

## مقایسه اثربخشی رژیم درمانی متوالی با رژیم سه دارویی استاندارد در درمان هلیکوباکتر پیلوری در سال ۱۳۹۰ در شهرستان جهرم

رحیم رئوفی<sup>۱</sup>، کرامت اله رحمانیان<sup>۲</sup>، جلیل رجبی<sup>۳</sup>، فاطمه زارع<sup>۴</sup>، محسن متشکر آرانی<sup>۵</sup>

۱- گروه عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم ۲- گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم ۳- گروه عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، نویسنده مسئول ۴- گروه عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، دانشجوی پزشکی ۵- دکترای حرفه ای، اداره بهداشت، امداد و درمان نزاجا

اطلاعات مقاله	چکیده
<p><b>نوع مقاله</b> مقاله کارآزمایی بالینی</p>	<p><b>مقدمه:</b> هلیکوباکتر پیلوری یک ارگانیزم گرم منفی و اسپیرال می باشد که نزدیک به نیمی از مردم جهان را آلوده کرده است. پس از گذشت سال ها از کشف هلیکوباکتر پیلوری، هنوز رژیم درمانی مشخصی که قادر به از بین بردن عفونت در تمام بیماران درمان شده باشد، پیشنهاد نشده است و استفاده گسترده از آنتی بیوتیک در درمان، منجر به افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی شده است. درمان های مختلفی برای ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری استفاده می شود از جمله رژیم سه دارویی و چهار دارویی. اخیراً رژیم درمانی جدیدی جهت ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری معرفی شده است که رژیم متوالی<sup>۱</sup> نام دارد که در آن میزان و طول مدت مصرف آنتی بیوتیک کمتر از رژیم های گذشته می باشد. در این مطالعه میزان ریشه کنی این رژیم را در سال ۱۳۹۰ در بیماران مراجعه کننده به کلینیک هنری جهرم مورد بررسی قرار دادیم.</p> <p><b>روش کار:</b> این مطالعه به صورت مداخله ای و از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سو کور طراحی شده و به بررسی ۱۰۰ بیمار مبتلا به عفونت اولیه هلیکوباکتر پیلوری مراجعه کننده به کلینیک هنری شهر جهرم پرداخته است. در گروه مداخله بیماران مبتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری تحت درمان با رژیم متوالی که عبارت است از آموکسی سیلین و یک مهار کننده پمپ پروتون به مدت ۵ روز و ادامه با کلاریترومایسین، تینیدازول و یک PPI برای ۵ روز دوم قرار گرفتند. بعد از اتمام ۱۰ روز درمان و پیگیری ۲ ماهه، تست تنفسی اوره انجام دادیم و پس از جمع آوری داده ها، آن ها را با نرم افزار SPSS آنالیز کردیم.</p> <p><b>یافته ها:</b> در بررسی ریشه کنی عفونت با استفاده از تست تنفسی اوره به تفکیک در دو گروه مورد مطالعه به صورت (۱۴٪) ۷ مورد شکست درمان در گروه درمان استاندارد سه دارویی ۱۴ روزه و (۱۸٪) ۹ مورد شکست درمان در گروه درمان متوالی ده روزه گزارش گردیده که این اختلاف از نظر آماری معنی دار گزارش نگردید (<math>P &gt; 0.05</math>).</p> <p><b>بحث و نتیجه گیری:</b> در مطالعه حاضر هیچ تفاوت معنی داری بین این دو درمان دیده نشد. اما مقدار دارویی که در درمان متوالی بکار رفت کمتر بوده و در نتیجه عوارض آن نیز کمتر خواهد بود.</p>
<p><b>تاریخچه مقاله</b> ارسال مقاله: ۹۳/۵/۱۳ پذیرش نهایی: ۹۳/۱۱/۲۱</p>	
<p><b>کلید واژگان:</b> اثربخشی رژیم درمانی متوالی رژیم سه دارویی استاندارد هلیکوباکتر پیلوری</p>	
<p><b>نویسنده مسئول:</b> EMAIL: rajabi_jalil@yahoo.com</p>	

