

بررسی اثرات بیسموت درمانی بر روی کارایی رژیم چهاردارویی در ریشه کن کردن هلیکوباکتر پیلوری

دکتر حسن سلمان روغنی *

چکیده

درمان دو هفته ای ضد هلیکوباکتر پیلوری حاوی امپرازول یا رانیتیدین به همراه بیسموت و دو آنتی بیوتیک دیگر «کلاریترومایسین و آموکسی سیلین و یا مترونیدازول» در بیماران مبتلا به زخم اثنی عشر آلوده با هلیکوباکتر پیلوری در کشور ما اثر بخشی مناسبی ندارد. از طرف دیگر همچنان رژیم های حاوی بیسموت به همراه دو آنتی بیوتیک دیگر در کنار امپرازول به عنوان بهترین رژیم ضد هلیکوباکتر در کشورهای غربی قلمداد می شود. تغییر در روش استفاده از رژیم چهاردارویی یکی از راههای بهبود بخشیدن به کارایی این رژیم است. بیسموت اثر ضد باکتریایی بسیار قوی علیه هلیکوباکتر دارد و می تواند مورد استفاده قرار گیرد. هدف این مطالعه بررسی اثر بیسموت درمانی قبلی بر کارایی رژیم چهار دارویی ضد هلیکوباکتر پیلوری بود. بیماران با زخم اثنی عشر همراه با تست اوره آز مثبت، به طور اتفاقی به دو گروه تقسیم شدند. گروه I یک هفته داروی بیسموت ساب سترات ۱۲۰ mg سه بار در روز و سپس برای دو هفته بیسموت با همین دوز، امپرازول ۲۰ mg دو بار، مترونیدازول ۵۰۰ میلی گرم دو بار و تتراسیکلین ۵۰۰ میلی گرم دو بار در روز داده شد. گروه II همین رژیم را بدون دادن داروی بیسموت قبل از شروع درمان دریافت کردند. ۲ هفته بعد از شروع درمان معاینه از نظر عوارض و پذیرش دارو و ۴ هفته بعد از پایان درمان آندوسکوپی مجدد برای بررسی بهبودی زخم و تعیین ریشه کن شدن باکتری انجام شد و سه نمونه از ناحیه آنتروم و سه نمونه از ناحیه کورپوس معده جهت بررسی اوره آز و هیستولوژی گرفته شد. منفی بودن نمونه ها از نظر وجود باکتری ریشه کن شده قلمداد شده و مصرف بیش از ۸۰٪ داروهای تجویز شده به عنوان پذیرش خوب در نظر گرفته شد. از مهر سال ۱۳۷۶ تا پایان اسفند ۱۳۸۰ تعداد ۲۶۲ بیمار در نظر گرفته شدند که ۱۲۲ بیمار در گروه I و ۱۴۰ بیمار در گروه II مطالعه را به پایان رسانیدند. ۹۴/۲٪ بیماران در گروه I و ۹۱/۶٪ در گروه II بهبودی زخم داشتند. میزان ریشه کنی باکتری در بیمارانی که مطالعه را به پایان رسانیدند ۹۱٪ در گروه I و ۷۸/۳٪ در گروه II بود. ($P < 0.01$) و در بیمارانی که از ابتدا وارد مطالعه شدند ۸۱/۱٪ در گروه I و ۷۱/۶٪ در گروه II ریشه کنی باکتری داشتیم. ($P < 0.025$) تهوع شایعترین عارضه در ۱۷٪ بیماران گروه I و ۱۵٪ بیماران گروه II بود. اما هیچکدام از بیماران داروی خود را قطع نکردند. تجویز نمودن بیسموت برای یک هفته قبل از شروع رژیم چهار دارویی می تواند باعث افزایش میزان ریشه کنی هلیکوباکتر در بیماران مبتلا به زخم اثنی عشر شود. استفاده از روش تجویز رژیم چهار دارویی در مناطقی نظیر کشور ما که سوش های هلیکوباکتر پیلوری مقاوم به داروهای مختلف دارند، توصیه می شود.

واژه های کلیدی: هلیکوباکتر پیلوری، ریشه کنی هلیکوباکتر، رژیم چهاردارویی حاوی بیسموت، رژیم چهار دارویی (بیسموت، مترونیدازول، تتراسیکلین، امپرازول)

مقدمه

ارتباط میان هلیکوباکتر پیلوری و پیدایش زخم اثنی عشر و معده^(۱،۲) و همچنین بین هلیکوباکتر پیلوری و پیدایش لنفوم معده

* استادیار گروه بیماریهای داخلی - فوق تخصص موارش
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد

هدف این مطالعه بررسی اثربخشی داروی بیسموت به مدت یک هفته قبل از شروع رژیم چهار دارویی (امپرازول، مترونیدازول، تتراسیکلین، بیسموت) در ریشه کن کردن هلیکوباکتریلوری می باشد.

