

# اثر دو دوز مختلف فورازولیدون به همراه آموکسی سیلین و امپرازول در ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری

دکتر حسن سلمان روغنی<sup>۱</sup>، دکتر ضیاء بوتربی<sup>۲</sup>، دکتر محمد شیرخدا<sup>۳</sup>

۱ و ۲ - استادیار بخش داخلی و گوارش دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۳ - اینترن بخش داخلی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد.

## چکیده:

### مقدمه:

مقاومت به مترونیدازول یکی از مهمترین دلایل برای شکست ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری با رژیم سه دارویی کلاسیک است. از طرف دیگر رژیم درمانی حاوی کلاریترومایسین برای کشورهای در حال رشد مقرون به صرفه نیست. فورازولیدون یک جایگزین بسیار خوب برای مترونیدازول و کلاریترومایسین است اما اثرات جانبی بسیار زیاد آن، استفاده وسیع از آن را محدود می‌کند. هدف این مطالعه بررسی اثربخشی دو دوز مختلف فورازولیدون به همراه آموکسی سیلین و امپرازول است.

### روش:

تعداد ۱۲۰ بیمار مبتلا به زخم اثنی عشر در نظر گرفته شدند. بیماران به طور راندوم برای دو هفته رژیم های دارویی زیر را دریافت داشتند: گروه A: فورازولیدون ۲۰۰ میلی گرم دوبار در روز + آموکسی سیلین ۱ گرم دو بار در روز + امپرازول ۲۰ میلی گرم ۲ بار در روز. گروه B: فورازولیدون ۵۰ میلی گرم دو بار در روز (یک چهارم دوز گروه اول) به همراه آموکسی سیلین و امپرازول با همان دوز گروه اول. اندوسکوپی کنترل بعد از ۶ هفته انجام شد و دو نمونه بیوپسی از مخاط آنتر و دو نمونه از مخاط کورپوس برای بررسی هیستولوژی و تست اوره‌آز سریع گرفته شد و چنانچه همه تست‌ها منفی بود باکتری ریشه‌کن شده تلقی گردید.

### نتایج:

۱۱۰ بیمار مطالعه را کامل کردند، ۴ بیمار در گروه A رژیم دارویی را در روز هشتم درمان تحمل نکردند و از مطالعه خارج شدند. عوارض جدی نظیر تب، خستگی مفرط و سرگیجه که در شروع هفته دوم درمان بین روزهای ۸ و ۱۰ اتفاق افتاد، در گروه A بسیار شایع‌تر از گروه B بود (۱۹٪ و ۱۵/۹٪ در گروه A در مقابل صفر درصد در گروه B). میزان ریشه‌کنی باکتری بر اساس پروتوکول (per protocol analysis) در گروه A بسیار بالاتر از گروه B بود (۸۸/۹٪ در مقابل ۶۷/۹٪،  $p = ۰/۰۰۸$ ). اگرچه بر اساس قصد درمانی (intention to treat analysis) نتایج از نظر آماری اختلاف فاحش نداشت (۷۶/۲٪ در گروه A در مقابل ۶۲/۳٪ در گروه B،  $p = ۰/۰۹$ ).

### نتیجه‌گیری:

درمان با دوز کامل فورازولیدون به همراه امپرازول و آموکسی سیلین چنانچه بیماران بتوانند دارو را تحمل کنند و دوره درمان را به پایان برسانند در ریشه‌کن کردن هلیکوباکتر در بیماران مبتلا به زخم اثنی عشر مؤثر است.

**کلواژگان:** ریشه‌کنی، هلیکوباکتر پیلوری، فورازولیدون

### مقدمه:

اگر چه کوشش‌های بسیار جهت یافتن این رژیم صورت گرفته است اما هنوز موانع بسیار زیادی در راه رسیدن به این هدف وجود دارد. در مناطق مختلف دنیا سوش‌های مختلف هلیکوباکتر، دارای توانایی‌های مختلف در آسیب‌زایی و مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف هستند. میزان مقاومت باکتری به مترونیدازول و کلاریترومایسین در طی سال‌های گذشته روبه افزایش است. (۷ تا ۱۰) مشاهدات کلینیکی ما مؤید این نکته

هلیکوباکتر پیلوری نقش عمده‌ای در پیدایش زخم‌های پپتیک دارد و حذف آن سبب بهبود و جلوگیری از عود بیماری می‌شود<sup>(۱)</sup>. اثربخشی بالا، عوارض جانبی کم، قابل تحمل بودن برای بیمار، تجویز آسان و مقرون به صرفه بودن از نظر اقتصادی از مشخصات رژیم ایده‌آل است<sup>(۲)</sup>.

