

اثربخشی لووفلوکساسین در مقابل کلاریترومایسین در درمان چهار دارویی اولیه برای ریشه‌کن کردن هلیکوباکتر پیلوری: یک کارآزمایی بالینی کنترل شده تصادفی آینده‌نگر

وحید سبقت‌الهی^۱، ریحانه حسینی^۲، بابک تمیزی‌فر^۱، محمد میناکاری^۳، مریم سهیلی‌پور^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: عفونت هلیکوباکتر پیلوری، در دنیا شیوع بالایی دارد. مقاومت میکروبی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها، دلیل اصلی عدم موفقیت درمان است. این کارآزمایی بالینی، با هدف بررسی تأثیر کلاریترومایسین در مقابل لووفلوکساسین به عنوان خط اول درمان بیماران انجام شد.

روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی کنترل شده تصادفی دو سو کور، ۱۴۸ بیمار آلوده به هلیکوباکتر پیلوری به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند که شامل ۷۴ بیمار می‌باشد. یک گروه تحت درمان با کلاریترومایسین ۵۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت، آموکسی‌سیلین ۱ گرم هر ۱۲ ساعت، بیسموت ساب‌سیترات ۲۴۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت و پنتازول ۴۰ میلی‌گرم دو بار در روز و گروه دوم با لووفلوکساسین ۵۰۰ میلی‌گرم روزانه، آموکسی‌سیلین ۱ گرم هر ۱۲ ساعت، بیسموت ساب‌سیترات ۲۴۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت و پنتازول ۴۰ میلی‌گرم دو بار در روز قرار گرفتند. مدت زمان درمان در هر دو گروه، ۱۴ روز و چهار هفته پس از درمان میزان ریشه‌کنی با آزمایش آنتی‌ژن مدفوع ارزیابی شد.

یافته‌ها: میزان ریشه‌کنی در گروه کلاریترومایسین (۸۱/۱ درصد، Confidence interval یا CI ۹۵ درصد: ۷۲/۲-۸۹/۹ درصد) به طور قابل توجهی بالاتر از گروه لووفلوکساسین (۶۰/۳ درصد، CI ۹۵ درصد: ۴۹/۳-۷۲/۲ درصد) بود ($P = ۰/۰۲۱$). بهبود کیفیت زندگی در گروه کلاریترومایسین ($۵/۷۹ \pm ۷/۹۰$) با گروه لووفلوکساسین ($۵/۸۹ \pm ۹/۲۷$) قابل مقایسه بود ($P = ۰/۱۸۰$). عارضه‌ی جانبی طعم بد دهان بیشتر در گروه کلاریترومایسین (۲۷/۰ در مقابل ۴/۳ درصد) و درد ایگاستر بیشتر در گروه لووفلوکساسین (۷/۱ در مقابل ۲/۷ درصد) گزارش شد.

نتیجه‌گیری: اثر کلاریترومایسین بر ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری به طور معنی‌داری بالاتر از لووفلوکساسین بود.

واژگان کلیدی: هلیکوباکتر پیلوری؛ کلاریترومایسین؛ لووفلوکساسین

ارجاع: سبقت‌الهی وحید، حسینی ریحانه، تمیزی‌فر بابک، میناکاری محمد، سهیلی‌پور مریم. اثربخشی لووفلوکساسین در مقابل کلاریترومایسین در درمان چهار دارویی اولیه برای ریشه‌کن کردن هلیکوباکتر پیلوری: یک کارآزمایی بالینی کنترل شده تصادفی آینده‌نگر. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۵۶۹): ۱۹۲-۱۸۶

روش مؤثر برای معالجه یا پیش‌گیری از بیماری‌های مرتبط با آن توصیه شده است. از رژیم‌های دارویی مختلفی برای درمان هلیکوباکتر پیلوری استفاده می‌شود. با این حال، مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها طی دهه‌های گذشته رو به افزایش بوده است. به عنوان مثال، مقاومت کلاریترومایسین در ژاپن به ۳۸/۵ درصد و در ایران، به بیش از ۳۰ درصد می‌رسد و دلیل اصلی شکست درمان می‌باشد (۵-۲).

