

مقایسه اثر دو رژیم دارویی دارای بیسموت و یا اومپرازول بر اساس سرولوژی برای ریشه‌کنی هلیکوباکترپیلوری در درمان زخم پپتیک

دکتر یوسف بافنده^۱، دکتر مجید اسماعیلی^۲، دکتر ابراهیم فتاحی^۳، مهندس سعید اهری‌زاد^۴

۱ - دانشیار بخش داخلی دانشگاه علوم پزشکی تبریز ۲ - مربی بخش ایمنولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
۳ - دانشیار بخش داخلی دانشگاه علوم پزشکی تبریز ۴ - استادیار گروه زراعت و اصلاح نباتات دانشگاه تبریز (کارشناس آمار)

چکیده:

مقدمه:

رژیم‌های درمانی مختلفی برای ریشه‌کنی هلیکوباکترپیلوری (Hp) در زخم پپتیک مورد استفاده قرار می‌گیرند که در اغلب گزارش‌های پزشکی توصیه می‌شوند. در مرحله پیگیری نتایج درمانی، بدیهی است روش‌های غیرتهاجمی مقبولیت بیشتری دارند. مطالعه حاضر برای بررسی نتایج درمان ریشه‌کنی بر اساس روش غیرتهاجمی (جستجوی آنتی‌بادی ضد Hp) انجام شده است.

روش کار:

۸۹ بیمار مبتلا به زخم معده و دوازدهه (با تشخیص اندوسکوپی) با دو رژیم دارویی: ۱ - امپرازول QBD 20 mg، قرص مترونیدازول QID 250 mg و کپسول آموکسی‌سیلین QID 500 mg و یا ۲ - قرص بیسموت ساب‌سیترات BID 120mg، قرص مترونیدازول BID 250 mg و کپسول آموکسی‌سیلین BID 500 mg به مدت دو هفته تحت درمان ریشه‌کنی Hp قرار گرفتند. نتایج این درمان با سرولوژی ضد Hp قبل از درمان و در ماه‌های ۳ و ۶ بعد از اتمام درمان مورد ارزیابی قرار گرفت.

از ۸۹ بیمار، ۵۵ نفر (۶۱٪) بعد از ۶ ماه سرولوژی منفی داشتند. هر دو رژیم درمانی باعث کاهش قابل ملاحظه عیار آنتی‌بادی شدند (p<0.001) و بین دو رژیم درمانی دارای اومپرازول و یا بیسموت در کاهش عیار آنتی‌بادی تفاوت چندانی مشاهده نشد (به ترتیب p<0.001، p<0.005) دو رژیم دارویی فوق در ریشه‌کنی Hp بر اساس سرولوژی تفاوت چندانی ندارند.

گل‌واژگان: هلیکوباکترپیلوری، زخم پپتیک، درمان ریشه‌کنی، آنتی‌بادی ضد هلیکوباکترپیلوری

مقدمه:

هلیکوباکترپیلوری (Hp) شایعترین عفونت لوله گوارش انسان است و حدود نصف جمعیت دنیا آلوده به این میکروارگانیسم هستند^(۱). حدود ۶۰ تا ۷۰ درصد زخم‌های معده و ۷۰ تا ۱۰۰ درصد زخم‌های دوازدهه با Hp در معده همراه بوده‌اند^(۲،۳).

دو دسته روش تشخیصی در مورد Hp وجود دارند:

۱ - روش‌های تهاجمی که نیاز به اندوسکوپی و بیوپسی از مخاط معده دارند.

۲ - روش‌های غیرتهاجمی از جمله تست‌های تنفسی با اوره نشاندار، و سرولوژی^(۴،۵).

