

# مقایسه تصادفی و کنترل شده دو استراتژی درمانی شامل یکی جایگزینی مترونیدازول با کلاریترومایسین و دیگری طولانی کردن طول مدت درمان استاندارد جهت ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری در بیماران ایرانی مبتلا به زخم دوازدهه

دکتر رسول ستوده منش، دکتر رضا ملک زاده، دکتر صادق مسرت، دکتر بهروز زیادعلیزاده، دکتر محمد رضا اشراقیان \*

## COMPARING REPLACEMENT OF METRONIDAZOLE RATHER THAN PROLONGATION OF TREATMENT DURATION IN QUADRUPLE THERAPY FOR HP ERADICATION

Sotudehmanesh R., Malekzadeh R., Massarrat S., Ziad-Alizadeh B., and Eshraghian M., Digestive Diseases Research Center, Shariati Hospital, Tehran University Of Medical Sciences, Tehran, Iran.

### ABSTRACT:

**Background:** Previous studies have clearly shown that 2 weeks standard triple (Metronidazole + Bismuth + Tetracycline) or Ranitidine + triple therapy (RMBT) always resulted in eradication rate of < 80% in Iranian HP infected DU patients<sup>(1)</sup>. This is probably due to Metronidazole resistant rate of > 40% in our DU patients<sup>(2)</sup>. The aim of this study was to compare 2 weeks Clarithromycin-based regimen (Clarithromycin + Bismuth + Tetracycline + Omeprazole = OCBT) with 2 or 3 weeks RMBT therapy and to elucidate which strategies, prolongation of treatment duration or replacement of Metronidazole by Clarithromycin, is more efficacious in HP eradication in DU patients in Iran.

**Methods:** Patients with endoscopically proven DU and positive rapid urease test in biopsy specimens presenting consecutively over a 6 months period, were randomly allocated to three groups and received following regimens: A; Omeprazole 2×20 mg, Clarithromycin 2×250 mg, Bismuth subcitrate 2×240 mg and Tetracycline 2×500 mg daily for two weeks (OCBT), B; Ranitidine 2×300 mg, Bismuth subcitrate 2×240 mg, Metronidazole 2×500 mg and Tetracycline 2×500 mg daily for two weeks (RMBT), C; the same regimen as B but for three weeks. Eradication of HP was assessed at least 8 weeks after the completion of therapy with C<sup>14</sup>-urea breath test (UBT). The patients underwent a second endoscopy only if they had a positive UBT or were still symptomatic. Compliance and side effects were monitored and recorded by diary table during 2 weeks therapy.

**Results:** 221 patients (139 males, 82 females with a mean age: 41.9±14.5 yrs) were enrolled, and 205 patients had completed the 8 weeks follow-up (67 in A, 68 in B and 70 in C). Demographic data and endoscopic findings were comparable in all groups. Compliance was good with only one dropout in group B and one in C. Significant side effects were reported by 6.4% of patients in A, 17.7% in B and 14.2% in C; all of them were tolerable. Per protocol eradication rates of H.Pylori were as following: A (88.1%) higher than B (73.5%) and C (71.4%) (A Versus B or C P<0.05).

Eradication rates by intention to treat were as following: A (79.7%), B (67.65%) and C (68.5%).

**Conclusions:** Prolongation of Ranitidine + Triple Therapy (RMBT) from 2 to 3 weeks does not result in higher eradication rate of H.Pylori. Replacement of Metronidazole by Clarithromycin in OCBT regimen is better than 2 or 3 weeks quadruple therapy (RMBT).

### چکیده:

مقاومت به مترونیدازول در بیش از ۴۰٪ از بیماران ایرانی است<sup>(۱)</sup> هدف از این مطالعه مقایسه رژیم درمانی ۲ هفته ای حاوی کلاریترومایسین (کلاریترومایسین + بیسموت + تتراسیکلین + امپرازول) یعنی رژیم OCBT با رژیم RMBT دو و سه هفته ای است تا ببینیم کدام روش، طولانی تر کردن طول مدت درمان یا جایگزینی مترونیدازول با کلاریترومایسین در ریشه کنی HP در بیماران ایرانی مؤثرتر است.

