

مقایسه رژیم‌های سه و چهار دارویی حاوی فورازولیدون دوز پایین با رژیم سه دارویی حاوی مترونیدازول برای ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری در بیماران مبتلا به زخم دوازدهه

دکتر حافظ فاخری^۱، دکتر رضا ملک زاده^۲، دکتر وحید حسینی^۳

۱ - استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲ - استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران مرکز تحقیقات گوارش و کبد بیمارستان شریعتی،

۳ - دستیار داخلی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

چکیده:

مقدمه: ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری اساس درمان مؤثر زخم دوازدهه است. در مطالعات غربی درمان سه دارویی به عنوان درمان نخستین در ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری توصیه شده است^(۱-۷). در این مطالعه تصادفی کنترل‌شده بر آن شدیم تا کارایی دو رژیم سه دارویی ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری حاوی دوز پائین فورازولیدون یا مترونیدازول را با رژیم چهار دارویی حاوی دوز پائین فورازولیدون و بیسموت مقایسه کنیم. روش مطالعه: ۱۵۰ بیمار که در اندوسکوپي فوقانی (EGD) زخم دوازدهه داشتند و عفونت هلیکوباکتریلوری در آنها اثبات شده بود، به طور تصادفی با یکی از سه روش امپرازول ۲۰ میلی‌گرم دو بار در روز، آموکسی سیلین ۱۰۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز و فورازولیدون ۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز (OAF) یا مترونیدازول ۵۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز به جای فورازولیدون (OAM) و یا رژیم امپرازول ۲۰ میلی‌گرم دو بار در روز و آموکسی سیلین ۱۰۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز و فورازولیدون ۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز و بیسموت ساب سیترات ۲۴۰ میلی‌گرم دو بار در روز (OABF) به مدت ۲ هفته تحت درمان قرار گرفتند. ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری ۱۲ هفته بعد از درمان، توسط تست تنفسی اوره با کربن ۱۴ ارزیابی شد.

نتایج: ۱۵۰ بیمار (۸۸ مرد و ۶۲ زن، میانگین سنی ۴۰/۳±۱۱/۵) تحت مطالعه قرار گرفتند. در بررسی از نظر نسبت مرد به زن، میانگین سنی، مصرف سیگار، سابقه خونریزی، مصرف NSAIDs، مدت علائم و اندازه زخم، تفاوت معنی‌داری در سه گروه مشاهده نشد. پذیرش دارویی در حد عالی در رژیم‌های OABF، OAM، OAF به ترتیب ۹۴٪، ۹۶٪ و ۹۸٪ بود. عوارض شدید در رژیم OAF ۸٪ شامل ضعف، بی‌اشتهایی، اسهال، در رژیم OAM ۴٪ شامل سردرد، خشکی دهان و در رژیم OABF ۶٪ شامل ضعف، تهوع، سرگیجه بود. ۱۴۵ بیمار دوره تحقیق را به پایان رساندند. میزان ریشه‌کنی بر اساس درمان - مقصد (intention to treat) در رژیم OAF ۵۴ درصد، OAM ۴۰ درصد و OABF ۷۲ درصد بود. این میزان بر اساس تحقیق - مقصد به ترتیب ۵۷/۴ درصد، ۴۰/۸ درصد و ۷۳/۴ درصد بود.

نتیجه گیری نهایی: با توجه به نتایج به دست آمده علی‌رغم برتری فورازولیدون، هیچ یک از رژیم‌های سه دارویی کارایی لازم را ندارند و آنها را جهت ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری توصیه نمی‌کنیم. در رژیم چهاردارویی حاوی دوز پایین فورازولیدون، میزان ریشه‌کنی Hp افزایش چشم‌گیری یافته، ولی باز هم کمتر از رژیم ایده‌آل است. بنابراین جهت دستیابی به رژیم ایده‌آل مطالعات بیشتر با رژیم‌های پایه فورازولیدون شامل فورازولیدون دوز متوسط (۳۰۰ mg روزانه) در یک رژیم چهار دارویی دو هفته‌ای و یا حتی فورازولیدون دوز بالا (۴۰۰ mg) روزانه در رژیم چهار دارویی به طوری که فورازولیدون فقط طی هفته اول درمان مصرف شود و بقیه داروها به مدت ۲ هفته ادامه یابند توصیه می‌شود.