مقدمه

هلیکوباکتر پیلوری، یک باکتری گرم منفی ماریچی و میکروآئروفیلیک است که در بافت اپیتلیال و مخاط معده‌ی نیمی از مردم جهان و ۸۰ درصد ایرانیان کلونیزه می‌شود (۲-۱). هلیکوباکتر پیلوری، عوارضی مانند سوء هاضمه، زخم گوارشی، بدخیمی معده و سایر بیماری‌های معده را ایجاد کند. از بین بردن عفونت هلیکوباکتر پیلوری، به عنوان یک

۱- دانشیار، فوق تخصص گوارش، بیمارستان خورشید، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دستیار، گروه داخلی، بیمارستان الزهرا (س)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استاد، فوق تخصص گوارش، بیمارستان الزهرا (س)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- استادیار، فوق تخصص گوارش، بیمارستان خورشید، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: وحید سبقت‌الهی؛ دانشیار، فوق تخصص گوارش، بیمارستان خورشید، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

مقاوم به درمان بود که کاندیدای آندوسکوپی و بیوپسی شدند و آزمایش هلیکوباکتر پیلوری مثبت داشتند. مطالعه در بیمارستان الزهرا (س) و مراکز آموزشی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، از بهمن تا آذر ۱۳۹۶ انجام شد.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل بیماران ۱۸ سال به بالا با علائم سوء هاضمه‌ی پیش‌رونده بودند. معیارهای خروج از مطالعه، شامل مصرف آنتاگونیست‌های گیرنده‌ی H2 در ۲ روز قبل، مهار کننده‌های پمپ پروتون در ۲ هفته قبل و استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در طی ۴ هفته قبل از آندوسکوپی، سابقه‌ی درمان قبلی عفونت هلیکوباکتر پیلوری، سابقه‌ی جراحی و سابقه‌ی حساسیت دارویی بودند. شیوه‌نامه‌ی مطالعه توسط کمیته‌ی بیوتیک دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب شد و تمام شرکت کنندگان از کلیه‌ی جنبه‌های مطالعه مطلع شدند و رضایت آگاهانه‌ی کتبی از آن‌ها اخذ شد.

این مطالعه، به صورت دو سو کور انجام گرفت؛ به این صورت که بیماران از نوع داروی مصرفی بی‌اطلاع بودند. همچنین، دارو توسط یکی از پرسنل مرکز آندوسکوپی که در جریان مطالعه نبود، در جعبه‌های مشابه تهیه شد و پس از کدگذاری، جهت مصرف در اختیار مجری طرح که از محتویات جعبه‌ها بی‌اطلاع بود، قرار گرفت. حجم نمونه به روش پی در پی جمع‌آوری شد. قدرت آزمون ۸۰ درصد و خطای نوع اول (آلفا) درصد در نظر گرفته شد. همچنین، با فرض حداقل ۲۰ درصد احتمال خروج بیماران حین مطالعه، حجم نمونه‌ی نهایی برای هر گروه ۷۰ نفر به دست آمد.

بیماران به صورت تصادفی ساده و با استفاده از نرم‌افزار تخصیص تصادفی در دو گروه درمانی، رژیم‌های چهارگانه‌ی کلاریترومایسین ۵۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت، آموکسی سیلین ۱ گرم هر ۱۲ ساعت، بیسموت ساب‌سیترات ۲۴۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت و پنتازول ۴۰ میلی‌گرم دو بار در روز یا لووفلوکساسین ۵۰۰ میلی‌گرم روزانه، آموکسی سیلین ۱ گرم هر ۱۲ ساعت، بیسموت ساب‌سیترات ۲۴۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت و پنتازول ۴۰ میلی‌گرم دو بار در روز تقسیم شدند. مدت درمان دو هفته بود. سپس، بیماران به مدت چهار هفته از مصرف Proton-pump inhibitor (PPI) و آنتی‌بیوتیک منع شدند. پس از چهار هفته از اتمام درمان، آزمایش آنتی‌ژن مدفوع انجام شد. با توجه به مثبت یا منفی بودن جواب آزمایش، ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری بین دو گروه مقایسه شد (۱۸).

در شروع مطالعه، مشخصات دموگرافیک بیماران (سن و جنس) ثبت شد. اندیکاسیون ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری بیماران تعیین و ثبت گردید. برای سنجش میزان فراوانی و شدت علائم سوء هاضمه، سوزش سرد دل، ترش کردن و تهوع، از پرسش‌نامه‌ی Short-form leeds dyspepsia questionnaire (SF-LDQ) استفاده

اگر چه دلایل زیادی نظیر اثر اسیدیت‌ی معده برای کاهش اثربخشی درمان وجود دارد، اما مهم‌ترین دلیل، افزایش مقاومت هلیکوباکتر پیلوری در برابر کلاریترومایسین است (۶). متأسفانه، مقاومت آنتی‌بیوتیکی، نه تنها برای ماکرولیدها بلکه برای سایر داروها، به سطح هشدار دهنده‌ای رسیده است. مقاومت هلیکوباکتر پیلوری در برابر آنتی‌بیوتیک‌های متداول نظیر مترونیدازول (۶۳/۳ درصد)، آموکسی سیلین (۱۰/۰ درصد)، کلاریترومایسین (۱۶/۶ درصد)، تتراسایکلین (۶/۶ درصد) و لووفلوکساسین (۳/۳ درصد) بررسی و گزارش شده است (۳). مقاومت مترونیدازول در اروپا به ۳۴/۹ درصد و در آسیا و ایران در حدود ۶۰/۰ درصد است (۷). در موارد مقاومت بالا در برابر مترونیدازول، پیشنهاد افزایش مدت زمان درمان به ۱۴ روز، همراه با دزهای بالا مطرح شده است (۸-۹).