مطالعات قبلی در ایران به طور واضح نشان داده اند که رژیم ۲ هفته ای استاندارد (شامل مترونیدازول، بیسموت و تتراسیکلین با رانی تیدین یا رژیم RMBT) همواره باعث ریشه کنی به میزان کمتر از ۸۰٪ در بیماران مبتلا به زخم دوازدهه می شود<sup>(۱)</sup> و این مسئله احتمالاً به دلیل

جدول ۱

Table 1 – Characteristics of the patients in treatment groups

Characteristics	A OCBT 2-wks. (n=74)	B Triplr + Ran 2-wks. (n=74)	C Triple + Ran 3-wks. (n=73)
Male/Female	50/24	46/28	43/30
Age (mean±1 SD, Yrs)	40±25	41±22	43±30
Smokes (%)	20.5	14.7	20.5
Ulcer history (yrs.)	8.9±7.7	8.5±7.7	8.0±7.5
History of hemorrhage (%)	16	12	12
Intake of NSAID (%)	7	21*	12
Ulcer size (mm)	7.4±3.9	7±2.8	6.9±4
Number of ulcers (mean)	1.7	1.	1.5

\*P(B vs C) &lt; 0.05

مطالعات قبلی آشکارا نشان داده اند که درمان ۲ هفته ای استاندارد (رژیم RBMT) همواره منجر به ریشه کنی به میزان کمتر از ۸۰٪ در بیماران ایرانی آلوده به H.P می شود که این مسئله احتمالاً به دلیل مقاومت به مترونیدازول است که در نزد بیش از ۴۰٪ از ایرانی ها وجود دارد.

با توجه به نقش مهمی که H.P در ایجاد بیماری های مختلف دستگاه گوارش فوقانی دارد بر آن شدیم که بر این مسئله فائق آییم و رژیم یا رژیم های دارویی را برگزینیم که بیشترین درجه موفقیت و کمترین عوارض را داشته و در عین حال ارزان و قابل دسترس باشند. در این راستا به مطالعات قبلی برخوردیم که کلاریترومایسین، هم در شرایط In-vivo و هم In-vitro فعالیت خوبی بر علیه H.P دارد و چنانچه با امپرازول و سایر آنتی بیوتیک ها داده شود ریشه کنی در بیش از ۹۰٪ موارد آلودگی H.P رخ می دهد<sup>(۸و۹)</sup>. از آنجایی که مقاومتی از سوی H.P برای تتراسیکلین و بیسموت هم گزارش نشده بود بنابراین ترکیبی از این ۲ دارو به همراه امپرازول و کلاریترومایسین در بیماران مبتلا به زخم دوازدهه که آلودگی با گونه های مقاوم H.P دارند، بایستی رژیم مؤثری باشد و یکی از اهداف ما بررسی چنین حالتی بود و روش دیگر طولانی کردن طول مدت درمان استاندارد RBMT (۳ هفته به جای ۲

روش کار اینچنین بود که در طی ۶ ماه متوالی ۲۲۱ بیمار را که در آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی تشخیص زخم دوازدهه در آنها به اثبات رسیده بود و در ضمن تست اوره آز سریع آنها مثبت بود به شکل تصادفی در ۳ گروه قرار دادیم و رژیم های مربوطه را به این شکل دریافت کردند: گروه A؛ امپرازول + کلاریترومایسین + بیسموت + تتراسیکلین (OCBT) برای ۲ هفته، گروه B؛ رانی تیدین + مترونیدازول + بیسموت + تتراسیکلین (RBMT) برای ۲ هفته و گروه C همان رژیم گروه B ولی برای ۳ هفته. ریشه کنی H.P حداقل ۸ هفته بعد از تکمیل درمان به وسیله UBT بررسی شد. چنانچه بیماری UBT مثبت داشته و یا هنوز سمپتوماتیک بود دوباره تحت آندوسکوپی قرار می گرفت. میزان تحمل دارو و عوارض داروها در طی ۲ هفته درمان (در گروه های A و B) یا ۳ هفته درمان (در گروه C) بررسی شده و در جدولی یادداشت می شد و گروه ها با هم مقایسه می شدند.