در این مقاله علائم اختصاری به شرح زیر مورد استفاده قرار گرفته است:

OABF = Omeprazole - Amoxicillin - Bismuth Subcitrate - Furazolidone
OABC = Omeprazole, Amoxicillin, Bismuth Subcitrate, Clarithromycin
OAF = Omeprazole - Amoxicillin - Furazolidone
OAM = Omeprazole - Amoxicillin - Metronidazole

OAC = Omeprazole, Amoxicillin, Clarithromycin
Hp = Helicobacter pylori
RUT = Rapid Urease Test
UBT = Urea Breath Test

کل واژگان:

هلیکوباکتریلوری، زخم پپتیک، فورازولیدون، ریشه‌کنی

مقدمه:

عمر و کم شدن عوارض ناشی از آن می‌شود^(۲-۳). در اکثر بررسی‌های جامع انجام شده، میزان ریشه‌کنی ۸۰٪ گزارش شده است. بنابراین یافتن رژیم ایده‌آل دشوار است^(۴-۵). به نظر می‌رسد ریشه‌کنی این باکتری بویژه در کشورهای جهان سوم به مراتب مشکل‌تر از کشورهای غربی باشد، با توجه به شیوع هلیکوباکتریلوری و مشکلات ناشی از آن،

هلیکوباکتریلوری یکی از شایعترین بیماری‌های عفونی بشر به شمار می‌رود و به عنوان یکی از اصلی‌ترین علت‌های زخم دوازدهه پذیرفته شده است^(۱)، ریشه‌کنی این میکروارگانیسم سبب بهبود زخم برای تمام

Abstract:

Eradication Rate of Helicobacter pylori using low dose Furazolidone in triple & quadruple therapies versus Metronidazole in triple therapy in DU patients

Fakheri .H, Malekzadeh .R, Hosseini.V

INTRODUCTION: Eradication of H pylori is essential for the effective treatment of peptic ulcer disease. Triple therapy is recommended as the first line treatment in eradication of H. pylori (17). We aimed at comparing the efficacy of a quadruple & triple therapies containing low dose Furazolidone versus a triple therapy containing Metronidazole

METHOD: 150 patients with endoscopically confirmed duodenal ulcer and H.pylori infection were randomly enrolled to receive Omeprasol 20 mg BID, Amoxicillin 1000 mg BID and Furazolidone 100 mg BID (OAF) or Metronidasole 500 mg BID (OAM) or both Furazolidone 100 mg BID and Bismuth subcitrate 240mgBID(OABF) for 2 weeks H.pylori eradication was assessed 12 weeks after the end of therapy with 14 — C urea breath test.

RESULT: 150 patients (88 males and 62 females, mean age 40.3±11 .5) were assigned. Male to female ratio, mean age, smoking state, history of gastrointestinal bleeding, NSAIDs use, mean duration of symptoms and greatest diameter of ulcers were not significantly different in three groups. 145 subjects completed the study. Excellent compliance was observed in 94% in OAF, 96% in OAM and 98% in OABF. Severe side effects were observed in 8% of OAF including malaise, anorexia and diarrhea and 4% in OAM, including headache and dry mouth and 6% in OABF including nausea, malaise and dizziness. Intention to treat analysis of the eradication rates was 54% in OAF, 40% in OAM and 72% in OABF. The per protocol eradication rates were 57.4% in OAF, 40.8% in OAM and 73.4% in OABF.

CONCLUSION: triple therapies regimens are not recommended for H.pylori eradication in Iranian patients with Du. Although the eradication rate of Hp was significantly higher in the low dose Furazolidone containing quadruple regimens, but the eradication rates were still less than the gold standard and there is still a need for further studies on quadruple therapies containing a variant dose of Furazolidone or in other combination.

Keywords:

Helicobacter pylori, peptic ulcer, Furazolidone, Eradication

یافتن یک رژیم مؤثر (بامیزان ریشه‌کنی بیشتر از ۹۰٪) و کم‌خطر (عوارض کمتر از ۵٪) و در عین حال مناسب و ارزان ضروری است (۶-۱۴). هم‌اکنون در کشورهای غربی رژیم‌های سه دارویی شامل مهارکننده پمپ پروتون علاوه دو آنتی‌بیوتیک به عنوان خط اول درمان معرفی شده است و رایج‌ترین رژیم‌های مصرفی ترکیب امپرازول، آموکسی‌سیلین، کلاریترومایسین (OAC) و یا ترکیب امپرازول، آموکسی‌سیلین و مترونیدازول (OAM) به شمار می‌آیند (۱-۷). یکی از مشکلات اساسی جهت ریشه‌کنی هلیکوباکترپیلوری مقاوم شدن باکتری در برابر مترونیدازول است که شیوع آن در کشورهای در حال توسعه تا ۷۰٪ نیز گزارش شده است (۹-۱۱، ۱۹-۲۰). راهکارهای مختلف برای غلبه بر این مقاومت ارائه شده است: برای مثال افزایش دوز مترونیدازول، اما متأسفانه این روش نیز در مطالعات انجام شده کارآمد نبوده است (۸). در تحقیقات متعدد انجام شده در ایران، برتری رژیم‌های حاوی فورازولیدون نسبت به رژیم‌های حاوی مترونیدازول گزارش شده است (۴-۱۲). در مطالعه قبلی ما، رژیم امپرازول، آموکسی‌سیلین، بیسموت و فورازولیدون دوز بالا (OABF) با رژیم (OABC) حاوی کلاریترومایسین مقایسه و میزان ریشه‌کنی H.pylori ۹۰٪ حاصل شده بود و با توجه به ارزانتر بودن فورازولیدون نسبت به کلاریترومایسین رژیم OABF به عنوان رژیم مناسب معرفی شده بود ولی میزان بالای عوارض جانبی ناشی از مصرف این رژیم در ۲۲٪ از بیماران، مشکلی قابل توجه باقی‌ماند (۴). لذا بر آن شدیم تا بر اساس اطلاعات یاد شده به منظور کاهش عوارض شدید فورازولیدون از دوز پایین آن (۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز) استفاده کنیم و از طرفی دو رژیم سه دارویی (OAM) و (OAF) را با رژیم چهاردارویی (OABF) حاوی دوز پایین فورازولیدون مقایسه کنیم. این تحقیق از مهر ۱۳۷۸ تا دی ۱۳۷۹ در ساری (مازندران) به صورت یک مطالعه یک سوکور کنترل شده انجام گرفت.

