

میزان ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری در بیماران مبتلا به زخم پپتیک توسط رژیم درمانی چهار دارویی (رژیم ۱۴ روزه در مقایسه با رژیم ۱۰ روزه)

دکتر فریبرز منصور قناعی^۱، دکتر حسین فروتن^۲، دکتر هادی غفرانی^۲، دکتر فرید آزموده^۳

Title: *The study of Helicobacter pylori eradication rate in peptic ulcer patients, (14 days versus 10 days quadruple therapy regimen).*

Authors: *Mansour Ghanaei F,(MD); Forutan H,(MD); Ghofrany H,(MD); Azemudeh F,(MD).*

Introduction: *Helicobacter pylori (HP) is the most common etiologic cause of gastric and duodenal ulcers. HP eradication, may cure peptic ulcer diseases. Optimal regimen should have, an eradication rate superior to 90%, simplicity, short duration, safety and low cost. This study compares the optimal duration (14 days versus 10 days) of furazolidone, amoxicillin, omeprazole, bismuth regimen.*

Methods: *The patients of this study enrolled from gastroenterologic clinic of Imam Khomeini hospital in Tehran and an ambulatory gastroenterologic clinic of Rasht. Patients with endoscopically proven gastric or duodenal ulcer were biopsied and HP infection was diagnosed with giemsa staining and positive rapid urease test. After taking written informed consent, patients were randomly and single-blinded assigned to 14-day and 10-day groups. Treatment regimen for both of them was furazolidone 200 mg/BD, amoxicillin 1 gr/BD, bismuth subcitrate 240 mg/BD and omeprazole 20 mg/BD. Drug compliance was determined by pills count. Endoscopy and biopsy were performed 6 to 5 weeks after treatment and HP infection was evaluated. Data were analyzed by SPSS/9 soft-ware. Student t- test and Chi-square (χ^2) were used and P value less than 0.05 was considered significant.*

Results: *54 patients enrolled in 14-day group and 53 in 10-day group. Two patients of 14-day group were excluded because of drug intolerance. Four patients (two of both groups) did not return for follow up. There were no significant differences between mean age, sex ratio, smokers and clean based ulcers in both groups. Ulcer healing rate was 96.2% in 14-day group and 88.7% in 10-day group after treatment, H.pylori eradication rate was 72.2% in 14-day group versus 67.9% in 10-day group, side effects were seen 62% in 14-day group and 49% in 10-day group that all these differences were not significant. Infection was eradicated in 61.5% and 38.9% of smokers in 14-day and 10-day group, respectively that showed no significant difference.*

Conclusion: *According to this study, there was no significant difference between HP eradication rate of 10-day and 14-day regimen. It is recommend that large comparative trials should be designed to define optimal duration by the aim of superior to 90% eradication.*

Keywords : *Drug therapy, Helicobacter pylori, peptic ulcer disease, treatment regimens.*

۱- گروه داخلی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

۲- گروه گوارش، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده:

مقدمه: عفونت هلیکوباکتریپیلوری مهمترین عامل اتیولوژیک زخمهای معده و دوازدهه میباشد و ریشه کنی این باکتری سبب بهبودی بیماری پپتیک خواهد شد. رژیم ایده‌آل برای درمان این عفونت بایستی میزان ریشه‌کنی بیش از ۹۰٪ ایجاد کند، ساده و راحت باشد، دوره مصرف کوتاهتر، عوارض جانبی کمتر و قیمت ارزانتری داشته باشد. این مطالعه بمنظور تعیین رژیم درمانی با مدت مناسب طراحی شده است و رژیم درمانی ۱۰ روزه و ۱۴ روزه فورازولیدون، آموکسی سیلین، امپرازول، بیسموت با یکدیگر مقایسه شده‌اند.

