

# مقایسه دو رژیم درمانی چهار دارویی حاوی مترونیدازول یا فورازولیدون جهت ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری در بیماران ایرانی مبتلا به زخم پپتیک

نویسندگان: دکتر محمد جواد کاویانی\*، دکتر فاطمه ساری اصلانی\*\*، دکتر مهدی صابری فیروزی\*، دکتر بهفر بردبار\*\*\*،  
دکترسید جواد فتاحی\*\*\*، دکتر سید ضیاء الدین تابعی\*\* و دکتر صادق مسرت\*\*\*\*

\*- بخش گوارش، گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، \*\*- گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز،  
\*\*\*- اینترن پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، \*\*\*\*- مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران

## چکیده:

**مقدمه:** مقاومت به مترونیدازول در کشورهای در حال توسعه ممکنست اثر مهمی بر میزان ریشه‌کنی عفونت هلیکوباکترپیلوری داشته باشد. فورازولیدون، یک داروی ضد باکتریایی ارزانیقیمت است که چه *Invitro* و چه *In vivo* اثرات بسیار خوبی بر روی باکتری هلیکوباکترپیلوری داشته است و این دارو ممکنست جانشین مناسبی برای مترونیدازول در این زمینه در کشورهای در حال توسعه باشد. در این مطالعه تصادفی کنترل شده، بر آن شدیم تا کارایی دو رژیم چهار دارویی ریشه‌کنی هلیکوباکتر حاوی فورازولیدون یا مترونیدازول را در بیماران ایرانی مبتلا به زخم پپتیک مقایسه کنیم.

**روش مطالعه:** ۲۰۰ بیمار بزرگسال مبتلا به زخم اثنی عشر و عفونت هلیکوباکترپیلوری را به طور تصادفی به مدت دو هفته تحت دو رژیم دارویی قرار دادیم. در رژیم اول مترونیدازول ۵۰۰ میلی‌گرم ۳ بار در روز و در رژیم دوم فورازولیدون ۱۰۰ میلی‌گرم ۳ بار در روز و در هر دو رژیم دارویی، امپرازول ۲۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز، تتراسیکلین ۵۰۰ میلی‌گرم ۳ بار در روز، بیسموت ساب سیترات ۲۴۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز نیز به بیماران داده شد. عوارض جانبی داروها در پایان هفته دوم بررسی شدند. در انتهای هفته ششم اندوسکوپیی مجدد انجام شد و اورآز سریع و هیستولوژی بارنگ‌آمیزی مخصوص، از آنتروم و تنه جهت تعیین ریشه‌کنی هلیکوباکترپیلوری انجام شد.

**نتایج:** ۱۸۱ بیمار (۱۰۹ مرد و ۸۲ زن، ۸۴ نفر در گروه مترونیدازول و ۹۷ نفر در گروه فورازولیدون) تا پایان تحت مطالعه باقی ماندند. شایعترین عوارض دارویی عبارت بودند از: بدمزگی دهان (گروه مترونیدازول و فورازولیدون به ترتیب ۵۱٪ و ۱۶٪) ( $P=0.000001$ )، خشکی دهان (مترونیدازول و فورازولیدون به ترتیب ۳۰٪ و ۱۶٪) ( $P=0.01$ ) و حالت تهوع (گروه مترونیدازول و فورازولیدون به ترتیب ۳۱٪ و ۲۳٪، فاقد ارزش آماری) ( $P=$ ).

ریشه‌کنی هلیکوباکترپیلوری با رژیم دارویی حاوی مترونیدازول در ۵۳ نفر از ۸۴ نفر (۶۲٪) (قصد درمان، ۵۳/۱۰۰) و با رژیم حاوی فورازولیدون ۷۵ نفر از ۹۷ نفر (۷۷٪) (قصد درمان ۷۵/۱۰۰) حاصل شد ( $P=0.027$ ).