روش تحقیق:

بیمارانی که در اندوسکوپی فوقانی زخم دوازدهه داشتند و عفونت هلیکوباکترپیلوری به روش RUT (Rapid Urease Test) در آنها تأیید شده بود، وارد مطالعه شدند

بیماران با مشخصات زیر از مطالعه حذف شدند.

۱- سن کمتر از ۱۸ سال

۲- حاملگی

۳- خونریزی فعال گوارشی

۴- بیماری‌های دیگر (بیماری‌های مزمن ریوی - کبدی - کلیوی)

۵- سابقه حساسیت دارویی اخیر

۶- سابقه عمل جراحی برداشتن معده

۷- مصرف اخیر استروئید و NSAIDs

۸- مصرف نمک‌های بیسموت و آنتی‌بیوتیک در چهار هفته قبل از

اولین معاینه

۹- سابقه قبلی درمان ریشه‌کنی ضد Hp

۱۰- عدم تمایل به شرکت در تحقیق

کلیه بیماران شرکت کننده در تحقیق با مصاحبه رودرو و بروشور آموزشی اطلاعات مربوط به Hp و نقش ریشه‌کنی آن در بهبود زخم دوازدهه را به دست آوردند. از بیماران درخواست شد که در طول مدت درمان از قطع خودسرانه دارو بدون نظر پزشک خودداری کنند.

طراحی این تحقیق به صورت موازی بر مبنای درمان - مقصد (Intention to treat) بوده است و درمان در اولین روز پس از انجام اندوسکوپی آغاز شد.

ابتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری بر مبنای آزمون سریع اوره‌آز بر روی دو قطعه نمونه برداری یکی از آنتروم و دیگری از تنه معده تشخیص داده شد^(۲۶). بیماران پس از ورود به تحقیق توسط جداول تهیه شده توسط رایانه به طور تصادفی جهت درمان دوهفته‌ای به سه گروه درمانی تقسیم شدند.

گروه اول (OAF):

فورازولیدون ۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز + آموکسی‌سیلین ۱۰۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز + امپرازول ۲۰ میلی‌گرم دو بار در روز.

گروه دوم (OAM):

مترونیدازول ۵۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز + آموکسی‌سیلین ۱۰۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز + امپرازول ۲۰ میلی‌گرم دو بار در روز.

گروه سوم (OABF):

فورازولیدون ۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز + بیسموت ۲۴۰ میلی‌گرم دو بار در روز + آموکسی‌سیلین ۱۰۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز + امپرازول ۲۰ میلی‌گرم دو بار در روز.

قرار شد که بیماران شدت عوارض جانبی داروئی خود را تحت عناوین زیر طبقه‌بندی و گزارش کنند.

خفیف: اگر عارضه فعالیت‌های روزانه آنها را محدود نمی‌کرد.

متوسط: اگر عارضه با فعالیت‌های روزانه آنها تقابل داشته ولی جلوی آن را نمی‌گرفت.

شدید: اگر عارضه فعالیت‌های روزانه بیمار را مختل می‌کرد.

به بیماران گفته شد که هر گونه عارضه متوسط یا شدید را طی دوره درمان توسط تلفن به پزشک معالج اطلاع داده و هر گونه عارضه جانبی را در یک جدول روزانه که نحوه تکمیل آن به آنها آموزش داده شده بود وارد کنند.