مطالعات سرولوژیک از نظر IgG و IgA حساسیت به ترتیب حدود ۱۰۰٪ و ۹۴٪، و اختصاصیت به ترتیب ۸۶٪ و ۷۶٪ دارند^(۶-۷). از آنجائی که Hp عفونت مزمنی است که خودبه‌خود بهبود نمی‌یابد IgG بالا نشاندهنده عفونت فعال است، مگر این که بیمار تحت درمان ضد Hp قرار گرفته باشد^(۸،۹). از طریق ELISA تیتراژ آنتی‌بادی امکان‌پذیر است. در بیمارانی که بعد از درمان عیار آنتی‌بادی سریع کاهش پیدا می‌کند به طور کامل درمان شده‌اند. لذا باید عیار آنتی‌بادی قبل از درمان در دست

باشد تا بتوان بعد از درمان آن را پیگیری کرد^(۱۰،۱۱). سیر زمانی کاهش آنتی‌بادی‌ها بعد از ریشه‌کنی Hp مشخص نیست ولی احتمالاً بعد از ریشه‌کنی میکروارگانیسم سطح آن قابل اندازه‌گیری باقی می‌ماند^(۱۲،۱۳). برای بررسی نتیجه درمان باید کاهش عیار آنتی‌بادی را در زمان‌های مختلف در طول ۶ ماه یا کاهش ۵۰٪ عیار آنتی‌بادی نسبت به قبل از درمان را بتوان نشان داد^(۱۴).

درمان زخم دوازدهه با عوامل کاهش‌دهنده تولید اسید عود ۷۰٪ در سال را در پی دارد^(۱۵). درمان نگهدارنده بعد از بهبود زخم نیز موجب کاهش عود زخم می‌شود ولی روی سیر طبیعی زخم اثری ندارد چرا که الگوی عود سریع بعد از قطع درمان نگهدارنده جلب توجه می‌کند^(۱۶،۱۷).

بر اساس مطالعات انجام گرفته، ریشه‌کنی Hp سیر بیماری را تحت تأثیر قرار می‌دهد به طوری که میزان عود به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد^(۱۸-۲۰)، مثلاً میزان عود زخم دوازدهه به ۵٪ می‌رسد^(۲۱). با ریشه‌کنی Hp متابلازی معده نیز اصلاح می‌شود^(۲۲،۲۳). در حال حاضر ریشه‌کنی Hp برای تمام افراد آلوده توصیه نمی‌شود مگر در آنان که زخم به وجود آورده باشد^(۲۴). لذا هنوز تشخیص زخم بر اساس اندوسکوپی ضروری به نظر می‌رسد. برای پی‌گیری ریشه‌کنی Hp، روش‌های غیرتهاجمی توصیه می‌شود که سرولوژی ساده‌ترین و

Abstract

Comparison of the efficacy of Bismuth - or Omeprazole - based drug regimens for eradicating Helicobacter Pylori (Hp) in peptic ulcer by serologic testings

Bafandeh Y., MD, Esmaili M., MS, Fattahi v, MD, Aharizad S., AP.

From the Department of Gastroenterology of Tabriz University of Medical Sciences.

BACKGROUND: Multiple drug regimens appeared to be useful for eradicating HP in peptic ulcer disease.

Noninvasive assays are preferred for treatment follow up. In this study we have evaluated the eradication therapy by non-invasive assay of anti- HP antibody.

Methods: 89 patients with gastric or duodenal ulcers were enrolled into the study. Two different drug regimens for HP eradication therapy, each for 2 weeks, was prescribed

1 - Bismuth 120 mg BID, Metronidazole 250 mg QID, Amoxicillin 500 mg QID and 2 - Omeprazole 20 mg BID, metronidazole 250 mg QID, Amoxicillin 500 mg QID.

Results: Effect of therapy was evaluated serologically at 3 and 6 months after terminating treatment course. Results: Among 89 Patients, 55 (61.8%) had negative serology after 6 months.

There was not significant difference between two regimens with regards to reducing antibody titer ($P < 0.005$ for omeprazole and < 0.001 for bismuth)

Conclusion: There was no significant difference between two regimens in eradicating HP, based on serologic testing.

