

Comparing Clarithromycin- and Levofloxacin-Containing Triple Therapies for First Line *Helicobacter pylori* Eradication in Mazandran Province, Iran

Sepehr Tirgar Fakheri¹,
Azita Sadough²,
Hafez Fakheri³

¹ Medical Student, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Resident in Traditional Medicine, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

³ Professor, Department of Gastroenterology, Gut and Liver Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received May 12, 2019 ; Accepted September 2, 2019)

Abstract

Background and purpose: About half of the world's population is infected with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). But, the efficacy of therapeutic regimens decreases over time due to increasing resistance of *H. pylori* to antibiotics. This research aimed at evaluating the efficacy of two triple therapy regimens.

Materials and methods: This study was performed in Sari Imam Khomeini Hospital, 2016-2017. One hundred forty patients with peptic ulcer disease and naïve *H. pylori* infection were randomly divided into two groups to receive either 10-day standard triple therapy (Pantoprazole 40 mg, Amoxicillin 1 gr, and Clarithromycin 500mg, all twice daily) or 10-day Levofloxacin-containing triple therapy (Pantoprazole 40 mg BD, Amoxicillin 1000mg BD, and Levofloxacin 500 mg/daily). Eight weeks after the treatment, *H. pylori* eradication was assessed by ¹⁴C- urea breath test.

Results: A total of 133 patients completed the study. According to intention to treat analysis (ITT), *H. pylori* eradication rates were 75.7% (95% CI: 65.7%-85.7%) and 58.8% (95% CI= 47.1%-70%) in standard and Levofloxacin-containing therapies, respectively. Also, per-protocol eradication rates were 83% (95% CI: 74%-92%) and 61% (95% CI= 49%-73%), respectively. The rates of severe adverse effects of therapy were 7.1% and 2.9% in the aforementioned groups, respectively.

Conclusion: Both Clarithromycin- and Levofloxacin-containing triple therapies do not seem to be suitable options for first-line *H. pylori* eradication in Iran. We suggest using Clarithromycin in quadruple regimens and reserve Levofloxacin to be used in second-line eradication regimens, as recommended by Maastricht V Consensus Report.

(Clinical Trials Registry Number: IRCT2015110224825NI)

Keywords: *Helicobacter pylori*, Clarithromycin, Levofloxacin, eradication

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 29 (176): 1-9 (Persian).

* Corresponding Author: Hafez Fakheri - Gut and Liver Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: hafezfakheri@gmail.com)

مقایسه درمان های سه دارویی حاوی کلاریترومایسین و لووفلوکساسین در خط اول ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری در استان مازندران

سپهر تیرگر فاخری^۱

آزیتا صدوق^۲

حافظ فاخری^۳

چکیده

سابقه و هدف: حدود نیمی از مردم دنیا به هلیکوباکتر پیلوری مبتلا هستند. اما اثربخشی درمانها به علت مقاومت دارویی کاهش یافته است. در این مطالعه، به ارزیابی اثربخشی دو رژیم سه دارویی پرداخته ایم.

مواد و روشها: ۱۴۰ بیمار مبتلا به زخم پپتیک در بیمارستان امام خمینی ساری، طی سالهای ۱۳۹۶-۱۳۹۵ که تا به حال برای اچ. پیلوری مداوا نشده بودند، وارد مطالعه شدند. بیماران در دو گروه برای دریافت درمان استاندارد سه دارویی ۱۰ روزه (پنتوپرازول ۴۰ mg، آموکسی سیلین ۱ gr و کلاریترومایسین ۵۰۰ mg، همگی ۲ بار روزانه) یا درمان سه دارویی ۱۰ روزه حاوی لووفلوکساسین (پنتوپرازول ۴۰ mg و آموکسی سیلین ۱ gr دو بار روزانه، لووفلوکساسین ۵۰۰ mg روزانه) تقسیم شدند. ۸ هفته پس از اتمام درمان، تست تنفسی اوره نشاندار با کربن ۱۴ انجام گرفت.

یافتهها: ۱۳۳ بیمار مطالعه را کامل کردند. آنالیز در تمامی بیماران، نشانگر میزان ریشه کنی در درمانهای استاندارد و حاوی لووفلوکساسین به ترتیب ۷۵/۷٪ و ۸۵/۷-۶۵/۷٪، CI: ۹۵٪ و ۵۸/۸٪ و ۷۰٪-۴۷/۱٪، CI: ۹۵٪ بود. میزان ریشه کنی براساس پروپروتکل به ترتیب ۸۳٪ (۹۲-۷۴٪، CI: ۹۵٪) و ۶۱٪ (۷۳-۴۹٪، CI: ۹۵٪) بود. عوارض جانبی شدید درمان در دو گروه به ترتیب ۷/۱٪ و ۲/۹٪ بود.