**نتیجه‌گیری نهایی:** درمان ریشه‌کنی هلیکوباکترپیلوری در رژیم چهار دارویی حاوی فورازولیدون در بیماران ایرانی موثرتر است ولی این رژیم درمانی یک رژیم ایده‌آل نیست و انجام برخی تغییرات در این رژیم ممکنست تاثیر آن را بالاتربرد.

## کل واژگان:

هلیکوباکتر پیلوری، زخم پپتیک، مترونیدازول، فورازولیدون، رژیم چهاردارویی ریشه‌کنی هلیکوباکترپیلوری

## مقدمه:

ریشه‌کنی این میکروارگانیسم سنگ بنای اصلی درمان بیماری زخم پپتیک محسوب می‌شود. داروهای مختلفی برای ریشه‌کنی این میکروارگانیسم تجربه شده است. رایج‌ترین رژیم درمانی، ترکیب تتراسیکلین، مترونیدازول و مشتقات بیسموت است که مهار کننده پمپ پروتون ممکنست تأثیر این رژیم را بیشتر کند. یکی از اشکالات این رژیم پدیده پیشرونده مقاومت میکروارگانیسم به مترونیدازول است. این

هلیکوباکتر پیلوری نقشی اساسی در ایجاد زخم‌های معده، اثنی عشر غیر وابسته به شرایط ازدیاد اسید و یا داروهای ضدالتهایی غیر استروئیدی<sup>(۱)</sup> دارد. ریشه‌کنی این میکرو ارگانیسم سبب از بین رفتن این زخم‌ها و کم شدن عوارض ناشی از آنها<sup>(۲)</sup> می‌شود و در نتیجه امروزه

# Trial Comparing Metronidazole and Furazolidone (Omeprazole, Tetracycline, Bismuth plus Metronidazole Vs Furazolidone) for Eradication of Helicobacter Pylori in Iranian Peptic Ulcer Disease Patients.

Authors: Mohammad Javad Kaviani\*, Fatemeh Sari-Aslani\*\*, Mahdi Saberi-Firouzi\*, Behfar Bordbar\*\*\*, S. Javad Fattahi\*\*\*, S. Ziaeddin Tabei\*\*, and Sadegh Massarrat\*\*\*\*

\*: Gastroenterology division of ward of Internal Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

\*\* : Ward of Pathology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

\*\*\*: Ward of Internal Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

\*\*\*\*: Digestive disease research center, Shariati hospital, Teheran University of medical sciences, Teheran, Iran

Address reprint: Mohammad Javad Kaviani, Ward of Internal Medicine, Namazee Hospital, PO Box: 71345-1414, Shiraz, Iran. E-Mail: kavianim@sums.ac.ir

## Abstract:

**Introduction:** Metronidazole resistance may have a very important impact on the eradication rate of Helicobacter pylori (H pylori) infection in developing countries. Furazolidone is a cheap anti-microbial agent that has had a very good effect on H pylori (In vitro and In vivo) and this anti-microbial agent may be an appropriate alternative for metronidazole in eradication of H pylori in developing countries. In this randomized controlled study we compared the efficacy of 2 quadruple regimens containing furazolidone Vs metronidazole for eradication of H pylori in Iranian peptic ulcer disease patients.

**Patients and Methods:** 200 adult patients with duodenal ulcer and H pylori infection randomly were assigned to take one of these following regimens: omeprazole 20 mg bid, tetracycline 500 mg tid, bismuth sub-citrate 240 mg bid and (metronidazole 500 mg tid Vs furazolidone 100 mg tid) for 2 weeks. Side effects of drugs were evaluated on 2-week follow up. Rapid urease test and histology from antrum and corpus with special staining on 6-week follow-up determined H pylori eradication.