مناطق جایگزین شده است و نیاز به رژیم دارویی جدید برای حذف آن وجود دارد.

در چندین سال گذشته، داروی فورازولیدون به عنوان آنتی‌بیوتیک بسیار ارزان و بسیار مؤثر به کار گرفته شده و از محسنات این دارو، عدم مقاومت هلیکوباکتری پیلوری در مقابل آن بوده است<sup>(۱۵) (۱۶) (۱۷)</sup>. فورازولیدون، عوارض جانبی مختلف دارد و این عوارض از عمده‌ترین مشکلات به کارگیری این داروی ارزان است<sup>(۱۶) (۱۷)</sup>. بنابراین ما تصمیم گرفتیم که در یک مطالعه کاملاً راندوم شده، اثرات درمانی و عوارض جانبی دوز کم این دارو را، در مقابل دوز زیاد آن، بیامائیم.

#### روش:

بیمارانی که در بررسی اندوسکوپی زخم اثنی عشر داشتند و هلیکوباکتری پیلوری در آنها با تست اوره‌آز و هیستولوژی به اثبات رسیده بود وارد مطالعه شدند. بیماران کمتر از ۱۵ سال، بیماران حامله، تاریخچه مثبت نقص G6PD، سابقه جراحی معده، سابقه خونریزی دستگاه گوارش فوقانی در ۴ هفته گذشته، سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک و یا داروهای کاهنده اسید و یا NSAID در ۴ هفته گذشته، سابقه حساسیت دارویی، و بیماران مبتلا به نارسانی کبد و یا کلیه و ریه از مطالعه کنار گذاشته شدند. هدف مطالعه به طور کامل برای بیماران توضیح داده شد و رضایت برای ورود به مطالعه از بیماران گرفته شد. اطلاعات دموگرافیک و اندوسکوپی بیماران ثبت شد و بیماران به طور اتفاقی رژیم‌های دارویی زیر را برای دوهفته دریافت داشتند.

گروه A: فورازولیدون 200 mg × 2، آموکسی سیلین 2 × 1gr، امپرازول 20mg × 2

گروه B: فورازولیدون 50mg × 2 (یک چهارم دوز گروه A) و دو داروی دیگر را با همان دوز گروه A.

همه بیماران بعد از دو هفته از نظر پذیرش دارو توسط تعداد قرص‌های مصرف شده و از نظر پیدایش عوارض بررسی شدند و اندوسکوپی کنترل ۶ هفته بعد از اتمام دوره درمان انجام شد. مصرف بیش از ۸۰٪ داروهای تجویز شده به عنوان پذیرش ایده‌آل در نظر گرفته شد و بیمارانی که در اندوسکوپی کنترل، در بررسی ۲ نمونه از ناحیه آنتروم و ۲ نمونه از ناحیه کورپوس، تست اوره‌آز و هیستولوژی منفی برای هلیکوباکتر در همه نمونه‌ها داشتند، باکتری حذف شده تلقی گردید.

اطلاعات جمع آوری شده توسط نرم افزار SPSS – win 9 تجزیه و تحلیل گردید.

#### نتایج:

۱۲۴ بیمار وارد مطالعه شدند گروه A ۶۳ بیمار (۳۸ مرد و

#### Abstract:

### Different doses of Furazolidone (FUR) with Amoxicilline (AMOX) and Omeprazole (OM) on eradication of H.pylori infection: A randomized controlled study

Salmanroghani H.\*, Shirkhoda M\*\* and Butorabi Z\*\*\*

Dept. Intern. Med\*, Microbiology\*\* and Pathology\*\*\*

Yazd University, Yazd

**Back ground:** Resistance to metronidazole is one of the most common reason for treatment failure with classic triple therapy. On the other hand clarithromycine is not cost effective for developing countries and resistance to it is increasing. FUR is a very good substitute for these antibiotics with regard to efficacy, lack of resistance and low price (Alim. Pharmacol. Ther. 2000;14:299, 2001;15:411), but its high side effects limit its use. The aim of the study was to assess the efficacy of two different dose of FUR in combination with AMOX and OM for H.pylori eradication.

**Material and method:** A total of 123 patients with duodenal ulcer, were randomized and received the following medications for two weeks. Group A: FUR 2×200 mg + AMOX 2×1gr + OM 2×20 mg/day. Group B: FUR 2×50 mg+ AMOX 2×1gr + OM 2×20 mg/day. Control endoscopy was performed after 6 weeks and two biopsy specimens from antrum and two from corpus were taken for a urease test and histology. Eradication was concluded if all two tests were negative for H.pylori.