استنتاج: هیچکدام از دو رژیم سه دارویی فوق برای خط اول ریشه کنی درمازندان مناسب نیستند. پیشنهاد می کنیم کلاریترومایسین در رژیمهای چهار دارویی و لووفلوکساسین در قالب رژیمهای خط دوم ریشه کنی مورد کارآزمایی قرار گیرند، آن چنان که در گزارش توافق ماستریخت ۵ پیشنهاد شده است.

شماره ثبت کارآزمایی بالینی: IRCT۲۰۱۵۱۱۰۲۲۴۸۲۵N۱

واژه های کلیدی: هلیکوباکتر پیلوری، کلاریترومایسین، لووفلوکساسین، ریشه کنی

مقدمه

پپتیک، آدنوکارسینوم و لنفوم معده دارد (۲). بر خلاف کشورهای توسعه یافته، شیوع عفونت هلیکوباکتر پیلوری

هلیکوباکتر پیلوری شایع ترین عفونت باکتریایی در دنیاست (۱). این میکروب نقش اساسی در زخمهای

E-mail: hafezfakheri@gmail.com

مؤلف مسئول: حافظ فاخری: ساری: بیمارستان امام، بخش آندوسکوپی

۱. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دستیار طب سنتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۳. استاد، گروه بیماری های گوارش و کبد، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۲/۲۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۸/۴/۱۲ تاریخ تصویب: ۱۳۹۸/۶/۱۱

مواد و روش ها

جمعیت مورد مطالعه

۱۴۰ مبتلا به بیماری زخم پیتیک که تا به حال تحت مداوا برای ریشه کنی اچ. پیلوری قرار نگرفته بودند، طی سال‌های ۱۳۹۵-۱۳۹۶ وارد مطالعه شدند. حجم نمونه با در نظر گرفتن ۲۰ درصد تفاوت بین دو رژیم، سطح اطمینان ۹۵ درصد و توان ۸۰ درصد، تعداد ۱۲۰ بیمار برآورد شد و با لحاظ کردن ریزش برخی از بیماران در پیگیری، تعداد ۱۴۰ بیمار وارد مطالعه شدند. محل انجام مطالعه بیمارستان امام خمینی (ره) ساری بوده است.

اثبات عفونت اچ. پیلوری با تست اوره آز سریع (تست اوره آز سریع، شیم آنزیم- تهران- ایران) یا ارزیابی هیستولوژیک نمونه‌های آنتروم و بادی معده با رنگ آمیزی گیمسا بوده است. معیارهای خروج از مطالعه شامل سن کم‌تر از ۱۸ سال، شیردهی یا حاملگی، مصرف آنتی‌بیوتیک یا بیسموت طی ۴ هفته اخیر، مصرف ضد انعقادها، سابقه جراحی معده و بیماری‌های سیستمیک زمینه‌ای شدید بودند.

هدف، مراحل مطالعه و محرمانه بودن اطلاعات برای بیماران توضیح داده شد و موافقت کتبی از بیماران دریافت گردید. مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران به شماره (IR.MAZUMS.REC.94-1880) تصویب و پروپوزال در سیستم ثبت مطالعات کارآزمایی بالینی ایران با شماره (IRCT2015110224825NI) به ثبت رسید.

بیماران به طور اتفاقی به دو گروه برای دریافت رژیم سه دارویی استاندارد ده روزه (پنتوپرازول ۴۰ میلی گرم، آموکسی سیلین یک گرم و کلاریترومایسین ۵۰۰ میلی گرم، تمامی داروها ۲ بار در روز) و یا رژیم سه دارویی حاوی لووفلوکساسین ده روزه (پنتوپرازول ۴۰ میلی گرم و آموکسی سیلین یک گرم هر دو ۲ بار در روز و لووفلوکساسین ۵۰۰ میلی گرم روزانه) تقسیم گردیدند. شفاهاً و کتباً اهمیت نحوه

در ایران حدود ۷۵ درصد است (۳). مطالعات متعددی به ارزیابی اثربخشی رژیم‌های مختلف برای ریشه کنی این میکروب پرداخته‌اند. رژیم ایده آل رژیمی است که در بیش از ۹۰ درصد موارد، میکروب اچ. پیلوری را ریشه کن ساخته و عوارض جانبی شدید آن کم‌تر از ۵ درصد باشد (۴). با توجه به اندیکاسیون‌های وسیع ریشه کنی اچ. پیلوری و عدم امکان مداوای این میکروب فقط با یک آنتی‌بیوتیک، ترکیبی از آنتی‌بیوتیک‌ها در قالب یک رژیم درمانی، اساس مداوای این میکروب است. چندین مطالعه سه دارویی (در برگزیده مهارکننده پمپ پروتون، آموکسی سیلین و کلاریترومایسین یا مترونیدازول یا فورازولیدون) و همچنین درمان‌های چهار دارویی حاوی رژیم‌های مبتنی بر بیسموت یا غیربیسموت (هیرید، همزمان و تناوبی) در مطالعات قبلی ایرانی مورد بررسی قرار گرفته‌اند، اما رژیم‌های درمانی ایده آل هنوز در بسیاری از مناطق یافت نگردیده است (۵).