**Results:** 181 patients (Male/Female: 109/82, 84 in metronidazole and 97 in furazolidone groups) completed the study. The most frequent drug side effects were bad taste (OTBM Vs OTBF: 51% Vs 16%, P: 0.000001), dry mouth (OTBM Vs OTBF: 30% Vs 16%, P: 0.01) and nausea (OTBM Vs OTBF: 31% Vs 23%, P: NS). Eradication of H.pylori was documented in 53/84 (63%) (Intention to treat: 53/100) and 75/97 (77%) (Intention to treat: 75/100) of OTBM and OTBF groups respectively (P: 0.027).

**Conclusion:** Quadruple therapy using furazolidone is more effective than metronidazole for eradication of H pylori in Iranian patients but this regimen is not an ideal regimen yet and modification of this regimen may heighten its efficacy.

## Keywords:

Helicobacter Pylori, Peptic Ulcer, Metronidazol, Furazolidone, Quadruple Eradication Therapy Helicobacter pylori

پپتیک آمودیم که نتیجه آن رضایت بخش نبود (میزان ریشه کنی ۷۳/۵٪ و این میزان در قصد درمان ۶۲/۵٪) (در حال چاپ) فورازولیدون یک نیتروفوران ضد میکروبی ارزیابی است که در آزمایشگاه اثرات قوی ضد هلیکوباکتر پیلوری داشته است<sup>(۴)</sup>. در مطالعه حاضر مترونیدازول و فورازولیدون را در قالب رژیم‌های چهاردارویی حاوی امپرازول، تتراسیکلین و بیسموت ساب سیترات مقایسه کرده ایم.

## روش تحقیق:

تمام بیماران مراجعه کننده به مراکز و بیمارستان‌های دانشگاهی

مسئله ممکن است به دلیل موتاسیون در ژن rdxA باشد<sup>(۳)</sup> و ظهور آن در کشورهای در حال توسعه که از مترونیدازول به عنوان یک داروی خوب ضد پارازیتی استفاده می‌کنند، چشمگیرتر است. این مسئله سبب شده تا رژیم‌های حاوی آنتی‌بیوتیک‌های غیر از مترونیدازول نیز در معرض تجربه قرار گیرند<sup>(۴)</sup>. مقاومت به مترونیدازول معمولاً سبب کم شدن میزان ریشه‌کنی در رژیم‌های سه تایی می‌شود و معلوم نیست که این پدیده بر رژیم‌های چهارتایی هم مؤثر باشد<sup>(۵)</sup>. ما قبلاً رژیم چهارتایی تغییر یافته‌ای را مشتمل بر آموکسی‌سیلین، بیسموت، مترونیدازول و دوز بالای رانیتیدین، در بیماران ایرانی مبتلا به زخم

شیراز که زخم پپتیک و عفونت با هلیکوباکتر پیلوری داشتند (اثبات به وسیله اوره آز خیلی سریع و هیستولوژی بود) و واجد شرایط زیر بودند وارد مطالعه شدند:

- ۱- بزرگسالان (بیش از ۱۵ سال)
  - ۲- مصرف کننده کورتیکواستروئید یا داروهای غیر استروئیدی ضد التهابی نبوده باشند.
  - ۳- حامله نباشند
  - ۴- آنتی بیوتیک، مهارکننده پمپ پروتون و یا مشتقات بیسموت را ظرف یکماه اخیر استفاده نکرده باشند.
  - ۵- بیماریهای مزمن کبدی، کلیوی، ریوی نداشته باشند.
  - ۶- حساسیت خاصی به آنتی بیوتیک‌های مورد استفاده در طرح نداشته باشند.
- تمام بیماران به صورت تصادفی تحت یکی از دو رژیم درمانی زیر قرار گرفتند.

**گروه اول:** امپرازول ۲۰ میلی گرم دو بار در روز قبل از غذا، بیسموت ساب سترات ۲۴۰ میلی گرم دو بار در روز قبل از غذا، تتراسیکلین ۵۰۰ میلی گرم سه بار در روز قبل از غذا و مترونیدازول ۵۰۰ میلی گرم سه بار در روز همراه هر وعده غذا (OTBM).