روش بررسی

بیماران مبتلا به زخم اثنی عشر آلوده با هلیکوباکتریلوری که تست اوره آز مثبت داشتند، وارد مطالعه شدند. بیماران زیر ۱۵ سال، افرادی که سابقه مصرف آنتی بیوتیک و یا داروهای کاهنده اسید در چند هفته اخیر داشتند، افرادی که مبتلا به بیماریهای پیشرفته ریوی، کلیوی و کبدی بودند و خانم های حامله از مطالعه خارج شدند. بعد از دادن توضیح لازم و کسب رضایت از بیماران، آنها به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند و گروه I داروی بیسموت ساب سترات ۱۲۰ میلی گرم سه بار در روز برای یک هفته دریافت داشتند و سپس به مدت ۲ هفته داروی بیسموت با همین دوز، مترونیدازول ۵۰۰ میلی گرم دوبار، تتراسیکلین ۵۰۰ میلی گرم دوبار و امپرازول ۲۰ میلی گرم دو بار در روز داده شد. گروه II همین رژیم دارویی را بدون دریافت داروی بیسموت قبل از شروع درمان استفاده کردند. آندوسکوپی کنترل ۴ هفته بعد از پایان درمان و بررسی از نظر عوارض و پذیرش دارو ۲ هفته بعد از شروع درمان به عمل آمد. در آندوسکوپی دوم سه نمونه از مخاط ناحیه آنتروم معده و ۳ نمونه از مخاط ناحیه کورپوس معده گرفته شد و بیمارانی که در بررسی هیستولوژی و تست اوره آز انجام شده روی ۶ نمونه از نظر هلیکوباکتر منفی بودند، ریشه کن شده قلمداد گردیدند و مصرف بیش از ۸۰٪ داروهای تجویز شده به عنوان پذیرش خوب در نظر گرفته شد.

نتایج

۲۶۲ بیمار (۱۳۱ بیمار در هر گروه) وارد مطالعه شدند. مشخصات بیماران مانند: سن و جنس، طول مدت بیماری،

و آندوکارسینوم معده مشخص گردیده است^(۳،۴،۵،۶). حذف هلیکوباکتریلوری برای جلوگیری از عود زخم لازم است^(۷،۸،۹،۱۰). مطالعات زیادی برای پیدا کردن بهترین رژیم دارویی ضد هلیکوباکتریلوری انجام شده است^(۱۱) دو رژیم عمده دارویی عبارتند از: ۱- رژیم دارویی کلاسیک که توسط متخصصین استرالیایی مطرح گردید^(۱۲،۱۳) و در آن بیسموت به همراه مترونیدازول و تتراسیکلین به کار برده شد و سپس به این سه دارو داروی کاهنده ی اسید معده برای افزایش اثر درمان اضافه گردید و لیکن به دلیل داشتن عوارض زیاد کنار گذاشته شد. ۲- رژیم دارویی دوم شامل یک توقف دهنده ی پمپ ترشح اسید معده نظیر امپرازول به همراه کلاریترومایسین و آموکسی سیلین و یا مترونیدازول است که در کشورهای غربی به دلیل کم بودن عوارض جانبی استفاده می شود^(۱۴،۱۵). در کشورهای آسیایی نظیر ایران ریشه کن کردن هلیکوباکتریلوری با رژیم های دارویی توصیه شده در کشورهای غربی بسیار مشکل است^(۱۶). یکی از بهترین رژیم های توصیه شده شامل امپرازول، کلاریترومایسین و تتراسیکلین و بیسموت که برای دو هفته داده شد، میزان ریشه کنی در ۶۰ بیمار ایرانی تنها ۸۱/۶٪ بود. وجود سوشهای مقاوم نه تنها علیه مترونیدازول^(۱۷) بلکه علیه کلاریترومایسین عامل کاهش میزان ریشه کنی در بیماران ما می باشد. در یک مطالعه توسط سیاوشی و همکاران از ۱۸۶ مورد هلیکوباکتریلوری ۴۳٪ به مترونیدازول و ۱۴/۵٪ به کلاریترومایسین مقاوم بودند. کلاریترومایسین در کشور ما وجود ندارد و بسیار گران است. به منظور هرچه ایده آل کردن میزان ریشه کنی بایستی رژیم های دارویی توصیه شده را طوری تغییر دهیم که ضمن مقرون به صرفه بودن از نظر اقتصادی، باعث افزایش میزان ریشه کنی شود.

بر اساس مطالعات مارشال و همکاران دادن ترکیبات بیسموت به تنهایی باعث پیدایش واکونل در ساختمان باکتری و از بین رفتن آن می شود که این اثر بعد از یک و نیم ساعت از مصرف خوراکی آن به وجود می آید. پیدایش این تغییرات در ساختمان باکتری باعث می شود که باکتری نسبت به تغییر اثرات ضدباکتریایی داروهای دیگر حساس تر شود^(۱۸).

جدول ۱: مشخصات بیماران

مشخصات بیماران	گروه اول (n=۱۳۱)	گروه دوم (n=۱۳۱)
مرد / زن	۷۵/۵۶	۷۴/۵۷
متوسط سن به سال	۴۳±۱۲/۸	۳۹/۸±۱۲/۳
متوسط سابقه بیماری به سال	۴±۳/۱	۴/۴±۳/۲
مصرف سیگار به درصد	۱۸/۳	۱۷/۲
تعداد زخم بزرگتر از ۱۰ میلی متر	۳۰	۲۷
تغییر شکل بولب به درصد	۵۶	۴۹

هیچ اختلاف آماری معنی داری بین دو گروه نیست.

