

مقایسه رژیم های درمانی سه دارویی، چهاردارویی و دو روش مختلف Sequential در درمان خط اول عفونت هلیکوباکترپیلوری

کیوان امینیان^۱، عاطفه قنبری^۲، فرحناز جوکار^۳، فرانیه فرساد^۴، ریحانه شاهرخی راد^۵، فریبرز منصور قناعی^{۶*}

۱. فوق تخصص بیماریهای گوارش و کبد، استادیار دانشگاه علوم پزشکی گیلان، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی گیلان
۲. دکتری پرستاری، استادیار دانشگاه علوم پزشکی گیلان، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی گیلان
۳. کارشناس ارشد پرستاری، مربی دانشگاه علوم پزشکی گیلان، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی گیلان
۴. دستیار داخلی دانشگاه علوم پزشکی گیلان، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی گیلان
۵. پزشک عمومی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی گیلان
۶. فوق تخصص بیماریهای گوارش و کبد، استاد دانشگاه علوم پزشکی گیلان، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی گیلان

نشانی برای مکاتبه: رشت، خیابان سردار جنگل، مرکز آموزشی درمانی رازی، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، صندوق پستی: ۴۱۴۴۸-۹۵۶۵۵،
تلفن: ۵۵۳۵۱۱۶-۰۱۳۱، شماره: ۵۵۳۵۱۱۶، ghanai@yahoo.com، ghanai@gums.ac.ir
دریافت مقاله: مهر هشتاد و هشت پذیرش برای چاپ: آذر هشتاد و هشت

چکیده

سابقه و هدف: رژیم های درمانی متنوع و حاوی ترکیبات آنتی میکروبیال متعددی برای درمان عفونت هلیکوباکترپیلوری وجود دارد. از آنجایی که مقاومت آنتی بیوتیکی در سوشهای هلیکوباکترپیلوری در کشورهای در حال توسعه نظیر کشورمان در حال افزایش است، در این مطالعه بر آن شدیم رژیم های درمانی سه دارویی، چهاردارویی و دو روش مختلف Sequential را در درمان خط اول عفونت هلیکوباکترپیلوری مقایسه کرده و به موثرترین روش برای درمان خط اول عفونت هلیکوباکترپیلوری در کشورمان دست یابیم.

روش کار: در یک کارآزمایی بالینی ۴۲۸ بیمار دچار دیس پپسی که از نظر عفونت هلیکوباکترپیلوری مثبت بودند در سالهای ۸۶-۸۷ مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران به طور تصادفی به ۴ گروه مساوی (هر گروه شامل ۱۰۷ بیمار) تقسیم شدند و تحت درمان با یکی از رژیم های چهارگانه زیر قرار گرفتند:

گروه A: امپرازول ۲۰ mg دو بار در روز + آموکسی سیلین یک گرم دو بار در روز + مترونیدازول ۵۰۰ mg دو بار در روز + بیسموت ۲۴۰ mg دو بار در روز، به مدت ۲ هفته.

گروه B: امپرازول ۲۰ mg دو بار در روز + آموکسی سیلین یک گرم دو بار در روز + کلاریترومایسین ۵۰۰ mg دو بار در روز، به مدت ۱۰ روز.

گروه C: امپرازول ۲۰ mg دو بار در روز به مدت ۲ هفته + آموکسی سیلین یک گرم دو بار در روز به مدت ۲ هفته + سیپروفلوکساسین ۵۰۰ mg روزی دو بار، در هفته اول رژیم.

گروه D: امپرازول ۲۰ mg دو بار در روز به مدت ۱۰ روز + آموکسی سیلین یک گرم دو بار در روز برای ۵ روز + مترونیدازول ۵۰۰ mg دو بار در روز برای ۵ روز دوم + کلاریترومایسین ۵۰۰ mg دو بار در روز، برای ۵ روز دوم.