**گروه دوم:** امی پرازول، بیسموت ساب سترات و تتراسیکلین همانند گروه اول و فورازولیدون ۱۰۰ میلی گرم سه بار در روز همراه هر وعده غذا (OTBF).

پس از گرفتن رضایتنامه، پرسشنامه‌ای حاوی خصوصیات دموگرافیک، تاریخچه دارویی و یافته‌های اندوسکوپیک برای تمام بیماران تکمیل شد و بیماران به طور تصادفی با یکی از دو رژیم درمانی بالا، درمان شدند.

تمام بیماران در پایان هفته دوم از شروع مصرف داروها از نظر عوارض جانبی پیگیری شدند. تحمل داروها با شمردن قرص‌های برگشتی ارزیابی شد (> ۸۰٪ استفاده عالی، ۶۰-۸۰٪ خوب، ۴۰-۶۰٪ متوسط و < ۴۰٪ بد) و عوارض بر اساس سؤال مستقیم از بیمار استخراج شد.

در پایان هفته ششم از شروع داروها،

جدول ۱:

مشخصات بیماران و یافته‌های اندوسکوپیک (میانگین اعداد و انحراف SD و درصد آن)

OTBF (n = ۹۷)	OTBM (n = ۸۴)	نوع درمان
		مشخصات
۴۲/۵ (۱۶/۷)	۴۱/۶ (۱۳/۲)	سن (سال)
۳۴ / ۶۳	۳۸ / ۴۶	تعداد مرد به زن
۷/۱ (۷/۷)	۵/۷ (۵/۹)	مدت زمان بیماری (سال)
۱۴ (۱۴)	۲۰ (۲۴)	تعداد سیگاری‌ها
۴۶ (۴۷)	۴۲ (۵۰)	بیماران مصرف کننده H2-blocker در یک ماه اخیر*
۱۱/۵ (۱۰/۶)	۱۱/۸ (۱۰/۱)	میانگین زمان درد فعلی (هفته)
۳۲ (۳۳)	۲۲ (۲۶)	تعداد بیماران با خونریزی گوارشی
۵ - ۱ - ۹۱*	۹ - ۶ - ۶۹	تعداد بیماران با زخم اثنی عشر، پرپلوریک و زخم معده
۲۷ (۲۸)	۲۱ (۲۵)	تعداد بیماران با بیش از یک زخم
۷۸ (۸۰)	۶۸ (۸۱)	میزان درصد بیماران با زخم عمیق
۸/۴ (۳/۱)	۹/۴ (۴)	قطر زخم (میلی متر)
۵۳ (۵۵)	۴۵ (۵۴)	وجود دفورماسیون بولب از کم تا شدید
* - OTBM Vs OTBF p=0.03		** - Histamine-2 receptor antagonist

جدول ۲:

سیر بیماری از زمان شروع درمان به بعد

OTBF (n = ۹۷)	OTBM (n = ۸۴)	نوع درمان
		مشخصات
۶۱ (۶۳)	۵۳ (۶۳)	بیماران با درد هنگام شروع درمان (درصد)
۵ (۵)	۵ (۶)	بیماران با درد دو هفته پس از درمان
۳/۳ (±SD : ۴/۲)	۳/۵ (±SD : ۳/۹)	فروکشی درد بعد از درمان
۹۷ (۱۰۰)	۸۲ (۹۸)	بیماران با مصرف داروی بیش از ۸۰ درصد
۱۷ (۱۸)	۲۰ (۲۴)	بیماران با درد پس از شش هفته از شروع درمان (٪)
۸۶ (۸۹)	۷۱ (۸۵)	بهبود زخم در هفته ششم (٪)
۵/۶ (±SD : ۰/۹)	۷/۵ (±SD : ۲/۸)	میانگین متوسط قطر زخم پس از ۶ هفته*
* - OTBM Vs OTBF p = 0.04		

اندوسکوپیی مجدد انجام شد و سه نمونه بافتی از آنتروم و سه نمونه از تنه معده برداشته شد.