از ۲۲۱ بیمار (۱۳۹ مرد، ۸۲ زن با متوسط سنی ۴۱/۹ ± ۱۴/۵ سال) وارد مطالعه شدند که ۲۰۵ بیمار مطالعه ۸ هفته ای را تکمیل کردند (۶۷ نفر از گروه A، ۶۸ نفر از گروه B و ۷۰ نفر از گروه C) یافته های دموگرافیک و آندوسکوپیک در همه گروه ها

مشابه هم بود. تحمل دارو در همه گروه ها خوب بود به نحوی که تنها ۱ نفر از گروه B و ۱ نفر از گروه C مجبور به قطع داروها شدند. عوارض مهم دارویی در ۶/۴٪ از بیماران گروه A، ۱۷/۷٪ از گروه B و ۱۴/۲٪ از گروه C گزارش شد. میزان ریشه کنی H.P در گروه A به میزان ۸۸/۱٪، در گروه B ۷۳/۵٪ و در گروه C ۷۱/۴٪ بود (میزان P مربوط به گروه A در مقابل گروه های B و C کمتر از ۰/۰۵ بود).

نتیجه آن که طولانی کردن رژیم استاندارد RBMT از ۲ هفته به ۳ هفته نمی تواند بر میزان ریشه کنی H.P بیفزاید ولی جایگزین کردن مترونیدازول به وسیله کلاریترومایسین (در رژیم OCBT) واضحاً بهتر از رژیم استاندارد (RBMT) دو یا سه هفته ای است، اما هنوز رژیم ایده آل نمی باشد.

#### مقدمه :

در حال حاضر پذیرفته شده است که H.P نقش پاتولوژیک مهمی در عمده موارد زخم دوازدهه و نیز زخم های غیربدخیم و غیردارویی معده دارد<sup>(۳-۵)</sup> اما ریشه کنی آن مشکل است. درمان ۲ هفته ای با بیسموت، مترونیدازول و تتراسیکلین همراه با یک ماده بازدارنده اسید، یکی از اقتصادی ترین و موفق ترین روش های ریشه کنی H.P است<sup>(۶و۷)</sup>.

هفته) بود تا ببینیم آیا طولانی کردن مدت درمان یا جایگزینی کلاریترومایسین به جای مترونیدازول کدامیک در ریشه کنی H.P در نزد بیماران ایرانی مبتلا به زخم دوازدهه مفیدتر است. محل انجام مطالعه در بیمارستان دکتر شریعتی تهران و زمان آن از فروردین ۱۳۷۷ تا مهر ماه همان سال بود.

### مواد و روش بررسی :

مطالعه بر روی بیماران سرپایی انجام شد به نحوی که ظرف مدت ۶ ماه متوالی ۲۲۱ بیمار را که به دلایلی مثل درد شکمی یا خونریزی گوارشی تحت آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی قرار گرفته بودند و زخم دوازدهه آنها به اثبات رسیده و تست اوره آزسریع نزد آنها مثبت بود انتخاب شدند. انتخاب نمونه‌ها کاملاً تصادفی بود و حجم نمونه‌ها به وسیله روش‌های آماری، تعیین شد. بیمارانی که حامله بودند یا در زمان شیردهی بودند، افرادی که در زیر ۱۲ سال بودند، افرادی که همزمان بیماری سیستمیکی داشتند (که در بررسی میزان تحمل دارو و عوارض آن اثر می‌گذاشت) و افرادی که قبلاً رژیم‌های دارویی ضد H.P دریافت کرده بودند از مطالعه کنار گذاشته شدند. بیماران به شکل کاملاً تصادفی به ۳ گروه تقسیم شدند:

در گروه A؛ بیماران به مدت ۲ هفته رژیم درمانی حاوی امپرازول (۲×۲۰ میلی گرم در روز)، کلاریترومایسین (۲×۲۵۰ میلی گرم در روز)، بیسموت سوب سیترات (۲×۲۴۰ میلی گرم در روز) و تتراسیکلین (۲×۵۰۰ میلی گرم در روز) یا رژیم OCBT را دریافت کردند. در گروه B؛ بیماران به مدت ۲ هفته رژیم درمانی استاندارد حاوی رانی تیدین (۲×۳۰۰ میلی گرم در روز)، مترونیدازول (۲×۵۰۰ میلی گرم در روز)، بیسموت سوب سیترات (۲×۲۴۰ میلی گرم در روز) و تتراسیکلین (۲×۵۰۰ میلی گرم در روز) یا رژیم RMBT را دریافت کردند و بالاخره در گروه C؛ که همان رژیم گروه B (RMBT) را دریافت کردند ولی به مدت ۳ هفته.

ریشه کنی H.P حداقل ۸ هفته بعد از تکمیل درمان توسط تست تنفسی اوره با استفاده از کربن نشاندار نمره ۱۴ یا تست <sup>14</sup>UBT<sup>(۱۰)</sup> بررسی می‌شد و چنانچه بیماری تست تنفسی اوره مثبت داشته و یا دچار علائم مجدد شده بودند دوباره تحت آندوسکوپی قرار می‌گرفتند. در ضمن برای متغیرهای موجود از تست Chi-square و برای بررسی معیارها از آزمون Student's t-test برای مقایسه میزان ریشه کنی و عوارض داروها استفاده شد.

### نتایج یافته‌ها:

۲۲۱ بیمار که ۱۳۹ نفرشان مرد و ۸۲ نفر زن با متوسط سنی ۲۰±۴۱ سال بودند، وارد مطالعه شدند که ۲۰۵ نفر شامل ۱۳۰ مرد و ۷۵ مورد زن مطالعه ۲ ماهه را تکمیل کردند. از این تعداد ۶۷ نفر در گروه A، ۶۸ نفر در گروه B و ۷۰ نفر در گروه C بودند. ۱۶ نفر هم نتوانستند

مطالعه را تکمیل کنند که ۷ نفر از گروه A، ۶ نفر از گروه B و ۳ نفر از گروه C بودند. ۲ بیمار هم نتوانستند داروها را تحمل کنند که یکی در گروه B و دیگری در گروه C بودند که مشخصات دموگرافیک آنها در جدول شماره ۱ آمده است.

دو ماه بعد از ختم درمان برخی از بیماران دچار درد شکمی و برخی از سایر شکایات شدند که سیر بیماری در حین و بعد از درمان در جدول شماره ۲ آمده است. در ضمن در همین جدول میزان ریشه کنی H.P در هر گروه درمانی ذکر شده است.

عوارض درمان در هر گروه مشخصاً در رژیم‌های حاوی مترونیدازول بیشتر از رژیم حاوی کلاریترومایسین نبود و از میان عوارض، تهوع و استفراغ و احساس بدچشایی از شایع‌ترین عوارض بودند که در جدول شماره ۳ به طور کامل آمده است.

### بحث :

رژیم بهینه ضد H.P بایستی رژیمی باشد با مدت کوتاه، تحمل خوب، عوارض اندک و قیمت ارزان و درجه بالای ریشه کنی.

درمان سه دارویی با استفاده از بیسموت، تتراسیکلین و مترونیدازول همراه با داروهای بازدارنده ترشح اسید مثل H<sub>2</sub> بلوکرها یا داروهای مهارکننده پمپ پروتونی مثل امپرازول در ترکیب با آموکسی‌سیلین و کلاریترومایسین (رژیم OAC) یا مترونیدازول (رژیم OAM) در حال حاضر مؤثرترین رژیم درمانی ضد H.P دانسته می‌شود<sup>(۱۱) و (۱۲)</sup>.

هرچند درمان سه دارویی با بیسموت، مترونیدازول و تتراسیکلین اقتصادی است ولی درصد بالایی از عوارض از یک طرف و حضورگونه‌های مقاوم H.P از سوی دیگر باعث شده که از ارزش کمی برخوردار باشد و استفاده زیادی نداشته باشد<sup>(۱۳-۱۵)</sup>. شیوع مقاومت در گونه‌هایی از H.P در کشورهای در حال توسعه (از جمله ایران) که حدود ۴۰٪ - ۳۰٪ است باعث کاهش اثر رژیم‌های حاوی مترونیدازول می‌شود<sup>(۱۶-۱۸)</sup>.