جدول شماره ۱:
خصوصیات اولیه یافته‌های بالینی اندوسکوپی
در بیماران تحت بررسی

OAF n=۵۰	OAM n=۵۰	OABF n=۵۰	
۲۰/۳۰	۲۰/۳۰	۲۲/۲۸	مرد / زن ^I
۳۹/۲۲±۱۱/۱۲	۴۱/۶±۱۱/۹۵	۴۱/۰۶±۱۱/۸۱	میانگین سنی ^{II}
(۲۹)۱۳	(۱۲)۶	(۱۸)۹	سیگاری‌ها(%) ^{III}
(۶۰)۳۰	(۴۴)۲۲	(۶۴)۳۲	بیماران مصرف کننده H2blocker در یک ماه اخیر(%)
(۳۴)۱۷	(۳۴)۱۷	(۳۶)۱۸	سابقه خونریزی گوارشی(%) ^{IV}
۱۲	۱۳	۱۲	سابقه مصرف NSAIDS
(۸۰)۴۰	(۸۲)۴۱	(۸۶)۴۳	بیماران با زخم عمیق(%)
۵/۶±۶/۷۶	۸/۳۲±۶/۶۵	۶/۲±۷/۲۸	میانگین ابتلا به بیماری (سال) ^V
۸/۲۲±۲/۱۴	۸/۰۴±۲/۴۲	۹/۶±۲/۲۶	میانگین قطر بزرگتر زخم ^V (mm)
۲۲	۱۲	۱۴	تعداد بیماران با بیش از یک زخم
(۵۴)۲۷	(۵۲)۲۶	(۵۸)۲۹	وجود دفورماسیون بولب از کم تا شدید(%)
I p=۰/۸۹۶	IV p=۰/۱۹		
II p=۰/۵۶	V p=۰/۸		
III p=۰/۱۹۷	#		هیچ اختلاف معنی داری بین دو گروه نبود

در مورد عوارض داروئی شدید، در صورت تمایل بیمار، پزشک متخصص گزارش او را ویزیت می‌کرد. تمام بیماران در پایان دو هفته دوره درمان برای ارزیابی میزان تحمل و نیز عوارض داروئی مورد معاینه و محاسبه قرار گرفتند.

درجه‌بندی پذیرش درمانی (Compliance) به این ترتیب بود.

عالی: بیش از ۸۰٪ داروها به نحو صحیح مصرف شده بودند.

خوب: ۶۰-۸۰٪ داروها به نحو صحیح مصرف شده بودند.

ضعیف: کمتر از ۶۰٪ داروها به نحو صحیح مصرف شده بودند.

بیماران از مصرف هرگونه آنتی‌بیوتیک و متوقف کننده اسید معده به

جدول شماره ۲
عوارض دارویی در سه گروه درمان شده

عارضه	OABF n=۵۰	OAM n=۵۰	OAF n=۵۰
بدمزگی زبان	-	۱ (۲٪)	۱ (۲٪)
نفخ	-	-	۱ (۲٪)
اسهال	-	۳ (۶٪)	۳ (۶٪)
استفراغ	-	۱ (۲٪)	۲ (۴٪)
سرگیجه	۱ (۲٪)	۱ (۲٪)	۱ (۲٪)
خشکی دهان	-	۱ (۲٪)	-
سردرد	-	۲ (۴٪)	۳ (۶٪)
ضعف	۲ (۴٪)	۵ (۱۰٪)	۶ (۱۲٪)
تهوع	۲ (۴٪)	۱ (۲٪)	۴ (۸٪)
خارش	-	۱ (۲٪)	-
یبوست	-	۱ (۲٪)	-
طپش قلب	-	-	۱ (۲٪)
تعریق	-	-	۱ (۲٪)
بی‌اشتهایی	-	-	۱ (۲٪)
تنگی نفس	۱ (۲٪)	-	-
بی‌خوابی	-	۱ (۲٪)	۱ (۲٪)
پرنوشی	-	۱ (۲٪)	-
التهاب مخاط دهان	۱ (۲٪)	۱ (۲٪)	-
سوزش سر دل	-	-	۱ (۲٪)
فراوانی کل بیماران بدون عارضه	٪۹۰	٪۷۶	٪۶۸
فراوانی کل بیماران با عارضه خفیف	٪۲	٪۲۰	٪۲۴
فراوانی کل بیماران با عارضه متوسط	٪۲	-	-
فراوانی کل بیماران با عارضه شدید	٪۶	٪۴	٪۸

مدت ۱۲ هفته پس از اتمام درمان منع شدند. حداقل ۱۲ هفته پس از اتمام دوره درمانی، ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری در بیماران با استفاده از تست تنفسی C 14 UBT مورد بررسی قرار گرفت. مبنای ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری، پاسخ منفی در آزمایش C14UBT بوده است^(۴). لازم به ذکر است که آزمایش تنفسی C14UBT، توسط گروهی از کارشناسان بخش پزشکی هسته‌ای بیمارستان دکتر شریعتی، با هماهنگی و همکاری مرکز تحقیقات گوارش و کبد به صورت دوره‌ای در ساری انجام گرفت.

اطلاعات پایه، یافته‌های اندوسکوپی، عوارض دارویی و میزان ریشه‌کنی هر سه گروه با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS، ویندوز، آزمون‌های آماری آنالیز واریانس، مجذور K، مورد تحلیل قرار گرفتند. آزمون‌های آماری دو دامنه بودند و اختلاف با ضریب خطای کمتر از $(\alpha < 0.05)$ ارزشمند تلقی شده، قدرت مطالعه حداقل ۸۰٪ ($\beta < 0.2$) تعیین شد.