یک نمونه از هر قسمت برای تست اوره‌آز (ساخته شده بر اساس تیلینا یا گاما و همکاران)<sup>(۸)</sup> و دو نمونه باقیمانده برای بررسی هیستولوژیک فرستاده می‌شد. نمونه‌های هیستولوژیک، رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین - انوزین و گیمسای تغییر یافته می‌شدند و فراوانی هلیکوباکتر به وسیله دوپاتولوژیست گروه انجام می‌شد. هنگامی که تنها یک کوکوباسیل مشخص در کل نمونه‌ها با هر گونه رنگ‌آمیزی یافت می‌شد (آنتروم یا تنه)، نمونه به عنوان مثبت برای هلیکوباکتر پیلوری (ریشه‌کن نشده) تلقی می‌شد. هنگامی که هر دو تست اوره‌آز و هیستولوژی منفی بودند، نمونه به عنوان ریشه‌کن شده محسوب می‌شد.

### تجزیه و تحلیل آماری:

با استفاده از جدول اعداد تصادفی و پاکت در بسته (توسط یکی از اعضای بخش گوارش) عمل تصادفی کردن (Randomization) انجام شد و به این ترتیب قبل از تجویز دارو، هیچکدام از محققین و بیماران از نوع درمان خبر نداشتند. اندوسکوپیی‌ها و پاتولوژیست‌ها نیز از نوع داروی مصرف شده توسط بیماران آگاه نبودند. با فرض ۱۵٪ اختلاف در میزان ریشه‌کنی، تعداد نمونه می‌بایست ۱۶۰ نفر باشد ولی با توجه به احتمال خروج برخی از بیماران از مطالعه، ۲۰۰ نفر به مطالعه وارد شدند. برای تعیین اهمیت اختلافات در اطلاعات کمی و کیفی به ترتیب از تستهای student-t و مجدورکای استفاده شد و تمام محاسبات آماری وابسته نرم افزاری SPSS WIN8 انجام شد.

### نتایج:

۲۰۰ بیمار ظرف مدت ۱۲ ماه وارد مطالعه شدند. ۱۸۹ بیمار در پیگیری انتهای هفته دوم حاضر شدند. ۳ بیمار (دو نفر از گروه OTBM و دیگری از گروه OTBF) داروها را تحمل کردند و از مطالعه خارج شدند. ۲ بیمار که کمتر از ۶۰٪ داروها را استفاده کرده بودند نیز از مطالعه کنار گذاشته شدند و ۶ نفر نیز از ادامه مطالعه سرباز زدند. ۱۸۱ بیمار (۱۰۹ مرد و ۷۲ زن) در پیگیری انتهای هفته ششم حاضر شدند. (سه بیمار در دسترس نبودند و ۵ بیمار نیز حاضر به انجام اندوسکوپیی مجدد نشدند) خصوصیات جمعیتی ۱۸۱ بیمار که مطالعه را تمام کردند در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. تحمل دارو و سیر بیماری نیز در جدول شماره ۲ آمده است.

در پیگیری انتهای هفته ششم ۲۲ نفر از ۱۲۸ بیماری که هلیکوباکتر پیلوری در آنها ریشه‌کن شده بود و ۱۵ نفر از ۵۳ بیماری که معده‌شان هنوز آلوده بود، درد داشتند (P=0.1) و ۱۲

جدول ۳:  
میزان ریشه‌کنی در دو گروه

OTBF	OTBM	نوع درمان
۷۵/۹۷ (۷۷)	۵۳/۸۴ (۶۳)	در بیمارانی که کاملاً پیگیری شدند*
۷۵/۱۰۰ (۷۵)	۵۳/۱۰۰ (۵۳)	در بیمارانی که درمان آنها در دو گروه برنامه‌ریزی شده است.