Keywords: Helicobacter pylori, Peptic ulcer, Eradication therapy, Anti-Helicobacter Antibody

عملی‌ترین آنها است^(۸،۴)، ولی چنان که گفته شد مدت پائین آمدن عیار آنتی‌بادی متغیر خواهد بود^(۴). رژیم‌های درمانی دارویی مختلفی مطالعه شده‌اند. در ریشه‌کنی Hp، درمان تک دارویی مثلاً با بیسموت^(۱۴،۷) و چنددارویی^(۲۱-۱۵،۴) مقایسه شده‌اند. در رژیم تک دارویی میزان عود زیادتر است^(۱۴،۷). حتی با روش‌های چند دارویی میزان موفقیت بیش از ۸۰ تا ۹۰٪ نبوده است^(۴). مدت درمان نیز با روش‌های مختلف متفاوت و از ۲ روز تا یک ماه متغیر بوده است^(۲۱-۱۸،۱۵،۴). از آنجائی که تعیین زمان کاهش عیار آنتی‌بادی ضد Hp مشخص نیست لذا برای مشخص کردن نقش آن در پیگیری درمان، و از طرفی چون دستیابی به بهترین رژیم درمانی چنددارویی مورد بحث مجامع علمی دنیاست مطالعه حاضر برای جوابگویی به پرسش‌های فوق انجام شده است.

روش و مواد:

به طور آینده‌نگر در مدت ۱۸ ماه (از آذر ۱۳۷۶) بیمارانی که در آنان زخم معده یا دوازدهه بر اساس اندوسکوپی در مرکز پزشکی امام تبریز تشخیص داده شده بود اگر سابقه مصرف ضدالتهاب‌های غیراستروئیدی در دو هفته اخیر نداشتند به طور اتفاقی تحت درمان با یکی از رژیم‌های درمانی: الف) کپسول امپرازول ۲۰ میلی‌گرم BID + قرص مترونیدازول ۲۵۰ mg QID + کپسول آموکسی‌سیلین ۵۰۰ mg QID و یا ب) قرص بیسموت ساب‌سیترات ۱۲۰ mg QID + قرص مترونیدازول ۲۵۰ mg QID + کپسول آموکسی‌سیلین ۵۰۰ mg QID قرار گرفتند. ضمن این که درمان هر دو گروه بیمارانی با قرص رانیتیدین ۱۵۰ mg BID تا ۶ هفته در زخم دوازدهه و ۱۲ هفته در زخم معده ادامه یافت. قبل از شروع درمان و نیز ۳ و ۶ ماه بعد از آن، مطالعه سرولوژی از نظر آنتی‌بادی ضد Hp در هر دو گروه انجام شد. مطالعه سرولوژیک با روش ELISA در سرم فریز شده بیمارانی به مدت تا یک هفته انجام شد.

برای تعیین عیار آنتی‌بادی از کیت‌های Invitro diagnostika GmbH تولید شرکت آمریکائی Diagnostic Automation استفاده شد. میزان حساسیت کیت‌های مصرفی بر حسب کاتالوگ کیت‌ها ۹۹/۸٪ و میزان اختصاصی بودن آنها ۹۹٪ است.

روش تجزیه و تحلیل آماری:

برای آنالیز آماری از آزمون CHI-square استفاده شد.

نتایج:

بیمارانی که مطالعه را تمام کردند ۸۹ نفر بودند که ۸۶ نفر (۹۶/۶٪) مبتلا به زخم دوازدهه (DU) و ۳ نفر (۳/۳٪) مبتلا به زخم معده بودند. ۶۷/۴٪ بیمارانی مذکر و ۲۲/۶٪ بیمارانی از جنس مؤنث بودند. ۴۳ بیمار (۴۸/۳٪) تحت رژیم درمانی دارای اومپرازول و ۴۶ بیمار (۵۱/۷٪)

تحت رژیم دارای بیسموت قرار گرفتند.