**Results:** In total, 110 patients completed the study .4patients in group A did not tolerate the regimen on day 8 of therapy and were excluded from the study. Serious complication such as fever, fatigue and dizziness, which occurred in the beginning of second week of treatment (day8to10), were common in group A than group B (19% and 15.9% in A versus 0% in B) The eradication rate by per protocol analysis was significantly higher in A than B (88.9% versus 67.9% respectively, p=0.008). However it was low and not statistically significant, by intention to treat analysis (76.2% in A and 62.3% in B, p=0.09).

**Conclusion:** The regimen with non-reduced dose of Fur in combination with Amox and Om was effective, when the patients tolerated the drugs and completed the study.

**Keywords:** Eradication, H.pylori, Furazolidone

است که رژیم‌های توصیه شده در کشورهای غربی نمی‌توانند در کشورهای رو به رشد به کار گرفته شوند<sup>(۱۲) (۱۳) (۱۴)</sup> و به نظر می‌رسد که یک سوش خاص و آسیب‌زاتر در مخاط معده بیماران این

جدول ۱ - مشخصات بیماران (میانگین  $\pm 1SD$ )  
Table 1: Characteristics of patients

گروه B (تعداد = ۶۱) Group B (n=61)	گروه A (تعداد = ۶۳) Group A* (n=63)	
۳۹ $\pm$ ۱۳/۱ {39±13.1}	۳۷/۷ $\pm$ ۱۱/۵ {37.7±11.5}	سن (سال) {Mean age/Y}
۳۰ به ۳۱ {30/31}	۲۵ به ۳۸ {38/25}	نسبت مرد به زن {Male/female}
۷/۲۳ $\pm$ ۲/۸ {7.2±2.8}	۷/۳ $\pm$ ۲/۵ {7.3±2.5}	مدت ابتلا به زخم (سال) {Mean duration of ulcer}
۲/۷ $\pm$ ۰/۹ {2.7±0.9}	۲/۸ $\pm$ ۰/۹ {2.8±0.9}	تعداد عود زخم در دو سال گذشته {Mean relapse rate in last 2 years}
۶/۵ $\pm$ ۱/۸ {6.5±1.8}	۶/۲ $\pm$ ۱/۹ {6.2±1.9}	مدت زمان درد ناشی از زخم در حال حاضر (هفته) {Mean length of present pain period (week)}
۱/۴ $\pm$ ۰/۵ {1.4±0.5}	۱/۵ $\pm$ ۰/۵ {1.5±0.5}	تعداد زخم {Mean number of ulcer}
۱۱/۸ $\pm$ ۱/۷ {11.8±1.7}	۱۱/۶ $\pm$ ۱/۹ {11.6±1.9}	طول زخم (میلی‌متر) {Mean ulcer diameter (mm)}
۶۱/۰ {61.0}	۶۲/۱ {62.1}	عمق زخم (نسبت زخم عمیق به سطحی) {Type of ulcer (deep/flat)}
۱۰ (۱۶/۴) {10 (16.4)}	۱۰ (۱۵/۹) {10 (15.9)}	میزان (درصد) اعتیاد به سیگار {Somoker (%)}

\* - اختلاف اعداد بین دو گروه معنی‌دار نبود. \* - No significant difference between two groups

۲۵ زن) و گروه B، ۶۱ بیمار (۳۰ مرد و ۳۱ زن). اطلاعات دموگرافیک هر دو گروه تقریباً یکسان بود (جدول ۱). در پایان هفته دوم ۱۲۰ بیمار پی‌گیری شدند (۵۴ نفر در گروه A و ۵۶ نفر در گروه B). ۴ بیمار در گروه A به دلیل عدم تحمل به دارو در روز بعد از شروع درمان، از مطالعه خارج شدند (۳ بیمار به دلیل پیدایش اسهال و یک بیمار به دلیل پیدایش تب و اسهال). پذیرش دارو در گروه A ۸۷/۳٪ و در گروه B ۹۸/۴٪ نبود (P=0.033). عوارض درمان در گروه A که دوز کامل فورازولیدون را گرفته بودند بیشتر بود و شامل تب، خستگی مفرط و سرگیجه بود که در شروع هفته دوم درمان به وجود آمده بود. دیگر عوارض در هر دو گروه یکسان بود (جدول ۲). زنان نسبت به مردان بیشتر دچار عوارض شده بودند به طوری که تب در ۸ زن و ۴ مرد، خستگی در ۷ زن و ۳ مرد (P<۰/۰۵) و اسهال در ۴ زن و هیچ مرد اتفاق افتاد (P<۰/۰۲۵). سیر بیماری در طی درمان، بهبود زخم و میزان حذف باکتری در جدول ۳ نشان داده شده است.

