84.
- 7- Bazzoli F : Key Points from the revised Maastricht report : The impact on general practice . Eur J Gastroentrol Hepatol, 2001 , 13 ( Suppl 2):S3 – S7.
- 8- Howden CW , Hunt RH : Guidelines for the management of helicobacter pylori infection . Am J Gastroentrol, 1998, 93: 2330 – 38 .
- 9- Eltahawy AT: Prevalence of primary helicobacter pylori resistance to several antimicrobials . Med Pric Pract, 2002, 11: 65 – 8 .
- 10- Boyanova L , Mentis A , Gubina M , et al: The status of antimicrobial resistance of helicobacter pylori in eastern Europe . Clinic Microbiol Infection, 2002, 8: 388 – 96.
- ۱۱- صفرعلیزاده رضا ، سیاوشی فریده ، ملک زاده رضا و همکاران: فورازولیدون ، یک آنتی بیوتیک بسیار موثر علیه گونه های هلیکوباکتر پیلوری مقاوم به مترونیدازول . مجله گوارش ، ۱۳۸۲ ، سال هفتم ، شماره ۴۱ ، ص ۵۹ – ۱۵۳ .
- 12- Siavoshi F , Pourkhajeh AH , Merat S , et al: Suceptibility of various strains of H.pylori to selected agents . Arch Iranian Med, 2002 , 3 : 60-63 .
- 13- Calvert X, Ducons J,Tito L, et al: one – week Triple vs quadruple therapy for helicobacter pylori infection, a randomized trial. Aliment Pharcol Ther ,2002, 16(7) : 1261-7 .
- 14- Palmes F, Pellicano R, Nassinett E, Et al: Eradication of Helicobacter pylori infection with proton pump inhibitor based triple therapy. A randomized study. Panminnerva Med ,2002,44(2) : 145 – 7.
- ۱۵- وارکه ویسرکورلین، پاتماناتان ایندرا، براون لی ان: روش تحقیق در سیستمهای بهداشتی. ترجمه اسفندیار ستوده مرام، محمود دژکام، مرتضی زعیم. معاونت پژوهشی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تهران، ۱۳۷۶، ص ۲۰۰ – ۱۷۱.
- 16- Sharma VK , Vasudeva R , Howden CW , et al : A survey of gastroentrololo-gists, perceptions and practices to helicobacter pylori infection . Am J Gastroentrol ,1999, 94 : 3170 – 74 .
- 17- Laine L Fennerty B , Osato M , et al: Esomeprazol – based helicobacter pylori eradication therapy and the effect of antibiotic resistance : Results of three US multicenter , Double –blined trials . Am J Gastroentrol, 2000,95: 3393-98 .
- 18- Malferteiner P , Megraud F , Marian O , et al : Current concepn in the Management of helicobacter pylori infection : The Maastricht 2000 consensusreport . Alimen Pharmacol Ther, 2002, 16 : 167 .
- 19- Malekzadeh R, Ansari R, Vahedi H, et al: Furazolidone versus metronidazole in quadruple therapy for eradication of helicobacter pylori in duodenal ulcer disease . Aliment Pharmacol Ther, 2000 , 14 :299 – 303 .

- 20- Fkheri H, Malekzadeh R, Massarat S, et al : Clarithromycin vs Furazolidone in quadruple regimens for the treatment of helicobacter pylori in a population with a high metronidazole resistance rate. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001, 15 : 411 .
- ۲۱- فاخری حافظ ، ملک زاده رضا ، حسینی وحید :  
مقایسه رژیم‌های سه و چهار دارویی حاوی فورازولیدون  
دوز پایین با رژیم‌های سه دارویی حاوی مترونیدازول  
برای ریشه‌کنی هلیکوباکتریلازی در بیماران مبتلا به زخم  
دوازدهه . مجله گوارش ، ۱۳۸۱ ، سال هفتم شماره ۳۹ و  
۴۰ ، ص ۹۵ - ۸۹ .
- 22- Guay DRP, Gustavson LE, Devcich KJ, et al : Pharmacokinetics and tolerability of extended - released claritromycin. *Clin Therapeutics*, 2001, 23 : 566- 77.
- 23- Graham DY , Lew GM , Klein PD , et al: Effect of helicobacter pylori infection on the long - term recurrence of gastric or duodenal ulcer: A randomized, controlled study. *Ann Intern Med*, 1992, 116:705-8 .
- 24- Forbes GM , Glaser ME , Cullen DJ, et al: Duodenal ulcer treated with helicobacter pylori eradication: Seven - year follow up. *Lancet*, 1994 , 243 : 258 -60.
- 25- Chiba N, Rao BV, Rademaker JW , et al : Meta - analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating helicobacter pylori . *Am J Gastroentrol*, 1992 , 87: 1716 - 27 .
- 26- Laine L, Suchower L, Frantz J, et al: Twice - daily, 10 - day triple therapy with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for H. pylori eradication in duodenal ulcer disease :Results of 3 multicenter , double -blinded U.S. Trial . *Am J Gastroentrol*, 1998,93: 2106-12.
- 27- Fennerty MB ,Kovacs TOG , Krouse R , et al: A comparison of 10 and 14 day of lansoprazole triple therapy for eradication of helicobacter pylori . *Arch Intern Med* , 1998 , 158: 1651-56.
- 28- Tankovic J, Lamarque D, Lascols C, et al: Clarithromycine resistance of helicobacter pylori has a major impact on the efficacy of the omeprazole - amoxicillin - clarithromycin therapy. *Pathol Biol*, 2001 , 49 : 528 - 33.
- 29- Glupezynski Y : Antimicrobial resistance in helicobacter pylori: A global overview. *Acta Gastroent Belg*, 1998,61:357 - 66 .
- 30- Adamek RJ, Bethke TD, and the international pantoprazole hp study group: Care of helicobacter pylori infection and healing of duodenal ulcer : Comparison of pantoprazole - based one - week modified triple therapy versus two - week dual therapy . *Am J Gastroentrol* , 1998, 93 : 1919 - 24 .
- 31- ScheppW , Classen M : Pantoprazole and ranitidine in the treatment of acute duodenal ulcer : A multicenter study . *Scand J Gastroentrol*, 1995,30 : 511-14.
- 32- Beker JA , Bianchi PG , Bigard MA ,et al: Double - blind comparison of pantoprazole and omeprazole for the treatment of acute duodenal ulcer . *Eur J Gastroentrol Hepatol*, 1995, 7 : 407-10.