

Short Communication

Comparison of the effect of levofloxacin-based three-drug regimen with clarithromycin-based four-drug regimen in the treatment of *Helicobacter pylori* infection in Birjand

Fatemeh Abasnia¹, Tahereh Fakharian², Fatemeh Salmany³

ABSTRACT

Since *Helicobacter pylori* is a prevalent infection in Iran, it is necessary to search for an effective, low-cost, and easy diet to eradicate it. This study compares the effect of levofloxacin-based regimen along with clarithromycin-based regimen on the treatment of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). This quasi-experimental study was performed on 161 patients with *H. pylori* infection who referred to the gastrointestinal clinic of Valiasr Hospital in Birjand, Iran. The patients were randomly divided into two groups. The first group was treated with levofloxacin, pantoprazole, and amoxicillin, and the second group received amoxicillin, pantoprazole, clarithromycin, and bismuth sub citrate for 14 days. The urease breath test was performed four weeks after the end of the treatment to check the eradication of the condition. The eradication occurred in 67 (91.8%) and 55 (70.5%) patients treated with levofloxacin and clarithromycin, respectively. A p-value of 0.001 was considered statistically significant. Moreover, there was no statistically significant difference between two groups in terms of complications ($P=0.3$). The results showed that the levofloxacin-based regimen could be used as an alternative to four clarithromycin-based therapies due to its greater efficacy in eradication of *H. pylori* despite the lower number of drugs and similar side effects.

Keywords: Clarithromycin, Eradication, *Helicobacter pylori* infection, Levofloxacin



Citation: Abasnia F, Fakharian T, Salmany F. [Comparison of the effect of levofloxacin-based three-drug regimen with clarithromycin-based four-drug regimen in the treatment of *Helicobacter pylori* infection in Birjand]. *J Birjand Univ Med Sci.* 2021; 28(2): 179-184. [Persian]

DOI <http://doi.org/10.32592/JBirjandUnivMedSci.2021.28.2.108>

Received: August 15, 2020

Accepted: October 27, 2020

¹ Student Research Committee, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

² Internal medicine Department, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

³ Department of Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Health, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

Corresponding author: Internal medicine Department, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

Tel: +9856-32041100

Fax: +9856-32041088

E-mail: T.Fakharian@gmail.com

مقایسه تأثیر " رژیم سه دارویی بر پایه لووفلوکساسین " با " رژیم چهار دارویی بر پایه کلاریترومایسین " در درمان هلیکوباکتریلوری در شهر بیرجند

فاطمه عباس نیا^۱، طاهره فخاریان^۲، فاطمه سلمانی^۳

چکیده

با توجه به شیوع بالای عفونت هلیکوباکتر پیلوری در ایران، ریشه کنی آن با یک رژیم مؤثر، کم هزینه و راحت یکی از چالش‌های پیش رو است. این مطالعه با هدف مقایسه تأثیر رژیم بر پایه لووفلوکساسین با رژیم بر پایه کلاریترومایسین در درمان هلیکوباکتریلوری طراحی شد. این پژوهش نیمه‌تجربی بر روی ۱۶۱ بیمار مبتلا به عفونت هلیکوباکتریلوری مراجعه‌کننده به کلینیک گوارش بیمارستان ولیعصر (عج) بیرجند انجام شد. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه A (لووفلوکساسین، پنتوپرازول و آموکسی سیلین) و B (آموکسی سیلین، پنتوپرازول، کلاریترومایسین و بیسموت ساب سیترات) تقسیم و به مدت ۱۴ روز تحت درمان قرار گرفتند. ۴ هفته پس از اتمام درمان، جهت بررسی ریشه کنی، تست تنفسی اوره آز انجام شد. در گروه لووفلوکساسین، ۶۷ نفر (۹۱/۸ درصد) و در گروه کلاریترومایسین ۵۵ نفر (۷۰/۵ درصد)، ریشه کنی صورت گرفت که تفاوت از نظر آماری معنادار بود. ($P=0/001$). همچنین در دو گروه تفاوت آماری معناداری از نظر عوارض مشاهده نشد ($P=0/3$). نتایج این طور نشان داد که رژیم بر پایه لووفلوکساسین به دلیل اثربخشی بیشتر بر ریشه کنی هلیکوباکتریلوری علی‌رغم تعداد کمتر دارو و میزان عوارض مشابه می‌تواند به عنوان جایگزینی برای درمان چهار دارویی بر پایه کلاریترومایسین به کار رود.