#### بحث:

موراین (Morain) و همکارانش افزایش مقاومت نسبت به کلاریترومایسین را از ۱٪ به ۱۳٪ گزارش کرده‌اند<sup>(۲۶)</sup>. گراهام و همکاران، مشکلات مربوط به سوش‌های مقاوم به کلاریترومایسین را مطرح نموده‌اند<sup>(۷)</sup>. نتایج مطالعات در مورد رژیم‌های مختلف در ایران بیانگر یک سوش خاص و آسیب‌زاتر است که به درمان‌های معمول توصیه شده در کشورهای غربی پاسخ نمی‌دهد<sup>(۱۲و۱۱)</sup>. لذا تلاش برای یافتن یک آنتی‌بیوتیک جدید که بتواند جایگزین کلاریترومایسین شود را می‌طلبند. فورازولیدون در سال ۱۹۵۰ تولید شد. این دارو علیه باکتری‌های گرام منفی و گرام مثبت مؤثر است<sup>(۲۳و۲۴)</sup> و از دستگاه گوارش به خوبی جذب می‌شود و در بافت‌های مختلف بدن انتشار می‌یابد<sup>(۲۵)</sup>. تأثیر آن بر روی زخم پپتیک از طریق تأثیر بر روی هلیکوباکتر سال‌ها بعد مشخص شد<sup>(۱۳و۱۴)</sup>.

در چند سال گذشته گزارش‌هایی در مورد اثربخشی فورازولیدون به همراه داروهای دیگر منتشر گردیده است<sup>(۱۶و۱۳و۱۴)</sup>. یک مطالعه در کره

میزان حذف هلیکوباکتریلوری در زخم‌های پپتیک بیماران با رژیم‌های توصیه شده ایده‌آل کشورهای غربی در ایران بسیار پایین می‌باشد<sup>(۱۱)</sup>. مقاومت علیه مترونیدازول، که حدود ۴۰ تا ۷۰ درصد است<sup>(۲۳و۲۴و۱۷و۱۸و۱۹و۲۰)</sup>، به نظر می‌رسد عامل اصلی در شکست درمان باشد. روند رو به افزایش مقاومت باکتری نسبت به رژیم‌های حاوی مترونیدازول در کشورهای رو به رشد، اروپائی و آمریکای شمالی، از توانایی این رژیم‌ها در حذف باکتری کاسته است<sup>(۲۲و۲۱و۲۰ تا ۲۶)</sup>.

کلاریترومایسین، یک آنتی‌بیوتیک ماکرولیدی که در کشورهای اروپایی و آمریکایی به کار می‌رود به عنوان جایگزین مؤثر برای مترونیدازول معرفی شده است<sup>(۲۷و۲۸)</sup>. اما این دارو به دلیل گران بودن در کشورهای رو به رشد کاربرد ندارد و گزارش‌ها مبنی بر پیدایش مقاومت باکتری هلیکوباکتر نسبت به این آنتی‌بیوتیک افزایش یافته است<sup>(۱۰و۱۹و۲۱و۲۹و۳۲)</sup>.

جدول ۲ - عوارض نامطلوب ناشی از دارو در بیماران

Table 2: Drugs adverse effects among our patients

عوارض (درصد) {Data (%)}	گروه A (تعداد = ۶۳) Group A* (n=63)	گروه B (تعداد = ۶۱) Group B (n=61)
بروز تب در هفته دوم درمان {Fever after ten days}	۱۲ (۱۹)* {12 (19)*}	صفر {0}
خستگی در هفته دوم درمان {Fatigue after ten days}	۱۰ (۱۵/۹)** {10 (15.9)**}	صفر {0}
سرگیجه {Dizziness}	۹ (۱۴/۳)*** {9 (14.3)***}	صفر {0}
سر درد {Headache}	۶ (۹/۵) {6 (9.5)}	۵ (۸/۲) {5 (8.2)}
حالت تهوع {Nausea}	۴ (۶/۳) {4 (6.3)}	صفر {0}
بالا رفتن لویکوسیت‌ها {Leukocytosis}	۴ (۶/۳) {4 (6.3)}	صفر {0}
اسهال {Diarrhea}	۴ (۶/۳) {4 (6.3)}	۵ (۸/۲) {5 (8.2)}
عوارض پوستی {Rash}	۳ (۴/۸) {3 (4.8)}	صفر {0}
خارش پوستی نوع urticaria {urticaria}	۲ (۲/۳) {2 (2.3)}	صفر {0}
استفراغ {Vomiting}	۱ (۱/۶) {1 (1.6)}	صفر {0}
بی‌اشتهایی {Anorexia}	۱ (۱/۶) {1 (1.6)}	صفر {0}
خارش تنها {Pruritus}	۱ (۱/۶) {1 (1.6)}	صفر {0}