درمان سه دارویی استاندارد هنوز خط اول درمان در برخی از کشورهاست (۶). بر اساس گزارش توافق ماستریخت ۵، این رژیم در مناطقی که مقاومت اچ. پیلوری به کلاریترومایسین کم‌تر از ۱۵ درصد باشد، قابل استفاده است (۷). در ایران میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی به اچ. پیلوری افزایش یافته است (۸-۱۲).

در مطالعه‌ای که اخیراً در مازندران انجام شده است، میزان مقاومت اچ. پیلوری به کلاریترومایسین ۱۶/۶ درصد گزارش شده است (۱۳). از طرف دیگر در تعدادی از مطالعات که اخیراً انجام شده است، رژیم حاوی لووفلوکساسین به عنوان جایگزین مناسب در درمان خط اول ریشه کنی اچ. پیلوری گزارش شده است (۱۴). با توجه به این که در رژیم‌های سه دارویی (در مقایسه با رژیم‌های چهار دارویی) تعداد داروی کم‌تری مصرف می‌شود و احتمال پذیرش دارو توسط بیمار بیش‌تر است، لذا مطالعه‌ای آینده‌نگر برای ارزیابی و مقایسه درمان سه دارویی ۱۰ روزه استاندارد و رژیم سه دارویی حاوی لووفلوکساسین برای ریشه کنی اچ. پیلوری طراحی گردید.

مصرف داروها به بیماران توضیح داده شد و توصیه گردید که در موارد عوارض جانبی خفیف تا متوسط دارو قطع نگردد، در موارد عوارض شدید با پزشک معالج تماس تلفنی حاصل گردد و همچنین از بیماران خواسته شد به طور روزانه عوارض جانبی داروها را ثبت نمایند.

تمامی بیماران در پایان دوره درمان (روز یازدهم) ویزیت شدند و از آن‌ها در مورد پذیرش داروها و عوارض جانبی آن‌ها سوال گردید. اگر بیماران بیش از ۹۰ درصد داروهای رژیم خود را مصرف کرده بودند، پذیرش عالی، اگر ۷۰-۹۰ درصد داروها را مصرف کرده بودند، پذیرش خوب و اگر کم‌تر از ۷۰ درصد داروها را مصرف کرده بودند، پذیرش بد در نظر گرفته شدند. از طرف دیگر شدت عوارض جانبی دارو در صورتی که با فعالیت روزمره آن‌ها تداخل نداشته باشد، خفیف، اگر در حد جزئی محدودیتی در فعالیت روزمره بیماران ایجاد کرده بود، متوسط و اگر محدودیت عمیق در فعالیت روزمره بیماران ایجاد کرده بود، شدید در نظر گرفته شدند. هشت هفته پس از اتمام درمان، ارزیابی ریشه کنی اچ.پیلوری با تست تنفسی اوره نشاندار با کربن ۱۴ (موسسه ایزوتوپ هلی کپ، بوداپست، مجارستان و کارت تنفس هلی پروب، کیبیون آپ سالا، سوئد) انجام گرفت.

مورد آنالیز قرار گرفتند. همچنین، P کم‌تر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

از ۱۴۰ بیماری که وارد مطالعه شدند، ۶۴ نفر (۴۵/۷ درصد) مرد و ۷۶ نفر (۵۴/۳ درصد) زن بودند. متوسط سن بیماران $46/5 \pm 15$ سال بود. سایر ویژگی‌های دموگرافیک همچون جنس، سن، سابقه خونریزی گوارشی، مصرف فعلی سیگار، مصرف داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی و یافته‌های آندوسکوپی در جدول شماره ۱ نمایش داده شده است. از نظر آماری، اختلاف معنی‌دار در ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی بیماران دو گروه مشاهده نشد. بر اساس آنالیز ITT، ریشه کنی اچ.پیلوری در گروه دریافت کنندگان رژیم حاوی کلاریترومایسین ۷۵/۷ درصد (۸۵/۷ درصد- ۶۵/۷ درصد: فاصله اطمینان ۹۵ درصد) بود. اما هفت بیمار این گروه وارد آنالیز پروتکل (PP) نشدند. (۴ نفر پی‌گیری را کامل نکردند و ۳ نفر به علت عوارض جانبی شدید رژیم دارویی را قطع کردند). بنابراین ریشه‌کنی اچ.پیلوری در رژیم حاوی کلاریترومایسین بر اساس پروتکل ۸۳ درصد (۹۲ درصد- ۷۴ درصد: فاصله اطمینان ۹۵ درصد) بود (تصویر شماره ۱).