واژه‌های کلیدی: کلاریترومایسین، ریشه کنی، عفونت هلیکوباکتریلوری، لووفلوکساسین

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۴۰۰؛ ۲۸(۲): ۱۷۹-۱۸۴.

دریافت: ۱۳۹۹/۰۵/۲۵ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۸/۰۶

۱ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

۲ گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران. T.Fakharian@gmail.com

۳ گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

نویسنده مسئول: گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

آدرس: بیرجند- دانشگاه علوم پزشکی بیرجند- دانشکده پزشکی - گروه داخلی

تلفن: ۰۵۶-۳۲۰۴۱۱۰۰ نمایر: ۰۵۶-۳۲۰۴۱۰۸۸ پست الکترونیکی: T.Fakharian@gmail.com

مقدمه

هلیکوباکتریلوری یکی از شایع ترین عفونت های باکتریال مزمن در سراسر جهان است که درمان مؤثر آن نقش مهمی در پیشگیری از عوارض شامل گاستریت مزمن، زخم های معده و دئودنوم، لنفوم بافت لنفوی همراه مخاط و سرطان معده دارد (۱). شیوع این عفونت در ایران در برخی مناطق تا ۹۰٪ در بزرگسالان گزارش شده است (۲).

تاکنون رژیم های مختلفی جهت ریشه کنی هلیکوباکتریلوری در کشورهای مختلف دنیا به کار گرفته شده است. یکی از این رژیم های پر کاربرد در ایران رژیم سه دارویی بر پایه کلاریترومایسین شامل آموکسی سیلین، کلاریترومایسین و مهار کننده پمپ پروتون می باشد که به دلیل مقاومت بالا و میزان ریشه کنی پایین عفونت در راهنمای کشوری درمان توصیه شده است در صورت استفاده، بیسموت به آن اضافه شود (۳)

علی رغم استفاده گسترده، مطالعه کافی در مورد اثربخشی این رژیم در نقاط مختلف، با در نظر گرفتن الگوی مقاومت میکروبی کلاریترومایسین وجود ندارد. علاوه بر این؛ تعداد زیاد داروها و عوارض جانبی پذیرش این رژیم برای بیماران را سخت نموده است و در نهایت میزان پاسخ در حد قابل قبول نمی باشد (کمتر از ۸۰٪) (۴).

این مهم نیاز به ارزیابی رژیم های دیگر توصیه شده جهت بررسی برای جایگزینی رژیم کلاریترومایسین با یک رژیم مؤثر و کم هزینه با پذیرش بهتر از سوی بیمار را ضروری می نماید. یکی از رژیم های ذکر شده در راهنمای بین المللی رژیم بر پایه لووفلوکسازین شامل آموکسی سیلین، لووفلوکسازین و مهار کننده پمپ پروتون می باشد (۵). مطالعات متعددی در این زمینه وجود دارد. از آن جمله در مطالعه ای که توسط Dib Jor و همکاران برای مقایسه رژیم سه دارویی بر پایه کلاریترومایسین با رژیم بر پایه لووفلوکسازین انجام شد، میزان پاسخ در رژیم لووفلوکسازین به طور قابل توجهی بالاتر بوده (۹۴/۸ درصد در مقابل ۶۶/۶ درصد) (۶). از آنجا که مطالعه ای در خصوص مقایسه اثربخشی این رژیم با رژیم بر پایه کلاریترومایسین بعلاوه بیسموت وجود ندارد، ما در این مطالعه

قصد داریم اثر بخشی این دو رژیم را با توجه به تعداد کمتر دارو و پذیرش بهتر رژیم لووفلوکسازین مقایسه و امکان استفاده از این رژیم به جای رژیم کلاریترومایسین را بررسی نماییم.