\* - p=0.000      \*\* - p=0.001      \*\*\* - p=0.003

جنوبی حساسیت بسیار بالای هلیکوباکتر نسبت به فورازولیدون را گزارش کرده است<sup>(۴۰)</sup>. در گزارش‌های مختلف کمتر از ۴٪ سوش‌های هلیکوباکتر به فورازولیدون مقاوم هستند. در ایران که ۳۷٪ سوش‌های هلیکوباکتر نسبت به مترونیدازول و ۱۵٪ سوش‌های هلیکوباکتر به کلاریترومایسین مقاوم هستند هیچ‌کدام از سوش‌های هلیکوباکتر نسبت به فورازولیدون، آموکسی سیلین و تتراسیکلین مقاوم نبوده‌اند<sup>(۴۲)</sup>. عوارض جدی ولی نادر فورازولیدون که منجر به قطع درمان می‌شود شامل حملات کاهش فشارخون، تب ناگهانی، سردرد، درد شکم و ضایعات پوستی است. به نظر می‌رسد که اثرات متوقف‌کننده دارو بر روی منوآمین اکسیداز باعث این عوارض می‌شود که می‌توان با اجتناب از مصرف موادی حاوی تیرامین نظیر پنیر در پیدایش آنها جلوگیری کرد. در این مطالعه تنها ۴ نفر از بیماران نتوانستند درمان را ادامه دهند.

آلتامیرانو (Altamirano) و همکارانش در ۱۰۴۴۳ بیمار که داروی فورازولیدون را برای یک هفته مصرف نموده بودند، تنها تهوع و استفراغ را به عنوان عارضه جانبی گزارش کردند<sup>(۴۴)</sup>. اما در مطالعه ما مصرف ۲۰۰ میلی فورازولیدون دو بار در روز باعث پیدایش تب در ۱۹٪، خستگی مفرط در ۱۵/۹٪ گردید و این عوارض به خصوص در شروع دومین هفته درمان مشاهده گردید.

مطالعات میکروبیولوژیک نشان می‌دهد که حتی دوز خیلی پایین دارو (۳ ng/cc) می‌تواند باعث جلوگیری از رشد باکتری بدون ایجاد مقاومت شود<sup>(۴۵)</sup>. در یک مطالعه دیگر سیاوشی و همکاران نشان دادند که حداقل دوز متوقف‌کننده داروی فورازولیدون در مقایسه با داروی مترونیدازول بسیار پایین‌تر است. (۱۲ ng/cc در مقابل ۸ ng/cc برای مترونیدازول)<sup>(۴۶)</sup>

به دلیل حساس بودن باکتری نسبت به فورازولیدون کاستن از دوز دارو در رژیم‌های حاوی آن، منطقی به نظر می‌رسد. لیو (Liu) و همکاران هیچ تغییری را در اثربخشی فورازولیدون بر روی هلیکوباکتر با کاهش دوز از ۴۰۰ میلی‌گرم به ۲۰۰ میلی‌گرم به همراه کلاریترومایسین، بیسموت و لانسوپرازول مشاهده نکردند<sup>(۴۷)</sup>. در این مطالعه ما کاهش بسیار شدید در اثربخشی دارو، هنگامی که دوز آن را از ۴۰۰ میلی‌گرم در روز به ۱۰۰ میلی‌گرم کاهش دادیم مشاهده نمودیم. طول مدت درمان یک جنبه دیگر مهم تجویز دارو است.

خیاو (Xiao) و همکاران بیماران را با فورازولیدون به همراه آموکسی سیلین و امپرازول برای یک هفته درمان کردند و میزان

ریشه‌کنی حدود ۸۷٪ را بر اساس per protocol analysis و ۸۶٪ را بر اساس Intention to treat گزارش کردند<sup>(۴۰)</sup>.

تجویز یک هفته‌ای فورازولیدون احتمالاً باعث کاهش عوارض جانبی دارو می‌شود. همان‌طور که ما نیز شاهد حداکثر عوارض دارو در شروع هفته دوم درمان بودیم. در یک مطالعه دیگر که داروی فورازولیدون تنها برای ۵ روز با دوز ۶۰۰ میلی‌گرم در روز به کار برده شد، عوارض شدید مشاهده نگردید<sup>(۴۸)</sup>. در مطالعه اخیر، هنگامی که طول مصرف دارو از یک هفته به ده روز افزایش یافت، هیچ تغییری در میزان ریشه‌کنی به وجود نیامد.