حداقل ۲ ماه پس از پایان درمان آنتی بیوتیکی، پاسخ به درمان توسط آزمایش Ag مدفوعی هلیکوباکترپیلوری (*H.pylori stool Ag*) و آزمون اوره تنفسی با کربن ۱۳ (^{13}C Urea Breath Test) مورد ارزیابی قرار گرفت. یافته ها با SPSS نسخه ۱۴ و آزمون مربع کای تجزیه و تحلیل شد. $P < 0.05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: میزان ریشه کنی عفونت هلیکوباکترپیلوری در گروههای A, B, C, D به ترتیب ۸۴/۱٪، ۹۰/۷٪، ۶۵/۴٪ و ۸۰/۴٪ بود. میزان ریشه کنی عفونت هلیکوباکترپیلوری در گروه B بالاتر از گروه D ($P < 0.05$) و گروه C ($P < 0.001$) بود. اما تفاوت میان گروه B و A از نظر آماری معنی دار نبود. یافته ها بیانگر آن بود که رژیم درمانی گروه B موثرترین رژیم درمانی برای ریشه کنی عفونت هلیکوباکترپیلوری است، در حالی که رژیم درمانی گروه C کمترین میزان اثر بخشی را نشان داد.

نتیجه گیری: این مطالعه نشان داد که درمان سه دارویی شامل یک مهارکننده پمپ پروتن، کلاریترومایسین و آموکسی سیلین موثرترین رژیم در درمان خط اول عفونت هلیکوباکترپیلوری است و در صورتی که هزینه تجویز دارو بالا باشد می توان از رژیم چهار دارویی به عنوان درمان جایگزین استفاده کرد.

واژگان کلیدی: هلیکوباکتر پیلوری، آنتی ژن مدفوعی هلیکوباکتر پیلوری، sequential therapy آزمون اوره تنفسی با کربن ۱۳

مقدمه

کمتر از دو سال گذشته داشته باشد، بود. بیماران که وارد طرح شدند به طور تصادفی به ۴ گروه مساوی تقسیم شدند (هر گروه شامل ۱۰۷ بیمار) و تحت درمان در یکی از گروههای A, B, C, D قرار گرفتند.

گروه A: امپرازول ۲۰ mg دو بار در روز + آموکسی سیلین یک گرم دو بار در روز + مترونیدازول ۵۰۰ mg دو بار در روز + بیسموت ۲۴۰ mg دو بار در روز، به مدت ۲ هفته.

گروه B: امپرازول ۲۰ mg دو بار در روز + آموکسی سیلین یک گرم دو بار در روز + کلاریترومایسین ۵۰۰ mg دو بار در روز، به مدت ۱۰ روز.

گروه C: امپرازول ۲۰ mg دو بار در روز به مدت ۲ هفته + آموکسی سیلین یک گرم دو بار در روز به مدت ۲ هفته + سیپروفلوکساسین ۵۰۰ mg روزی دو بار، در هفته اول رژیم.

گروه D: امپرازول ۲۰ mg دو بار در روز به مدت ۱۰ روز + آموکسی سیلین یک گرم دو بار در روز برای ۵ روز + مترونیدازول ۵۰۰ mg دو بار در روز برای ۵ روز دوم + کلاریترومایسین ۵۰۰ mg دو بار در روز، برای ۵ روز دوم.

پس از پایان درمان بیماران ویزیت شدند و از نظر عوارض جانبی داروها بررسی شدند. ۱۲ هفته پس از پایان درمان، بیماران با آزمایشات Stool Ag از نظر هلیکوباکتریپیلوری و اوره تنفسی با کربن ۱۳ (^{13}C UBT) مورد بررسی قرار گرفتند. در صورت منفی بودن نتیجه هر دو تست، درمان از نظر ریشه کنی هلیکوباکتریپیلوری موفقیت آمیز در نظر گرفته شد.