### مقدمه:

هلیکوباکتر پیلوری یک ارگانیزم گرم منفی و اسپیرال می باشد که به طور طبیعی انسان را کولونیزه نموده و عفونت با این ارگانیزم یکی از شایعترین عفونت های باکتریال مزمن در سراسر جهان است که می تواند عامل گاستریت مزمن، زخم پپتیک، سرطان معده و لنفوم باشد (۱ و ۲). اندیکاسیون های ریشه کن کردن هلیکوباکتر پیلوری معمولاً عبارت است از: زخم پپتیک، لنفوم MALT، گاستریت آتروفیک، متاپلازی روده ای، اقوام درجه اول افراد مبتلا به سرطان معده و در نهایت ریشه کن کردن این باکتری پس از گاسترکتومی ناکامل. به این دلایل، پروتکل های درمانی بسیاری برای ریشه کن کردن هلیکوباکتر پیلوری معرفی شده است (۳-۵). پس از گذشت سال ها از کشف هلیکوباکتر پیلوری، هنوز رژیم درمانی مشخصی که قادر به از بین بردن عفونت در تمام بیماران درمان شده باشد، پیشنهاد نشده است و استفاده گسترده از آنتی بیوتیک در درمان، منجر

به افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی شده است. این پدیده تا حد زیادی به افزایش مقاومت باکتریایی در سراسر جهان، به خصوص در مقابل کلاریترومایسین "آنتی بیوتیک کلیدی در درمان هلیکوباکتر پیلوری" مرتبط می باشد (۶-۹). در رژیم درمانی متوالی میزان و طول مدت مصرف آنتی بیوتیک کمتر از رژیم های گذشته می باشد. با استفاده از رژیم درمانی متوالی احتمال می رود که میزان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری به سطح قابل ملاحظه تری نسبت به رژیم استاندارد سه دارویی برسد (۱۱). مطالعات تجربی در ایران و بسیاری از کشورهای در حال توسعه نشان می دهد که میزان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری حتی با وجود رژیم های درمانی یکسان، بسیار کمتر از مقدار گزارش شده کشورهای غربی است (۱۲). درمان های ترکیبی مختلفی در دنیا برای ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری انجام شده است اما به بررسی های بیشتری برای ریشه کنی ایده آل نیازمند است.

-1 sequential.

### روش کار:

این مطالعه به صورت مداخله ای و از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سو کور طراحی شده و به بررسی ۱۰۰ بیمار مبتلا به عفونت اولیه هلیکوباکتر پیلوری مراجعه کننده به کلینیک هنری شهر جهرم پرداخته است.

این حجم نمونه با استفاده از روش مقایسه دو گروه مستقل انتخاب شد و تعداد نمونه لازم در هر گروه برابر ۵۰ نفر به دست آمد. نمونه ها به صورت تصادفی سازی بلوکی<sup>۱</sup> انتخاب شدند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل ابتلا به عفونت اولیه هلیکوباکتر پیلوری که به وسیله تست تنفسی اوره آز یا اندوسکوپی و یا تست تعیین آنتی ژن مدفوع تایید شده باشد، داشتن علائم دیس پپسی به مدت حداقل ۶ماه یا بیشتر آدیسی پپسی را می توان به صورت درد، دشواری یا اختلال هضم که ممکن است با علائمی مانند تهوع و استفراغ، سوزش سر دل، نفخ و ناراحتی معده همراه باشد تعریف کرد (۱۶)، عدم سابقه مصرف هر گونه آنتی بیوتیک در طی یک ماه اخیر و عدم سابقه مصرف داروهای مهار کننده های پمپ پروتون و آنتی اسید در طی هفته اخیر تعیین گردید. بیمارانی که رژیم دارویی مذکور را به صورت صحیح مصرف ننموده و یا به آن تحمل نداشته باشند از مطالعه خارج گردیدند.