در مطالعات قبلی در بیماران مبتلا به زخم دوازدهه در ایران، درمان سه دارویی حاوی مترونیدازول باعث ریشه کنی H.P به میزان ۴۴٪ - ۴۰٪ شده است<sup>(۱۹)</sup> و گزارش‌هایی وجود دارد که اضافه کردن داروهای بازدارنده ترشح اسید باعث کوتاه شدن طول مدت درمان ۲ هفته ای رژیم سه دارویی می‌شود و در افزایش قدرت ریشه کنی H.P در گونه‌های مقاوم مؤثر می‌افتد<sup>(۲۰-۲۳)</sup>.

میزان موفقیت ریشه کنی H.P با رژیم ۴ دارویی (رانی تیدین همراه با ترکیبات بیسموت + مترونیدازول و تتراسیکلین) باعث ریشه کنی H.P به میزان ۸۵٪ (در آنالیز Per Protocol) و ۷۵٪ (در آنالیز intention to treat) نزد بیماران ایرانی مبتلا به زخم دوازدهه می‌شود که در کل کمتر از میزان ریشه کنی ایده آل (بیش از ۹۰٪) است<sup>(۱)</sup>. در مطالعه دیگری، ترکیب امپرازول، آموکسی‌سیلین و تینیدازول باعث ریشه کنی H.P در نزد بیماران زخم دوازدهه ایرانی به میزان بیشتر از

جدول ۲

Table 2 – Course of Disease and Eradication Rate Under Treatment

Groups Outcome	A OCBT 2-wks.	B Triplr + Ran 2-wks.	C Triple + Ran 3-wks.	
Good compliance	96	82	93	
Patients lost to follow up	7	6	3	
Therapy discontinuation (Nr)	0	1	1	
Abdominal pain or discomfort & weeks after of therapy (%)	3*	10	13	
Endication rate (%)	Per protocol (CI 95%)	88.1* (CI : 78-94%)	73.5 (CI : 68-82%)	71.4 (CI : 59-81%)
	Intention to treat (CI 95%)	79.7** (CI : 68-88%)	67.6 (CI : 55-78%)	68.5 (CI : 56-78%)

\*P (A vs B or C) &lt; 0.05      \*\* P (A vs B or C) &gt; 0.05

جدول ۳

Table 3 – Course of Disease and Eradication Rate Under Treatment

Groups Side effects	A OCBT 2-wks.	B Triplr + Ran 2-wks.	C Triple + Ran 3-wks.
Nausea	2.7	10.6	9.5
Vomiting (%)	1.3	206	4.1
Bad taste or dry mouth (%)	2.7*	1.2	13.6
Diarrhea or loose stool (%)	2.7	5.3	6.8
Drug Therapy interruption	0	9.1	1.4

\*P (A vs B or C) &lt; 0.05

(RMBT) ۲ و ۳ هفته ای بوده است. رژیم‌های دارای بیسموت معمولاً به شکل ۴ بار در روز به کار می‌روند که این خود باعث کاهش تحمل بیمار می‌شود ولی اخیراً اثر درمان بیسموت به شکل ۲ بار در روز به اثبات رسیده است (۱۱ و ۱۴) و بنابراین ما نیز این روش مصرف را انتخاب کردیم.

کلاریترومایسین جایگزین خوبی برای مترونیدازول در مناطقی از دنیا که گونه‌های مقاوم H.P را دارند می‌باشد (۱۲ و ۲۸-۲۶). درجه بالای از ریشه کنی H.P به میزان بیش از ۹۰٪ در اغلب مطالعات با امپرازول، کلاریترومایسین و تینیدازول در نواحی اروپایی و ایالات متحده دیده می‌شود (۹۰، ۳۷). البته این امر، در کشوری مثل ایتالیا صادق نیست و در گزارشی که آقای Tursi و همکاران ارائه داده اند میزان ریشه کنی در آنالیز Per Protocol به میزان ۷۰٪ در آنالیز Intention to treat ۶۶٪ بوده است (۳۰). بدیهی است کوشش در جهت یافتن رژیمی که با درجه بالای از موفقیت در گونه‌های مقاوم H.P در کشورهای مثل ایران همراه باشد امری لازم و مورد نیاز است.