از ۸۹ بیمار، ۳ ماه بعد از شروع درمان ۵۴ نفر (۶۰/۶٪) و ۶ ماه بعد از درمان جمع ۲۹ نفر (۳۲/۵٪) سرولوژی مثبت داشتند و بقیه منفی شدند (جدول ۱). یعنی ریشه‌کنی Hp بعد از ۶ ماه از اتمام درمان در ۶۷/۴٪ بیمارانی با دو رژیم فوق مشاهده شد. با رژیم دارویی دارای امپرازول در ۲۳ نفر از ۴۳ نفر و در رژیم دارای بیسموت در ۳۲ نفر از ۴۶ بیمار ریشه‌کنی Hp بر اساس سرولوژی مشاهده شد که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشت ($p > 0.5$). رژیم دارای بیسموت در سه ماهه اول ($p < 0.05$) و در سه ماهه دوم ($p < 0.01$) و لذا در کل دوره درمان ($p < 0.001$) باعث کاهش عیار آنتی‌بادی شده است. کاهش عیار بر حسب تبدیل از عیار بسیار بالا و بالا به عیار متوسط یا Borderline و یا

جدول ۱: سیر آنتی‌بادی ضد HP در سه نوبت در دو رژیم درمانی دارای اومپرازول یا دارای بیسموت

رژیم درمانی		سیر آنتی‌بادی
رژیم دارای بیسموت	رژیم دارای اومپرازول	
۱/۳۵ ± ۰/۲۵ (۴۶)	۱/۳۹ ± ۰/۲۷ (۴۳)	میانگین عیار Ab قبل از درمان
۰/۵۳ ± ۰/۲۲ (۱۷)	۰/۵۶ ± ۰/۲۰ (۱۱)	میانگین عیار Ab در حد منفی ۳ ماه بعد از درمان
۱/۲۱ ± ۰/۳۰ (۲۶)	۱/۲۶ ± ۰/۳۲ (۲۸)	میانگین عیار Ab در حد مثبت ۳ ماه بعد از درمان
۰/۸۳ ± ۰/۰۲ (۳)	۰/۸۵ ± ۰/۰۲ (۴)	میانگین عیار Ab در حد مرز ۳ ماه بعد از درمان
۰/۴۷ ± ۰/۲۵ (۳۲)	۰/۴۸ ± ۰/۳۰ (۲۳)	میانگین عیار Ab در حد منفی ۶ ماه بعد از درمان
۱/۲۶ ± ۰/۳۳ (۱۳)	۱/۱۷ ± ۰/۳۰ (۱۶)	میانگین عیار Ab در حد مثبت ۶ ماه بعد از درمان
۰/۸۰ ± ۰/۰۰ (۱)	۰/۷۷ ± ۰/۰۱ (۴)	میانگین عیار Ab در حد مرز ۶ ماه بعد از درمان

Ab : آنتی‌بادی اعداد داخل پرانتز تعداد بیماران را نشان می‌دهد.

منفی در نظر گرفته شد. با این درمان ۱۳ نفر از ۴۶ بیمار در آخر ۶ ماه یعنی ۲۸/۲٪ بیماران مثبت باقی‌ماندند. سیر منفی شدن Ab در رژیم فوق در مقایسه سه ماهه اول و سه ماهه دوم معنی‌دار نبود ($p>0.05$)، یعنی در بیماران که در آنها آنتی‌بادی منفی شده است کاهش عیار از سه ماهه اول آغاز شده است. رژیم درازای اومپرازول نیز در کل ۶ ماه بعد از درمان ریشه‌کنی، باعث افت قابل‌ملاحظه عیار آنتی‌بادی شد ($p>0.005$). هرچند تفاوت دو فاصله زمانی سه ماهه اول و دوم معنی‌دار نیست. با

چون سیر زمانی کاهش آنتی‌بادی‌ها بعد از ریشه‌کنی Hp مشخص نیست^(۸،۷)، لذا باید کاهش عیار آنتی‌بادی‌ها را در زمان‌های مختلف نسبت به قبل از درمان نشان داد^(۴).