آنالیز آماری

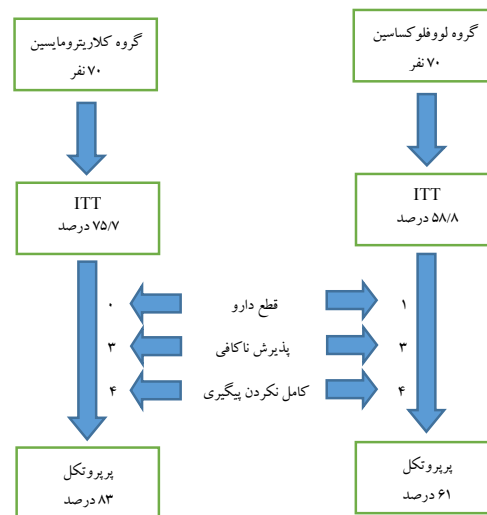
تمامی داده‌های دموگرافیک، آندوسکوپی و درمانی با نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ آنالیز شد. بسته به شرایط از آمار توصیفی، Chi-square، t. test و آنالیز ریگرشن لجستیک استفاده شد. برای ارزیابی میزان ریشه‌کنی اچ.پیلوری به روش Intention-To-Treat (ITT) تمامی بیمارانی که وارد مطالعه شدند مورد آنالیز قرار گرفتند و برای ارزیابی Per-Protocol (PP) تنها بیمارانی که پذیرش دارویی بیش از ۹۰ درصد داشتند و پروتکل را کامل کردند،

جدول شماره ۱: ویژگی دموگرافیک و یافته‌های آندوسکوپی در بیماران

ویژگی بیماران	گروه کلاریترومایسین تعداد (درصد)	گروه لووفلوکساسین تعداد (درصد)
مرد/زن	۳۱/۳۹	۳۳/۳۷
(سال) انحراف معیار $\pm$ سن متوسط	۴۵/۹۴ (± 15)	۴۷/۶۳ (± 14)
مصرف سیگار	۲ (۲/۹)	۲ (۲/۹)
سابقه خونریزی گوارشی	۴ (۵/۷)	۲ (۲/۹)
مصرف NSAID	۳ (۴/۳)	۳ (۴/۳)
یافته‌های آندوسکوپی		
-زخم اثنی عشر	۵ (۱۴/۴)	۳ (۷/۱)
-زخم معده	۷ (۱۱/۵)	۱۱ (۱۵/۷)
-دندولیت اروزیو	۴ (۵/۷)	۴ (۵/۷)
-گاستریت اروزیو	۲۳ (۳۲/۹)	۳۰ (۴۲/۹)
-گاسترو دندولیت اروزیو	۲ (۲/۹)	۴ (۵/۷)
دفورمیتی بولب		
-خفیف	۳ (۴/۳)	۵ (۷/۱)
-متوسط	۳ (۴/۳)	۳ (۴/۳)
-شدید	۹ (۱۲/۹)	۱ (۱/۴)

جدول شماره ۲: تناوب و شدت عوارض دارویی در دو گروه

عارضه جانبی	گروه کلاریترومایسین (تعداد (درصد))	گروه لووفلوکساسین (تعداد (درصد))
اسهال	۱ (۱/۴)	۱ (۱/۴)
تلخی دهان	۷ (۱۰)	۱ (۱/۴)
سرگیجه	۱ (۱/۴)	۰
تهوع و استفراغ	۱ (۱/۴)	۰
زخم های دهانی	۲ (۲/۹)	۱ (۱/۴)
گلوپیت	۱ (۱/۴)	۰
یبوست	۱ (۱/۴)	۰
خارش	۱ (۱/۴)	۰
بثورات جلدی	۱ (۱/۴)	۰
درد اینگاستر	۱ (۱/۴)	۰
سردرد	۱ (۱/۴)	۰
بدبوی دهان	۱ (۱/۴)	۰
آروغ	۱ (۱/۴)	۰
تپش قلب و گرگرفتگی	۱ (۱/۴)	۰
سوزش	۱ (۱/۴)	۰
شدت عوارض جانبی		
خفیف	۸ (۱۱/۴)	۸ (۱۱/۴)
متوسط	۲ (۲/۹)	۱ (۱/۴)
شدید	۲ (۲/۹)	۵ (۷/۱)