نتایج:

۱۵۰ بیمار (۸۸ مرد و ۶۲ زن) به صورت ۵۰ بیمار در هر یک از گروه‌های درمانی OAF, OABF, OAM وارد مطالعه شدند. ۱۴۵ بیمار شامل ۴۹ نفر (OABF)، ۴۹ نفر (OAM) و ۴۷ نفر (OAF) دوره درمان دو هفته‌ای را تمام کردند. تمام بیماران در پایان مطالعه تست UBT انجام دادند. در هنگام ورود به تحقیق مشخصات پایه یافته‌های بالینی و اندوسکوپی هر سه گروه قابل مقایسه بودند (جدول شماره ۱). یک بیمار از گروه OABF بدون وجود عارضه متوسط یا شدید پس از ۷ روز و نیز یک بیمار در گروه OAM، ۷ روز پس از شروع درمان به دلیل سر درد و خشکی دهان داروها را قطع کرد. سه بیمار از گروه OAF، یکی ۶ روز پس از شروع درمان به دلیل اسهال و ۲ بیمار دیگر ۷ روز پس از شروع درمان به دلیل سردرد، بی‌اشتهایی و ضعف، داروها را قطع کردند. عوارض جانبی شدید در رژیم‌های OAF, OAM, OABF به ترتیب ۸٪ شامل بی‌اشتهایی، ضعف، اسهال، ۴٪ شامل سردرد، خشکی دهان و ۶٪ شامل ضعف، تهوع، سرگیجه بود (جدول شماره ۲). پذیرش دارویی عالی (بیشتر از ۸۰٪) در گروه OAF, OAM و OABF به ترتیب ۹۴٪، ۹۶٪، ۹۸٪، گزارش شد (جدول شماره ۳). میزان ریشه‌کنی بر اساس درمان - مقصد در بیماران گروه OABF ۷۲٪ (۳۶ نفر) در بیماران گروه OAM ۴۰٪ (۲۰ نفر) در بیماران گروه OAF ۵۴٪ (۲۷ نفر) به دست آمد $(p = 0.005)$ و میزان ریشه‌کنی در بیماران تمام کننده طرح (Per protocol eradication) در گروه OABF ۷۳٪ (۳۶ نفر از ۴۹ بیمار)، در گروه OAM ۴۰٪ (۲۰ نفر از ۴۹ بیمار) و در گروه OAF ۵۷٪ (۲۷ نفر از ۴۷ بیمار) به دست آمد $(p = 0.005)$ (جدول شماره ۴).

ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری توصیه شده است^(۷-۱). در مطالعه ما رژیم سه دارویی OAM حاوی مترونیدازول در ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری درمان ایده‌آلی نبوده است که اصلی‌ترین علت آن وجود سوش‌های مقاوم هلیکوباکتر به مترونیدازول بوده است. ۴۰ تا ۷۰٪ سوش‌های هلیکوباکتریلوری به دست آمده از کشورهای در حال توسعه، درجاتی از مقاومت به مترونیدازول را نشان دادند^(۱۷-۱۹-۲۰-۲۸-۲۷). در همین اواخر با افزایش مقاومت هلیکوباکتریلوری به مترونیدازول در کشورهای صنعتی، از جمله آمریکا، اثربخشی درمان سه دارویی کلاسیک نیز پایین آمده است^(۱۰-۲۹-۳۰-۳۱-۳۲-۳۴).

در مواجهه با این مسئله جهانی باید یک داروی جایگزین با اثربخشی خوب و فعالیت مناسب ضد هلیکوباکتریلوری و با کمترین احتمال القاء مقاومت در هلیکوباکتریلوری یافت. به گمان ما یکی از راه‌های مقابله با مقاومت هلیکوباکتر به مترونیدازول به کارگیری فورازولیدون است. فورازولیدون به عنوان یک تجربه بالینی به تنهایی در درمان بیماری زخم پپتیک استفاده شده و نشان داده شده که میزان بهبود ناشی از آن با مصرف سایمتدین قابل مقایسه بوده است. البته میزان عود در مصرف این دارو بسیار کمتر بوده است^(۳۵-۳۶). قسمت اعظم مکانیسم اثر فورازولیدون به علت فعالیت ضدباکتری آن علیه هلیکوباکتریلوری است^(۲۷-۳۸). مطالعات آزمایشگاهی بررسی حساسیت این باکتری نشان از مهار کلی خوشه‌های باکتری با غلظت پایین فورازولیدون معادل ۳ ng/ml دارد و رشدهای مکرر هلیکوباکتریلوری در محیط آزمایشگاهی حاوی فورازولیدون با بروز مقاومت در باکتری همراه نبوده است^(۲۷-۳۹).