از آنجایی که مقاومتی از طرف H.P در مقابل ترکیبات بیسموت و تتراسیکلین یافت نشده است (۶ و ۲۵) تصور می‌شود که ترکیبی از کلاریترومایسین با بیسموت و تتراسیکلین همراه با امپرازول (OCBT) احتمالاً رژیم ایده آل و بهینه در مناطقی است که گونه‌های مقاوم H.P را دارند که البته در این مناطق میزان ریشه کنی H.P کمتر از کشورهای غربی است (۱۲). تا به حال تنها یک گزارش از آقای Williams و همکاران وجود دارد که در آن رژیم RCBT (رانسی تیدین، کلاریترومایسین، بیسموت و تتراسیکلین) به کار رفته و با این رژیم ریشه کنی ۹۰٪ در آنالیز Intention to treat آمده است (۱۳). در این گزارش ۶۱ بیمار تحت درمان با چنین رژیمی قرار گرفته اند و نتایج می‌بایستی در گروه‌های بزرگتر بررسی بیشتری شود.

هدف از مطالعه ما بررسی اثر این رژیم درمانی در تعداد زیادی از بیماران و مقایسه ریشه کنی این رژیم با رژیم‌های استاندارد چهار دارویی حاوی (رانی تیدین، مترونیدازول، بیسموت و تتراسیکلین یا همان رژیم

رژیم‌های پیشنهادی در ریشه‌کنی موفق H.P در کشورهای باشد که میزان ریشه‌کنی با رژیم استاندارد ۴ دارویی (RMBT) پایین می‌باشد. میزان ریشه‌کنی H.P با این رژیم به مدت ۱۰ روز دو بار در روز با رژیم امپرازول + آموکسی سیلین + کلاریترومایسین در ایالات متحده، قابل مقایسه است<sup>(۱۱)</sup> ولی رژیم کلاسیک ۴ دارویی (مشتقات بیسموت + مترونیدازول + تتراسیکلین + رانی تیدین) صرفنظر از طول مدت درمان در کشورهایی که گونه‌های مقاوم H.P وجود دارد توصیه نمی‌شود.

\* - مرکز تحقیقات گوارش و کبد، بیمارستان شریعی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