جدول ۲: سیر درمان

سیر درمان	گروه اول (n=۱۳۱)	گروه دوم (n=۱۳۱)
پذیرش دارو (معرف بیش از ۸۰ درصد)	همه بیماران	همه بیماران
متوسط بهبودی درد بعد از شروع درمان به روز	۴/۴±۲/۴	۳/۲±۱/۸
تعداد بیمارانی که برای پیگیری مراجعه نکردند	۹	۱۱
تعداد بیمارانی که درمان را تکمیل کردند	۱۲۲	۱۲۰

جدول ۳: درصد بیمارانی که دچار عوارض دارویی شدند

عوارض دارویی	گروه اول (%) (n=۱۳۱)	گروه دوم (%) (n=۱۳۱)
تهوع	۱۷	۱۵
استفراغ	۲	۱
مزه بد دهان	۱۳	۱۵
سر درد	۹	۴/۵
یبوست	۵	۲
اسهال	۲	۱/۵

هیچ اختلاف آماری معنی داری بین دو گروه نیست.

درصد بیمارانی که سیگاری بودند و یافته های آندوسکوپی از قبیل دفرمیتی بولب و اندازه زخم در هر دو گروه مشابه بود (جدول ۱).

جریان درمان در جدول (۲) نشان داده شده است. پذیرش خوب دارو یعنی مصرف بیش از ۸۰٪ داروهای تجویز شده در هر دو گروه خوب بود و بهبودی درد در هر دو گروه ظرف ۳ تا ۴ روز از شروع درمان حاصل شد. ۹ بیمار از گروه I و ۱۱ بیمار از گروه II برای پیگیری درمان مراجعه نکردند بنابراین ۱۲۲ بیمار در گروه I و ۱۲۰ بیمار در گروه II مطالعه را به اتمام رسانیدند. موفقیت درمان در جدول (۴) نشان داده شده است. میزان ریشه کنی در بیمارانی که مطالعه را به پایان رسانیدند (Perprotocol Analysis) ۹۱٪ در گروه I و ۷۸/۳٪ در گروه II بود (۹۶-۸۶٪ CI=۹۵٪)، (P<0.01) و براساس بیمارانی که از ابتدا وارد مطالعه شدند (Intention to Treat Analysis) میزان ریشه کنی ۸۴/۷٪ در گروه I و ۷۱/۷٪ در گروه II بود (۸۵-۶۹٪ CI=۹۵٪)، (P<0.025) عوارض جانبی دارو در جدول (۳) نشان داده شد. اگرچه تهوع به عنوان شایعترین عارضه در ۱۷٪ بیماران گروه I و ۱۵٪ بیماران گروه II اتفاق افتاد اما هیچکدام از بیماران به دلیل عوارض دارویی از مطالعه خارج نشدند.

جدول ۴: موفقیت درمان

موفقیت درمان	گروه اول (n=۱۳۱)	گروه دوم (n=۱۳۱)
میزان بهبودی زخم بعد از ۶ تا ۸ هفته به درصد	۹۴	۹۱/۶
براساس بیمارانی که مطالعه را به پایان رسانیدند	۹۱*	۷۸/۳
میزان ریشه کنی	۸۶-۹۶	۷۱-۸۵
باکتری	۸۴/۷**	۷۱/۸
ابتدا وارد مطالعه شدند	۷۸-۹۰	۶۴-۷۸
	۹۵٪ CI	۹۵٪ CI

* P.Value < 0.01

** P.Value < 0.025

بحث

درمان مناسب برای ریشه کن کردن هلیکوباکتر بایستی کوتاه مدت، قابل تحمل برای بیمار با عارضه جانبی کم (کمتر از ۵٪ بیماران عارضه پیدا کنند)^(۱۹) و میزان ریشه کنی بالا (باکتری در بیش از ۹۰٪ بیماران ریشه کن شود) باشد^(۲۰،۲۱،۲۲،۲۳). این رژیم بایستی ارزان و تهیه آن برای بیمار آسان باشد^(۱۴) و بایستی باعث ایجاد مقاومت دارویی نشود^(۱۵).

بر اساس فاکتورهای ذکر شده، رژیم دارویی حاوی بیسموت و مترونیدازول به همراه تتراسیکلین یا آموکسی سیلین یکی از مهمترین رژیم های مرسوم در دنیا است. اضافه نمودن یک متوقف کننده ی پمپ ترشح اسید به این رژیم، اثربخشی آن را به خصوص بر روی سوش های مقاوم به مترونیدازول افزایش می دهد^(۲۴،۲۵)، حتی اخیراً این رژیم در کشورهای غربی، به عنوان بهترین رژیم در موارد شکست درمان با رژیم حاوی کلاریترومایسین، امپرازول، آموکسی سیلین یا مترونیدازول مطرح گردیده است^(۶۸،۶۹).