بیس‌موت، با اثر سینرژیک با آنتی‌بیوتیک‌ها، اثرات بسیار شناخته شده‌ای در درمان هلیکوباکتر پیلوری دارد. شایان ذکر است که هیچ مقاومتی در مورد بیسموت در برابر هلیکوباکتر پیلوری گزارش نشده است (۱۰-۱۲). برخی از مطالعات اخیر، میزان ریشه‌کنی در درمان‌های حاوی بیسموت را بین ۷۲-۹۱ درصد نشان داده‌اند (۱۳). دستورالعمل‌های بین‌المللی هنوز هم درمان سه‌گانه‌ی حاوی کلاریترومایسین به مدت ۱۴ روز را به عنوان خط اول درمان هلیکوباکتر پیلوری پیشنهاد می‌کنند (۱۳). همچنین، بحث در مورد فواید درمان‌های چهارگانه با و بدون بیسموت، در درمان گونه‌های هلیکوباکتر پیلوری مقاوم در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها وجود دارد (۱۴).

لووفلوکساسین، طیف گسترده‌ای از فعالیت در برابر باکتری‌ها دارد. فواید رژیم درمانی حاوی لووفلوکساسین به عنوان خط دوم درمان در مطالعات قبلی نشان داده شده است. همچنین، شواهدی وجود دارد که نشان دهنده‌ی یک روش درمانی مفید در خط اول است (۱۵-۱۷). با توجه به منفعت زیاد ریشه‌کن شدن هلیکوباکتر پیلوری و اهمیت مدت زمان مطلوب برای درمان، لازم است ارزیابی بیشتری شود که «آیا مدت زمان درمان طولانی‌تر بر روی ریشه‌کنی بیشتر مؤثر است؟». بر این اساس، مطالعه‌ی حاضر با توجه به توصیه‌ی دستورالعمل‌های مربوط به مناطق با مقاومت بالای کلاریترومایسین (بیشتر از ۱۵ درصد) انجام شد. این مطالعه، به منظور مقایسه‌ی اثربخشی و تحمل رژیم چهارگانه‌ی کلاریترومایسین یا لووفلوکساسین به مدت ۱۴ روز و تعیین خط اول درمان در بیماران ایرانی مبتلا به هلیکوباکتر پیلوری انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه، یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور با شماره‌ی ثبت مرکز کارآزمایی بالینی ایران به کد IRCT20171223038001N1 بود. گروه مورد شامل ۱۴۸ بیمار با علائم سوء هاضمه‌ی پیش‌رونده و

در جدول ۲، مقایسه‌ی میزان ریشه‌کنی و تغییر در کیفیت زندگی کل نمونه و زیر گروه‌های تحت مطالعه ارایه شده است. نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد میزان ریشه‌کنی در گروه کلاریترومایسین به طور قابل توجهی بالاتر از لووفلوکساسین است ($P = 0/02$). در زیرگروه گاستروپاتی اروزیو، بین دو گروه درمانی کلاریترومایسین (۸۴/۶ درصد) و لووفلوکساسین (۶۱/۶ درصد) تفاوت معنی‌داری مشاهده گردید ($P = 0/02$). کیفیت زندگی هر دو گروه در کل نمونه و زیرگروه‌ها در مقایسه با ابتدا بهبود یافت، اما تفاوت معنی‌داری نداشت. عوارض جانبی داروها در جدول ۳ آمده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، تنها طعم بد دهان، تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه نداشت. تحمل در دو گروه درمانی نیز ارزیابی شد. در گروه کلاریترومایسین ۷۷ درصد از بیماران تحمل خوبی نشان دادند، ۲۳ درصد ضعیف تا متوسط و هیچ یک درمان خود را قطع نکردند. در گروه لووفلوکساسین، ۷۸/۴ درصد تحمل خوب، ۸/۱ درصد تحمل ضعیف تا متوسط و ۹/۵ درصد درمان خود را قطع کردند (شکل ۱). بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($P > 0/05$).