روش کار: نمونه‌های مورد بررسی، از بیماران مراجعه کننده به درمانگاه گوارش بیمارستان امام خمینی (ره) تهران و یک کلینیک سرپایی گوارش در رشت انتخاب شدند. اثبات وجود زخم با آندوسکوپی و بیوپسی و اثبات وجود عفونت با هلیکوباکتریپیلوری با رنگ آمیزی گیمسا و مثبت بودن تست اوره‌آز تایید شد. پس از اخذ رضایت نامه، بیماران به دو گروه ۱۴ روزه و ۱۰ روزه بصورت تصادفی و یک سوکور تقسیم شدند. رژیم هر دو گروه شامل فورازولیدون ۲۰۰ میلی‌گرم، آموکسی سیلین یک گرم، امپرازول ۲۰ میلی‌گرم و بیسموت ۲۴۰ میلی‌گرم هرکدام دو بار در روز بود. قابلیت پذیرش دارو با شمارش تعداد قرص‌ها تعیین شد. ۶ تا ۸ هفته پس از پایان درمان آندوسکوپی مجدد و بیوپسی انجام شد و از نظر هلیکوباکتریپیلوری بررسی انجام شد، داده‌ها با نرم افزار SPSS و آزمون t-student و χ^2 آنالیز شدند.

یافته‌ها: ۵۴ نفر از بیماران در گروه ۱۴ روزه و ۵۳ نفر در گروه ۱۰ روزه تحت درمان قرار گرفتند. ۲ نفر در گروه ۱۴ روزه به علت عدم تحمل دارو از مطالعه خارج شدند و ۴ نفر از بیماران (۲ نفر از هرگروه) برای پیگیری مراجعه نکردند. تفاوت آماری بارزی بین میانگین سن، نسبت جنسی، فراوانی افراد سیگاری، فراوانی زخم با زمینه پاک در دو گروه وجود نداشت. میزان بهبودی زخم پس از درمان در گروه ۱۴ روزه ۹۶/۲٪ و در گروه ۱۰ روزه ۸۸/۷٪ بود. میزان ریشه‌کنی هلیکوباکتر در گروه ۱۴ روزه ۷۲/۲٪ (۸۴/۱٪ - ۶۰/۳٪)، اطمینان ۹۵٪) و در گروه ۱۰ روزه ۶۷/۹٪ (۸۰/۵٪ - ۵۵/۳٪، حدود اطمینان ۹۵٪) بوده که این تفاوتها معنی‌دار نبود. شیوع عوارض جانبی در گروه ۱۴ روزه ۶۲٪ و در گروه ۱۰ روزه ۴۹٪ بود. میزان ریشه‌کنی عفونت در بیماران سیگاری با رژیم ۱۴ روزه ۶۱/۵٪ و با رژیم ۱۰ روزه ۳۸/۹٪ بود که این تفاوتها نیز از نظر آماری معنی‌دار نبودند.

نتیجه‌گیری: بررسی حاضر نشان می‌دهد که رژیم درمانی ۱۰ روزه و ۱۴ روزه از نظر میزان ریشه‌کنی هلیکوباکتریپیلوری تفاوت عمده‌ای با یکدیگر ندارند، اگرچه برای حصول نتیجه قطعی به تعداد نمونه‌های بیشتری نیاز میباشد. توصیه میشود مطالعات مقایسه‌ای وسیع‌تری برای تعیین مدت زمان ایده‌آل با هدف درمانی ریشه‌کنی بالای ۹۰٪ انجام شود.

کل واژگان: درمان دارویی، هلیکوباکتریپیلوری، بیماری‌های پپتیک، رژیم‌های درمانی.

مقدمه:

زخم‌های معده و دوازدهه می‌باشد و ریشه‌کنی این باکتری سبب بهبودی بیماری پپتیک می‌گردد (۲ و ۳). هنوز رژیم قابل قبولی برای درمان این عفونت ارائه نشده است و برای تعیین رژیم مناسب مطالعات بالینی بیشتری باید طراحی شود (۴ و ۵). رژیم ایده‌آل برای درمان این عفونت بایستی میزان ریشه‌کنی بیش از ۹۰٪ ایجاد کند، ساده و راحت باشد، دوره مصرف کوتاهی داشته باشد همچنین عوارض جانبی کمتر و قیمت ارزانتری داشته باشد (۶ و ۷). در ایران گزارشاتی از مقاومت بالا به مترونیدازول وجود دارد و حساسیت هلیکوباکتریپیلوری به این آنتی‌بیوتیک کم شده

زخم پپتیک به علت شیوع زیاد آن در جامعه از مسائل مهم پزشکی در عصر حاضر می‌باشد، بطوریکه ۵ تا ۱۰٪ افراد جوامع مختلف در طول زندگیشان ممکن است به زخم‌های اثنی‌عشر و معده مبتلا شوند. بروز بیماری فعال در یک سال بین ۰/۱ تا ۰/۳٪ است. البته این ارقام یعنی شیوع زخم پپتیک در عفونت با هلیکوباکتریپیلوری به ۱۰ تا ۲۰٪ و بروز بیماری فعال در یک سال به ۱٪ افزایش پیدا می‌کند (۱).