دلیل عمده برای شکست در ریشه کنی هلیکوباکتریلوری با رژیم های متداول مقاومت به مترونیدازول گزارش شده است. ۴۰ تا ۷۰٪ سوشهای هلیکوباکتریلوری، در کشورهای روبه رشد به مترونیدازول مقاوم هستند^(۲۶،۲۷،۲۸،۲۹). کلاریترومایسین یک جانشین خوب برای مناطقی که سوشهای مقاوم به مترونیدازول دارند می باشد^(۳۰،۳۱،۳۲،۳۳،۳۴،۳۵،۳۶). جالب آنکه تعداد زیادی مقاله مبنی بر افزایش مقاومت به کلاریترومایسین در کشورهای غربی تاکنون چاپ شده است^(۳۷،۳۸،۳۹) به طوری که در ایتالیا، Trast و همکارانش با استفاده از کلاریترومایسین، امپرازول و تینیدازول تنها در ۷۱٪ از بیمارانی که مطالعه را به پایان رسانیده بودند و ۶۷٪ از بیمارانی که از ابتدا وارد مطالعه شده بودند باکتری را ریشه کن کرده اند. به نظر می رسد در ایران یک سوش آسیب زا تر از کشورهای غربی وجود دارد که باعث کاهش میزان ریشه کنی می شود^(۴۰،۴۱).

در ایران رژیم چهاردارویی شامل تتراسیکلین، بیسموت، مترونیدازول و امپرازول برای ۲ هفته تنها در ۷۷٪ از بیماران، باکتری را حذف کرد^(۱۷). در حالی که این میزان در کشورهای

غربی ۹۴٪ می باشد^(۴۲). این در حالی است که در کشورهای غربی نیز افزایش مقاومت به مترونیدازول باعث کاهش میزان ریشه کنی با استفاده از رژیم های چهاردارویی شده است و لذا استفاده از رژیم های دارویی مناسب تر را طلب می کند^(۴۳).

در مناطق مختلفی از اروپای شرقی، آسیا، آمریکا، جنوبی و آفریقا استفاده از رژیم های حاوی بیسموت همچنان رایج می باشد^(۷۰). لذا با توجه به مطالعات اخیر و نتایج درخشان استفاده از رژیم های حاوی بیسموت^(۶۸،۶۹)، ما در کشورمان بایستی به سادگی از رژیم چهاردارویی با توجه به ارزان بودن آن صرف نظر کنیم و بایستی برای افزایش کارایی آن کار کنیم. ترکیبات بیسموت اثرات مختلفی بر روی هلیکوباکتر دارند. محافظت سد مخاطی توسط توقف دادن فسفولپاز A2 باکتری و جدانمودن باکتری از مخاط^(۴۴،۴۵،۴۶،۴۷)، ایجاد واکنش و تغییر شکل در باکتری و از بین بردن آن^(۱۸)، کاهش حرکت باکتری توسط جدانمودن فلاژل از باکتری و جلوگیری از رشد باکتری توسط توقف دادن آنزیم الکل دهیدروژناز باکتری و تورم و تغییر شکل دیواره باکتری توسط توقف دادن گروههای سولفیدریل در دیواره باکتری از جمله اثرات بیسموت روی باکتری است^(۴۸،۶۰). در مطالعه حاضر، ما با افزودن بیسموت یک هفته قبل از شروع رژیم چهار دارویی، میزان ریشه کنی را از ۷۸/۳٪ در گروه II به ۹۱٪ در گروه I افزایش دادیم. لذا به نظر می رسد بیسموت با تأثیر بر روی باکتری باعث افزایش اثر رژیم چهار دارویی علی رغم بالا بودن میزان مقاومت نسبت به مترونیدازول در بیماران ما می شود. اخیراً مشخص شده است که مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک ها در سطح ژنوم باکتری تعیین می گردد^(۶۱). لذا ایجاد موتاسیون در باکتری باعث تغییر در سطوح اتصال آنتی بیوتیک به محصولات ژنیک باکتری می شود و لذا به نوبه خود باعث تغییر در میزان حداقل مقدار غلظت مؤثر آنتی بیوتیک در سرم (MIC) می گردد^(۶۲). بنابراین به احتمال زیاد بیسموت با تغییر زیاد در ژنوم باکتری باعث حساس شدن باکتری به رژیم چهاردارویی حاوی مترونیدازول می گردد. Gorbach معتقد است که بیسموت می تواند هلیکوباکتر را سرکوب کند اما نمی تواند آن را حذف کند^(۴۷).