بحث

مطالعه‌ی حاضر، به منظور مقایسه‌ی تأثیرات درمان چهارگانه‌ی کلاریترومایسین ۵۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت، آموکسی‌سیلین ۱ گرم هر ۱۲ ساعت، بیسموت ساب‌سیترات ۲۴۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت و پیتازول ۴۰ میلی‌گرم دو بار در روز، در مقابل لووفلوکساسین ۵۰۰ میلی‌گرم روزانه، آموکسی‌سیلین ۱ گرم هر ۱۲ ساعت، بیسموت ساب‌سیترات ۲۴۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت و پیتازول ۴۰ میلی‌گرم دو بار در روز در ریشه‌کن کردن هلیکوباکتر پیلوری انجام شد. در این مطالعه، ریشه‌کنی در بیماران تحت درمان با رژیم حاوی کلاریترومایسین (۸۱/۱ درصد) نسبت به لووفلوکساسین (۶۰/۳ درصد) به طور قابل توجهی بیشتر بود. در مطالعه‌ی Branquinho و همکاران در کشور پرتغال، به علت مقاومت بیش از ۳۰ درصد به کلاریترومایسین، لووفلوکساسین داروی جایگزین مناسبی گزارش شد. این مطالعه نشان داد حتی با وجود مقاومت بیش از ۲۵ درصد در برابر لووفلوکساسین، این دارو ممکن است مفید باشد (۱۹). همچنین، در یک مطالعه که توسط De Francesco و همکاران در چین انجام شد، رژیم چهارگانه‌ی مبتنی بر لووفلوکساسین، به مدت ۷ روز، میزان ریشه‌کنی بالاتری نسبت به کلاریترومایسین نشان داده است. در این مطالعه، میزان مقاومت بیشتر کلاریترومایسین نسبت به لووفلوکساسین، می‌تواند توجیه‌کننده‌ی این تفاوت باشد. از طرفی، با توجه به اهمیت انتخاب مدت زمان مطلوب درمان، امکان میزان ریشه‌کنی بالاتر در رژیم‌های با مدت طولانی‌تر وجود دارد (۲۰).

این پرسش‌نامه، ۷۷ درصد حساسیت و ۷۵ درصد ویژگی داشت. نمره‌ی کل پاسخ‌ها دامنه‌ی ۳۲-۰ داشت. رویکردهای مختلف امتیازدهی در دسترس است، اما نمره‌ی کل به عنوان روش ارجح برای نمره‌دهی پرسش‌نامه انتخاب شد؛ چرا که این سیستم امتیازدهی، دارای بیشترین ویژگی بود. همچنین، عوارض جانبی داروها و آزار دهنده‌ترین علامت از بیمار سؤال شد. تکمیل پرسش‌نامه توسط یک پزشک که در جریان مطالعه نبود، در شروع و چهار هفته پس از درمان انجام شد. تحمل دارویی از بیماران سؤال و به چهار دسته‌ی خوب (بدون هیچ‌گونه عارضه‌ی جانبی)، ضعیف (بدون ایجاد تداخل در فعالیت‌های روزانه)، متوسط (ایجاد تداخل در فعالیت‌های روزانه در برخی اوقات) و شدید (منجر به قطع درمان) طبقه‌بندی شد. داده‌های کمی و طبقه‌ای به ترتیب به صورت میانگین \pm انحراف معیار و فراوانی (درصد) ارایه شد. طبیعی بودن داده‌های مداوم با استفاده از آزمون Kolmogorov-Smirnov و نقشه‌ی Q-Q ارزیابی شد. از آزمون‌های χ^2 و یا Fisher's exact برای مقایسه‌ی داده‌های نهایی استفاده شد؛ در حالی که از آزمون Independent t برای مقایسه‌ی متغیرهای مداوم استفاده گردید. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) انجام شد. $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری آماری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۴۸ بیمار به طور تصادفی به گروه‌های درمانی کلاریترومایسین و لووفلوکساسین اختصاص داده شدند که هر کدام، شامل ۷۴ بیمار بود. ۱۱ بیمار به دلیل عدم تحمل دارو (۷/۴ درصد) در گروه لووفلوکساسین از مطالعه حذف شدند. اطلاعات دموگرافیک بیماران و یافته‌های آندوسکوپی در دو گروه مورد مطالعه در جدول ۱ آمده است؛ به طوری که مشاهده می‌شود دو گروه از نظر کلیه‌ی متغیرهای مطالعه قابل مقایسه هستند ($P < 0/05$) (جدول ۱).