در مطالعه ما کاهش آنتی‌بادی در جواب به درمان به طور واضح نشان داده می‌شود ($p<0.001$). هر چند تعدادی از بیماران مدت زمانی زیادتری برای منفی شدن آنتی‌بادی در سرم نیاز دارند^(۸،۷).

در مطالعه‌ای، میزان منفی شدن آنتی‌بادی بعد از ۶ ماه در ۴۱/۴٪ بوده است، با این که در ۶۸ بیمار از ۷۵ بیمار ریشه‌کنی Hp با روش‌های دیگر ثابت شده، ولی اختصاصیت این روش در تعیین ریشه‌کنی ۱۰۰٪ بوده است^(۲۳). در مطالعه ما میزان منفی شدن آنتی‌بادی بعد از ۶ ماه در ۶۷/۴٪ بیماران مشاهده شد، که این تفاوت احتمالاً به علت پروتکل‌های درمانی متفاوت، مقاومت دارویی^(۴) و یا سرواییدمیولوژی متفاوت Hp در نواحی مختلف دنیا است^(۲۴،۲۳). مشخص شده است که ریشه‌کنی Hp به طور قابل ملاحظه‌ای از عود اولسر پپتیک می‌کاهد^(۱۳،۱۲،۱۱). از رژیم‌های درمانی مختلفی برای ریشه‌کنی Hp استفاده می‌شود. بر اساس میزان ریشه‌کنی Hp، FDA رژیم‌های ۳ دارویی دارای بیسموت و یا مهارکننده‌های پمپ‌پروتون را با یا بدون یک آنتاگونیست H2 پیشنهاد می‌کند^(۲۴). در مطالعه حاضر نیز از این پروتکل‌ها استفاده شد. در مطالعه ما میزان ریشه‌کنی با سایر روش‌ها مقایسه نشده ولی در مطالعاتی که توصیه FDA بر اساس آنها بوده است حداکثر میزان ریشه‌کنی بر اساس سایر روش‌های نیز بررسی شده است که ۹۲٪ در رژیم دارای مهارکننده پمپ‌پروتون بوده است. در مطالعه ما که میزان ریشه‌کنی تنها بر اساس جستجوی آنتی‌بادی ضد Hp انجام شد، در ۶ ماه بعد از درمان دو رژیم درمانی، تفاوتی از نظر کاهش Ab نشان نداد ($p>0.05$) ولی در ۳ ماهه اول بعد از درمان رژیم دارای بیسموت زودتر باعث کاهش عیار آنتی‌بادی یا منفی شدن آن در سرم شده است.

این رژیم درمانی ۱۶ نفر از ۴۳ بیمار در آخر ۶ ماه یعنی ۳۷/۲٪ بیماران مثبت باقی‌ماندند. سیر منفی شدن Ab در رژیم فوق نیز در مقایسه سه ماهه اول و سه ماهه دوم معنی‌دار نبود ($p>0.05$). پس هر دو رژیم درمانی باعث کاهش معنی‌دار عیار آنتی‌بادی شدند ($p<0.001$)، که در هر دو دوره سه ماهه اول و دوم مشاهده شد ($p>0.03$) و سیر کاهش در مقایسه سه ماهه اول و دوم معنی‌دار نبود ($p>0.05$).

از کل ۸۹ بیمار مورد مطالعه، ۱۱ نفر از ۴۳ بیمار در رژیم تحت درمان با اومپرازول و ۱۳ نفر از ۴۶ بیمار در رژیم تحت درمان با بیسموت عیار بسیار بالای (High Positive) Ab داشتند که نتایج جواب به درمان بر حسب سرولوژی جستجوی Ab هم در کل بیماران و هم جداگانه در هر کدام از پروتکل‌های درمانی بررسی شد. کاهش موارد مثبت، هم در کل بیماران و هم جداگانه در هر دو پروتکل دارای بیسموت و دارای اومپرازول قابل ملاحظه بود (به ترتیب $p<0.001$ ، $p<0.001$ ، $p<0.005$) ولی مقایسه سیر منفی شدن در کل بیماران و نیز دو پروتکل به طور جداگانه در دو گروه با عیار بالا (Positive) و بسیار بالا (High Positive) در کل دوره درمان ۶ ماهه و جداگانه در سه ماهه اول و سه ماهه دوم اختلافی نشان نداد ($p<0.05$). یعنی بیماران در شروع درمان چه عیار بالا و یا بسیار بالا داشته باشند، اگر قرار باشد رژیم درمانی در بیمار خاص باعث ریشه‌کنی شود با میزان عیار اولیه تغییری در نتیجه درمان نخواهد بود.