روش تحقیق

این پژوهش نیمه تجربی پس از اخذ کد اخلاق (IR.BUMS.REC.1398.182) بر روی ۱۶۱ بیمار سرپایی مبتلا به عفونت هلیکوباکتریلوری که به کلینیک گوارش بیمارستان ولیعصر (عج) بیرجند در سال ۱۳۹۸ مراجعه کرده بودند، انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: ابتلا به عفونت هلیکوباکتریلوری که به وسیله تست تنفسی اوره آز و یا تست UBT تایید شده باشد، تمایل به همکاری در مطالعه، عدم استفاده از داروهای مهارکننده پمپ پروتون یا بلوک کننده های رسپتور H2 دو هفته قبل از شروع مداخله و عدم سابقه مصرف هر گونه آنتی بیوتیک چهار هفته قبل از شروع مداخله تعیین گردید. همچنین بیمارانی که دارای سابقه درمان قبلی هلیکوباکتریلوری بودند، زنان باردار، سابقه بدخیمی، سابقه جراحی گاسترکتومی، وجود بیماری کبدی شدید یا هر بیماری شدید دیگری در کمتر از دو سال گذشته در بیمار، وجود هر گونه حساسیت به پنی سیلین و یا دیگر ترکیبات به کار برده شده در رژیم دارویی، هم چنین بیمارانی که به هر علتی رژیم های دارویی مذکور را به طور کامل مصرف نکردند، از مطالعه خارج شدند.

روش کار به این صورت بود که پس از مثبت شدن تست تنفسی اوره آز (UBT) Urea Breath Test و یا تست اوره آز سریع، بیماران به صورت تصادفی به دو گروه A و B تقسیم شدند. بیماران گروه A (۷۳ نفر) تحت درمان با رژیم سه دارویی لووفلوکسازین ۵۰۰mg یکبار در روز، پنتوپرازول ۴۰mg هر ۱۲ ساعت و آموکسی سیلین ۱۰۰۰mg هر ۱۲ ساعت قرار گرفتند. بیماران گروه B ۸۸ نفر وارد مطالعه شدند که ۱۰ نفر به علت عدم تکمیل درمان معیار خروج را داشتند و از مطالعه حذف شدند که در مجموع ارزیابی بر روی ۷۸ نفر صورت گرفت. گروه B تحت درمان با رژیم چهار دارویی آموکسی سیلین ۱g هر ۱۲ ساعت، پنتوپرازول ۴۰mg هر ۱۲ ساعت، کلاریترومایسین ۵۰۰mg هر ۱۲

و در گروه لووفلوکساسین ۶۷ نفر (۹۱/۸ درصد) بهبود یافتند ($P=0/001$). همچنین شانس بهبودی بعد از درمان در افراد شرکت کننده در گروه لووفلوکساسین ۴/۲۰ برابر شانس بهبودی در گروه کلاریترومایسین بود. بهبودی به معنی منفی شدن تست UBT بعد از درمان است، هم چنین عدم بهبودی به منزله عدم ریشه کنی و مثبت ماندن تست UBT با رژیم درمانی مد نظر است. هم چنین دو گروه از نظر میزان عوارض دارویی همگن بودند. ($P=0/3$). البته در این مطالعه ۱۰ نفر (۱۱/۳۶٪) از بیماران تحت درمان با رژیم چهار دارویی به دلیل عدم پذیرش داروها و تکمیل نکردن دوره درمان، از مطالعه حذف شدند. (جدول ۲)

ساعت و بیسموت ۲ قرص ۲۵۰ mg هر ۱۲ ساعت به مدت ۱۴ روز قرار گرفتند. ۴ هفته پس از اتمام درمان تست UBT انجام و نتیجه دو گروه مقایسه شد.