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران در گروه‌های اصلی ($n = 148$ در هر گروه) و زیرگروه‌های تعیین شده در آندوسکوپی

گروه نام متغیر	کلاریترومایسین	لووفلوکساسین	مقدار P
جنس	۵۸/۱	۴۸/۶	۰/۳۳
زن	۴۱/۹	۵۱/۴	
سن (سال)	$47/22 \pm 12/9$	$46/69 \pm 14/2$	۰/۴۷
علت	۹/۵	۲۵/۷	۰/۲۵
ریشه‌کنی	۳۷/۸	۲۷/۰	
گاستروپاتی اروزیو	۵۲/۷	۴۳/۲	

جدول ۲. تأثیر کلاریترومایسین و لووفلوکسازین بر روی ریشه‌کنی و کیفیت زندگی بیماران در گروه‌های اصلی و زیرگروه‌های تعیین شده در آندوسکوپی

مقدار P	گروه		متغیر
	لووفلوکسازین (n = ۶۳)	کلاریترومایسین (n = ۷۴)	
۰/۰۲ [†]	۴۰ (۶۰/۳)	۶۰ (۸۱/۱)	ریشه‌کنی (مثبت)
	(۴۹/۳-۷۲/۲) CI: ۹۵ درصد	(۷۲/۲-۸۹/۹) CI: ۹۵ درصد	
			SF-LDQ
۰/۶۸ [‡]	۲۰/۲۸ ± ۷/۵۸	۱۹/۷۶ ± ۷/۴۷	قبل از مداخله
۰/۴۳ [‡]	۱۱/۱۴ ± ۵/۲۸	۱۱/۸۵ ± ۵/۳۵	بعد از مداخله
	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	مقدار P ≠
۰/۱۸ [‡]	-۹/۲۷ ± ۵/۸۹	-۷/۹۱ ± ۵/۷۹	تغییرات SF-LDQ
			زیرگروه‌های تعیین شده در آندوسکوپی
۰/۶۳ [†]	۲۵/۷	۹/۵	زخم معده
-	۶۰/۰	۷۱/۴	ریشه‌کنی (مثبت)
			SF-LDQ
	۲۰/۳۰ ± ۶/۲۹	۱۵/۷۱ ± ۷/۶۷	قبل از مداخله
	۱۱/۰۰ ± ۳/۳۳	۹/۸۶ ± ۲/۷۳	بعد از مداخله
	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۲	مقدار P ≠
۰/۲۰ [‡]	-۹/۳۰ ± ۵/۶۹	-۵/۸۶ ± ۵/۱۴	تغییرات SF-LDQ
	۲۷/۰	۳۷/۸	زخم دئودنال
۰/۵۵ [†]	۷۰/۶	۷۸/۶	ریشه‌کنی (مثبت)
			SF-LDQ
	۲۱/۲۵ ± ۷/۷۹	۲۰/۲۵ ± ۸/۱۳	قبل از مداخله
	۱۱/۸۸ ± ۳/۰۶	۱۱/۳۶ ± ۴/۰۶	بعد از مداخله
	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	مقدار P ≠
۰/۷۴ [‡]	-۹/۴۷ ± ۵/۸۲	-۸/۸۹ ± ۵/۶۵	تغییرات SF-LDQ
	۴۳/۲	۵۲/۷	تغییرات گاستروپاتی اروزو
۰/۰۲ [†]	۶۱/۶	۸۴/۶	ریشه‌کنی (مثبت)
			SF-LDQ
	۲۰/۰۰ ± ۷/۹۴	۲۰/۱۳ ± ۶/۹۱	قبل از مداخله
	۱۰/۸۳ ± ۶/۴۷	۱۲/۵۶ ± ۶/۳۸	بعد از مداخله
	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	مقدار P ≠
۰/۲۶ [‡]	-۹/۱۷ ± ۶/۱۳	-۷/۵۶ ± ۵/۶۹	تغییرات SF-LDQ

† Chi-square, ‡ Paired samples, § Independent samples
CI: Confidence interval; SF-LDQ: Short-form leeds dyspepsia questionnaire

اگر چه این احتمال که آموکسی‌سیلین روی دیواره‌ی باکتری‌ها عمل کند و با تخریب سیستم جریان گذر غشایی باعث از بین بردن کلاریترومایسین در باکتری مقاوم شود، وجود دارد (۲۰). در مطالعه‌ای که سبقت‌الهی و همکاران انجام دادند، بیماران به طور تصادفی تحت درمان با پنتوپرازول ۴۰ میلی‌گرم، بیسموت ساب‌سیترات ۲۴۰ میلی‌گرم، آموکسی‌سیلین ۱ گرم و کلاریترومایسین ۵۰۰ میلی‌گرم (گروه PBAC) یا پنتوپرازول ۴۰ میلی‌گرم، بیسموت ساب‌سیترات ۲۴۰ میلی‌گرم، آموکسی‌سیلین ۱ گرم، تینیدازول ۵۰۰ میلی‌گرم برای ۷ روز و ادامه با لووفلوکسازین ۵۰۰ میلی‌گرم در ۷ روز دوم (گروه PBATL) قرار گرفتند. اختلاف معنی‌داری بین رژیم‌های PBAC و PBATL مشاهده نشد و اثربخشی در هر دو گروه مشابه بود (۱۸).