تصویر شماره ۱: روش پی گیری و اثر بخشی درمان

بحث

با توجه به این که ابتلا به اچ. پیلوری، بیماری عفونی تلقی می گردد، از نظر تئوریک رژیم ایده آل رژیمی است که بتواند در بیش از ۹۰ درصد بیماران بر مبنای آنالیز پروتکل اچ. پیلوری را ریشه کنی سازد. اما در این مطالعه، میزان ریشه کنی بر اساس پروتکل در گروه کلاریترومایسین و لووفلوکساسین به ترتیب ۸۳ درصد و ۶۱ درصد بوده است. این مقادیر کم تر از میزان های قابل توصیه برای رژیم های درمانی ریشه کنی اچ. پیلوری هستند. تا به حال در ایران ۱۲ مطالعه به ارزیابی اثربخشی رژیم های سه دارویی حاوی کلاریترومایسین در ریشه کنی اچ. پیلوری پرداخته اند. سه مطالعه به ارزیابی رژیم های هفت روزه پرداختند که فقط یکی از مطالعات ریشه کنی ایده آل را به دست آورد (۱۸). پنج مطالعه به ارزیابی اثربخشی رژیم ده روزه سه دارویی حاوی کلاریترومایسین پرداختند که سه مطالعه ریشه کنی پروتکل بالاتر از ۹۰ درصد را به دست آوردند (۱۹-۱۲). به علاوه ۴ مطالعه به ارزیابی رژیم سه دارویی حاوی کلاریترومایسین ۱۴ روزه پرداختند که فقط در یک مورد ریشه کنی مناسب به دست آمد (۲۲). طی سال های اخیر، میزان مقاومت اچ. پیلوری به

در گروه دریافت دارندگان رژیم حاوی لووفلوکساسین، میزان ریشه کنی اچ. پیلوری بر اساس ITT، ۵۸/۵ درصد (۷۰ درصد - ۴۷/۱ درصد) فاصله اطمینان ۹۵ درصد) بود. هشت بیمار وارد آنالیز پروتکل نشدند (یک نفر به علت عوارض جانبی شدید و ۳ نفر پذیرش ناکافی و ۴ نفر به علت کامل نکردن دوره پی گیری). بر اساس آنالیز پروتکل ریشه کنی اچ. پیلوری در رژیم حاوی لووفلوکساسین ۶۱ درصد (۷۳ درصد - ۴۹ درصد) فاصله اطمینان ۹۵ درصد) بود (تصویر شماره ۱). بر اساس یافته ها، پذیرش عالی داروها در رژیم حاوی کلاریترومایسین و رژیم حاوی لووفلوکساسین به ترتیب ۹۵/۷ درصد و ۹۴/۲ درصد بوده است. همچنین در آنالیز ریگرشن لجستیک هیچ یک از ویژگی های دموگرافیک شامل سن، جنس، سابقه مصرف سیگار یا خونریزی گوارشی و مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی با نتایج تست تنفسی اوره همراهی نداشته است. پنج بیمار (۷/۱ درصد) در گروه رژیم حاوی کلاریترومایسین و ۲ بیمار (۲/۹ درصد) در گروه رژیم حاوی لووفلوکساسین عوارض جانبی شدید داشتند. شایع ترین عارضه جانبی، تلخی دهان بود (جدول شماره ۲).

کلاریترومایسین در ایران رو به افزایش بوده است. در سال ۲۰۰۴، میزان مقاومت به کلاریترومایسین ۳/۷ درصد و در سال ۲۰۰۸ به ۷/۳ درصد رسید (۹). طی سال‌های ۲۰۱۵-۲۰۱۲، میزان مقاومت اچ.پیلوری به کلاریترومایسین در مناطق مختلف کشور بدین صورت بوده است: آذربایجان شرقی ۱۴/۳ درصد (۹)، مشهد ۱۷/۱ درصد (۱۰)، مشهد ۱۷/۱ درصد (۱۱)، کاشان ۳۳/۷ درصد (۲۳)، ایلام ۱۶ درصد (۲۴) و اصفهان ۱۵/۳ درصد (۲۵). به علاوه براساس مطالعه‌ای جدید در ساری، میزان مقاومت اچ.پیلوری به کلاریترومایسین ۱۶/۶ درصد بوده است (۱۳). مقاومت آنتی‌بیوتیکی، اساس شکست درمان در رژیم‌های ریشه‌کنی این میکروب است (۲۶). کلاریترومایسین آنتی‌بیوتیکی است که به وفور در درمان عفونت‌های دستگاه تنفسی به کار می‌رود. این موضوع ممکن است علت روند رو به رشد مقاومت به این آنتی‌بیوتیک در رژیم‌های ریشه‌کنی اچ.پیلوری باشد. به نظر می‌رسد توفیق رژیم‌های سه دارویی حاوی کلاریترومایسین در برخی از مطالعات ایرانی مربوط به مطالعات قدیم و سال‌های دور بوده است. بدین ترتیب با توجه به روند رو به رشد مقاومت به کلاریترومایسین، رژیم سه دارویی حاوی کلاریترومایسین جایگاهی در ریشه‌کنی این میکروب در ایران نداشته است. از سال ۲۰۰۶ مطالعات مختلفی از سراسر دنیا به ارزیابی رژیم‌های حاوی لووفلوکساسین در ریشه‌کنی اچ.پیلوری پرداخته اند. در اولین مطالعه، Cammarota و همکاران در ایتالیا، رژیم هفت روزه حاوی لووفلوکساسین، کلاریترومایسین و رابپرازول، ریشه‌کنی ۹۴ درصد را در آنالیز پریپروتکل به دست آوردند (۲۷).