عفونت با هلیکوباکتریپیلوری مهمترین عامل اتیولوژیک

داروها بعنوان قابلیت پذیرش مطلوب در نظر گرفته می‌شد. همه بیماران دو هفته پس از شروع درمان مورد بررسی و معاینه بالینی مجدد قرار گرفته و ۶ تا ۸ هفته پس از پایان درمان بیماران مجدداً آندوسکوپی و بیوپسی شدند و وجود زخم و عفونت با هلیکوباکتریلوری در دو گروه مقایسه شد و نیز میزان ریشه‌کنی با محدوده اطمینان ۹۵٪ تعیین گردید. از آزمون‌های آماری student t-test و توزیع χ^2 و دقیق فیشر، بسته به مورد استفاده شد. معیار معنی‌دار بودن تفاوت‌ها در آزمون $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها:

۵۴ نفر از بیماران در گروه ۱۴ روزه و ۵۳ نفر در گروه ۱۰ روزه درمان شدند. ۲ نفر از بیماران در گروه ۱۴ روزه به علت عدم تحمل دارو از مطالعه خارج شدند. ۴ نفر از بیماران نیز (۲ نفر از هر گروه) برای پی‌گیری مراجعه نکردند. مشخصات اصلی بیماران در جدول ۱ خلاصه شده است.

۸-۶ هفته پس از پایان درمان میزان ریشه‌کنی^۴ در گروه ۱۴ روزه ۷۲/۲٪ (۸۴/۱٪ - ۶۰/۳٪)؛ فاصله اطمینان ۹۵٪) و در گروه درمانی ۱۰ روزه ۶۷/۹٪ (۸۰/۵٪ - ۵۵/۳٪)؛ فاصله اطمینان ۹۵٪) بود که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود (جدول ۲). میزان ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری در بیماران سیگاری با رژیم ۱۴ روزه ۶۱/۵٪ (۷۴/۵٪ - ۴۸/۵٪)؛ محدوده اطمینان ۹۵٪) و در بیماران سیگاری با رژیم ۱۰ روزه ۳۸/۹٪ (۵۲٪ - ۲۵/۸٪)؛ محدوده اطمینان ۹۵٪) بود که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نیست. در کل بیمارانی که در آنها هلیکوباکتریلوری ریشه‌کن شده بود، بین میزان ریشه‌کنی در گروه‌های سنی مختلف و نیز به تفکیک جنس تفاوتی وجود نداشت.

در بررسی حاضر شیوع عوارض جانبی ناشی از درمان در گروه ۱۴ روزه (۶۲٪) و در گروه ۱۰ روزه (۴۹٪) بود که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. فراوانی عوارض به تفکیک در جدول ۳ نشان داده شده است.

بحث:

رژیم درمانی ایده‌آل مؤثر بر هلیکوباکتریلوری بایستی ساده، کوتاه مدت و قابل تحمل و با قابلیت ریشه‌کنی عفونت بالا باشد.

است (۸ و ۹). اخیراً اثر رژیم چهار دارویی فورازولیدون، آموکسی‌سیلین، رانیتیدین، بیسموت بر ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری بررسی شده و نسبت به رژیم حاوی مترونیدازول میزان ریشه‌کنی آن ۲۶٪ بیشتر بود (۸۲٪) در مقابل ۵۶٪ (۹). از آنجا که دوره درمانی این رژیم ۱۴ روز است این مطالعه با هدف تعیین رژیم درمانی با مدت مناسب^۱ با استفاده از مهار کننده پمپ پروتون بجای رانیتیدین انجام شد. بنابراین رژیم درمانی فورازولیدون، آموکسی‌سیلین، امپرازول، بیسموت ۱۴ روزه با ۱۰ روزه مقایسه گردید.