جدول ۳. عوارض جانبی در دو گروه درمانی کلاریترومایسین

گروه	کلاریترومایسین	لووفلوکسازین	عوارض جانبی
مزه‌ی بد دهان	۲۷/۰	۲/۹	
تهوع	۵/۴	۴/۳	
نفخ	۱/۴	۰	
اسهال	۶/۸	۵/۷	
یبوست	۴/۱	۴/۳	
درد اپیگاستر	۲/۷	۵/۷	
تاندینیت	۰	۲/۹	
بدون عارضه	۵۲/۷	۷۴/۳	

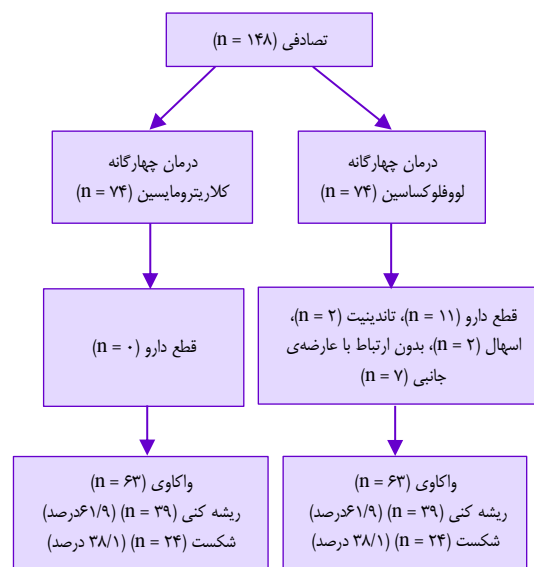
است تفاوت بین یافته‌های مطالعات را توضیح دهد. نقاط قوت این مطالعه، شامل جدید بودن آن در منطقه است. نکته‌ی مثبت دیگر در رابطه با مطالعه‌ی حاضر، انجام تجزیه و تحلیل‌های زیرگروه‌های مربوط برای ردیابی اثربخشی رژیم‌های استفاده شده است که ممکن است اثرات متفاوتی داشته باشد. مطالعه‌ی حاضر، اولین مورد در بین بسیاری از مطالعات انجام شده است که با استفاده از پرسش‌نامه‌ی SF-LDQ، کیفیت زندگی بیماران را ارزیابی کرده است. همچنین، به صورت سخت‌گیرانه، در طول مطالعه، بیماران جهت شناسایی پیش‌آگهی‌های بالقوه‌ی ناشی از مواجهه‌های قبلی با آنتی‌بیوتیک، فرهنگ و حساسیت‌های متفاوت، دنبال گردید. برخی از محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر، عدم آرایه‌ی اطلاعات در مورد برخی از متغیرها نظیر عادت به مصرف سیگار و دزهای آنتی‌بیوتیک تجویز شده‌ی قبلی است. علاوه بر این، اگر چه مطالعه‌ی حاضر در بخش گزارش یک بیمارستان انجام شد، اما با این وجود، نتایج آن نمی‌تواند به انواع مختلفی از بیماران آلوده به هلیکوباکتر پیلوری نسبت داده شود. با توجه به میزان ریشه‌کنی ایده‌آل (< ۸۰ درصد)، رعایت صحیح شیوه‌نامه‌ی درمانی و عوارض جانبی بسیار کم، به نظر می‌رسد که رژیم چهارگانه حاوی کلاریترومایسین می‌تواند در ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری در دستورالعمل‌های درمانی توصیه شود. همچنین، مطالعات دیگری برای ارزیابی تأثیر سایر ترکیبات رژیم‌های حاوی کلاریترومایسین با مدت زمان متفاوت و همچنین، در زیرگروه‌های بیماران مبتلا به هلیکوباکتر پیلوری پیشنهاد می‌گردد.

نتیجه‌گیری

اثر کلاریترومایسین بر ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری به طور معنی‌داری بالاتر از لووفلوکساسین بود.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر برگرفته از پایان‌نامه یا طرح تحقیقاتی است که با کد ۳۹۶۰۱۰ توسط معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب و با حمایت‌های این معاونت انجام شد. بدین وسیله، نویسندگان مقاله از زحمات ایشان تشکر می‌نمایند.