Nista و همکارانش، ریشه‌کنی ۹۰/۶ درصد را در مطالعه بعدی گزارش کردند (۲۸).

در مطالعه‌ای دیگر که توسط Rispo و همکارانش روی ۶۵ بیمار انجام شد، میزان ریشه‌کنی با رژیم سه دارویی حاوی ۲۵۰ میلی گرم لووفلوکساسین دو بار در روز ۹۰/۸ درصد بوده است (۲۹). همچنین در مطالعه‌ای

دیگر در ایتالیا، رژیم ۴ دارویی حاوی لووفلوکساسین و رژیم ده روزه تناوبی حاوی لووفلوکساسین، ریشه‌کنی پریپروتکل نسبتاً مشابهی داشتند (به ترتیب ۹۶/۵ درصد و ۹۵/۵ درصد) (۲۹). در مطالعه‌ای دیگر که در هند در منطقه‌ای با مقاومت بالا به مترونیدازول انجام شد، میزان ریشه‌کنی پریپروتکل توسط رژیم سه دارویی یک هفته‌ای حاوی مترونیدازول و لووفلوکساسین، ۹۱/۸ درصد گزارش گردید (۳۱).

در مطالعه حاضر، در رژیم سه دارویی استاندارد، کلاریترومایسین ۵۰۰ میلی گرم دو بار روزانه و در رژیم سه دارویی حاوی لووفلوکساسین، آنتی‌بیوتیک لووفلوکساسین ۵۰۰ میلی گرم یکبار روزانه تجویز گردید. این طراحی ممکن است ریشه‌کنی رژیم سه دارویی استاندارد حاوی کلاریترومایسین را در مقایسه با رژیم سه دارویی حاوی لووفلوکساسین را مختصراً بالاتر نشان دهد (۸۳ درصد در مقابل ۶۱ درصد)، اگرچه هیچ کدام از دو رژیم مورد بررسی، ریشه‌کنی قابل قبولی به دست ندادند. در تایید این نظر باید ذکر کرد که در برخی از مطالعات، حتی با افزایش دوز لووفلوکساسین به ۷۵۰ الی ۱۰۰۰ میلی گرم روزانه و حتی افزایش دوره درمان به ۱۴ روز، ریشه‌کنی قابل قبول میکروب اچ.پیلوری به دست نیامد (۳۲، ۳۳).

در ایران سه مطالعه به اثربخشی رژیم‌های حاوی فلوروکینولون‌ها در ریشه‌کنی اچ.پیلوری پرداخته اند. در سال ۲۰۱۰، امینیان و همکاران گروهی از بیماران را در یک رژیم سه دارویی ۱۴ روزه در هفت روز اول با سیپروفلوکساسین مداوا نمودند. میزان ریشه‌کنی در این مطالعه ۷۰ درصد بوده است (۱۹). در مطالعه‌ای دیگر در سال ۲۰۱۳، شصت بیمار به دو گروه تقسیم شدند. گروهی رژیم پنتوپرازول، بیسموت، سیپروفلوکساسین و گروهی دیگر همین داروها را با آن استیل سیستین دریافت داشتند. میزان ریشه‌کنی اچ.پیلوری به روش پریپروتکل در این مطالعه به ترتیب ۷۰ درصد و ۶۰/۷ درصد بوده است (۳۴). همچنین در سال ۲۰۱۵، مسعودی

میزان پایین ریشه‌کنی این دو رژیم، آن‌ها را در ردیف رژیم غیرقابل قبول در شمال ایران قرار می‌دهد. ما توصیه می‌کنیم کلاریترومایسین در رژیم‌های چهار دارویی همچون هیبرید یا درمان‌های همزمان مورد کارآزمایی قرار گیرد و رژیم‌های حاوی لووفلوکساسین در رژیم‌های ریشه‌کنی خط اول به کار گرفته نشوند و در خط دوم درمان ریشه‌کنی اچ. پیلوری کارآزمایی شوند.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل از پایان نامه دانشجویی دانشکده پزشکی ساری است. از معاونت تحقیقات و فن آوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران به خاطر تامین منابع مالی مطالعه و پرسنل مرکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی مازندران، خانم‌ها طاهره نوروزی، خدیجه باقری و ریحانه ابراهیمی که در مراحل اجرایی مساعدت نمودند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