\*- OTBM Vs OTBF p = 0.027

جدول ۴:  
عوارض دارویی در دو گروه درمان شده

OTBF (n = ۹۷)	OTBM (n = ۸۴)	نوع عوارض
۱۵ (۱۶)	۴۳ (۵۱)*	بدمزگی زبان
۱۵ (۱۶)	۲۵ (۳۰)?	خشکی دهان
۲۲ (۲۳)	۲۶ (۳۱)	تهوع
۱۹ (۲۰)	۲۳ (۲۷)	سرگیجه
۱۲ (۱۲)	۲۱ (۲۵)?	سردرد
۲۷ (۲۸)	۱۵ (۱۸)	ضعف
۱۰ (۱۱)	۱۱ (۱۳)	بی‌اشتهایی
۵ (۵)	۷ (۸)	استفراغ
۱۰ (۱۰)	۷ (۸)	سوزش ادرار
۳ (۳)	۵ (۶)	کهیر
۳ (۳)	۳ (۴)	اسهال
۴ (۴)	۲ (۲)	یبوست
۳ (۳)	۱ (۱)	گر گرفتگی
۴ (۴)	۱ (۱)	خارش مقعد

OTBM Vs OTBF p value: \* : p = 0.000001 ? : p = 0.01 ? : p = 0.03

نفر از گروه ریشه‌کنی شده و ۱۲ نفر از گروه ریشه‌کنی نشده در اندوسکوپی دوم هنوز زخم ترمیم نشده داشتند. ( $P=0.02$ )  
 میزان ریشه‌کنی در بیماران که مطالعه را تمام کرده بودند و همچنین در کل بیماران مقصد درمان (Intention to treat) در گروه TBF بیش از گروه OTBM بود. (جدول ۳).  
 عوارض جانبی داروها زیاد بود ولی ۱۸۱ بیمار کاملاً رژیم درمانی خود را تحمل کردند. شایعترین عوارض دارویی بدمزگی دهان، تهوع، سرگیجه، ضعف، خشکی دهان و سردرد به ترتیب در ۵۸ (٪۳۲)، ۴۸ (٪۲۷)، ۴۲ (٪۲۴)، ۴۰ (٪۲۲) و ۳۳ (٪۱۹) بیماران مشاهده شد. (جدول شماره ۴) بیماران زن بیش از مردان از حالت تهوع شاکی بودند (۲۰ نفر به ۱۰۹ نفر در مردان در مقابل ۲۷ نفر به ۷۲ نفر در زنان ( $P=0.001$ )).

#### بحث:

مسئله انتخاب یک رژیم ایده‌آل جهت ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری در کشورهای جهان سوم هنوز لاینحل مانده است. رژیم ایده‌آل باید موثر (میزان ریشه‌کنی بیش از ۹۰ درصد)، کم خطر (عوارض جانبی خطرناک کمتر از ۵ درصد)، مناسب و ارزان باشد<sup>(۹)</sup>. به نظر می‌رسد که مقاومت به مترونیدازول نقشی اساسی در کم کردن میزان ریشه‌کنی در برخی رژیم‌های سه تایی دارد و این به دلیل شیوع زیاد بیماری‌های پارازیتی و استفاده بیش از حد از این ماده ضد میکروبی باشد. قریزر و کاتالاریس نشان دادند که ترکیب مترونیدازول با کلاریترومایسین در رژیم‌های سه تایی ممکن است به صورت کلینیکی تا حدی این مسئله را حتی در رژیم‌های سه تایی کمتر کند<sup>(۱۰، ۱۱)</sup>. همچنین نشان داده شده که مقاومت به مترونیدازول بر رژیم‌های چهار دارویی در کشورهای پیشرفته کم موثر بوده است<sup>(۱۲)</sup> ولی این موضوع در کشورهای در حال توسعه با توجه به درجه بالای مقاومت، تحمل کم دارو، برنامه دوز نامناسب و مقاومت به سایر مواد ضد میکروبی، صادق نیست<sup>(۴)</sup>. از طرفی کشت قبل از درمان و استفاده از کلاریترومایسین نیز خیلی گران است پس بهتر است در این کشورها رژیم‌های بدون مترونیدازول تجربه شوند.  
 مطالعات قبل با رژیم‌های حاوی فورازولیدون، نشانگر میزان