در یک مطالعه از ایران حساسیت ۱۴۱ خوشه هلیکوباکتریلوری به دست آمده از بیماران مورد بررسی قرار گرفت ولی گونه سوش مقاوم به دست نیامد^(۱۸). این یافته‌ها اثبات‌کننده حساسیت بالای باکتری به فورازولیدون و تداعی کننده عدم احتمال بروز مقاومت نسبت به این آنتی‌بیوتیک در آینده است. علی‌رغم برتری‌های ذکر شده در خصوص فورازولیدون بکارگیری آن در رژیم سه دارویی در *In vivo* با میزان ریشه‌کنی قابل قبول همراه نبوده است. بنابراین رژیم سه دارویی حاوی فورازولیدون اگرچه نسبت به رژیم سه دارویی حاوی مترونیدازول (OAM) دارای قدرت ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری بالاتری است (۵۷/۴٪ در مقابل ۴۰/۸٪) ولی به عنوان خط اول درمان برای ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری قابل توصیه نیست. در مطالعات خارجی فورازولیدون در رژیم سه دارویی در ترکیب با آموکسی‌سیلین و مترونیدازول میزان ریشه‌کنی ۶۵/۶^(۴۰) و ترکیب با آموکسی‌سیلین و بیسموت میزان ریشه‌کنی ۸۶/۸^(۳۱-۴۱) و در ترکیب با تتراسیکلین و بیسموت میزان ریشه‌کنی ۸۴/۸^(۴۲) داشته است. در مطالعه ما در رژیم سه دارویی OAM حاوی فورازولیدون از بیسموت استفاده نشده بود بلکه از یک مهار کننده پمپ پروتونی استفاده شده که در مقایسه با آمارهای خارجی میزان ریشه‌کنی آن کمتر بوده است (۵۷/۴٪). رژیم‌های سه دارویی حتی با

جدول شماره ۳
نتایج درمانی و سرنوشت بیماران
در گروه‌های درمانی

مشخصات	OAF n=۵۰	OAM n=۵۰	OABF n=۵۰
عدم پی‌گیری	-	-	-
قطع درمان به علت عوارض دارویی شدید(٪)	۳ (۶٪)	۱ (۲٪)	-
بیماران تکمیل کننده دوره درمان (تعداد)	۴۷	۴۹	۴۹
بیماران تکمیل کننده دوره تحقیق (تعداد)	۴۷	۴۹	۴۹
پذیرش عالی درمان (مصرف بیش از ۸۰ درصد داروها) (٪)	(۹۴)	(۹۶)	(۹۸)
عوارض جانبی دارویی در طی درمان (٪)	(۳۲)	(۲۴)	(۱۰)

جدول شماره ۴
میزان ریشه‌کنی در سه گروه درمانی

مشخصات	OAF n=۵۰	OAM n=۵۰	OABF n=۵۰
درمان - مقصد (٪) intention to treat	۲۷ (۵۴)	۲۰ (۴۰)	۳۶ (۷۲)
در بیماران تمام کننده طرح (٪) per protocol	۲۷ (۵۷/۴)	۲۰ (۴۰/۸)	۳۶ (۷۳/۴)

p = ۰/۰۰۵

بحث

رژیم ایده‌آل برای ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری باید مؤثر (با میزان ریشه‌کنی بیشتر از ۹۰٪) و کم‌خطر (عوارض کمتر از ۵٪)، مناسب و ارزان باشد^(۴-۱۴). در مطالعات اروپایی و آمریکایی رژیم‌های سه دارویی با پایه مترونیدازول یا کلاریترومایسین، به عنوان خط اول درمان جهت

دارویی شدید قابل ملاحظه‌ای به میزان ۲۲٪ همراه بود^(۶). لذا در این مطالعه از رژیم چهار دارویی حاوی فورازولیدون با دوز پایین ۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز استفاده شده است که با عوارض شدید بسیار کمتری (۶ درصد) همراه بوده است ولی در عوض از قدرت ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری کاسته شده بود (۷۳/۴٪) که در نتیجه آن را از رژیم ایده‌آل دور ساخته است. در مجموع می‌توان این گونه نتیجه‌گیری کرد که در ایران رژیم سه دارویی به عنوان خط اول درمان ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری قابل توصیه نیست، بعلاوه برای یافتن رژیم ایده‌آل مطالعات بیشتر با رژیم‌های پایه فورازولیدون شامل فورازولیدون دوز متوسط (۳۰۰mg روزانه) در رژیم چهار دارویی دوهفته‌ای و یا حتی فورازولیدون دوز بالا (۴۰۰mg روزانه) در رژیم چهار دارویی به شرطی که فورازولیدون فقط طی هفته اول درمان مصرف شود و بقیه داروها به مدت ۲ هفته ادامه یابند توصیه می‌شود.