و همکاران به ارزیابی رژیم چهار دارویی حاوی امپرازول، بیسموت، جمی فلوکساسین و آموکسی سیلین به مدت ده روز پرداختند. میزان ریشه‌کنی پریوتکل در این مطالعه ۷۲/۷ درصد بوده است (۳۵). بر اساس مطالعه جدید، مقاومت اچ. پیلوری به سیپروفلوکساسین و لووفلوکساسین در ایران به ترتیب ۲۱ درصد و ۵/۳ درصد گزارش شده است (۳۶). همچنین در مطالعه‌ای دیگر از ایران، مقاومت به سیپروفلوکساسین ۳۰/۶ درصد گزارش شده است (۳۷). بنابراین به نظر می‌رسد که روند رو به رشد مقاومت به فلوروکینولون‌ها نقش اساسی در شکست این گونه رژیم‌ها دارد.

لازم به ذکر است که محدودیت اصلی در مطالعه، عدم امکان انجام کشت همزمان اچ. پیلوری و آنتی‌بیوگرام آن بوده است. در مجموع اگر چه عوارض جانبی شدید در هر دو رژیم فوق‌الذکر کم بوده است و اغلب بیماران پذیرش عالی به این دو رژیم داشته‌اند،

References

1. Go MF. Review article: natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(Suppl 1): 3-15.
2. Correa P, Piazzuelo MB. Natural history of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis* 2008; 40(7):490-496.
3. Fakheri H, Bari Z, Aarabi M, Malekzadeh R. *Helicobacter pylori* eradication in West Asia: a review. *World J Gastroenterol* 2014; 20(30): 10355-10367.
4. Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade *Helicobacter pylori* therapy. *Helicobacter* 2007; 12(4): 275-278.
5. Fakheri H, Saberi Firoozi M, Bari Z. Eradication of *Helicobacter Pylori* in Iran: A Review. *Middle East J Dig Dis* 2018; 10(1): 5-17.
6. Fischbach LA, Goodman KJ, Feldman M, Aragaki C. Sources of variation of *Helicobacter pylori* treatment success in adults worldwide: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 128-139.
7. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report Gut 2012; 61(5): 646-664.
8. Siavoshi F, Safari F, Doratotaj D, Khatami GR, Fallahi GH, Mirnaseri MM. Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* isolates from Iranian adults and children. *Arch Iran Med* 2006; 9(4): 308-314.
9. Siavoshi F, Saniee P, Latifi-Navid S, Massarrat S, Sheykholeslami A. Increase in resistance rates of *H. pylori* isolates to metronidazole and tetracycline--comparison

- of three 3-year studies. *Arch Iran Med* 2010; 13(3): 177-187.
10. Milani M, Ghotaslou R, Akhi MT, Hasani A, Rafeey M, Nahaei MR, et al. The status of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Eastern Azerbaijan, Iran: comparative study according to demographics. *J Infect Chemother* 2012; 18(6): 848-852.
 11. Zendedel A, Moradimoghadam F, Almasi V, Zivarifar H. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Mashhad, Iran. *J Pak Med Assoc* 2013; 63(3): 336-339.
 12. Saniee P, Hosseini F, Kadkhodaei S, Siavoshi F, Khalili-Samani S. *Helicobacter pylori* Multidrug Resistance Due to Misuse of Antibiotics in Iran. *Arch Iran Med* 2018; 21(7): 283-288.
 13. Moradi Golrokhi M, Fakheri H, Haghshenas MR, Ahanjan M. The Determination of Antibiotic Resistance of *Helicobacter Pylori* Isolated from Patients Living in North of Iran (Sari). *Universal Journal of Microbiology Research* 2016; 4(1): 6-10.
 14. Egan BJ, Marzio L, O'Connor H, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2008; 13(Suppl 1): 35-40.
 15. Croom KF, Goa KL. Levofloxacin: a review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States. *Drugs* 2003; 63(24): 2769-2802.
 16. Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, Chey WD. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(3): 488-496.
 17. Malfertheiner 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* 2007; 56(6): 772-781.
 18. Mirbagheri SA, Hasibi M, Abouzari M, Rashidi A. Triple, standard quadruple and ampicillin-sulbactam-based quadruple therapies for *H. pylori* eradication: a comparative three-armed randomized clinical trial. *World J Gastroenterol* 2006; 12(30): 4888-4891.
 19. Aminian K, Farsad F, Ghanbari A, Fakhreih S, Hasheminasab SM. A randomized trial comparing four *Helicobacter pylori* eradication regimens: standard triple therapy, ciprofloxacin based triple therapy, quadruple and sequential therapy. *Trop Gastroenterol* 2010; 31(4): 303-307.
 20. Riahizadeh S, Malekzadeh R, Agah S, Zende del N, Sotoudehmanesh R, Ebrahimi-Dariani N, et al. Sequential metronidazole-furazolidone or clarithromycin-furazolidone compared to clarithromycin-based quadruple regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease: a double-blind randomized controlled trial. *Helicobacter* 2010; 15(6): 497-504.
 21. Sarkeshikian SS, Iranikhah A, Ghadir MR. Azithromycin based triple therapy versus standard clarithromycin based triple therapy in eradication of *Helicobacter pylori* infection in Iran: a randomized controlled clinical trial. *Turk J Gastroenterol* 2013; 24(1): 10-14.
 22. Seyedmajidi S, Mirsattari D, Zojaji H, et al. Penbactam for *Helicobacter pylori* eradication: a randomised comparison of quadruple and triple treatment schedules in an Iranian population. *Arab J Gastroenterol* 2013; 14(1): 1-5.
 23. Keshavarz Azizi Raftar S, Moniri R, Saffari M, et al. The *Helicobacter pylori* resistance rate to clarithromycin in Iran. *Microb Drug Resist* 2015; 21(1): 69-73.