ریشه‌کنی ۶۵٪ (در ترکیب با آموکسی سیلین و مترونیدازول برای ۱۰ روز)<sup>(۱۳)</sup>، ۸۲٪ و ۸۶٪ (در ترکیب با آموکسی سیلین و مشتقات بیسموت برای ۱۴ روز)<sup>(۱۴، ۱۵)</sup>، ۹۰٪ و ۸۴٪ (در ترکیب با مشتقات بیسموت، تتراسیکلین با یا بدون رانیتیدین برای دو هفته)<sup>(۱۶)</sup>، ۹۱٪ (در ترکیب با کلاریترومایسین و مشتقات بیسموت با لانزوپرازول برای یک هفته)<sup>(۱۷)</sup> و ۷۵٪ (در ترکیب، رانیتیدین، بیسموت و آموکسی سیلین، در یک مطالعه ایرانی)<sup>(۱۸)</sup> بوده است و بالاخره یک مطالعه در ایران نشان داده است که رژیم چهار دارویی حاوی فورازولیدون ممکن است اثرش به اندازه رژیم چهار دارویی حاوی کلاریترومایسین باشد (میزان ریشه‌کنی ۹۱٪ برای فورازولیدون و ۸۷٪ برای کلاریترومایسین)<sup>(۱۹)</sup>.

در این مطالعه ما دریافتیم که گرچه فورازولیدون از مترونیدازول در انجام ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری برتر است ولی این رژیم دو هفته‌ای چهار دارویی هنوز ایده آل نیست. اگرچه امپرازول از رانیتیدین گران‌تر بود ولی این دارو سبب بهبود و افزایش میزان ریشه‌کنی در رژیم چهار دارویی حاوی مترونیدازول نشد (۶۲/۵٪ در مطالعه پیشین با رانیتیدین در مقابل ۵۳٪ در مطالعه حاضر با امپرازول - هر دو در مقایسه با بیماران مقصد درمان)، تتراسیکلین به صورت ۵۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز از آموکسی‌سیلین ۱ گرم دو بار در روز مؤثرتر نبود (با مرجع شماره ۱۸ مقایسه شود) و نقش بیسموت در این رژیم چهار دارویی هنوز معلوم نبود.

برخی از عوارض جانبی داروها (بدمزگی و خشکی دهان و سردرد) در رژیم حاوی مترونیدازول بیشتر مشاهده شد. حالت تهوع در هر دو گروه برابر بود که این شاید به دلیل انتخاب درست زمان و میزان مصرف فورازولیدون (۱ قرص بین هر وعده غذا) باشد.

در مجموع، رژیم چهار دارویی حاوی فورازولیدون در مورد ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری در بیماران ایرانی مبتلا به زخم پپتیک، از رژیم چهار دارویی حاوی مترونیدازول مؤثرتر است و این رژیم عوارض جانبی کمتری نیز دارد؛ ولی این رژیم هنوز یک رژیم ایده آل نیست و انجام تغییراتی در مدت زمان مصرف و یا تغییر برخی از داروهای آن می‌تواند آنرا مؤثرتر کند.

#### References:

1. Del Valle J, Cohen H, Laine L and Scheiman JM: Acid peptic disorders, in Yamada's Textbook of gastroenterology 3rd edition, Yamada T, Alpers DH, Laine L et al, eds. Maryland. Lippincott Williams and Wilkins, 1999.
2. De Boer WA and Tytgat GNJ: Treatment of Helicobacter pylori infection. Br Med J 2000; 320: 31-34
3. Jeong JY, Mukhopadhyay AK, Dailidienė D and Wang Y: Sequential inactivation of rdxA (HP0954) and frxA (HP0642) nitroreductase genes causes moderate and high-level metronidazole Resistance in Helicobacter pylori. J Bacteriol: 2000; 182: 5082-90