جدول ۳ - سیر بیماری در دوره درمانی

Table 3: Cours of disease during treatment period

گروه B (تعداد = 61) Group B (n=61)	گروه A (تعداد = 63) Group A* (n=63)	
۶۰ (۹۸/۴)* {55 (87.3)*}	۵۵ (۸۷/۳)* {55 (87.3)*}	همکاری بیمار در مصرف دارو بیش از ۸۰ درصد {Good compliance > 80% druge taken (%)}
صفر {0}	۴ (۶/۳) {4 (6.3)}	تعداد بیمارانی با قطع دارو به علت عوارض (درصد) {Therapy discontinued because of drug side effect (%)}
۵ {5}	۵ {5}	تعداد بیمارانی که در مدت شش هفته نشد پیگیری شوند {Lost to fallow up at 6 weeks}
۵۶ (۹۱/۸) {56 (91.8)}	۵۴ (۸۵/۷) {54 (85.7)}	بیمارانی که کاملاً پیگیری شدند (درصد) {Patient who completed the study at 6 weeks (%)}
۳/۳ ± ۱ {3.3±1}	۳/۵ ± ۱/۱ {3.5±1.1}	مدت زمان درد بعد از شروع درمان (روز) {Mean duration of pain after treatment (day)}
۴۶/۵۶ (۸۲/۱) {46.56 (82.1)}	۴۹/۵۴ (۹۰/۷) {49.54 (90.7)}	میزان بهبود زخم (درصد) {Ulcer healing rate (%)}
۳۸/۵۶ (۶۷/۹) [۵۶ - ۸۰] {38.56 (67.9)**} [56 - 80]	۴۸/۵۴ (۸۸/۹)** [۸۱ - ۹۷] {48.54 (88.9)**} [81 - 97]	میزان ریشه‌کنی: بر طبق پروتوکل (درصد) [دامنه ریشه‌کنی (درصد)] CI= 95% {Eradication rate by protocol analysis (%)} [Range of eradication (%)]
۳۸/۶۱ (۶۲/۳) [۵۰ - ۷۵] {38.61 (62.3)} [50 - 75]	۴۸/۶۳ (۷۶/۲)*** [۶۶ - ۸۷] {48.63 (76.2)***} [66 - 87]	میزان ریشه‌کنی: بر طبق قصد درمانی (درصد) [دامنه ریشه‌کنی (درصد)] CI= 95% {Eradication rate by Intention to treat (%)} [Range of eradication (%)]
* - p=0.033      ** - p=0.008      *** - p=0.093		

جنبه دیگر درمان، ارتباط افزودن بیسموت به رژیم درمانی حاوی فورازولیدون، آموکسیسیلین و امپرازول با اثربخشی بسیار بالا می‌باشد<sup>(۹)</sup>. به دلیل این که میزان مقاومت باکتری نسبت به مترونیدازول در کشورهای روبه رشد بالا است و مقاومت نسبت به کلاریترومایسین نیز در حال افزایش می‌باشد رژیم‌های حاوی فورازولیدون به همراه بیسموت، آموکسیسیلین و امپرازول، می‌توانند به عنوان یک رژیم مناسب مطرح گردند. البته چون عوارض جانبی این رژیم‌ها هنگامی که فورازولیدون بیش از ۱۰ روز مصرف شود، بسیار زیاد است، مناسب بودن این رژیم‌ها نیز زیر سؤال قرار می‌گیرد مگر این که نشان داده شود که مصرف یک هفته‌ای فورازولیدون همراه با ادامه دادن بقیه داروهای موجود در رژیم دارویی به مدت ۲ هفته می‌تواند مؤثر باشد<sup>(۱۱)</sup>.