بهترین آنتی‌بیوتیک‌ها، برای ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری توصیه نمی‌شوند. البته در مقایسه با نتایج حاصل از مصرف فورازولیدون در رژیم‌های سه دارویی که با پایه بیسموت همراه بودند، نتایج بهتری در مطالعات خارجی نسبت به رژیم‌های سه دارویی بدون پایه بیسموت به دست آمده است. نتیجه حاصل از این مطالعه در کنار نتایج به دست آمده از مطالعات خارجی تأییدکننده این نکته است که در بسیاری از مناطق دنیا نظیر اروپای شرقی، آسیا، آمریکای جنوبی و آفریقا درمان‌های پایه بیسموت تنها درمان مؤثر است. در مطالعات خارجی میزان ریشه‌کنی فورازولیدون در رژیم‌های چهار دارویی در ترکیب با بیسموت، تتراسیکلین و رانیتیدین ۹۰٪^(۴۲) و در ترکیب با بیسموت و کلاریترومایسین و لانزوپرازول ۹۱٪^(۴۳) گزارش شده است. در مطالعه قبلی ما فورازولیدون دوز بالا ۲۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز در رژیم چهار دارویی اگرچه در ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری ایده‌آل بود، ولی با عوارض

قدردانی

از استاد ارجمند جناب آقای دکتر مسرت به خاطر راهنمایی‌هایشان، خانم دکتر زهره باری که در تماس و پی‌گیری بیماران تلاش کردند و خانم مینا میناپور کارشناس آمار که در بررسی اطلاعات همکاری داشتند و همچنین از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران و مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران که در تأمین اعتبار مالی مورد نیاز این تحقیق مساعدت کردند تشکر می‌شود.

مراجع:

- 1) Sleisenger Marrin H. gastrointestinal and liver disease pathophysiology / Diagnosis /management 7th Edition Philadelphia Pennsylvania , sanders 2002,732-746
- 2) De Boer WA and Tytgat GN: treatment of Helicobacter pylori Infection – Br med J 2000/ 320 : 31-34
- 3) Malfertheincer P. leolter. Apeitz a Cure of Hp associated ulcer disease , through eradication baillieres Best pract resclin Gastroentrol 2000-14-119
- 4) Gisbert JP; Gonzalez.L. Calvet X etal . Helicobacter pylori eradication = proton pump Inhibitor vs ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics for 1Week – a meta – analysis of efficacy- Alimnt pharmacol Ther 14:1141-1150,2000
- 5) Laheij Rjf,Vanrossum LGM Jansen Jbmj etal Evaluation of treatment regimens to cure of Helicobacter pylori Infection–a meta- analysis Alimnt pharmacol Ther 13=857-864-1999
- 6) Fakheri H, Malekzadeh R., Massarat S, etal clarithromycin vs.furazolidone in quadruple therapy regimens for the treatment of Helicobacter pylori in a population with a high metronidazole resistance rate Alimnt pharmacol Ther 2001-15.411
- 7) Malfertheiner – P. Megraud F marian O etal current concept in the management of Helicobacter pylori Infection the Mاسترخت 22000 consensus report Alimnt pharmacol Ther 2002.16.167
- 8) Graham Dy. Osato Ms , Hoffman J etal: metronidazole containing quadruple therapy for infection with metronidazole resistant of Helicobacter pylori :A prospective study Alimnt pharmacol Ther 14,745-750-2000
- 9) Omorain C : Motagus s. etal challenges to therapy in future helicobacter 2000 SSuppl 1: 523-6
- 10) Osato MS , Reddy R, Reddy SG, etal pattern of primary resistance of Hp to metronidazole or clarithromycin in united stage Arch Intern med 2001 ,161 /1217
- 11) Katelaris PH, Adamthwate D , Midolo P , yeomans WD etal Randomized trial of omeprazole and metronidazole with Amoxicilin or claritromycin for helicobacter pylori eradication in the region of high primary metronidazole resistance the HERO study – Alimnt pharmacol Ther 2000;14-251-8
- 12) Malekzadeh R,Ansari R , Massarat S, etal , furazolidone versus metronidazole in quadruple for eradication of Helicobacter pylori in Duodenal ulcer disease Alimnt pharmacol Ther 2000 (4133)299-303
- 13) Mendonca s , Ecclissatoc , Sartori MS Godoy Ap prevalence of helicobacter pylori resistance to metronidazole, clarithromycin amoxicillin , tetracycline and furazolidone in brazil Helicobacter 2000;5-79.83
- 14) Tytgat GNJ H.pylori and peptic ulcer disease how to diagnose , how to treat in podolski DK and Fredman L.s gastroenterology in the centennial year and beyond AGA1997 , DDW postgraduate course , Washington convention center , Washington DC 1997; 23-36