در ادامه اهداف اصلی طرح برای بیماران بیان گردیده و پس از کسب رضایت نامه شخصی، به صورت تصادفی به جهت از بین بردن سوگیری در انتخاب، به گروه های مساوی تقسیم شدند و از تصادفی سازی Block برای تضمین تعادل اعداد در این مطالعه استفاده شد. بیماران در گروه اول (رژیم استاندارد) توسط کپسول ۲۰ میلی گرمی امپرازول هر ۱۲ ساعت، کپسول ۱ گرمی آموکسی سیلین هر ۱۲ ساعت و قرص ۵۰۰ میلی گرمی کلاریترومایسین هر ۱۲ ساعت، به مدت ۱۴ روز تحت درمان قرار گرفتند. گروه دوم (رژیم درمانی متوالی) شامل آموکسی سیلین ۱ گرم هر ۱۲ ساعت و کپسول ۲۰ میلی گرمی امپرازول هر ۱۲ ساعت به مدت ۵ روز و ادامه با کلاریترومایسین ۵۰۰ mg هر ۱۲ ساعت، تینیدازول ۵۰۰ mg هر ۱۲ ساعت و کپسول ۲۰ میلی گرمی امپرازول هر ۱۲ ساعت به مدت ۵ روز تحت درمان قرار گرفتند. بعد از اتمام دوره درمان، افراد را به مدت ۲ ماه (۴ تا ۶ هفته) پیگیری نموده و (پس از آن ریشه کن سازی هلیکوباکتر پیلوری بین دو گروه توسط تست تنفسی اوره آز با کربن ۱۴ مقایسه گردید) بعد از ۲ ماه، تست تست تنفسی اوره آز انجام گرفت. تنفسی اوره آز، توسط کیت های سوئدی و دستگاه هلیوپروپ ((“Heliprobe” urea breath test Noster AB, Sweden جهت خواندن کیت ها انجام شد.

بیماران بمدت ۴ هفته قبل از انجام تست تنفسی اوره آز، از مهار کننده پمپ پروتون و آنتی بیوتیک منع شدند و در صورت مصرف آن داروها، تست تنفسی به تعویق افتاد. برای انجام تست، بیماران

در مطالعه ای در ایران رژیم های درمانی مورد استفاده دانشمندان ایرانی طی ۱۶ سال اخیر (۱۹۹۰-۲۰۰۶) و با توجه به تعداد و انواع داروها و طول مدت و میزان ریشه کنی و عوارض جانبی آنها مورد مرور قرار گرفته است. طبق این مطالعه، درمان استاندارد سه دارویی در کشور ما مطلوب تر بوده است اما این روش یک میزان ریشه کنی ایده آل را نمی تواند به دست بدهد. در رژیم ۴ دارویی دو پایه آن (رژیم بر پایه فورازولیدون و رژیم بر پایه مترونیدازول) یک میزان نابودی ایده آل به دست می دهند، اما هر یک مشکلات به خصوصی دارند. به عنوان مثال رژیم بر پایه فورازولیدون عوارض جانبی متعددی دارد و در افراد مبتلا به اختلال G6PD منع مصرف دارد و نیز در رژیم بر پایه مترونیدازول حتی با وجود دوزهای بالا، مقاومت دارویی یک مشکل عمده است (۱۳).

یک کارآزمایی بزرگ دوسوکور شاهددار با دارونما و تصادفی شده که منتشر شده است نشان داد با وجود آنکه رژیم متوالی حاوی یک ماکرولید است میزان ریشه کنی آن در سویه های مقاوم به کلاریترومایسین بسیار بالاست (۸۸/۹٪) که در مقابل، این میزان ریشه کنی در رژیم استاندارد سه دارویی ۲۸/۶٪ است (۱۴).

یک فرا بررسی جدید از کارآزمایی های تصادفی شده شاهد دار که درمان متوالی خط اول را با رژیم استاندارد سه دارویی مورد مقایسه قرار داد به این نتیجه رسید که درمان متوالی بر درمان سه دارویی ارجح است. با این حال اطلاعات حاصل از درمان متوالی به جز در ایتالیا، اسرائیل و تایوان توسط محققان سایر کشورها به تأیید نرسیده است (۱۴). مطالعه ای که در ایتالیا بر روی ۱۰۷ بچه مبتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری صورت گرفت به این نتیجه رسید که درمان متوالی نسبت به درمان استاندارد سه دارویی میزان ریشه کنی بالاتری را به دست میدهد (۱۰). در تایوان نیز این رژیم در ۲۳۳ بیمار تست شد و نتیجه آن میزان ریشه کنی ۹۳٪ رژیم متوالی در برابر میزان ریشه کنی ۸۰٪ رژیم استاندارد سه دارویی بود (۱۵).

۱۲۴ بیمار این رژیم را مصرف کردند که نهایتاً میزان ریشه کنی این رژیم در مقایسه با رژیم استاندارد ۹۵/۸٪ محاسبه شد (۱۵). با این حال هنوز ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری با چالش روبرو است زیرا شیوع سویه های مقاوم به دارو نیز در سرتاسر جهان به سرعت در حال افزایش است.