افزایش میزان ریشه کنی باکتری دارو را ادامه دادیم و بایستی با ندادن بیسموت در ادامه درمان در یک مطالعه جدا به این موضوع پردازیم. به هر صورت اگرچه رژیم های حاوی تتراسیکلین، بیسموت و مترونیدازول به همراه امپرازول و یا دیگر متوقف کننده های پمپ ترشح اسید به عنوان درمان اولیه یا درمان در مواردی که رژیم درمانی قبلی با شکست مواجه شده (Salvage therapy) پیشنهاد شده است (۶۶،۶۷،۶۸) اما این موضوع در کشور ما صحت ندارد زیرا ما فکر می کنیم یک سوش آسیب زاتر در بیماران ما وجود دارد و نیازمند تغییر در روش استفاده از رژیم های دارویی هستیم (۱۶). بنابراین به نظر می رسد یکی از راههای افزایش ریشه کنی هلیکوباکتر، استفاده از داروی بیسموت قبل از شروع رژیم چهار دارویی باشد و ما این رژیم را در بیماران مبتلا به زخم اثنی عشر و زخم معده خوش خیم در مناطقی که میزان مقاومت باکتری نسبت به مترونیدازول و کلاریترومایسین بالا است (نظیر کشور خودمان) توصیه می کنیم. همچنین استفاده از این روش در مواردی که ریشه کن کردن باکتری لازم است نظیر موارد خونریزی زخمها، در فامیل درجه یک افراد مبتلا به کانسر معده، در مورد باقی مانده معده بعد از درمان جراحی کانسر معده و در موارد لنفوم ابتدایی یا پیشرفته معده توصیه می شود. استفاده از بیسموت قبل از شروع درمان باعث کاهش پذیرش دارو نمی شود، عوارض رژیم دارویی را افزایش نمی دهد و از نظر اقتصادی مقرون به صرفه می باشد.

مارشال و همکارانش معتقدند که دادن بیسموت ساب سالمسیلات برای ۳ هفته سبب سرکوب کردن باکتری می شود (۶۳)، لذا به نظر می رسد که در مطالعه ما هلیکوباکتر با کمک بیسموت سرکوب و سپس با رژیم چهار دارویی حذف می گردد. داروی بیسموت باعث کاهش مقاومت به مترونیدازول می شود (۶۳).

Chiba در کانادا معتقد است داروی بیسموت باعث کاهش مقاومت به مترونیدازول و کلاریترومایسین می گردد (۶۴). به نظر می رسد این کاهش مقاومت باعث افزایش ریشه کنی باکتری در بیماران گروه I مطالعه ما می شود. مدت درمان سه هفته در گروه I بیماران نسبت به گروه II، ممکن است به عنوان دلیل افزایش ریشه کنی در گروه I قلمداد شود. اما در یک مطالعه دیگر توسط گروه ما که در آن بیسموت، مترونیدازول، تتراسیکلین به همراه داروی کاهنده ی اسید برای دو و سه هفته استفاده گردید، هیچگونه افزایش در میزان ریشه کنی با افزایش طول مدت درمان مشاهده نگردید (۶۵). لذا به نظر می رسد اثر قبلی بیسموت بر روی باکتری، فاکتور مؤثرتری در افزایش میزان ریشه کنی نسبت به افزایش طول مدت درمان در مطالعه ما باشد. ادامه دادن بیسموت در طول درمان در گروه I بیماران ما از نکات ضعف این مطالعه است زیرا برای اینکه ما بتوانیم اثر خالص بیسموت درمانی قبلی را مطالعه کنیم بایستی از دادن بیسموت در ادامه درمان خودداری می کردیم و لیکن جهت

References

- 1- Kuipers .E.J , Uyterlined AM. Pena AS & et al. *Long term Sequelae of H.P. gasrtiris*. Lancet 1995; 345: 1528.
- 2- Megraud. F, Lamouliatte. H. *Helicobacter Pylori and duodenal ulcer. Evidence suggesting causation*. Dig Dis Sci 1992; 37: 769-772.
- 3- Hussel .T, Isaacson .P.G , Crabtree .J.E & et al. *The response of cells from low grade B cell gastric lymphomas of mucosa associated lymphoid tissue to H.P*. Lancet 1993; 342: 571-574.
- 4- Greiner .A , Hessemann .A.M.J , Leebmann .J & et al . *Idiotype identity in a MALT type lymphoma and B cell in H.P associated chronic gastric*. Lab Invest 1994; 70: 572-578.
- 5- The Eurogast study Group. *An international association between H.P infection and gastric cancer*. Lancet 1993; 341: 1359-1362.
- 6- Labenz .J, Borsch. G. *Evidence for the essential role of H.P in gastric ulcer disease*. Gut 1994; 35: 19-22 .