شکل ۱. نمودار فرایند اجرای مطالعه (Flow diagram)

در دو مطالعه‌ی دیگر که در خرم‌آباد و مازندران انجام شد، در مناطق مقاومت بالای ۲۰ درصد به کلاریترومایسین، لووفلوکساسین به عنوان خط اول درمان در ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری پیشنهاد شد (۲۲-۲۱). در مطالعات زیادی گزارش شده است که درمان‌های چهارگانه‌ی حاوی لووفلوکساسین، به عنوان خط اول درمان، مؤثرتر از کلاریترومایسین است. در این مطالعات، علت کاهش ریشه‌کنی، مقاومت بالای میکروبی به کلاریترومایسین گزارش شده است (۹، ۱۲، ۱۵، ۱۷، ۱۹، ۲۳-۲۵).

اگر چه، لووفلوکساسین به عنوان یک فلوروکینولون با طیف وسیع، اثربخشی قابل قبولی در درمان دارد، اما تسلط بر مقاومت لووفلوکساسین با افزایش دز و مدت زمان مصرف کار ساده‌ای نیست. با این وجود، پیشنهاد استفاده از رژیم چهارگانه‌ی ۱۴ روزه‌ی لووفلوکساسین به علاوه‌ی بیسموت در مناطقی که مقاومت لووفلوکساسین کم باشد، منطقی است (۱۳، ۲۶). علت تفاوت نتایج در مطالعه‌ی حاضر، ممکن است به دلیل شیوع مقاومت آنتی‌بیوتیکی در بیماران باشد. در این مطالعه، میزان مقاومت آنتی‌بیوتیک‌ها قبل از درمان، در بیماران ارزیابی نشد. گذشته از این، تفاوت در رژیم‌های مورد مطالعه، داروهای مصرفی و مناطق مختلف جغرافیایی، ممکن

References

- Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2014; 19(Suppl 1): 1-5.
- Alborzi A, Soltani J, Pourabbas B, Oboodi B, Haghghat M, Hayati M, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children (south of Iran). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 54(4): 259-61.
- Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013; 62(1): 34-42.
- Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010; 59(8): 1143-53.

5. Hashinaga M, Okimoto T, Kodama M, Mizukami K, Ogawa R, Okamoto K, et al. Drug resistance in Japan; The present status of *Helicobacter pylori*; The totaled results of the resistant strain survey in 2013 and 2014. *Japanese Journal of Helicobacter Research* 2016; 17: 45-9.
6. Kahramanoglu AE, Pirincci SF, Goktas Z, Uzman M, Nazligul Y. Comparison of *Helicobacter pylori* eradication rates of 2-week levofloxacin-containing triple therapy, levofloxacin-containing bismuth quadruple therapy, and standard bismuth quadruple therapy as a first-line regimen. *Med Princ Pract* 2017; 26(6): 523-9.
7. 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.
8. Graham DY, Lee SY. How to effectively use bismuth quadruple therapy: The good, the bad, and the ugly. *Gastroenterol Clin North Am* 2015; 44(3): 537-63.
9. Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A, Megraud F, O'Morain CA. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A critical review. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44(5): 313-25.
10. Graham DY, Dore MP, Lu H. Understanding treatment guidelines with bismuth and non-bismuth quadruple *Helicobacter pylori* eradication therapies. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2018; 16(9): 679-87.
11. Chiba N. Effects of in vitro antibiotic resistance on treatment: bismuth-containing regimens. *Can J Gastroenterol* 2000; 14(10): 885-9.
12. Su J, Zhou X, Chen H, Hao B, Zhang W, Zhang G. Efficacy of 1st-line bismuth-containing quadruple therapies with levofloxacin or clarithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori* infection: A 1-week, open-label, randomized trial. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(7): e5859.
13. Zagari RM, Rabitti S, Eusebi LH, Bazzoli F. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: A clinical practice update. *Eur J Clin Invest* 2018; 48(1).
14. Georgopoulos SD, Xirouchakis E, Martinez-Gonzales B, Zampeli E, Grivas E, Spiliadi C, et al. Randomized clinical trial comparing ten-day concomitant and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication in a high clarithromycin resistance area. *Eur J Intern Med* 2016; 32: 84-90.
15. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: Levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(1): 35-44.
16. Marin AC, McNicholl AG, Gisbert JP. A review of rescue regimens after clarithromycin-containing triple therapy failure (for *Helicobacter pylori* eradication). *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14(7): 843-61.
17. 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): 1985-90.
18. Sebghatollahi V, Soheilipour M, Khodadoostan M, Shavakhi A, Shavakhi A. Levofloxacin-containing versus Clarithromycin-containing Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Prospective Randomized Controlled Clinical Trial. *Adv Biomed Res* 2018; 7: 55.
19. Branquinho D, Almeida N, Gregorio C, Cabral JE, Casela A, Donato MM, et al. Levofloxacin or clarithromycin-based quadruple regimens: What is the best alternative as first-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication in a country with high resistance rates for both antibiotics? *BMC Gastroenterol* 2017; 17(1): 31.
20. De Francesco V, Bellesia A, Ridola L, Manta R, Zullo A. First-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a critical reappraisal of updated guidelines. *Ann Gastroenterol* 2017; 30(4): 373-9.
21. Sherkatolabbasieh H, Shafizadeh S, Azadbakht S, Moradniani M, Maleki H, Jaferian S, et al. Levofloxacin-based sequential therapy versus classic triple therapy in *Helicobacter pylori* eradication: A randomized clinical trial. *Biomed Res Ther* 2017; 4(11), 1785-94.
22. Fakheri H, Taghvaei T, Hosseini V, Bari Z. A comparison between sequential therapy and a modified bismuth-based quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Iran: A randomized clinical trial. *Helicobacter* 2012; 17(1): 43-8.
23. Gisbert JP, Perez-Aisa A, Bermejo F, Castro-Fernandez M, Almela P, Barrio J, et al. Second-line therapy with levofloxacin after failure of treatment to eradicate *Helicobacter pylori* infection: time trends in a Spanish Multicenter Study of 1000 patients. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47(2): 130-5.
24. Liao J, Zheng Q, Liang X, Zhang W, Sun Q, Liu W, et al. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy. *Helicobacter* 2013; 18(5): 373-7.
25. McNicholl AG, Gisbert JP. In *H. pylori*-infected patients second-line treatment with sequential levofloxacin therapy was more effective than levofloxacin triple therapy but was still suboptimal. *Evid Based Med* 2016; 21(4): 144.
26. O'Morain NR, Dore MP, O'Connor AJP, Gisbert JP, O'Morain CA. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in 2018. *Helicobacter* 2018; 23(Suppl 1): e12519.