در رژیم های استاندارد قبلی (۳ یا ۴ دارویی) تعداد و مقدار مصرف دارو و نیز طول مدت مصرف دارو نسبتاً بالاست. گاهی اوقات نیز برای ریشه کنی عفونت به ترکیب آنتی بیوتیک های متفاوت و تکرار دوره درمان نیاز است. که همه این عوامل مصرف را دچار مشکل می کند. در رژیم متوالی تعداد و طول مصرف دارو کمتر است و در نتیجه عوارض دارویی کمتر خواهد بود. با توجه به مشکلات و عوارض رژیم های قبلی در درمان هلیکوباکتر پیلوری، بر آن شدیم تا رژیم درمانی جدیدی را مورد بررسی قرار دهیم که در مطالعات محدود قبلی این رژیم تأثیری مفید در درمان داشته است. لازم به ذکر است که تا کنون مطالعات زیادی در رابطه با این رژیم درمانی در ایران انجام نشده است.

1- Randomized Block .

از این آنتی بیوتیک در کودکان و بزرگسالان و به افزایش میزان شکست در از بین بردن هلیکوباکترپیلوری با استفاده از درمان های معمولی، مرتبط می باشد (۱۷-۱۹). با این وجود، دستورالعمل اروپایی برای درمان هلیکوباکتر پیلوری درمان سه گانه با PPI و آموکسی سیلین و کلاریترومایسین یا مترونیدازول به مدت ۱۴ روز و یا درمان چهارگانه با PPI، آموکسی سیلین، کلاریترومایسین و مترونیدازول برای ۱۰ تا ۱۴ روز است (۱۹ و ۲۰).

رژیم متوالی یک رژیم درمانی جدید با ایده دوره کوتاهتر درمانی و در نتیجه کاهش عوارض درمانی دارویی طراحی شده است. مکانیسم های زیر بنایی اثرات درمان ۱۰ روزه متوالی شناخته شده نیست با این حال، به نظر می رسد تجویز اولیه آموکسی سیلین، دیواره های سلول هلیکوباکترپیلوری را تضعیف می کند، مقاومت به کلاریترومایسین را کاهش و اثرات درمانی را افزایش می دهد (۲۱ و ۲۲).

علاوه بر این، استفاده از ۳ یا تعداد بیشتر آنتی بیوتیک، اثر بخشی درمان را بهبود می بخشد. کلاریترومایسین بر روی اسید نوکلئیک باکتریایی عمل می کند، مانع سنتز پروتئین، ثبات در محیط اسیدی و افزایش اثرات سینرژیک داروها و میزان بهبودی از عفونت هلیکوباکترپیلوری می شود. بنابراین مقاومت به مترونیدازول و کلاریترومایسین، دلیل اصلی شکست درمان ریشه کنی هلیکوباکتر است (۲۳).

مطالعات محدود انجام شده موفقیت این رژیم را نشان داده است. از جمله مطالعات انجام شده در این رابطه می توان مطالعه دکتر واریا<sup>۲</sup> که در ایتالیا انجام شد را اشاره کرد که میزان ریشه کنی در این رژیم در مقایسه با رژیم استاندارد چهار دارویی بهتر بوده است (۲۴).

همچنین مطالعه دیگری که توسط فرانکاوایلا<sup>۳</sup> بر روی ۷۸ بچه مبتلا به عفونت در ایتالیا انجام شد موفقیت این رژیم بالاتر از سایر رژیم ها بوده و توصیه به استفاده از این رژیم شده است (۲۵). در مطالعه ای در آمریکا نیز از جحیت این رژیم نشان داده شد. در این مطالعه جفری<sup>۴</sup> برتری رژیم متوالی را بر رژیم استاندارد ۳ دارویی اثبات کرد (۲۶).

در مطالعات مذکور میزان ریشه کنی هلیکوباکترپیلوری از ۸۹٪ در مطالعه وایارا (۹۶) به ۹۷٪ در مطالعه فرانکاوایلا (۹۷) و ۹۳٪ در مطالعه NS jafri (۲۶) متفاوت بود.