24. Sadeghifard N, Seidnazari T, Ghafourian S, Maleki A, Qomi MA, Sekawi Z, et al. Survey in Iran of clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* isolates by PCR-RFLP. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2013; 44(1): 89-95.
25. Khademi F, Faghri J, Poursina F, Esfahani BN, Moghim S, Fazeli H, et al. Resistance pattern of *Helicobacter pylori* strains to clarithromycin, metronidazole, and amoxicillin in Isfahan, Iran. *J Res Med Sci* 2013; 18(12): 1056-1060.
26. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection- the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66(1): 6-30.
27. Cammarota G, Cianci R, Cannizzaro O, Martino A, Fedeli P, Lecca PG, et al. High-dose versus low-dose clarithromycin in 1-week triple therapy, including rabeprazole and levofloxacin, for *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38(2): 110-114.
28. Nista EC, Candelli M, Zocco MA, Cremonini F, Ojetti V, Finizio R, et al. Levofloxacin-based triple therapy in first-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(9): 1985-1990.
29. Rispo A, Di Girolamo E, Cozzolino A, Bozzi R, Morante A, Pasquale L. Levofloxacin in first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2007; 12(4): 364-365.
30. Federico A, Nardone G, Gravina AG, Iovene MR, Miranda A, Compare D, et al. Efficacy of 5-day levofloxacin-containing concomitant therapy in eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2012; 143(1): 55-61.
31. Shah A, Javid G, Zargar SA, Teli F, Khan BA, Yattoo GN, et al. Safety and efficacy of 1-week levofloxacin-based triple therapy in first-line treatment for *Helicobacter pylori*-related peptic ulcer disease in Kashmir, India. *Indian J Gastroenterol* 2013; 32(1): 32-36.
32. Qian J, Ye F, Zhang J, Yang YM, Tu HM, Jiang Q, et al. Levofloxacin-containing triple and sequential therapy or standard sequential therapy as the first line treatment for *Helicobacter pylori* eradication in China. *Helicobacter* 2012; 17(6): 478-485.
33. Molina-Infante J, Perez-Gallardo B, Fernandez-Bermejo M, Hernandez-Alonso M, Vinagre G, Dueñas C, et al. Clinical trial: clarithromycin vs. levofloxacin in first-line triple and sequential regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31(10): 1077-1084.
34. Karbasi A, Hossein Hosseini S, Shohrati M, Amini M, Najafian B. Effect of oral N-acetyl cysteine on eradication of *Helicobacter pylori* in patients with dyspepsia. *Minerva Gastroenterol Dieto* 2013; 59(1): 107-112.
35. Masoodi M, Talebi-Taher M, Tabatabaie K, Khaleghi S, Faghihi AH, Agah S, et al. Clarithromycin vs. Gemifloxacin in Quadruple Therapy Regimens for Empiric Primary Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: A Randomized Clinical Trial. *Middle East J Dig Dis* 2015; 7(2): 88-93.
36. Khademi F, Poursina F, Hosseini E, Akbari M, Safaei HG. *Helicobacter pylori* in Iran: A systematic review on the antibiotic resistance. *Iran J Basic Med Sci* 2015; 18(1): 2-7.
37. Shokrzadeh L, Alebouyeh M, Mirzaei T, Farzi N, Zali MR. Prevalence of multiple drug-resistant *Helicobacter pylori* strains among patients with different gastric disorders in Iran. *Microb Drug Resist* 2015; 21(1): 105-110.