آزمایش Stool Ag از نظر هلیکوباکتریپیلوری با استفاده از HP Ag TKIT (genesis Diagnostics, Little port, Cambrig) انجام شد که حساسیت آن ۹۲٪ و ویژگی آن ۹۶٪ بود (۲۱). آزمون اوره تنفسی با کربن ۱۳ با استفاده از کیت ^{13}C -UBT Kit و Utandningstester (HP-Plus (i Sverige AB, Sweden) پس از ۱۲ ساعت ناشتا بودن انجام شد و تست در صورتی مثبت در نظر گرفته شد (از نظر عفونت هلیکوباکتریپیلوری) که $\Delta\delta^{13}\text{CO}_2$ بالاتر یا مساوی ۳/۵ برهزار بود (۲۲). داده ها با استفاده از SPSS14 و آزمون مربع کای تجزیه و تحلیل شد. $P < 0/05$ معنی داری در نظر گرفته شد.

یافته ها

هدف از این مطالعه مقایسه رژیم های درمانی سه دارویی، چهاردارویی و sequential در ریشه کنی عفونت هلیکوباکتریپیلوری بود. ۴۲۸ بیمار دچار دیس پپسی مزمن که از نظر عفونت هلیکوباکتریپیلوری مثبت شدند به چهار گروه مساوی تقسیم شدند (هر گروه شامل ۱۰۷ بیمار). چهار گروه از نظر سن و جنس همسان (جدول ۱). سه بیمار در گروه A، هفت بیمار در گروه C و یک بیمار در گروه D جهت ادامه پیگیری درمان مراجعه نکردند. در هر چهار گروه رژیم درمانی، ۱۲ هفته بعد از پایان درمان بیماران از نظر Ag مدفوعی هلیکوباکتریپیلوری H.pylori stool Ag و آزمون اوره تنفسی با کربن ۱۳ (^{13}C -UBT) مورد آزمایش قرار گرفتند. میزان ریشه کنی در گروه A ۸۴/۱٪، در گروه B ۹۰/۷٪، در گروه C ۶۵/۴٪ و در گروه D ۸۰/۴٪ با آنالیز Per-protocol بود. میزان ریشه کنی عفونت هلیکوباکتریپیلوری در گروه B بالاتر از گروه D، ($P < 0/05$) و گروه C ($P < 0/001$) بود، اما میان دو گروه A, B تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود. عوارض جانبی عمده ای در چهار گروه گزارش نشد و میزان عوارض دارویی در گروه A ۲/۸٪، گروه B ۱/۹٪، گروه C ۸/۴٪ و گروه D ۱/۹٪ بود که تفاوت گروه C و سایر گروهها از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0/05$). بر اساس یافته های ما گروه B (درمان سه دارویی) موثرترین رژیم درمانی برای ریشه کنی هلیکوباکتریپیلوری بوده و گروه C (درمان sequential با سیپروفلوکساسین) کمترین میزان اثربخشی را نشان داد.