دو مطالعه نیز ریشه کنی در رژیم متوالی را معادل با رژیم استاندارد چهار دارویی معرفی کرده اند. از جمله این مطالعات، مطالعه چوی در کره، با میزان ریشه کنی ۷۷/۹٪ (۲۷) و مطالعه دنگ چنگ در تایوان در سال ۲۰۰۸-۲۰۰۷ با میزان ریشه کنی ۹۲/۳٪ (۲۸) را می توان نام برد. در بررسی مطالعات انجام شده در ایران، فاخری و همکارانش میزان ریشه کنی در رژیم متوالی (۸۳٪) در مقابل

حداقل ۸ ساعت ناشتا بودند و پس از مصرف کپسول نشاندار (HeliCap™, Kibion AB Uppsala, Sweden) و گذشت مدت زمان لازم (حدود ۲۰ دقیقه) با دمیدن در پاکت مخصوص (Heliprobe breath card, Kibion AB, Uppsala, Sweden) تا تغییر رنگ معرف، این تست انجام گرفت. پس از آن توسط دستگاه هلیوپروب، نتیجه تست مشخص گردید. اطلاعات بیماران شامل شرح حال کامل پزشکی و اطلاعات دموگرافیک از جمله سن و جنس، سابقه پزشکی، سابقه خونریزی معده، سابقه مصرف سیگار، الکل و داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی و سابقه خانوادگی از بیماری معده - روده ای توسط پرسشنامه ای جمع آوری شده و به کلیه بیماران اطمینان داده شد، اطلاعات فردی آنان به صورت محرمانه باقی خواهد ماند و از یافته های بیماران صرفاً استفاده آماری خواهد شد.

در پایان داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نگارش ۱۸ و آزمون های آماری مربع کای<sup>۱</sup> و t-student مورد تحلیل آماری قرار گرفته و  $P < 0/05$  از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

#### یافته ها:

در این مطالعه به بررسی ۱۰۰ بیمار مبتلا به عفونت اولیه هلیکوباکترپیلوری با میانگین سنی  $35/6 \pm 9/6$  و کمترین سن ۱۸ سال و بیشترین سن ۶۸ سال پرداخته ایم. توزیع جنسی بیماران شامل ۴۰ (۴۰٪) مرد و ۶۰ (۶۰٪) زن می باشد. متغیر های سن، جنس، سابقه پزشکی، سابقه خونریزی معده، سابقه مصرف سیگار، الکل و داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی و سابقه خانوادگی به تفکیک در دو گروه درمانی در جدول شماره یک ذکر شده است.

متغیر	درمان متوالی تعداد (درصد)	درمان استاندارد تعداد (درصد)	سطح معنی دار
جنس (مرد)	۲۱ (۲۱٪)	۲۰ (۴۰٪)	$P = 0/7$
تاریخچه مصرف سیگار	۲ (۴٪)	۴ (۸٪)	$P = 0/51$
تاریخچه مصرف الکل	۱ (۲٪)	۰	$P = 0/32$
تاریخچه خونریزی معده	۳ (۶٪)	۲ (۴٪)	$P = 0/71$
تاریخچه مصرف NSAID	۱۹ (۳۸٪)	۱۷ (۳۴٪)	$P = 0/56$
سابقه خانوادگی	۱۸ (۳۶٪)	۱۴ (۲۸٪)	$P = 0/47$

در بررسی ریشه کنی عفونت با استفاده از تست تنفسی اوره آز به تفکیک در دو گروه مورد مطالعه به صورت (۱۴٪) ۷ مورد شکست درمان در گروه درمان استاندارد سه دارویی ۱۴ روزه و (۱۸٪) ۹ مورد شکست درمان در گروه درمان متوالی ده روزه گزارش گردیده که این اختلاف از نظر آماری معنی دار گزارش نگردید ( $P > 0/05$ ).

#### بحث و نتیجه گیری:

در کشورهای غربی، افزایش مقاومت نسبت به درمان سه گانه بحث های زیادی را می طلبد. قابل ذکر است، افزایش مقاومت به کلاریترومایسین در مطالعات با مقیاس بزرگ در چندین کشور اروپایی به استفاده گسترده

1- Chi-square  
2-vaira  
3-francavilla R  
4-jafri NS

رزیم استاندارد چهار دارویی (۸۰٪) تفاوتی معنی داری نداشته است (۲۹). تنها مطالعه با نتیجه متفاوت را می توان در مطالعه ای که توسط دکتر روبرت در ۷ کشور آمریکای لاتین انجام گرفته مشاهده کرد. در طی این مطالعه میزان ریشه کنی معادل ۷۶/۵٪ گزارش شده که از سایر رژیم های درمانی میزان موفقیت کمتری را داشته است (۳۰).