روش کار:

در یک کارآزمایی بالینی کنترل‌دار تصادفی شده، از طریق مصاحبه و انجام آندوسکوپی و دیدن زخم اثنی عشر و وجود تست مثبت بافت‌شناسی، و مثبت بودن تست اوراز سریع نمونه‌ها تعیین و سپس اطلاعات در پرسشنامه طراحی شده ثبت گردید. معیارهای ورود به طرح شامل، وجود زخم اثنی عشر در آندوسکوپی اول، مثبت بودن نمونه بافتی بدست آمده از بیوپسی اول از نظر میکروب HP (هلیکوباکتریلوری)، سن بالای ۱۷ سال، عدم مصرف آنتی‌بیوتیک و داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی (NSAID) طی یک ماه اخیر و عدم وجود بیماریهای زمینه‌ای مثل: کانسر، نارسایی کلیه، نارسایی کبدی، نارسایی تنفسی بوده و از طرفی بروز عوارض شدید دارویی، وجود خونریزی فعال و مصرف کمتر از ۸۰٪ دارو توسط بیماران سبب خروج آنان از طرح می‌شد. نمونه‌های مورد بررسی از بیماران مراجعه کننده به درمانگاه گوارش بیمارستان امام خمینی (ره) تهران و یک کلینیک بیماری‌های گوارش در رشت انتخاب شدند. اثبات وجود زخم با آندوسکوپی و انجام بیوپسی که توسط یک آندوسکوپیست انجام می‌شد و اثبات وجود هلیکوباکتریلوری با رنگ‌آمیزی نمونه توسط گیمسا یا مثبت بودن تست اوراز سریع تایید می‌شد. پس از اخذ رضایت نامه، نمونه‌ها بصورت تصادفی و یک سوکور^۲ به دو گروه درمانی ۱۴ روزه و ۱۰ روزه تقسیم شدند، رژیم درمانی برای هر دو گروه یکسان و شامل فورازولیدون ۲۰۰ میلی گرم دوبار در روز - آموکسی‌سیلین ۱ گرم دوبار در روز، بیسموت ساب سترات ۲۴۰ میلی گرم دو بار در روز و امپرازول ۲۰ میلی گرم دو بار در روز، بود. بیماران طی درمان به فواصل منظم پی‌گیری می‌شدند و جهت بررسی قابلیت پذیرش دارو شمارش تعداد قرص‌ها انجام می‌شد و مصرف بیش از ۸۰٪

³ - Loss

⁴ - Eradication rate

¹ - Optimal duration

² - Single-blind

جدول ۱- مقایسه برخی مشخصات عمده در بیماران مورد بررسی در گروه‌های درمانی

مشخصات	گروه درمانی	۱۴ روزه	۱۰ روزه	تفاوت
تعداد بیماران (نفر)		۵۴	۵۳	-
جنس	مرد	۳۱	۲۹	NS
	زن	۲۳	۲۴	NS
میانگین سنی (سال)		۳۴/۵ ± ۸/۵	۳۶/۳ ± ۸/۷	NS
سیگارها (نفر)		۲۶	۱۸	NS
فراوانی زخم باز مینه پاک*		۴۴	۴۵	NS

(NS= Not significant), * Clean base ulcer

جدول ۲- مقایسه برخی مشخصات بیماران حین درمان و پس از درمان در گروه‌های مورد بررسی

مشخصات	گروه درمانی	۱۴ روزه (درصد)	۱۰ روزه (درصد)	تفاوت
بیمارانی که از مطالعه خارج شدند		۴ (۷/۴)	۲ (۳/۷)	NS
موارد بهبودی زخم پس از درمان		۵۲ (۹۶/۲)	۴۷ (۸۸/۷)	NS
میزان ریشه کنی عفونت		٪۷۲/۲	(۶۷/۹)	NS
فاصله اطمینان ۹۵٪ برای ریشه کنی عفونت		۶۰/۳-۸۴/۱	۵۵/۳-۸۰/۵	

NS= Not significant

درمانی بسیار کوتاه مدت در ریشه کنی هلیکوباکتریپیلوری چندان مؤثر نباشد.