The Efficacy of Levofloxacin versus Clarithromycin in Primary Quadruple Therapy for the Eradication of Helicobacter Pylori: A Prospective Randomized Controlled Clinical Trial Study

Vahid Sebghatollahi¹, Reyhaneh Hosseini², Babak Tamizifar¹, Mohammad Minakari³,
Maryam Soheilipour⁴

Original Article

Abstract

Background: Helicobacter pylori (H. pylori) infection is prevalent in the world. Resistance to antibiotics is the main reason for treatment failure. This clinical trial examined the effect of clarithromycin versus levofloxacin as the content of first line of treatment of the patients with peptic ulcer.

Methods: In this double-blind randomized controlled clinical trial study with parallel groups, 148 infected patients by H. pylori who had been proven during endoscopic biopsy were randomly divided into two equal groups. One group was treated with the quadruple therapy of clarithromycin 500 mg BID, amoxicillin 1 g BID, bismuth subcitrate 240 mg BID, and pantazole 40 mg BID. The second group was treated with levofloxacin 500 mg QD, amoxicillin 1 g BID, bismuth subcitrate 240 mg BID, and pantazole 40 mg BID. The duration of treatment was 14 days in both groups and four weeks after treatment, the eradication rate was assessed using the stool antigen test.

Findings: The eradication rate was significantly higher using regime containing clarithromycin than that of levofloxacin [81.1%; confidence interval of 95% (95%CI): 72.2%-89.9% vs. 60.3%; 95%CI: 49.3%-72.2%; P = 0.021). The improvement in quality of life in patients treated with clarithromycin was comparable with levofloxacin (7.90 ± 5.79 vs. 9.27 ± 5.89 ; P = 0.18). Adverse effects were different between the groups in which bad taste was reported more frequently in clarithromycin than levofloxacin (27.0% vs. 4.3%) while epigastric pain was more in levofloxacin (7.1% vs. 2.7%).

Conclusion: The effectiveness of clarithromycin on H. pylori eradication rate was significantly higher than levofloxacin.

Keywords: Helicobacter pylori; Clarithromycin; Levofloxacin

Citation: Sebghatollahi V, Hosseini R, Tamizifar B, Minakari M, Soheilipour M. **The Efficacy of Levofloxacin versus Clarithromycin in Primary Quadruple Therapy for the Eradication of Helicobacter Pylori: A Prospective Randomized Controlled Clinical Trial Study.** J Isfahan Med Sch 2020; 38(569): 186-92.

1- Associate Professor, Department of Gastroenterology and Endoscopy, Khorshid Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Resident, Department of Internal Medicine, Alzahra Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Professor, Department of Gastroenterology and Endoscopy, Khorshid Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Assistant Professor, Department of Gastroenterology and Endoscopy, Khorshid Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Vahid Sebghatollahi, Associate Professor, Department of Gastroenterology and Endoscopy, Khorshid Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: sebghatollahi@gmail.com