- 7- Bauerdorffer . E , Miehke . S , Mannes .G.A & et al. *Double blind trial of Omeprazol and Amoxicillin to cure H.P infection in patients with duodenal ulcer*. Gastroenterol 1995; 108: 1412-1417.
- 8- Tatsuta .M, Lishi .H, Yokota .Y. *Effects of H.P. infection on healing and recurrence of gastric ulcer*. AM J Gastroentol 1995; 90: 410.
- 9- Marshall.B.J. Gooduin .C.S. Warren. J.R & et al. *Prospective double blind trial of duodenal ulcer relapse aftere radication of Compylobacter Pylori*. Lancet 1988; 2: 1437-1442.
- 10- Xia .H.G Gilvarry .J, Beattie. S & et al. *Recrudescence of H.P infection in patients with healed duodenal ulcer after treatment with different regimens*. Am J Gastroentrol 1995, 90: 1221.
- 11- Fennerty .M.B. *What are the treatment goals for Helicobacter Pylori infection* Gastroenterol: 1997, 113 : S120 - S125.
- 12- Tytgat .G.N.J. *Treatment that impact favorably upon the eradication of Helicobacter Pylori and ulcer recurrence (Review)*. Aliment . Pharmacol. Ther. 1994; 8: 359-68.
- 13- Colin .W. Howden & Richard H. Hunt. *Guidelines for the management of Helicobacter Pylori infection* . The Am J. Gastroenterol. 1998; 93: 2330-2338.
- 14- Tytgat .G.N.J: *H . Pylori and peptic ulcer disease. How to diagnose, how to treat*. In Podolski D.K. and friedman L . S . *Gastroentology in the centennial year and beyond*. AGA 1997 DDW postgraduate course; Washington Convention Center. Washington, DC: 1997: 23-36.
- 15- Drouin .E. *Helicobacter pylori : Novel therapies*. Can J. Gastroenterol. 1999 , 13 : 581-3.
- 16- Saberi-Firoozi . M , Massarrat . S , Zare . S & et al : *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 a 1-year follow-up period: A prospective , randomized controlled study*. Am. J.Gastroenterol. 1995: 90: 1419-1423.
- 17- H. Salman Roghani, S. Massarrat, MR Pahlevanzadeh, M. Dashti. *Eeffect of two different doses of Metronidazole and Tetracycline in Bismuth triple therapy*. Europ J Gastroentrol. Hepatol. 1999; 11: 709-712.
- 18- Barry. J , Marshall .J.A. Armstrong , Graham .J. Francis . N.T. Nokes . S.H. Wee. *Antibacterial action of Bismuth in relation to campylobacter pyloridis colonization and gastritis*. Digestion 1987; 37, suppl.2: 16-30.
- 19- Tursi . A , Cammarota . G., Montalto . M , Papa . A , Cuoco . L , Veneto . G . M , Cannizzaro . O , Fedeli . G ,Gasbarrini . G . *Evaluation of the efficacy and tolerability of four different therapeutic regimens for theHelicobacter Pylori eradication* . Panminerva-Med. 1996; 38: 145-9.
- 20- Marshall .B.J. *Helicobacter Pylori* . Am J. Gastroenterol. 1994; 89:116-28.
- 21- Tytgat .G.N.J: *Aspects of anti-Helicobacter Pylori, basic mechanism to clinical cure 1996*. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher, 1996: 304-347.
- 22- Kim . J . J , Reddy . R , Lee . M , Kim . J . G , EI-Zaatari. F . A , Osato . M . S , Graham D.Y , Kwon . D . H . *Analysis of Metronidazole , Clarithromycin and Tetracycline resistance of Helicobacter Pylori isolates from Korea*. J. Antimicrob Chemother 2001 , 47: 459 - 461.
- 23- NIH Consensus development panel on Helicobacter Pylori ulcer disease. Helicobacter Pylori in peptic disease. NIH Consensus Conference.J.AM. Med. Assoc. 1994,272 :65-9.
- 24- De Boer WA. *How to achieve a near 100% cure rate for H. Pylori infection in peptic ulcer patients :*