منابع:

- 1) Kuipers EJ, Thijs JC, Festen Hp.: The prevalence of H.pylori in peptic ulcer disease [Review]. *Aliment Pharmacol. Ther.* 1995; 9:S59-S69
- 2) NIH consensus development panel on H.pylori ulcer disease. H.pylori in peptic disease. NIH consensus conference. *J.AM.Med. Assoc.* 1994; 272:65-69
- 3) Abu-Mahfouz MZ, Parsad VM, Sanogade P, et al. "Helicobacter Pylori recurrence after successful eradication: 5 year fallow up in the United States" *Am. J. Gastroenterol.* 1997; 92: 2025-28
- 4) Tytgat G N J. Treatment that impact favorably upon the eradication of Helicobacter pylori and ulcer recurrence (Review). *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1994; 8:359-69
- 5) De Boer WA and Tytgat GNJ. Treatment of Helicobacter pylori infection. *Br. Med. J.* 2000; 320: 31-34
- 6) Fennerty MB.: What are the treatment goals for Helicobacter infection? *Gastroenterology* 1997; 113: S120-S125
- 7) Graham DY, Qureshi WA. Antibiotic-resistant H.pylori infection and its treatment. *Curr. Pharm. Des.* 2000; 6:1537-44
- 8) Tanabe H, Watari J, Shibata N, Satoh T, Yokota K, Kohgo Y. Usefulness of new triple therapy containing PPI. *Nippon Rinsho.* 2001; 59: 314-
- 9) Fakheri H, Malekzadeh R, Merat S, et al. Clarithromycin vs. furazolidone in quadruple therapy regimens for the treatment of Helicobacter pylori in a population with a high metronidazole resistance rate. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15: 411-5
- 10) Van-der-Haulst RW, Keller JJ, Raws EAJ, Tytgat GNJ. Treatment of Helicobacter Pylori infection. A review of the world literature. *Helicobacter* 1996; 1: 6-19
- 11) Saber-Firoozi, M Massarrat, S Zare, et al, Effect of triple therapy or Amoxicillin plus Omiperazole or Amoxicillin plus Tinidazole plus Omperazole on duodenal ulcer healing, eradication of Helicobacter Pylori and prevention of ulcer relapse over a 1 year fallow-up period: a prospective randomized controlled study. *Am. J. Gastroenterol.* 1995; 90: 419-23
- 12) H. Salman Roghani, S. Massarrat, MR Pahlevanzadeh, M Dashti. Effect of two different doses of Metronidazole and