- 15) kashifard M, Malekzadeh R , siavoshi F, Mikaeli J, massarat S, continuous and more effective duodenal ulcer healing under therapy with bismute and tow antibiotic than with dual therapy compromising ameprazole and amoxiciline Eur J of Gastroenterol & Hepatol 1998 10;(847-850)
- 16) Malekzadeh R . sotodehmanesh R siavoshi F , Alizadeh B.Z Eshraghian M, and massarrat S , Randomized controlled trial comparing two week modified quadruple (OME + CBS + TET +CLA) to two & three weeks ranitidine + triple (CBS+MET+TET) therapy for Hp eradication in duodenal ulcer Gastroenterology 1998-114.A212
- 17) salman – Raoghani H Pahlewanzadeh MR, Dashti MA , Massarrat .S, effect of two different dose of metronidazole and tetracycline in classic triple therapy on eradication of H.pylori and its metronidazole resistant strain : Gastroenterology 1997, 112,A.2218
- 18) Malekzadeh R Pourkhajeh A. Siavoshi F etal Antibiotic resistance of H.p to antibiotics in Iran Gastroentrol 1999;116,A.244
- 19) vander haulst Rw keller I1 Raws EAJ Tytgat GN treatment of Helicobacter pylori Infection A review of the world literature Helicobacter 1996 , 1:6-19
- 20) Tytgat GN aspect of anti Helicobacter pylori basic mechanism to clinical cure 1996 Dordrech – Kluwer Academic publsher , 1996-304 347
- 21) Hauben Mlt ,vander beek D Hensen EF etal systemic review of Hp eradication therapy the Impact of antimicrobial resistant on eradication rate Aliment pharmacol Ther 1999,13, 1047
- 22) unge P what other regimens are under investigation to treat Hp Infection Gastroenterology 1997 ,113;131
- 23) ZhengzT. wang yB treatment of peptic ulcer disease with furazolidone J . Gasteroentrol hepatol 1992;7-533-7
- 24) Everhart JE. recent developments in the epidemiology of Helicobacter pylori gastroenterol clin North Am29.559-578-2000
- 25) Malaty HM Engstrand L , Pedersen NL Graham DJ Helicobacter pylori Infection ; genetic and enviromental influences A study of twins Ann Intern med 120-982-986-.1994
- 26) Arvind As cook Rs tabaqchalis, farthing MJ one minute endoscopy room test for campylobacter pylori lancet 1988-1-704.
- 27) Marshall BJ. Helicobacter pylori Am J. Gastroenterol 1994;89,116-28
- 28) Tytgat GNY – treatment that impact favorobly upon the eradication of Helicobacter pylori & ulcer recurrence (review) – Aliment pharmacol Ther 1994,8-359-68
- 29) 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
- 30) Abu-mahfuz MZ,prasal VM, santogadep , etal Helicobacter pylori recurrence after successful eradication 5 year fallow –up In the united states AM-J- Gastroenterol 1997 -92-2025-8
- 31) Segure Am Gutierrez O. otero W. furazolidone. amoxicillin bismuth triple therapy for Helicobacter pylori Infection Aliment pharmacol Ther 1997,11,592,532
- 32) Fennerty M, Lieberman D. margret N effectiveness of Helicobacter pylori treatment regimen in clinical practice a community based outcomes study. Gastroenterology 1997-112-A14
- 33) Megraud .F resistance of Helicobacter pylori to antibiotic aliment pharm Ther 1997- 11,43-53
- 34) Reddy R osatom , Gutierrez Metronidazole resistance is high in Korea & Colombia and appear to be rapidly increasing in the us Gastroenterology 1996-110-A236
- 35) Zhi tian Z. Zheng jing W ya – xiancetal Double blind short – term trial of furazolidone in peptic ulcer lancet 1985,1-1048
- 36) Hauai – ju-z-Guozhen L jundong –Getal furazolidone in peptic ulcer lancet 1983,il-276
- 37) How den A , Boswell P, Tovey F. invitro sensitivity of campylobacter pylori to furazolidone lancet 1986,2-1035
- 38) Grham Dy- klein Popekum AR smith E etal invivo susceptibility of campylobacter pylori Am J. Gasteroentrol1989-88-233
- 39) Haos CE , Nix DE, schentag – JJ – etal Invitro selection of resistant Helicobacter pylori Antimicrob Agents chemother 1990-34-1637-41
- 40) zaterka S . Eisigi N – chlinzonD Bojd Hk etal five day and ten day triple therapy (amoxicillin furazolidone and metronidazole) in the treatment of duodenal ulcer Rev- Hosp clin- Fac Med saopuulo1996-51-1625
- 41) Ramirez –ramos; A Gilman RH. Leon Barua R re cavarren Arce s et al. Rapid recurrence of Hp infection in Peruvian patients after successful eradication Gastrointestinal physiology working group. Of the Universidad peruana cayetano Heredia and the and the yohns Hopkins university Clin, infect Dis 1997.25.1027-33
- 42) Magalheas AF. Macedoc. Hauck – JR carvalheas A etal . Acid suppression with ranitidine Plus oral triple therapy improves ulcer healing but not Helicobacter pylori eradication hepatogastroitrology 1998-45-2161-4
- 43) Liu WZ Xiao SD, Shiy , WUSm etal furazolidone containing shortterm triple therapies are effective in the treatment of Helicobacter pylori Infection Aliment pharmacol Ther 1999,13.31.722
- 44) Raju Gs smith MJMorton.D.BardhanKD Mini dose (micro-ci) 14 urea breath test for defection of Helicobacter pylori A,mJ. Gastroentrol1994.89-1027-31