- A personal view point.* J Clin Gastroenterol 1996; 22: 313-316.
- 25- Vander Hulst . R . W . N , Keller. J . J , Rauws. E . A , Tytgat . G . N . J . *Treatment of Helicobacter Pylori infection in humans : A review of the world literature.* Helicobacter 1996 , 1: 6-19.
- 26- Abu - Mahfouz . M . Z , Parsad . V.M. Sanogade . P & et al. *Helicobacter Pylori recurrence after successful eradication : 5-year follow-up in the United States .* Am . J . Gastroenterol. 1997; 92: 2025-28
- 27- Dani . R , Queiroz. D . M . M , Dras . M.G.M, Franco . J . M . M , Magahhaes . L.C . R , Mendes . G . S & et al . *Omeprazole Clarithromycin and Furazolidone for the eradication of Helicobacter Pylori in patient with duodenal ulcer.* Aliment. Pharmacol. Ther. 2000; 13: 1647-1652.
- 28- Segura .A.M , Gutierrez .O , Otero .W. *Furazolidone , Amoxicillin, Bismuth triple therapy for Helicobacter Pylori infection .* Aliment. Pharmacol. Ther. 1997; 11, 529-532.
- 29- Megraud . F. *Resistance of Helicobacter Pylori to antibiotics.* Aliment. Pharm. Ther. 1997;11: 43-53.
- 30- Osato .M.S, Reddy .R, Graham .D.Y. *Metronidazole and Clarithromycin resistance among H.P. Isolates from a large hospital in the United State.* Gastroenterology 1997; 112: A 105.
- 31- Reddy . R , Osato . M , Gutierrez . O. *Metronidazole resistance is high in Korea and Clombia and appear to be rapidly increasing in the U.S.* Gastroenterology 1996; 110: A 236.
- 32- O' Morain .C, Montague . S. *Challenges to therapy in the future.* Helicobacter 2000; 5 Suppl 1: S23-6 ; discussion S27-31.
- 33- Williams .M.P, Hamilton .M.R , Sercome .J.C, Pounder .R.E . *Seven-day treatment for Helicobacter Pylori infection: Ranitidine, Bismuth Citrate plus Clarithromycin and Tetracycline.* Aliment Pharmacol Therapy. 1997;11: 705-10
- 34- Hardy . D . J , Hanson . C . W , Hensey . D . M. *Suceptibility of Campylobacter Pylori to Macrolides and Fluoroquinolon.* J Anti Microb. 1998 , 22 : 31-6.
- 35- Forne .M., Viver. T.M, 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.
- 36- Labenz .J, Stolte .M, Peitz .U & et al. *One Week triple therapy with Omeprazole-Amoxicillin with either Clarithromycin or Metronidazole for cure of Helicobacter Pylori infection.* Aliment . Pharmacol . Ther.: 1996: 10:207-10.
- 37- Thijs . J . C , Van Zwet . A . A , Moolenaar . W , Oom . J . A , De Korte . H , Runhaar . E . A. *Short Report Clarithromycin an alternative for Metronidazole in the triple therapy of Helicobacter Pylori infection.* Aliment . Pharmacol. Ther. 1994;8: 131-4.
- 38- Al-Assi . A . T , Ramirez . F . C , Lew . G . M , Genta . R . M , Graham . D . Y. *Clarithromycin, Tetracycline, and Bismuth a new non-Metronidazole therapy for Helicobacter Pylori infection.* Am. J. Gastroenterol 1994; 89: 1203-1205.
- 39- De Boer . W , Driessen.W, Jansz.A, Tytgut .G . *Effect of acid suppression on efficacy of treatment for H. P infection .* Lancet 1995; 345: 817-820.
- 40- Malekzadeh . R , Ansari . R , Vahedi . H , Siavoshi. F, Alizadeh . B.Z , Eshraghian. M . R , Vakili . A , Saghari . M , Massarrat . S . *Furazolidone versus Metronidazole in quadruple therapy for eradication of Helicobacter Pylori in duodenal ulcer disease.* Aliment . Pharmacol. Ther. 2000; 14: 299-303.
- 41- Fakheri . H , Malekzadeh . R , Merat . S , Khatibian . M , Fazel . A , Alizadeh . B . Z ,

- Massarrat . S. *Clarithromycin vs . Furazolidone in quadruple therapy regimens for the treatment of Helicobacter Pylori in a population with a high Metronidazole resistance rate.* Aliment. Pharmacol. Ther. 2001, 15: 411-5.
- 42- Chiba. N, Rao. B .V , Rademaker . J. W & et al. *Meta analysis of antibiotic therapy in eradicating Helicobacter Pylori.* Am. J. Gastroenterol: 1992; 87: 1716-1727.
- 43- Tanabe. H, Watari .J, Shibata .N, Satoh .T, Yokota .K, Kohgo .Y. *Usefulness of new triple therapy containing PPI.* Nippon Rinsho. 2001; 59: 314-8
- 44- Otlecz .A, Romero .J.J, Lichtenberger .L.M. *Effect of Ranitidine Bismuth Citrate on the Phospholipase A₂ activity of Helicobacter Pylori :A Biochemical analysis.* Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 875-81.
- 45- Ahmed . A, Holton .J, Vaira .D, Smith .S.K, Hoult. J.R. *Eicosanoid synthesis and Helicobacter Pylori associated gastritis : Increase in leukotriene C4 generation associated with H. P colonization.* Prostaglandins. 1992; 44:75-86
- 46- Alarcon .T, Domingo .D, Prieto .N, Lopez-Brea M. *Bacteriostatic and bactericidal activity of Ranitidine Bismuth Citrate in Helicobacter Pylori Clinical Isolates.* Rev Esp Quimioter 1999; 12: 64-8.
- 47- Gorbach. S.L. *Bismuth therapy in gastrointestinal disease.* Gastroenterology 1990; 99: 863-75.
- 48- Wagstaff .A.J, Benfield .P, Monk .J.P. *Colloidal Bismuth subcitrate . A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in peptic ulcer disease.* Drugs 1988; 36: 132-57.
- 49- Marshall . B . J . *American College of Gastroenterology Committee on FDA - Related Matters. The use of Bismuth in gastroenterology.* Am J Gastroenterol. 1991; 86: 16-25.
- 50- Miller .J.P. *Colloidal Bismuth in the treatment of duodenal ulceration: The benefit for the patient.* Scand J Gastroenterol Suppl 1989; 157: 16-20.
- 51- Chiverton .S.G, Hunt .R.H. *Initial therapy and relapse of duodenal ulcer: Possible acid secretory mechanisms.* Gastroenterology 1989; 96: 632-9.
- 52- Stoltenberg . M , Martiny . M , Sorensen . K , Rungby . J , Kroghfelt . K . A. *Histochemical tracing of Bismuth in Helicobacter Pylori after in vitro exposure to Bismuth Citrate.* Scand J Gastroenterol 2001; 36: 144-8.
- 53- Worku. M. L , Sidebotham.R. L, Karim. Q . N . *Effects of Ranitidine Bismuth Citrate on Helicobacter Pylori motility , morphology and survival.* Aliment pharmacol Ther 1999; 13: 753-60 .
- 54- Roine. R. P, Salmela . K . S , Hook-Nikanne.J , Kosunen . T . U , Salaspuro . M. *Colloidal Bismuth Subcitrate and Omeprazole inhibit alcohol dehydrogenase mediated Acetaldehyde production by Helicobacter Pylori:* Life Sci 1992; 51: PL 195-200
- 55- Stratton .C.W. Warner .R.R. Coudron .P.E, Lilly .N.A. *Bismuth - mediated disruption of the glycocalyx-cell wall of Helicobacter Pylori: Ultrastructural evidence for a mechanism of action for Bismuth salt.* J Antimicrob Chemother 1999: 43: 659-66
- 56- Beil . W , Bierbaum . S , Sewing . K . F. *Studies on the mechanism of action of colloidal Bismuth Subcitrate .Interaction with Sulfhydryls.* Pharmacology 1993; 47: 135-40.
- 57- Phillips . R . H . Whitehead . M . W , Lacey . S, Champion . M , Thompson . R . P , Powell .J.J . *Solubility, Absorption, and anti-Helicobacter Pylori activity Bismuth Subnitrate and Colloidal Bismuth Subcitrate: In vitro data do not predict in vitro efficacy.* Helicobacter 2000; 5: 176-82.