در مطالعه ما میزان ریشه کنی هلیکوباکتریپیلوری توسط یک رژیم درمانی ۴ دارویی با مدت زمان مختلف بررسی شد. این میزان در گروه درمانی ۱۰ روزه ۶۷/۹٪ و در گروه درمانی ۱۴ روزه ۷۲/۲٪ بود که این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود. در انتخاب رژیم درمانی ایده آل برای ریشه کنی این عفونت بایستی تلاش کرد تا به هدف درمانی ریشه کنی بالای ۹۰٪ رسید (۳ و ۶ و ۱۱). این تفاوت را می‌توان به مقاومت دارویی نسبت داد (۱۲ و ۱۳)، زیرا کمپلیناس بیماران در مصرف داروها مورد قبول بوده است. مقاومت دارویی به آموکسی سیلین و املاح بیسموت کمتر گزارش شده است (۱۴). در کشورهای در حال توسعه مقاومت به مترونیدازول بین ۴۰ تا ۷۰ درصد گزارش شده است (۱۴ و ۸). در بررسی آقای دکتر ملک‌زاده و همکاران میزان موفقیت با رژیم رانیتیدین، آموکسی سیلین، بیسموت، فورازولیدون بمدت دو هفته ۸۲٪ (با آنالیز Per protocol تعیین شد (۹).

در بررسی ما این میزان در گروه ۱۴ روزه ۷۸٪ و در گروه ۱۰ روزه ۷۰/۶٪ (آنالیز مشابه) تعیین شد. میزان ریشه کنی هلیکوباکتریپیلوری نیز تفاوت قابل ملاحظه‌ای با مطالعه مذکور نداشت.

جدول ۳- فراوانی بروز عوارض در هر یک از گروه‌های درمانی

عوارض جانبی	گروه درمانی	۱۴ روزه (درصد)	۱۰ روزه (درصد)
تهوع		۱۰ (۱۸/۵)	۴ (۷/۵)
سردرد		۲ (۳/۷)	۳ (۵/۶)
تغییر رنگ ادرار		۲۴ (۴۴/۴)	۲۲ (۴۱/۵)
یبوست		۸ (۱۴/۸)	-
تب		۲ (۳/۷)	-
راش جلدی		۲ (۳/۷)	-

رژیم‌های درمانی کوتاه مدت^۱ می‌تواند هزینه کمتری داشته باشد، بیمار آن را به راحتی تحمل کند، عوارض جانبی کمتری داشته باشد و پتانسیل مقاومت دارویی را نیز کاهش دهد (۷ و ۶).

مطالعات اندکی بر روی رژیم‌های درمانی بسیار کوتاه مدت^۲ صورت گرفته است. از آنجا که بین دوز و مدت مصرف دارو با میزان ریشه کنی همبستگی وجود دارد بنظر می‌رسد رژیم‌های

^۱ - Short^۲ - Ultra short

جدول ۴- مقایسه رژیم‌های مختلف در دوره‌های درمانی مختلف در مطالعات انجام شده طی سال‌های اخیر

تفاوت	مدت زمان (درصد ریشه‌کنی) (۳)	مدت زمان (درصد ریشه‌کنی) (۲)	مدت زمان (درصد ریشه‌کنی) (۱)	رژیم دارویی	درمان مطالعات
NS	- (-)	۱۴ روزه (۸۷)	۷ روزه (۸۳)	PCM	Dammann HG, et al (2000) (۱۷)
NS	- (-)	۱۴ روزه (۸۸/۴)	۷ روزه (۷۸/۲)	OAC	Kiyota K, et al (1999)(۱۸)
NS	- (-)	۱۴ روزه (۸۵/۷)	۷ روزه (۸۲/۱)	LAC	Nakagawa M, et al (1999)(۱۹)
تفاوت رژیم ۱ با ۲ و ۳ معنی‌دار است P<0.006 و ۱ P<0.003 و ۳	۱۰ روزه (۸۵)	۷ روزه (۸۴)	۴ روزه (۶۰)	(RBS) CM	Savarion V, et al (1999) (۲۰)
NS	- (-)	۷ روزه (۸۹/۲)	۶ روزه (۸۰)	OAC	Martin Mir ML, et al 1998 - (۲۱)

RBS= Ranitidin-bismuth subcitrate, C= Clarithromycin, A= Amoxicillin, O= Omeprazole, M=Metronidazole, P= Pantoprazole, L= Lansoprazole, NS = Not significant

در مطالعه ما میزان ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری در بیماران سیگاری گروه‌های ۱۰ روزه (۳۸/۹٪) و ۱۴ روزه (۶۱/۵٪) از نظر آماری تفاوتی نداشتند. به نظر می‌رسد سیگار کشیدن در این گروه‌ها در پاسخ به درمان تأثیرگذار نبوده و این نکته با برخی از مطالعات دیگر در این زمینه منطبق می‌باشد (۱۴ و ۲۲ و ۲۳).