## REFERENCES:

1. Saber-Firooz M., Massarrat S., Zare S., Fattahi M., Javan A., Etaati H. and Dehbashi. N. "Effect of triple therapy or Amoxicillin plus Omeprazole or Amoxicillin plus Tinidazole plus Omeprazole on duodenal ulcer healing, eradication of Helicobacter Pylori and prevention of ulcer relapse over 1-year follow-up period: A prospective, randomized, controlled study". *Am J Gastroenterol.* 1995; 9: 1419-1423.
2. Salman-Roghani H., Massarrat S., Pahlewanzadeh MR., and Dashti M. "Effect of two different doses of Metronidazole and Tetracycline in Bismuth triple therapy on eradication of H.Pylori and its resistant strains". *Europ J Gastroenterol & Hepatol.* 1999; 11: 1-4.
3. Marshall BJ., "Helicobacter Pylori". *Am J Gastroenterol.* 1994; 89: 116-28.
4. Graham DY., Lew GM., Klein PD., Evans DG., Evans DJ., Saeed ZD., Malaty HM. "Effect of treatment of Helicobacter Pylori infection on the long term recurrence of gastric or duodenal ulcer". *Ann Intern med.* 1992; 116: 705-8.
5. Borody TJ., Brandi S., Andrews P., Jankiewicz E., Ostapowicz N. "Helicobacter Pylori negative gastric ulcer". *Am J Gastroenterol.* 1992; 87: 1403-6.
6. Child N Randemaker TW, Hunt R. "Meta analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradication Helicobacter Pylori". *Am J Gastroenterol.* 1992; 87: 1716-27.
7. Thijs JC., Van-Zwet AA., Oey HB. "Efficacy and side effects of a triple drug regimen for the eradication of Helicobacter Pylori". *Scand J Gastroenterol.* 1993; 28: 934-8.
8. Bazzoli F., Zagari RM., Fossi S. "Short term low dose triple therapy for the eradication of Helicobacter Pylori". *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1994; 6: 773-7.
9. Graham DY., Opekun AR., Klein PD. "Clarithromycin for the eradication of Helicobacter Pylori". *J Clin Gastroenterol.* 1993; 16: 292-4.
10. Raju GS., Smith MJ., Morton D. and Bardhan KD. "Mini-Dose (1-  $\mu$ ci) <sup>14</sup>C-urea Breath Test for the detection of Helicobacter Pylori". *Am J Gastroenterol.* 1994; 89: 1027-1031.
11. Laine L., Suchower L., Fianty J., Connors A., Weil G. "Twice-daily, 10-days triple therapy with Omeprazole, Amoxicillin and Clarithromycin for Helicobacter Pylori eradication in duodenal ulcer disease". *Am J Gastroenterol.* 1998; 93: 2106-2112.
- Williams MP., Hamilton MR., Sercone JC., Pounder. RE. "Seven-day treatment for Helicobacter Pylori infection: Ranitidine, Bismuth citrate plus Clarithromycin and Tetracycline". *Aliment Pharmacol Therapy.* 1997; 11: 705-10.
13. Lerang F., Moum B., Ranhildstreit E., Sandrei PK., Tolas P., Whist JE., Henriksen M., Hang JB., Berge T. "Simplified 10-day Bismuth triple therapy for cure rate of Helicobacter Pylori infection: experience from clinical practice in a population with a high frequency of Metronidazole resistance". *Am J Gastroenterol.* 1995; 93: 212-6.
14. Graham DY., Hoffman J., El-Zimaity HN., Graham DP., Otato M. "Twice a day quadruple therapy (Bismuth subsalicylate, Tetracycline, Metronidazole plus Lansoprazole) for treatment of Helicobacter Pylori infection". *Aliment Pharmacol Ther.* 1997; 11: 935-8.
15. Fock KM., "Peptic ulcer disease in the 1990s, an Asian perspective". *J Gastroenterol-Hepatol.* 1997; 12: S 23-8.

با رژیم OCBT میزان ریشه‌کنی H.P در آنالیز Per Protocol به میزان ۸۸٪ و در آنالیز Intention to treat به میزان ۷۹/۸٪ است که آشکارا بیشتر از میزانی است که در رژیم RMBT (که حدود ۵۰٪ است) می‌باشد چه این رژیم ۲ هفته و یا ۳ هفته به کار رفته باشد. شیوع بالایی از مقاومت در گونه‌های H.P (۴۰٪ - ۳۰٪) در کشورهای در حال توسعه همچون ایران باعث کاهش اثر رژیم‌های حاوی مترونیدازول می‌شود<sup>(۱۶-۱۸)</sup>.

طولانی کردن طول مدت درمان ۴ دارویی RMBT از ۲ هفته به ۳ هفته نمی‌تواند میزان ریشه‌کنی را اصلاح کند و از طرفی عوارض جانبی این رژیم بیشتر از رژیم OCBT است (ولی این فرق اهمیت آماری نداشته است). بنابراین رژیم OCBT به مدت ۲ هفته باعث ریشه‌کنی بیش از ۸۵٪ در بیماران ایرانی شده و این رژیم احتمالاً می‌تواند یکی از