یافته‌ها

نتایج نشان داد، دو گروه از نظر جنسیت همگن بودند ($P=0/72$) و ($X^2=0/13$). هم چنین نتایج آزمون کای اسکوئر نشان داد دو گروه از نظر شغل با هم همگن بودند ($P=0/13$). میانگین سنی بیماران در گروه کلاریترومایسین $38/12 \pm 13/47$ و در گروه لووفلوکساسین $39/18 \pm 14/9$ بود ($P=0/65$ و $t=0/45$). (جدول ۱) نتایج نشان داد در گروه کلاریترومایسین ۵۵ نفر (۷۰/۵ درصد)

جدول ۱- بررسی ویژگی‌های دموگرافیک بیماران در دو گروه کلاریترومایسین و لووفلوکساسین

ویژگی‌های دموگرافیک بیماران	گروه لووفلوکساسین		گروه کلاریترومایسین		آماره آزمون	سطح معنی داری
	تعداد	درصد	تعداد	درصد		
جنس	زن	۴۰	۴۵	۵۷/۷	۰/۱۳	۰/۷۲
	مرد	۳۳	۳۳	۴۲/۳		
شغل	ازاد	۲۲	۲۱	۲۶/۹	۸/۴	۰/۱۳
	خانه دار	۳۲	۳۷	۴۷/۴		
	کارمند	۷	۹	۱۱/۵		
	سایر	۱۲	۱۱	۱۴/۲		
سن	میانگین (انحراف معیار)	$39/18 \pm 14/9$	$38/12 \pm 13/47$		۰/۴۵	۰/۶۵

جدول ۲- مقایسه درصد پاسخ به درمان و میزان شانس بهبود بعد از درمان بیماران در دو گروه کلاریترومایسین و لووفلوکساسین

گروه درمانی	عدم بهبودی		بهبودی		آماره آزمون	P-value	OR نسبت شانس
	تعداد	درصد	تعداد	درصد			
کلاریترومایسین	۲۳	۲۹/۵	۵۵	۷۰/۵	۱۰/۹۹	۰/۰۰۱	۴/۲۰
لووفلوکساسین	۶	۸/۲	۶۷	۹۱/۸			

بهبودی: به منزله منفی شدن تست اوره از بعد از درمان است.

بحث

بالای ۸۵ درصد مشخص می شود (۷)، بنابراین می توان گفت رژیم درمانی سه دارویی لووفلوکساسین موفق عمل کرده است. این یافته همسو با نتایج Dib Jor و همکاران (۸/۹۴٪ در مقابل ۶۶/۶٪) (۶) و مطالعه متآنالیز Saad و همکاران بود (نشان دادند رژیم

بر اساس یافته‌های این مطالعه، میزان ریشه کنی با رژیم ۴ دارویی بر پایه کلاریترومایسین ۷۰/۵٪ و با رژیم ۳ دارویی ۹۱/۸٪ بود. مطابق با اصول طب داخلی Harrison درمان مؤثر با ریشه کنی

نتیجه گیری

نتایج مطالعه‌ی حاضر حاکی از اثربخشی بهتر رژیم بر پایه لووفلوکسازین نسبت به کلاریترومایسین می‌باشد. بنابراین می‌توان گفت درمان با لووفلوکسازین می‌تواند با توجه به اثربخشی بهتر، هزینه کمتر، عوارض کمتر و اقلام کمتر دارو که منجر به پذیرش بهتر بیمار می‌گردد به عنوان درمان جایگزین رژیم ۴ دارویی بر پایه کلاریترومایسین استفاده شود.

تقدیر و تشکر

پژوهش حاضر برگرفته از پایان نامه دکترای عمومی در دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند با شماره ثبت ۴۵۵۸۶۰ می‌باشد. لازم می‌دانیم از کلیه‌ی بیمارانی که ما را در انجام این طرح یاری نمودند و همچنین پایگاه تحقیقات بالینی بیمارستان ولی عصر (عج) صمیمانه قدردانی کنیم.