- Tetracycline in Bismuth triple therapy. *Euron J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999; 11: 709-712
- 13) A Howden, et al. In-Vitro sensitivity of campylobacter pyloridis to Furazolidone. *Lancet.* 1986; 2: 1035
  - 14) Segura AM, Gutierrez O, Otero W. Furazolidone, Amoxicilline, Bismuth triple therapy for Helicobacter Pylori infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1997; 11: 592-532.?????
  - 15) Kwon DH, Lee M, Kim JJ, Kim JG, El-Zaatari FA, Osato MS. Furazolidone and nitrofurantoin resistant Helicobacter pylori: prevalence and role of genes involved in metronidazole resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45: 306-308
  - 16) Malekzadeh R., Ansari R., Vahedi H. et al "Furazolidone versus metronidazole in quadruple therapy for eradication of Helicobacter pylori in duodenal ulcer disease" *Aliment pharmacol ther* 2000; 14: 299-303
  - 17) Drouin E. Helicobacter pylori: novel therapies. *Can J Gastroenterol.* 1999; 13:581-3
  - 18) Marshall BJ. Helicobacter pylori. *Am. J. Gastroenterol* 1994; 89: 116-28
  - 19) Tytgat GNJ: Aspects of anti- Helicobacter Pylori, basic mechanism to clinical cure 1996. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher, 1996; 304-47
  - 20) Kim JJ, Reddy R, Lee M, et al. Analysis of metronidazole. Clarithromycin and tetracycline resistance of Helicobacter pylori isolates from Korea. *J Antimicrob Chemother* 200 1; 47: 459-461
  - 21) Dani R, Queiroz DMM, Dras MGM, et al. Omeprazole, Clarithromycin and Furazolidone for the eradication of Helicobacter Pylori in patient with duodenal ulcer. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000; 13: 1647-1652
  - 22) Fennerty M, Lieberman D, Margret N. Effectiveness of Helicobacter Pylori treatment regimens in clinical practice: a community based outcomes study. *Gastroenterology* 1997; 112: A14 (abstract)
  - 23) Megraud F. Resistance of Helicobacter Pylori to antibiotics. *Aliment. Pharm. Ther.* 1997; 11: 43-53
  - 24) Osato MS, Reddy R. Graham DY. Metronidazol and clarithromycin resistance among H.pylori isolates from a large hospital in the United State. *Gastroenterology.* 1997; 112: A 105
  - 25) Reddy R, Osato M, Gutierrez O. Metronidazole resistance is high in Korea and Clombia and appear to be rapidly increasing in the U.S. *Gastroenterology* 1996; 110: A 236
  - 26) O'Morain C, Montague S. Challenges to therapy in the future. *Helicobacter* 2000; 5 Suppl 1: S23-26; discussion S27-31
  - 27) "European Consensus Guidelines identify acid pump inhibito based triple therapy as today's treatment of choice for H.pylori eradication" *Ir. med. J.* 1996; 89: 24
  - 28) Mc Namara D, O'Morain C. "Consensus guidelines: agreement and debate surrounding the optimal management of H.pylori infection" *Can. J. Gastroenterol* 2000; 14: 511-17
  - 29) Malekzadeh R, Sotudehmanesh R, Siavoshi F, Alizadeh B Z, Eshraghian M, and Massarrat S. "Randomized controlled trial comparing two weeks modified quadruple (OME + CBS +TET+ CLA) to two and three weeks ranitidine + triple (CBS+MET+TET) therapy for Hp eradication in duodenal ulcer. *Gastroenterology.* 1998; 114: A212
  - 30) Thijs JC, Van Zwet AA, Moolenaar W, Oom J. De Korte H, Runhaar EA. "Short Riport Clarithromycin an alternative for metronidazole in the triple therapy of Helicobacter pylori infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1994; 8: 131-4
  - 31) Al- Assi AT, Ramirez FC, Lew GM, Genta RM, Graham DY. Clarithromycin, Tetraciline, and bismuth: a new non-metronidazole therapy for Helicobacter pylori infection. *Am. J. Gastroenterol* 1994; 89: 1203-1205
  - 32) De Boer W, Driessen W, Jansz A, Tytgat G. "Effect of acid suppression on efficacy of treatment tor H.pylori infection. *Lancet.* 1995; 345: 817-820
  - 33) Katzung BG. "Basis and clinical pharmacology 2nd ed. California lange 1984
  - 34) Goth A. *Medical pharmacology* 10th ed. St.Louis: CV Mosby, 1981
  - 35) White AH . Absorption, distribution metabolism and excretion of Furazolidone. A review of the literature. *Scand. J. Gastroenterol. suppl.* 1989; 169: 4-10
  - 36) Van Zwet AA, Thijs JC, van der Wouden E J, kooy A. Low cure rate of Helicobacter pylori infection with omeprazole and furazolidone dual therapy for one week. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1997; 11: 533-35
  - 37) Xiao SD, Liu WZ, Hia DH, et al. The efficacy of Furazolidone and Metronidazole in the treatment of chronic gastritis associated with Helicobacter pylori. A randomized double blind controlled trial. *Hepatogastroenterol.* 1990; 37: 503 – 506
  - 38) Liu WZ, Xiao SD, Hu PJ, et al. "A new?? therapy for Helicobacter pylori using tripotassium dicitrato bismutate, furazolidone, josamycin and famotidine. *Alim pharmacol ther.* 2000; 14: 1519-22
  - 39) Liu WZ, Xiao SD, Shiy, et al. "Furazolidone – containing short-term triple therapies are effective in the treatment of Helicobacter pylori infection" *Alim, pharmacol. Ther.* 1999; 13: 317-22
  - 40) Xiao SD, Liu WZ, Hu PJ, Ouyang Q, et al. A multicenter study on eradication of Helicobacter pylori using four 1 week triple therapies in China. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001; 15: 81-86
  - 41) Mendonca S, Ecclissato C, Sartori MS, et al. prevalence of Helicobacter pylori resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin, tetracycline and furazolidone in Brazil. *Helicobacter* 2000; 5: 79-83
  - 42) Malekzadeh R, Pourkhajeh A, Siavoshi F, et al. Antibiotic resistance of Helicobacter pylori to antibiotics in iran. *Gastroentrole.* 1999; 116: A 244
  - 43) Goodman and Gillman's *Pharmacological basis of thrapeutic.* 8th ed. New York pergmon Press, 1991
  - 44) Altamirano A, Bondani A. Adverse reaction to Furazolidone and other drugs. A comparative review. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1989; 169: 70-80
  - 45) Hass CE, Nix DE, Schentag JJ, et al. In Vitro Selection of Resistant Helicobacter pylori *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1990; 34:1637-41
  - 46) Siavoshi F. et al. unpublished data. Department of microbiology, Tehran univer. med. science
  - 47) Liu W, Lu B, Xiao SD. Clarithromycin Combined Short – term triple therapies for eradication of Helicobacter pylori infection. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 1996; 35: 803-6
  - 48) Zeterka S, Eisig JN, Chinzon D, et al. Five day and ten day triple therapy (amoxicillin, Furazolidone and Metronidazole) in the treatment of duodenal ulcer *Rev osp Clin Fac Med Sao Paulo.* 1996; 51: 162-5