16. Xia HX., Buckley M., Hyde D. "Effects of antibiotic resistance on Clarithromycin-combined triple therapy for Helicobacter Pylori". *Gut* 1995; 37 (suppl 37): A 55 (Abstract).
  17. Malfertheiner P. "Compliance, adverse events and antibiotic resistance in Helicobacter Pylori treatment". *Scand J Gastroenterol.* 1993; Suppl 196: 34-7.
  18. Goddard A., Logan R. "One week Low-dose triple therapy: New standards for Helicobacter Pylori treatment". *Eur J Gastroenterol-Hepatol.* 1995; 7: 1-3.
  19. Kashifar M., Malekzadeh R., Siavoshi F., Mikaili J., and Massarrat S. "Continuous and more effective duodenal ulcer healing under therapy with Bismuth and two antibiotics that with dual therapy. Comprising Omeprazole and Amoxicillin". *Eur Gastroenterol and Hepatol.* 1998; 10: 847-850.
  20. Cayla R., Zerbib F., De Mascarel A. "Dual therapy with high dose Omeprazole versus triple therapy using Omeprazole in combinations with two antibiotics for Helicobacter Pylori eradication". *Am J Gastroenterol.* 1994; 89: 1366 (Abstract).
  21. Stolte M., Bethke B. "Elimination of Helicobacter Pylori under treatment with Omeprazole". *Z-Gastroenterol.* 1990; 28: 271-4.
  22. Louw JA., Zak J., Jaskiewicz K. "Omeprazole may clear but does not eradicate Helicobacter Pylori". *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1991; 4: 487-5.
  23. De Boor WA., Driessen WHM., Potters WPJ., Tytgat GNJ., "Randomized study comparing 1 with 2 weeks quadruple therapy for eradication Helicobacter Pylori". *Am J Gastroenterol.* 1994; 89: 1993-97.
  24. Khatibian M., Soleimani H., Mikaili J., Malekzadeh R., and Massarrat S. "Effectiveness of 10 days Omeprazole + Clarithromycin + Tinidazole (OCT) in patients who previously failed Metronidazole-based therapy". 9<sup>th</sup> Iranian Congress of int. Med. 1998 May; 98 (Abstract).
  25. Lerang F., Maum B., Ragnhildstveit B. "A Comparison between Omeprazole-based triple therapy and Bismuth based triple therapy for the treatment of Helicobacter Pylori infection". *Am J Gastroenterol.* 1997; 62: 653-8.
  26. Hardy DJ., Hanson CW., Hensey DM. "Suceptibility of Campylobacter Pylori to macrolides and fluoroquinolons". *J Anti Microb.* 1998; 22: 631-6.
  27. Gschwontler M., Dragosics B., Wurzer H., Brandstatter G., and Weiss W. "Eradication of Helicobacter Pylori by a 1-week course of Ranitidine + Amoxicillin + Clarithromycin". *Eur J Gastroenterol & Hepatol.* 1998; 10: 579-82.
  28. Forne M., Viver TM., Estere M. "Randomized clinical trial comparing two one-week triple therapy regimens for the eradication of Helicobacter Pylori". *Am J Gastroenterol.* 1998; 93:35-8.
  29. Logan RP., Gummett PA., Schaufelberger HD., Greaves RR., Mendelson GM., Walker MM., Thomas PH., Buron H., Misiewicz JJ. "Eradication of Helicobacter Pylori with Clarithromycin and Omeprazole". *Gut* 1994; 35: 323-6.
  30. Tursi A., Cammarota G., Montalto M., Papa A., Cuoco L., Veneto GM., Cannizzaro O., Fedeli G., Gasbarrini G. "Evaluation of the efficacy and tolerability of four different therapeutic regimens for the Helicobacter Pylori eradication". *Panminerva-Med.* 1996; 38: 145-9.
  31. Breuer T., Goodman KJ., Malaty HM., et al. How do clinicians in the U.S. manage Helicobacter Pylori-related gastrointestinal diseases? A comparison of primary care and specialist physicians. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 553-61.
  32. Lind T., Van Zanten SJOV, Unge P. et al. Eradication of Helicobacter Pylori using one-week triple therapies combining Omeprazole with two antimicrobials: the MACH 1 Study. *Helicobacter* 1996; 1: 138-44.
  33. Misiewicz JJ., Harris AW., Bardhan KD., et al. One week low-dose triple therapy for eradication of H.Pylori a large multicentre. Randomised trial. *Gastroenterology* 1996; 110: A 198 (Abstract).
- The Report on the Digestive Health Initiative International Update Conference on Helicobacter Pylori. *Gastroenterology* 1997; 113: S 4-8.