تضاد منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

لووفلوکسازین به‌طور معناداری مؤثرتر از رژیم چهار دارویی بر پایه تتراسایکلین بوده و بهتر تحمل می‌شود (۸). مطالعه‌ی Nissta و همکاران نیز نشان داد بهترین رژیم، رژیم سه دارویی بر پایه‌ی لووفلوکسازین بوده است که حداکثر میزان ریشه کنی (۹۴٪) را داشته است (۹). افزودن بیسموت به رژیم سه دارویی آموکسی‌سیلین، امپرازول و کلاریترومایسین باعث شده تعداد داروهای مصرفی روزانه بیمار افزایش و در نتیجه پذیرش بیمار برای تکمیل دوره درمان را به طور قابل توجهی کاهش داده است (۱۰). این عوامل میزان اثر بخشی این رژیم را به شدت کاهش داده است. به طوری که در مطالعه ما نیز حدود ۱۱/۳۶٪ از بیماران تحت رژیم چهار دارویی به دلیل عدم پذیرش داروها و تکمیل نکردن دوره درمان، ریزش داشتند. لازم به ذکر است؛ یکی از محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر، استفاده از حجم نمونه کم و انجام مطالعه در منطقه جغرافیایی محدود می‌باشد. با در نظر گرفتن این مسأله و نیز تفاوت در الگوی مقاومت در مناطق مختلف ممکن است نتایج قابل تعمیم به سایر مناطق کشور نبوده و مستلزم انجام مطالعه در سطح گسترده تر و با حجم بالاتر در دیگر مناطق جغرافیایی ایران باشد.

منابع:

- 1- Uemura N, Okamoto, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. Helicobacter Pylori Infection and the Development of Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2001; 345(11): 784-9. DOI: [10.1056/NEJMoa001999](https://doi.org/10.1056/NEJMoa001999)
- 2- Fakheri H, Bari Z, Aarabi M, Malekzadeh R. Helicobacter pylori eradication in West Asia: a review. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(30): 10355–10367. DOI: [10.3748/wjg.v20.i30.10355](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i30.10355)
- 3- Yu L, Luo L, Long X, Liang X, Ji Y, Graham DY, et al. High-dose PPI-amoxicillin dual therapy with or without bismuth for first-line Helicobacter pylori therapy: A randomized trial. *Helicobacter*. 2019; 24(4): e12596. DOI: [10.1111/hel.12596](https://doi.org/10.1111/hel.12596)
- 4- Mohammadi M, Doroud D, Mohajerani N, Massarrat S. Helicobacter pylori antibiotic resistance in Iran. *World J Gastroenterol: WJG*. 2005; 11(38): 6009-13. DOI: [10.3748/wjg.v11.i38.6009](https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i38.6009)
- 5- Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112(2): 212-39. DOI: [10.1038/ajg.2016.563](https://doi.org/10.1038/ajg.2016.563)
- 6- Dib J, Jr., Alvarez B, Mendez L, Cruz ME. Efficacy of PPI, levofloxacin and amoxicillin in the eradication of Helicobacter pylori compared to conventional triple therapy at a Venezuelan hospital. *Arab J Gastroenterol*. 2013; 14(3): 123-5. DOI: [10.1016/j.ajg.2013.09.001](https://doi.org/10.1016/j.ajg.2013.09.001)
- 7- Jameson JL. Harrison's principles of internal medicine. 20th edition. New York: McGraw Hill Education, 2018.

- 8- 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: *CME.Am J Gastroenterol*. 2006; 101(3): 488-96. DOI: [10.1111/j.1572-0241.2006.00637.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00637.x).
- 9- Nista EC, Candelli M, Cremonini F, Cazzato IA, Di Caro S, Gabrielli M, et al. Levofloxacin- based triple therapy vs. quadruple therapy in second- line *Helicobacter pylori* treatment: a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(6): 627-33. DOI: [10.1046/j.1365-2036.2003.01676.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01676.x)
- 10- Bakhshi S, Ghazvini K, Beheshti A, Ahadi M, Sheykhi M. Review of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Iran and the world. *medical journal of mashhad university of medical sciences*. 2017; 60(4): 648-61. [Persian] DOI: [10.22038/mjms.2017.10191](https://doi.org/10.22038/mjms.2017.10191)