4. Mendonca S, Ecclissato C, Sartori MS, Godoy AP: Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin, tetracycline, and furazolidone in Brazil. *Helicobacter*: 2000; 5: 79-83
5. Katelaris PH, Adamthwaite D, Midolo P, Yeomans ND et al: Randomized trial of omeprazole and metronidazole with amoxicillin or clarithromycin for *Helicobacter pylori* eradication, in a region of high primary metronidazole resistance: the HERO study. *Aliment Pharmacol Ther*: 2000; 14: 751-8
6. Graham DY, Osato MS, Hoffman J, Opekun AR et al: Metronidazole containing quadruple therapy for infection with metronidazole resistant *Helicobacter pylori*: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther*: 2000; 14: 745-50
7. Haas CK, Nix DE, Schentag JJ: In vitro selection of resistant *Helicobacter pylori* Antimicrob Agents Chemother: 1990; 34: 1637-41
8. Thillainayagama A.V., Arvind A.S., Cook R.S., Harrison I.G. et al: Diagnostic efficacy of an ultrarapid endoscopy room test for *Helicobacter pylori* Gut: 1991; 32: 467-69
9. Tytgat G.N.J.: *H.pylori* and peptic ulcer disease-How to diagnose, how to treat. In Podolski D.K. and Friedman L.S.: *Gastroenterology in the centennial year... and beyond*. AGA 1997 DDW postgraduate course: Washington Convention Center, Washington, DC: 1997: 23-36
10. Fraser AG, Moore L, Hackett M, Hollis B: *Helicobacter pylori* treatment and antibiotic susceptibility: results of a five-year audit. *Aust N Z J Med* 1999; 29: 512-6
11. Katelaris PH, Adamthwaite D, Midolo P and Yeomans ND: Randomized trial of omeprazole and metronidazole with amoxicillin or clarithromycin for *Helicobacter pylori* eradication, in a region of high primary metronidazole resistance: the HERO study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 751-8
12. Graham DY, Osato MS, Hoffman J, Opekun AR et al: Metronidazole containing quadruple therapy for infection with metronidazole resistant *Helicobacter pylori*: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther*: 2000; 14: 745-50
13. Zaterka S, Eisig JN, Chinzon D, Boyd HK et al: Five day and ten day triple therapy (amoxicillin, furazolidone and metronidazole) in the treatment of duodenal ulcer. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*: 1996; 51: 162-5
14. Ramirez-Ramos A, Gilman RH, Leon-Barua R, Recavarren-Arce S et al: Rapid recurrence of *Helicobacter pylori* infection in Peruvian patients after successful eradication. Gastrointestinal Physiology Working Group of the Universidad Peruana Cayetano Heredia and The Johns Hopkins University. *Clin Infect Dis*: 1997; 25: 1027-31
15. Segura AM, Gutierrez O, Otero W, Angel A et al: Furazolidone, amoxicillin, bismuth triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*: 1997; 11: 529-32
16. Magalhaes AF, Macedo C, Hauck JR, Carvalhaes A et al: Acid suppression with ranitidine plus oral triple therapy improves ulcer healing but not *Helicobacter pylori* eradication. *Hepatogastroenterology*: 1998; 45: 2161-4
17. Liu WZ, Xiao SD, Shi Y, Wu SM et al: Furazolidone-containing shortterm triple therapies are effective in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*: 1999; 13: 31 7-22
18. Malekzadeh R, Ansari R, Vahedi H, Siavoshi F et al: Furazolidone versus metronidazole in quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 299-303
19. Malekzadeh R, Fakheri H, Khatibian M, Ziad Alizadeh B et al: Eradication rate of *Helicobacter pylori* using furazolidone versus clarithromycin in two weeks quadruple therapy in duodenal ulcer patients. *Gastroenterology*: 1999; 116: (suppl.) A243