- 58- Graham . D . Y . *Antibiotic resistance in Helicobacter Pylori: Implications for therapy - Gastroenterology* 1998;115: 1272-1277.
- 59- Versalovic . J , Dsato . M . S , Spakovsky . K , Dore . M . P , Reddy . R , Stone . G . G , Shortridge . D , Flamm . R . K , Tanaka . S . K , Graham . D . Y . *Point mutation in the 23S rRNA gene of Helicobacter Pylori Associated with different levels of Clarithromycin resistance* . J. Antimicrob Chemother 1997 , 40: 283-286.
- 60- Marshall.B.J,Valenzuela.J.E,McCallum.R.W , Dooley . C . P , Guerrant . R . L , Cohen . H , Frierson . H . F Jr , Field . L . G , Jerdack . G . R , Mitra . S . *Bismuth Subsalicylate suppression of Helicobacter Pylori in nonulcer dyspepsia: A double-blind placebo-controlled trial* . Dig Dis Sci 1993; 38: 1674-80.
- 61- Midolo .P.D, Norton .A, Von Itzstein .M, Lambert .J.R. *Novel Bismuth compounds have in vitro activity against Helicobacter Pylori*. FEMS Microbial Lett, 1997; 157: 229-32.
- 62- McLaren . A , Donnelly . C , McDowell . S , Williamson . R . *The role of Ranitidine Bismuth Citrate in significantly reducing the emergence of Helicobacter Pylori strains resistant to antibiotics*. Helicobacter 1997; 2: 21-6.
- 63- Chiba . N . *Effects of in vitro antibiotic resistance on treatment : Bismuth containing regimens* . Can J. Gastroenterol 2000; 14: 885-9.
- 64- Sotudehmanesh . R , Malekzadeh . R , Fazel . A , Massarrat . S , Ziad-Alizadeh . B , Eshraghian . M . R . *A randomized controlled comparison of three quadruple therapy regimens in a population with low Helicobacter Pylori eradication rates*. J Gastroenterol Hepatol 2001; 16: 264-8.
- 65- Sicilia . B , Sierra . E , Lago . A , Villar . M , Garcia . S , Gomollon . F . *High eradication rates in Helicobacter Pylori infection in patients with duodenal ulcer who failed previous eradication therapy*. Med Clin 2000; 115:641-3.
- 66- Baena Diez . J . M , Lopez Mompoc , Rams Rams . F , Garcia Lareo . M , Rosario Hernandez Ibanez . M , TeruelGila . J . *Efficacy of a multistep strategy for Helicobacter Pylori eradication: Quadruple therapy with Omeprazole , Metronidazole , Tetracycline and Bismuth after failure of a Combination of Omeprazole , Clarithromycin and Amoxycyllin*. Med Clin 2000: 115: 617-9.
- 67- Chey . W . D . *Helicobacter Pylori: Curr Treat Options Gastroenterol* 1999 , 2 : 171-182.
- 68- M. P. Dore , D. Y. Graham,R. Melc,L.Marras & et al . *Colloidale Bismuth Subcitrate-Based twice-a-Day quadruple therapy as primary or salvage therapy for Helicobacter Pylori infection* . The American Journal Of Gastroenterology. 2002 , 97 , 4 : 857-866 .
- 69- Peter . H . Katelaris , Geoffrcy M . Forbes , Nicholas J.Talley and Brendan Crotty. *A randomized comparison of quadruple and triple therapies for Helicobacter Pylori eradication:The Quaderate study* Gastroenterology 2002 , 123 : 1763-1769 .
- 70- De Boer .W.A: *Bismuth triple therapy: still a very important drug regimen for curing Helicobacter Pylori infection* . Eur. J. Gastroenterol Hepatol.: 1999 , 11 : 697-700.