در مطالعه ما میزان موفقیت در درمان در گروه درمان استاندارد سه دارویی ۱۴ روزه به میزان (۸۶٪) ۴۳ مورد تست تنفسی اوره آز منفی و در گروه درمان متوالی ده روزه (۸۲٪) ۴۱ مورد تست تنفسی اوره آز منفی گزارش گردیده که این اختلاف از نظر آماری معنی دار گزارش نگردید ( $P > 0/05$ ).

با همه این تفاسیر، در مطالعه حاضر میزان ریشه کنی درمان متوالی اندکی از درمان استاندارد کمتر شد و درمان متوالی نتوانست به ریشه کن سازی بالاتری از لحاظ آماری نسبت به درمان استاندارد سه گانه دست پیدا کند. این اختلاف نتیجه با تحقیقات گفته شده ممکن است تا حدودی انعکاسی از تفاوت های ژنتیکی در گونه های هلیکوباکتر پیلوری در شرق و غرب باشد (۳۱).

عواملی که علاوه بر محل و مقاومت آنتی بیوتیکی ممکن است ریشه کن سازی هلیکوباکتر پیلوری را تحت تاثیر قرار دهند عبارتند از: سن، همکاری بیمار، غلظت اسید معده و تفاوت در شیوع هلیکوباکتر پیلوری با ژنوتیپ CagA و واکنش های فردی به مهار کننده پمپ پروتون است (۳۲).

در این مطالعه غلظت اسید معده، مقاومت آنتی بیوتیکی (یا حداقل غلظت بازدارندگی) و یا ژنوتیپ هلیکوباکتر پیلوری بررسی نگردید و از آنجا که همه افراد تنها در یک مرکز وارد مطالعه شدند، تفاوت های جغرافیایی در حساسیت هلیکوباکتر پیلوری و در پروتکل درمان در این مطالعه پدیدار نشد.

از دیگر دلایل این تفاوت، می توان مصرف بی رویه و غیر اصولی آنتی بیوتیک ها را ذکر کرد. غالب مطالعات از جمله مطالعه انجام شده در جهرم در سال ۸۵، شایعترین قلم دارویی در نسخه ها را آنتی بیوتیک ها معرفی کرده بودند (۱۳). در مورد غالب این مطالعات پنی سیلین ها قرار دارند. از جمله می توان به مطالعه دکتر شیخ الاسلامی در قزوین اشاره کرد که آموکسی سیلین بیشترین آنتی بیوتیک نسخه شده در نسخه های شهرستان بوده است (۳۳). هم چنین مطالعه دکتر علیخانی در یاسوج و دکتر ماکویی در ارومیه بیشترین فراوانی را پنی سیلین معرفی کرده اند (۳۴ و ۳۵). مطالعات انجام شده در ایتالیا و نروژ نیز این آنتی بیوتیک را شایعترین آنتی بیوتیک معرفی کردند (۳۶ و ۳۷). در ایتالیا نیز طی یک بررسی ده ساله افزایش مقاومت پنوموکوک به آموکسی سیلین را از ۱٪ تا ۲۵٪ به دلیل شیوع مصرف آموکسی سیلین مشخص کرده اند (۳۸).

در پایان پیشنهاد میگردد مطالعات بیشتری در جهت تعیین این نکته که آیا این یافته ها برای بیماران دیگر کشورهای شرق آسیا نیز صادق است یا خیر، انجام پذیرد. از سویی تغییرات بیشتری برای بهبود درمان های متوالی برای دستیابی به نتایج بهتر در کشورهای در حال توسعه مورد نیاز است.

از سویی بررسی مقاومت دارویی هلیکوباکتر نسبت به آموکسی سیلین و کلاریترومایسین به صورت منطقه ای در بررسی های بعدی لازم و آموزش مصرف منطقی و تجویز نظام مند آنتی بیوتیک ها از سوی پزشکان توصیه می گردد.