هلیکوباکتریپیلوری یک باسیل گرم منفی تاژک دار است که به طور طبیعی در انسان کلونیزه شده و در مخاط معده زندگی می کند. در آمریکا شیوع عفونت هلیکوباکتریپیلوری در بالغین ۲۰٪ است در حالی که در بخشهایی از کشورهای در حال توسعه میزان عفونت به ۹۰٪ در ۵ سال اول زندگی می رسد (۱). بر اساس مطالعات اپیدمیولوژیک، شیوع عفونت هلیکوباکتریپیلوری در ایران، در افراد بالای ۳۵ سال ۹۰٪ گزارش شده است (۲). هلیکوباکتریپیلوری به عنوان عامل مساعد کننده گاستریت مزمن فعال، زخم دئودنوم، زخم معده، سرطان معده و لنفوم معده شناخته شده است (۳-۵) و درمان آن منجر به پس رفت لنفوم بافت لنفوئید مرتبط با مخاط (MALT) با درجه پائین و لنفوم B-Cell معده می شود (۶-۷). اندیکاسیونهای شایع برای آزمایش و درمان عفونت هلیکوباکتریپیلوری عبارتند از: سابقه بیماری زخم پپتیک، سابقه لنفوم معده یا به دنبال جراحی سرطان معده در مراحل اولیه و بیماران دچار دیس پپسی که قبلا مورد بررسی قرار نگرفته باشند (۸). اندیکاسیونهای کمتر شایع برای آزمایش و درمان عفونت هلیکوباکتریپیلوری شامل دیس پپسی فانکشنال، استفاده از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAID)، سابقه خانوادگی بدخیمی در معده یا جمعیتهایی که از نظر کانسر معده با ریسک بالا شناخته شده اند و آنمی فقر آهن غیر قابل توجیه (۸ و ۹) می شود. در حال حاضر رژیم های درمانی متنوع و حاوی ترکیبات آنتی میکروبیال متعددی برای درمان هلیکوباکتریپیلوری وجود دارد که از میان آنها رژیم سه دارویی (شامل یک مهارکننده پمپ پروتون یا بیسموت و دو آنتی بیوتیک که معمولا مترونیدازول، آموکسی سیلین، تتراسایکلین یا کلاریترومایسین است) به مدت دو هفته کاربرد دارند (۱۰-۱۲). از آنجائیکه مقاومت به ترکیبات آنتی میکروبیال در سوشهای هلیکوباکتریپیلوری در کشورهای در حال توسعه (۱۶-۱۳)، نظیر کشورمان ایران (۲۰-۱۷) شایع است در این مطالعه رژیم های درمانی سه دارویی، چهاردارویی و دو روش مختلف sequential را در درمان خط اول عفونت هلیکوباکتریپیلوری مقایسه کرده تا بتوانیم به موثرترین روش برای درمان خط اول عفونت هلیکوباکتریپیلوری در کشورمان دست یابیم.

روش کار

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی بر روی ۴۲۸ بیمار ۷۵-۱۸ ساله دچار دیس پپسی که برای انجام اندوسکوپی به مرکز آموزشی درمانی رازی مراجعه کرده بودند و از نظر هلیکوباکتریپیلوری مثبت بودند در مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد گیلان (GLDRC) انجام شد. در حین اندوسکوپی سه نمونه بافتی، دو نمونه از آنتروم معده و یک نمونه از body معده جهت بیوپسی برداشته شد، همه نمونه ها توسط یک پاتولوژیست از نظر هیستولوژیک با رنگ آمیزی Giemsa مورد بررسی قرار گرفتند. جهت بیماران که نتیجه تست اوره از سریع (RUT) یا هیستولوژی آنان از نظر هلیکوباکتریپیلوری مثبت بود و اندیکاسیون جهت درمان هلیکوباکتریپیلوری داشتند، طرح توضیح داده شد و در صورت داشتن رضایت وارد طرح شدند. معیارهای خروج از طرح شامل سابقه درمان قبلی برای هلیکوباکتریپیلوری، استفاده از داورهای مهارکننده پمپ پروتون یا بلوک کننده های رسپتور H_2 ، دو هفته قبل از اندوسکوپی، درمان آنتی بیوتیکی چهار هفته قبل از اندوسکوپی، حاملگی، بدخیمی یا مشکوک به بدخیمی، جراحی گاسترکتومی، بیماری کبدی شدید یا هر بیماری شدیدی که بیمار در