در بررسی حاضر بین میزان ریشه‌کنی در گروه‌های سنی مختلف و نیز در جنسیت مذکر و مؤنث اختلافی وجود نداشت. در یک بررسی میزان ریشه‌کنی در سنین بالاتر از ۵۰ سال بطور معنی‌داری بیشتر از سن زیر ۵۰ سال بود (۲۴).

اکثر عوارض جانبی این رژیم درمانی در هر دو گروه عوارض قابل تحمل بودند بجز وجود تب و راش جلدی که در ۲ بیمار گروه ۱۴ روزه اتفاق افتاد و دارو قطع شد. از نظر آماری بین شیوع عوارض جانبی در دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

نتیجه‌گیری:

بررسی حاضر نشان می‌دهد که رژیم ۱۰ روزه و رژیم ۱۴ روزه از نظر میزان ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری تفاوت عمده‌ای با یکدیگر ندارد. اگرچه مطالعات مقایسه‌ای وسیعتری برای تعیین مدت زمان ایده‌آل درمان این عفونت توصیه می‌گردد تا به هدف

در محیط آزمایشگاه^۱ مطالعات حساسیتی نشان می‌دهد که برای مهار کامل باکتری غلظت فورازولیدون بایستی حداقل ۳ ng/ml باشد (۱۵ و ۱۶). از سوی دیگر تعیین حساسیت باکتری به آنتی‌بیوتیک قبل از شروع درمان^۲ بطور مؤثری باعث موفقیت درمان می‌شود که متأسفانه پزشکان به علت عدم وجود امکانات کافی و نیز افزایش هزینه‌های درمانی ندرتاً این تست را انجام می‌دهند. در این مطالعه تفاوت میزان ریشه‌کنی را شاید بتوان به وجود مقاومت و یا نرسیدن آنتی‌بیوتیک به غلظت کافی در بیمارانی که پاسخ درمانی نداده‌اند، نسبت داد.

در مطالعه ما میزان ریشه‌کنی اگرچه در گروه ۱۴ روزه بیشتر از گروه ۱۰ روزه بود ولی این تفاوت معنی‌دار نبود. در بررسی‌های متعددی که بر روی طول مدت درمان با رژیم‌های خاص صورت گرفته است، در برخی موارد رژیم‌های طولانی مدت مؤثرتر بوده و در برخی موارد تفاوت عمده‌ای بین دو رژیم وجود نداشت. جدول شماره ۴ خلاصه‌ای از نتایج برخی از مطالعات که در طی سال‌های اخیر انجام شده را نشان می‌دهد.

¹ - *In vitro*

² - Pre-treatment antimicrobial sensitivity

گیرد تا در نهایت رژیم ایده‌آل با تعیین نوع دارو، مدت زمان درمان، دوز داروها و فاصله بین مصرف معرفی گردد.

درمانی ریشه‌کنی نزدیک به صد درصد شایعترین عفونت انسان نایل شویم. توصیه می‌گردد مطالعاتی بر روی حساسیت هلیکوباکتریلوری نسبت به آنتی بیوتیک‌های موجود صورت

References:

- 1- Konturke SJ, Konturke PC, Pieniazek P, et al. Role of Helicobacter pylori infection in extragastrroduodenal disorders : introductory remarks J Physiol Pharmacol. 1999; 50(5): 683-94.
- 2- NIH Consensus Development Panel on Helicobacter pylori Ulcer Disease. Helicobacter pylori in peptic disease. NIH Consensus. J Am Med Assoc. 1994; 272:65-9.
- 3- de Boer WA. How to achieve a near 100% cure rate for H. pylori infection in peptic ulcer patients. A personal viewpoint. J Clin Gastroenterol 1996; 22(4): 313-6.
- 4- Huang JQ, Hunt RH. Review: eradication of Helicobacter pylori. Problems and recommendations. J Gastroenterol Hepatol 1997, 12(8): 590-8.
- 5- Dixon JS. Helicobacter pylori eradication: unravelling the facts. Scand J Gastroenterol Suppl 1995; 212: 48-62.
- 6- Wermeille J, Zelger G, Cunningham M. The eradication treatments of Helicobacter pylori. Pharm World Sci 1998; 20(1): 1-17.
- 7- Treiber G. The influence of drug dosage on Helicobacter pylori eradication: a cost – effectiveness analysis. Am J Gastroenterol 1996; 91: 246-57.
- 8- Raoghani HS, Massarrat S, Pahlewanzakeh MR, et al. Effect of two different doses of metronidazole and tetracycline in bismuth triple therapy on eradication of Helicobacter pylori and its resistant strains. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11:709-12
- 9- 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
- 10- Treiber G, Ammon S, Schneider E, et al. Amoxicillin/ metronidazole/ omeprazole/ clarithromycin : a new, short quadruple therapy for Helicobacter Pylori eradication. Helicobacter 1998; 3(1) : 54-8
- 11- Savarino V, Vigneri S. How Should we decide on the best regimen for eradicating Helicobacter pylori? Br Med J 1995; 311: 581-2.
- 12- Graham DY, Lew GM, Malaty HM, et al. Factors influencing the eradication of Helicobacter pylori with triple therapy. Gastroenterology 1992; 102: 493-6.
- 13- Noach LA, Langenberg WL, Bertola MA, et al. Impact of metronidazole resistance on the eradication of Helicobacter pylori. Scand J Infect Dis 1994; 26: 321-7.
- 14- Wermeille J, Cunningham M, Armenian B, et al. Failure of a 1-day highdose quadruple therapy for cure of Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 173-7.
- 15- Howden A, Boswill P, Tovey F, et al. In vitro sensitivity of Campylobacter pyloridis to furazolidone. Lancet 1986; 2: 1035 [letter].
- 16- Haas CE, Nix DE, Schentag JJ, et al. In vitro selection of resistant Helicobacter Pylori. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 1637-41.
- 17- Dammann HG, Folsch UR, Hahn EG, et al. Eradication of H. pylori with pantoprazole, clarithromycin, and metronidazole in duodenal ulcer patients: a head- to- head comparison between two regimens of different duration. Helicobacter 2000; 5(1): 41-51.
- 18- Kiyota K, Habu Y, Sugano Y, et al. Comparison of 1-week and 2-week triple therapy with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin in peptic ulcer patients. With Helicobacter Pylori infection: results of a randomized controlled trial. J Gastroenterol 1999; 34 suppl 11: 76-9.
- 19- Nakagawa M, Ooishi M, Yoda Y, et al. Comparative study; one week Versus two week treatment with lansoprazole, amoxicillin and clarythromycin for the eradication of Helicobacter pylori in patient with gastric and duodenal ulcer. Nippon Rinsho 1999; 57(1): 144-7.
- 20- Savarino V, Zentilin P, Bisso G, et al. Optimal duration of therapy combining ranitidine, bismuth citrate with clarithromycin and metronidazole in the eradication of Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13(1): 43- 7.
- 21- Martin Mir ML, Val J, Fuentes J, et al. Effectiveness of the eradication of Helicobacter pylori by treatment with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin according to dosage and administration schedule. Gastroenterol Hepatol 1998; 21(9): 432-6.
- 22- Bertoni G, Sassatelli R, Nigrisoli E, et al. Triple therapy with azithromycin, omeprazole, and amoxicillin is highly effective in the eradication of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol. 1996; 91: 258-63.
- 23- Trevisani L, Sartori S, Caselli M, et al. A Four- day low dose triple therapy regimen for the treatment of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 1998; 93(3): 390- 3.
- 24- Perng CL, Kim JG, EL-Zimaity, et al. One- week triple therapy with lansoprazole, clarithromycin, and metronidazole to cure Helicobacter pylori infection in peptic ulcer disease in Korea. Dig Dis Sci 1998; 43(3): 464-7.