هر چند در مطالعه حاضر هیچ تفاوت معنی داری بین این دو درمان دیده نشد اما مقدار دارویی که در درمان متوالی بکار رفت کمتر بود و در نتیجه عوارض آن نیز کمتر خواهد بود. در حال حاضر در ایران رژیم سه دارویی خط اول درمان و رژیم های متوالی در موارد مقاوم به درمان در نظر گرفته می شود.

## References

- 1) Guidelines for treatment of *Helicobacter pylori* in the East and West-Selgrad, Michael; Bornschein, Jan; Malfërtheiner, Peter-Expert Review of Anti-Infective Therapy, Volume 9, Number 8, August 2011 , pp.(8) 588-581
- 2) Fakheri H, Taghvaei T, Hosseini V, Bari Z. A comparison between sequential therapy and a modified bismuth-based quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Iran: A randomized clinical trial. *Helicobacter* 48-43 :17;2011.
- 3) Calvet X. *Helicobacter pylori* infection: treatment options. *Digestion* 73 ;2006 (Suppl 28-119):1.
- 4) McLoughlin RM, O'Morain CA, O'Connor HJ. Eradication of *Helicobacter pylori*: recent advances in treatment. *Fundam Clin Pharmacol* 7-19:421 ;2005.
- 5) Yakut M, Cinar K, Seven G, Bahar K, Ozden A. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Turk J Gastroenterol* 211-206 :(3) 21 ;2010.
- 6) Zullo A, Francesco V, Hassan C, Morini S, Vaira D. The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a pooled-data analysis. *Gut* ;2007 1357-56:1353.
- 7) Bytzer P, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 10;2005 (Suppl 6-40):1.
- 8) Egan BJ, Marzio L, O'Connor H, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*; 13 Supp. 40-35 (1) 2008
- 9) Megraud F. H. *pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 84-53:1374;2004.
- 10) Sequential Therapy Compared with Standard Triple Therapy for *Helicobacter Pylori* Eradication in Children: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial-The Journal of Pediatrics volume 20 ,159 Issue 1 , Pages 49-45, July 2011.
- 11) H.pylori Treatment in iran-reza malek zade, Mohammad nejad, siadati, masarrat2004-
- 12) M.Saberi-firoozi, M. Nejabat; Experiences with H. Pylori: Treatment in Iran, *Ijms* vol 31, No 9, Dec 2006.
- 13) Ladan.safavi zadeh-Review Article of H.pylori Treatment-Nov 2008.
- 14) Sequential therapy achieves a higher eradication rate than standard triple therapy in Taiwan-journal of gastroenterology and hepatology2011-
- 15) High Eradication Rates of *Helicobacter pylori* Infection Following Sequential Therapy: The Israeli Experience Treating Naïve Patients-*Helicobacter*-Volume 16, Issue 3, pages 233-229, June 2011.
- 16) Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, (Eds). Harrison's principles of internal medicine. 14 Th ET. New York: McGraw Hill, 1998.
- 17) De Francesco V, Margiotta M, Zullo A. Clarithromycin resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 100-144:94;2006.
- 18) Vaira D, Zullo A, Vakil N, Gatta L, Ricci C, Perna F, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med* 563-556 :146 ;2007.
- 19) Koletzko S, Richy F, Bontems P, Crone J, Kalach N, Monteiro ML, et al. Prospective multicenter study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe. *Gut* 1716-1711 :55;2006.
- 20) Malfërtheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht III consensus report. *Gut* 781-772 :56 ;2007.
- 21) Webber MA, Piddock LJ. The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 11-9 :51 ;2003.
- 22) De Francesco V, Margiotta M, Zullo A. Clarithromycin resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 100-144:94;2006.
- 23) Queiroz DM, Dani R, Silva LD, Santos A, Moreira LS, Rocha GA, et al. Factors associated with treatment failure of *Helicobacter pylori* infection in a developing country. *J Clin Gastroenterol* 320-315 :35 ;2002.
- 24) Vaira D., Zullo A., Vakil N., et al, sequential therapy versus standard triple-Drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication, *Annals of internal medicine*, 17 April 2007, Vol 146, No. 563-556 :8.
- 25) Francavilla R., Lionetti E., Castellaneta S. et al, Improved efficacy of 10-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in children: *Gastroenterology*, (5)129,2005 1419-1414 .:
- 26) Jafri NS, Homung CA, Howden CW, sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment, *Annals of internal medicine*, 931-923 :(12)148,2008.
- 27) Choi WH, Park DI, Oh SY, et al, Effectiveness of 10 day- sequential therapy for *Helicobacter pylori* Eradication in Korea, *Korean J Gastroenterol*, 2008 may, -280 : (5) 51 284.
- 28) Chyang W, D.Hsu P., Yih W, J. et al, :sequential and concomitant therapy with four drugs is equally effective for eradication of H pylori infection, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, volume 8, Issue 1, January 2010, pages 41-36.
- 29) Fakheri H., Taghvaei T., Hosseini V., Bari Z., A comparison between sequential therapy and a modified bismuth-based quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Iran : 2011 Blackwell Publishing Ltd, *Helicobacter* 48-43 :17.
- 30) Greenberg ER., Anderson G., Morgan D. et al, 14 day Triple, -5day concomitant, and -10day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com), vol 378 August 2011 ,6.
- 31) Jang S, Jones KR, Olsen CH, Joo YM, Yoo YJ, Chung IS, et al. Epidemiological link between gastric disease and polymorphisms in *VacA* and *CagA*. *J Clin Microbiol* ;2010 567-559 :48.
- 32) De Francesco V, Margiotta M, Zullo A. Clarithromycin resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 100-144:94 ;2006.
- 33) Sheikhol Eslami H, Asefzadeh S. Antibiotics in Qazvin physicians' prescriptions. *Journal of Medical Faculty Guilan University of Medical Sciences* -41 :(32-31) 8 ;1999 35. (In Persian).
- 34) Ali Khani A, Shahamat M, Ghaffarian Shirazi HR. Survey on antibiotic prescription for less than 14 years old outpatient children in general practitioner prescriptions in Yasuj. *Armaghane-danesh, Journal of Yasuj University of Medical Sciences* -91 :(40) 10 ;2006 83.(in Persian).
- 35) Aghayar Makoei A, Ghareh Aghaji R, Saberi A. General practitioners pattern of antibiotic prescription in ambulatory patients in Urmia, 1998. *Urmia Medical Journal* 257-265 :(4) 13 ;2003. (In Persian).
- 36) Vaccheri A, Castelvetti C. Pattern of antibiotics use in primary health care in Italy. *Eur J Clin Pharmacol*.425-56:417 ;2000.
- 37) Lindbaek M, Berild D. Influence of prescription patterns in general practice on anti-microbial resistance in Norway. *Br J Gen Pract*.440.38-49:436 ;1999 Collignon P, Turnidge J. Antibiotics resistance in streptococcus pneumonia. *Med J Aust*.64-173:58 ;2000.