توسط کشاورز و همکاران انجام شد، در این مطالعه دو روش درمان سه دارویی با کلاریترومایسین با دوز پایین و درمان سه دارویی به همراه کلاریترومایسین با دوز بالا مورد بررسی قرار گرفتند که میزان ریشه کنی عفونت هلیکوباکتریپیلوری به ترتیب ۸۸٪ و ۸۹٪ بود (۳۳). اما نتایج ما بالاتر از نتایجی است که در جنوب اروپا، آمریکا گزارش شده است (۳۰-۲۸). همچنین در مطالعه ما تفاوت معنی داری که میان درمان سه دارویی و چهاردارویی نشان داده شد مشابه نتایجی است که Calvet و همکارانش گزارش کردند و نشان دادند که درمان سه دارویی و چهاردارویی وقتی که برای درمان خط اول بکار می روند، نتایج مشابهی دارند (۲۷). اما در مطالعه ای که در ایران توسط بهره مند و همکاران انجام شد و درمان سه دارویی را با درمان چهار دارویی اطفال مقایسه کردند درمان سه دارویی با کلاریترومایسین از درمان چهار دارویی با مترونیدازول، میزان ریشه کنی عفونت هلیکوباکتریپیلوری بهتری داشت (۳۴).

در مطالعه حاضر دو رژیم مختلف sequential نسبت به درمان سه دارویی با کلاریترومایسین برای ریشه کنی عفونت هلیکوباکتریپیلوری کمتر موثر بود. اما Dino Vaira و همکارانش نشان دادند که درمان sequential به ویژه در بیماران که مقاومت به کلاریترومایسین دارند، در مقایسه با درمان استاندارد سه دارویی به طور معنی داری موثرتر است (۳۶).

نتیجه گیری

این مطالعه نشان داد که درمان سه دارویی شامل یک مهارکننده پمپ پروتن، کلاریترومایسین و آموکسی سیلین همچنان یک رژیم موثر برای درمان عفونت هلیکوباکتریپیلوری در ایران است و درمان سه دارویی با کلاریترومایسین انتخاب اول برای درمان عفونت هلیکوباکتریپیلوری است و اگر هزینه تجویز دارو بالا باشد درمان چهاردارویی با مترونیدازول می تواند به عنوان درمان جایگزین استفاده شود.

جدول ۱ خصوصیات پایه و نتایج در چهار گروه درمانی

گروه	A	B	C	D
تعداد بیماران	۱۰۷	۱۰۷	۱۰۷	۱۰۷
مرد به زن	۵۱:۵۶	۴۲:۶۵	۴۲:۶۵	۴۵:۶۲
سن (سال)	± ۱۴/۲	± ۱۳/۱	± ۱۵/۰۹	± ۱۱/۹
بدون درمان یا پیگیری	۲	۰	۷	۱
درمان کامل	۱۰۵	۱۰۷	۱۰۰	۱۰۶
مثبت بودن از نظر هلیکوباکتریپیلوری	(/۱۵/۱)	(/۹/۳۰)	(/۳۴/۶۰)	(/۱۹/۶)
میزان ریشه کنی	(۹۰/۱۰۷)	(۹۷/۱۰۷)	(۷۰/۱۰۷)	(۸۶/۱۰۷)
عوارض جانبی	(/۲/۸)	(/۱/۹)	(/۸/۴)	(/۱/۹)

بحث

درمان سه دارویی شامل یک مهارکننده پمپ پروتن ، کلاریترومایسین و آموکسی سیلین یا مترونیدازول به طور گسترده ای در آمریکا و اروپا تجویزی شوند (۲۴ و ۲۳). به رغم میزان موفقیت بالای درمان سه دارویی برای درمان خط اول عفونت هلیکوباکتریپیلوری (۲۷-۲۵) برخی مطالعات اخیر در جنوب اروپا و آمریکا میزان موفقیت کمتری را برای رژیم سه دارویی گزارش کرده اند (۳۰-۲۸). این میزان موفقیت پایین در درمان سه دارویی ممکن است با مقاومت آنتی بیوتیکی به ویژه مقاومت به کلاریترومایسین مرتبط باشد (۳۱). بر اساس این یافته ها بر آن شدیم که میزان ریشه کنی را در درمان سه دارویی و چهار دارویی و دو روش مختلف درمانی Sequential، با هم مقایسه کنیم. در مطالعه حاضر میزان ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری در درمان سه دارویی، ۹۰٪ بود که مشابه نتایج مطالعه دیگری در ایران است که