بحث:

روش‌های تشخیصی غیرتهاجمی برای Hp در معده به علت عدم نیاز به اندوسکوپی و هزینه کمتر ارجحیت دارند^(۵،۴)، چنان که در مورد پیگیری نتیجه درمان نیز این امر صادق است^(۴). سرولوژی برای جستجوی آنتی‌بادی‌های ضد Hp ساده‌ترین و عملی‌ترین آنهاست^(۸،۴).

را برطرف سازد.

نتیجه‌گیری:

- ۱ - رژیم سه دارویی دارای بیسموت یا دارای اومپرازول در ریشه‌کنی Hp تفاوت قابل ملاحظه‌ای ندارند.
- ۲ - هر چند برای بررسی نتایج درمانی ریشه‌کنی با پروتکل‌های مختلف درمانی پیگیری سرولوژیک شش ماهه کافی به نظر نمی‌رسد ولی با توجه به مشاهده آنتی‌بادی در بیش از ۶۰ درصد بیماران بعد از ۶ ماه، و این که منفی بودن آنتی‌بادی نشانه ریشه‌کنی Hp است مطالعات مقایسه‌ای با روش‌های دیگر پیگیری، ضروری به نظر می‌رسد.

بنابراین ما در نتیجه طولانی مدت پیگیری (تا ۶ ماه) تفاوتی بین دو رژیم درمان مشاهده نکردیم و انتخاب را بسته به قیمت دارو و نیز دسترسی به آن می‌دانیم. در مطالعه ما، بعد از شش ماه در ۳۲/۵ درصد از بیماران هنوز عیار آنتی‌بادی مثبت باقی مانده بود. این امر نه تنها می‌تواند نشانگر عدم ریشه‌کنی Hp با دو رژیم فوق باشد، بلکه می‌تواند با کوتاه بودن زمان پیگیری نیز ارتباط داشته باشد. چرا که آنتی‌بادی می‌تواند مدت‌ها بعد از ریشه‌کنی در سرم باقی بماند. لذا مطالعات طولانی مدت‌تر و با استفاده از کیت‌های دیگر شرکت‌های تولیدکننده، جهت مقایسه صحت ادعای میزان حساسیت و اختصاصیت و نیز استفاده همزمان از تست‌های دیگر نظیر تست تنفسی اوره (UBT) یا تست‌های از طریق مطالعه نمونه‌های برداشته شده از بافت معده می‌تواند نقایص مطالعه ما

References:

1. Blaser MJ: Helicobacter Pylori: It's Role in Disease. Clinical Infection Diseases. 1992; 15: 386-93.
2. Borody TJ, George L, Brandl S, et al: Helicobacter Pylori- Negative Duodenal Ulcer. Am. J. Gastroenterology. 1991; 86: 1154 - 57.
3. Ciociola AA, Mc Sorley DJ, Turner K, et al: Helicobacter Pylori: Infection Rates in Duodenal Ulcer Patients in the United States May be Lower than Previously Estimated. Am. J. Gastroenterology. 1999; 94: 1834-40.
4. Marshal BJ: Helicobacter Pylori. Am. J. Gastroenterology. 1994; 89: S116-S128.
5. Strauss RM, Wang TC, Kelsey PB: Association of Hp. Infection With Dyspeptic Symptoms in Patients Undergoing Gastro-duodenoscopy. Am. J. Medicine. 1990; 69: 464-89.
6. Perez GI, Dworkin BM, Chodos, et al: Campylobacter Pylori Antibodies in Humans. An. Internal Medicine, 1990; 109 : 11-17.
7. Desforges JF: Helicobacter Pylori and Peptic Ulcer Disease. N. Engl. J. Medicine. 1991; 324: 1043 - 48.
8. Tarek M, Miki K, Walsh JH, Graham DP, et al: Noninvasive Evaluation of Helicobacter Pylori Therapy. Am. J. Gastroenterology. 1999; 94: 2367 - 72.
9. Borody TJ, Andrews P, Shortis N: Evaluation of Whole Blood Antibody Kit to Detect Active Hp Infection. Am. J. Gastroenterology. 1996; 91:2509-12.
10. Graham Dy, Lew CM, Klein P D, et al: Effect of treatment of Hp Infection on the Long-Term Recurrence of Gastric or Duodenal Ulcer. An. Internal Medicine. 1992; 116: 705-708.
11. Marizo L, Biasco G, Cifani F, et al: Short and Long-Term Omeprazole For the Treatment and Prevention of Duodenal Ulcer, and Effect on Hp. Am. J. Gastroenterology, 1995; 90: 2172 - 2176.
12. Jaspersen DJ, Koernerck, Schorr W, et al: Hp Eradication Reduces the Rate of Rebleeding in Ulcer Hemorrhage. Gastrointestinal Endoscopy. 1995; 41:5-7.
13. Urakami Y, Kimura M, Seki H: Gastric Metaplasia and Hp. Am. J. Gastroenterology. 1997; 92: 795-99.
14. Morris AJ, Rafiq A M, Gordon F N, et al: Long - Term Follow Up of Voluntary Ingestion of Hp. An. Intern. Medicine. 1991; 114:662-3.
15. Kung NS, Sung JY, Yaen W, et al: Anti Hp Treatment in Bleeding Ulcers. Am. J. Gastroenterology. 1997; 92:438-41.
16. Vaz Coelho LG, Passos MCF, Biochem YC, et al: Five-Day Bismuth-Free Triple Therapy for the Eradication of Hp and Reduction of Duodenal Ulcer Relapse. Am. J. Gastroenterology. 1991; 86: 971-5.
17. Glupczynski Y, Burette A.: Drug Therapy for Hp Infection. Am. J. Gastroenterology. 1990; 85:1545-55.
18. Laine L, Estrada R, Trujillo M. et al: Once-Daily Therapy for Hp Infection: A Randomized Comparison of Four Regimens. Am. J. Gastroenterology. 1999; 94: 962-65.
19. Vaki N, Cutler A.: Ten - Day Triple Therapy with Ranitidine Bismuth Citrate, Amoxicillin, and Clarithromycin in Eradicating Hp. Am. J. Gastroenterology. 1999; 94: 1197 - 9.
20. Kuny N S, Sung JY, Yuen N WF, et al: One - Week Ranitidine Bismuth Citrate versus Colloidal Bismuth Subcitrate - Based Anti - Helicobacter Triple Therapy. Am. J. Gastroenterology. 1999; 94: 721 - 4.
21. Smoot DT, Hinds T, Ashktorab H, et al: Effectiveness of Ranitidine Bismuth Citrate, Clarithromycin, and Metronidazole Therapy for Treating Hp. Am. J. Gastroenterology. 1999; 94: 955 - 8.
22. Marchildon P, Balaban DH, Sue M, et al: Usefulness of Serological IgG Antibody Determinations for Confirming Eradication of Hp. Infection. Am. J. Gastroenterology. 1992; 94: 2105 - 8.
23. Fujisawa T, Kumagi T, Akamatsu T, et al: Changes in Seroepidemiological Pattern of Hp and Hepatitis A Virus over the last 20 Years in Japan. Am. J. Gastroenterology. 1999; 94: 2094 - 9.
24. Peura D: Helicobacter pylori : Rational Management options. Am. J. Medicine. 1998; 105: 424 - 30.