## Comparison of the effectiveness standard three-drug regimen in the treatment of *Helicobacter pylori* in a row with the regime in 2011 in the city of Jahrom

Raufi R (MD, MPH), Rahmanian K (MD), Rajabi J\* (MD, MPH), Zare' F (MD), Motashakker Arani M (MD)

### Abstract

**Introduction:** *H.pylori* is a gram negative and spiral organism that infected half of the world people. This organism is responsible for almost peptic ulcers and also MALT Lymphoma and Gastric Adenocarcinoma. Different therapies are used for *H.pylori* eradication such as triple and quadruple drugs regimes. Recently, a new therapeutic regime is discovered for *H. pylori* eradication, is named "Sequential" regime that amount and duration of antibiotics usage are less than previous regimes. In this study, eradication rate of sequential regime is investigated in 2011 in patients referred to Jahrom Honari clinic.

**Methods:** This study is a interventional-clinical trial study. 50 patients with *H.pylori* infection treated by sequential therapy that is include of amoxicillin +PPI for 5 days and followed with clarithromycin + thinidazole +PPI for second 5 days. After 10 days treatment and 2 month follow up UBT test was done. After that, data was got analysis by SPSS software.

**Results:** 41 of 50 patients (%82) were responded to sequential regimes .and 43 of 50 patients (%86) were responded to another regime.

**Conclusion:** In this study, no significant differences between the two treatments were observed, but the amount of the drug was used in the sequential treatment was lower and therefore its complication will be lower.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, sequential regimen, eradication

---

\*Corresponding Author, Department of infectious diseases, Faculty of Medicine, AJA University of medical sciences, Tehran, Iran, Email: rajabi\_jalil@yahoo.com