REFERENCES

1. Adamek RJ, Suerbaum S, Pfaffenbach B, Opferkuch W. Primary and acquired Helicobacter Pylori resistance to clarithromycin, metronidazole, and amoxicillin influence on treatment outcome. *AMJ Gastroenterol*, 1998;93:386-389.
2. Massarate S, Saberi-Firozi M, Soleimani A, Himmelmann GW, Hitzges M, Keshavarz H. Peptic ulcer disease, irritable bowel syndrome and constipation in two populations in Iran. *EurJ Gastroenterology Hepatol*, 1995;7:427-433.
3. Suerbam S, Michetti P. Helicobacter Pylori infections. *NEJM*, 2002;347:1175-1186.
4. Ford Ac, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy in Helicobacter pylori positive peptic ulcer disease, systematic review and economic analysis. *Am J Gastroentrol*, 2004; 99:1833-1855.

5. Ables A.Z, Simon I , Metton ER. Update on Helicobacter pylori treatment. Am Fam physician, 2007;75:351-358.
6. Chen LT, Lin JT, Tai JJ, Chen GH, Yeh HZ, Yang SS et al. Long-term Results of anti-Helicobacter Pylori therapy in early-stage gastric high grade transformed MALT lymphoma. J Natl Cancer Inst, 2005;97:1345-1353.
7. Morgner A, Bayerdoffer E, Neubauer A, Stolte M. Malignant tumors of the stomach, Gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma and Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin North Am, 2000;29:593-907.
8. Saad R, Chey WD. A clinician's guide to managing Helicobacter pylori infection. Cleve Clin J Med, 2005;72:109-110.
9. DuBois S, Kearney DJ. Iron-deficiency anemia and Helicobacter pylori infection: a review of the evidence. Am J Gastroenterol, 2005; 100:453-459.
10. Hoffman JSC, David R. Treatment of Helicobacter pylori. Curr Opin Gastroenterol, 2001;17:30-34.
11. Gene E, Calvet X, Azagra R, Gisberts P. Triple VS. Quadruple therapy for treating Helicobacter pylori infection: a meta analysis. Aliment pharmacol ther, 2003;17:1137-1143.
12. Zullo A, De Francesco V, Hassan C, Morini S, Vaira D. the sequential therapy regimen for Helicobacter pylori eradication: a pooled-data analysis. GUT, 2007;56:1353-1357.
13. Sharma S, Prasad KN, Chamoli D, Ayyagari A. Antimicrobial susceptibility pattern and biotyping of Helicobacter isolates from patients with peptic ulcer. Indian J Med Res, 1995;102:261-6.
14. Torres J, Camorlinga-Ponce M, Perez-Perez G, Madrazoj; De la Garza A, Dehesa M, Gonzalez-Valencia G et al. Increasing multi-drug resistance in Helicobacter pylori strains isolated from children and adults in Mexico. J Clin Microbiol, 2001;39:2677-80.
15. Mendonca S, Ecclessato C, Sartori MS, Godoy AP, Guerzoni RA, Degger M, et al. Prevalence of Helicobacter pylori resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin, tetracycline, and furazolidone in Brazil. Helicobacter, 2000;5:79-83.
16. Frenk RW, Clements J. Helicobacter in the developing world. Microbs Infect, 2003; 5:705-713.
17. Fallahi GH, Maleknejad SH. Helicobacter Pylori Culture and Antimicrobial Resistance in Iran. Indian Journal of Pediatrics, 2007;74:127-130.
18. Khedmat H, Amini M, Masoud Jafari A, Nasiri Afshar F, Soltanpoor MJ, Fallahian F et al. Invitro suseptibility testing of Helicobacter pylori to Metronidazole, Amoxicillin, tetracycline and Ciprofloxacin in Iran. Research Journal of Microbiology, 2007; 2(12):947-953.
19. Malekzadeh R, Mohamadnejad M, Siavashi F, Massarrat S. Treatment of Helicobater Pylori infection in Iran : Low efficacy of recommended western regimens. Arch Iran Med, 2007;7:1-8.
20. Falsafi T, Mobasheri F, Nariman F, Najafi M. Susceptibilities to Different Antibiotics of Helicobacter pylori strains Isolated from patients at the pediatric medical center of Tehran, Iran. Journal of clinical microbiology, 2004;42(1):387-389.
21. Gisbert JP, Pajares JM. Diagnosis of Helicobacter pylori by stool antigen determination: a systematic review. Am J Gasrtoentology, 2001; 96: 2829- 2838.

22. Chua T S, Fock K M, Teo E K, Ng T M. Validation of C-Urea Breath Test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in the Singapore population. *Singapore Med J*, 2002; 43(8) : 408-411.
23. Sharma VK, Howden CW. A national survey of primary care physicians' perceptions and practices related to *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Gastroenterol*, 2004;38:326-331.
24. MacOni G, Tosetti C, Miroglio G, Parente F, Colombo E, Sanaghi M et al . Management of *Helicobacter pylori*-related gasreointestinel disease by general practitioners in Italy. *Aliment Pharmacol Ther*,1999;13:1499-1504.
25. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht consensus report. *European Helicobacter pylori study group. GUT*, 1997;41:8-13.
26. Huelin J, Jimenez M, Sanchez Galdon S, Duran A. Short-course treatment to eradicate *Helicobacter pylori* in 246 patients with peptic ulcer disease. *Gut*, 1997;41(suppl 1): A 81.
27. Calvet X, Ducons J, Guardiola J, Tito L, Andreu V, Bory F et al. One-week triple Vs. quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection a randomized trial. *Aliment pharmacol ther*, 2002;16:1261-1267.
28. Calvet X, Lopez-Lorente M, Cubells M, Bare M, Glovez E, Molina E. Two-week dual VS. one-week triple therapy for cure of *Helicobacter pylori* infection in primary care: a multicenter, randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther*, 1999;13:781-786.
29. Comet R, Calvet X, Navarro M, Garcia N, Sanfeliu I. Seven day therapy with omeprazole, clarithromycin and amoxicillin for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Hepatol*,1998;21:81-83.
30. Ducons JA, Santolaria S, Guirao R, Ferrero M, Montoro M, Gomollon F. Impact of clarithromycin resistance on the effectiveness of a vegimen for *Helicobacter pylori* : a prospective study of 1-week lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in active peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther*, 1999;13:775-780.
31. Damaso D, Alarcon T, Prieto N, Lopez-Brea M. Relationship between antimicrobial susceptibility and Virulance factors in *Helicobacter pylori* clinical isolates. *Rev Esp Quimioter*, 1999;12:340-345.
32. Mergaud F, Marshall BJ. How to treat *Helicobacter pylori*?. *Gastroentrol clin Am*, 2000;29:759-73.
33. Keshavarz AA, Bashiri H, Rahbar M. Omeprazole-based triple therapy with low-versus high-dose of clarithromycin plus amoxicillin for *H.pylori* eradication in Iranian population. *World J Gastroenterol*, 2007;13(6):930-933.
34. Bahremand S, Nematollahi LR, Fourutan H, Tirkari F, Nouripour S, Mir E. Evaluation of triple and quadruple *Helicobacter pylori* eradication therapies in Iranian children: a randomized clinical trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006;18(5)511-514.
35. Ebrahimi-Dariani N, Mirmomen Sh, Mansour-Ghanaei F, Noormohammad poor P, Sotodehmanesh R, Haghpanah B et al. The efficacy of furazolidone-based quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection in Iranian patients resistant to metronidazole-based quadruple therapy. *Med Sci Monti*,2003;9(8):105-108.
36. Vaira D, Zollo A, Vakil N, Gatta L, Ricci C, Perna F et al. Sequential therapy versus standard Triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* Eradication. *Ann Intern Med*, 2007;146:556-563.