

مقایسه فورازولیدون با کلاریترومایسین در ریشه کنی چهار دارویی

نویسندگان: دکتر حافظ فاخری، دکتر رضا ملک‌زاده، دکتر مرتضی خطیبیان، دکتر بهروز زیادعلیزاده و دکتر صادق مسرت
مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

Eradication Rate of Helicobacter Pylori Using Furazolidone (Fur) Versus Clarithromycin (Cla) in Two Weeks Quadruple Therapy in Du Patients

H. Fakheri, R. Malekzadeh, M. Khatibian, B.Z. Alizadeh and S. Massarrat

Digestive Disease Research Center, Shariati Hospital; Tehran University of Medical Sciences, Tehran / Iran.

Introduction: We have shown that 2 weeks quadruple HP eradication regimens containing furazolidone (F) or clarithromycin (C) instead of metronidazole (M) achieving an eradication rate of > 80% are the most effective in our region. We aimed to compare efficacy and safety of F vs. C in a randomized controlled trial.

Methods: HP+ e patients with endoscopically proven duodenal ulcer were randomly assigned to receive twice daily (omeprazole 20 mg, amoxicillin 1000 mg, bismuth subcitrate 240 mg) with either F 2x 200 mg or C 2x 500 mg daily for 2 weeks. HP eradication was assessed 12 weeks after completion of therapy with ¹⁴C - urea breath- test. Compliance and side effects were monitored. Patients were considered compliant if they took ≥ 80% of medications. Chi - square and student t-test were used.

Results: 118 patients (71 M, 47 F, age 42.02 ± 13.8) were enrolled. 111 patients completed the study. All findings (except age) were comparable in both groups. Main results are shown in table.

Conclusion: Two weeks quadruple therapy containing F instead of C results in similar HP eradication rates in Iranian DU patients but has a slightly higher rate of side effects.

مقدمه:

هلیکوباکتر پیلوری به عنوان علت زخم گاسترو دوئودنال پذیرفته شده است (۱-۳) و هم اکنون ریشه‌کنی آن به عنوان هدف اصلی در درمان بیماری زخم پپتیک مورد توجه قرار دارد. تحقیقات بسیاری برای رسیدن به قابل‌تحمّل‌ترین و موثرترین رژیم دارویی ضد هلیکوباکتر پیلوری انجام پذیرفته است (۴). به نظر می‌رسد ریشه‌کنی باکتری به ویژه در کشورهای جهان سوم به مراتب مشکل‌تر از کشورهای غربی است. با توجه به شیوع فراوان هلیکوباکتر پیلوری و مشکلات اجتماعی - اقتصادی ناشی از آن؛ یافتن یک رژیم مؤثر (با میزان ریشه‌کنی بیشتر از ۹۰ درصد) و در عین حال ارزان که منجر به حداقل میزان عود و بازگشت بیماری باشد؛ ضروری است. درمان دو هفته‌ای چهار دارویی با مسدودکننده‌های هیستامینی (H₂-blocker)، همراه با بیسموت، مترونیدازول و آموکسی سیلین یا تراسیکلین به عنوان یکی از رژیم‌ها ریشه‌کنی مؤثر پذیرفته شده است (۴، ۱۱). اما، با توجه به مطالعات قبلی در ایران، درمان چهار دارویی حتی اگر سه هفته تجویز گردد؛ همیشه به یک میزان ریشه‌کنی کمتر از حد قابل قبول منجر می‌شود (۵، ۸). به احتمال زیاد می‌توان این امر را ناشی از میزان فراوان مقاومت هلیکوباکتر پیلوری به مترونیدازول که از ایران گزارش شده است نسبت داد (۱۰، ۹). مطالعه قبلی ما در ایران جایگزینی فورازولیدون با مترونیدازول در درمان چهار دارویی میزان ریشه‌کنی هلیکوباکتر را به نحو چشمگیری افزایش داده است ولی عوارض جانبی فورازولیدون بیشتر از مترونیدازول بوده و برای تعدادی از بیماران قابل تحمل نبوده است. مطالعات دیگری از سایر نقاط جهان، مؤثر بودن فورازولیدون را نشان داده است، و نشان داده شده است فورازولیدون (که یک آنتی‌بیوتیک قدیمی و ارزان است) می‌تواند به عنوان یک جایگزین خوب برای مترونیدازول، در روش درمانی سه دارویی برای ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری بخصوص در مناطقی که مقاومت به مترونیدازول شایع است، مورد استفاده قرار گیرد (۱۵-۱۱).

هدف از این مطالعه ارزیابی اثربخشی و عوارض جانبی کلاریترومایسین در مقایسه با فورازولیدون، در درمان چهارگانه دارویی ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری در بیماران ایرانی با زخم دوازدهه است.

این تحقیق در یک مرکز فوق تخصصی گوارش و کبد در شهر تهران و از تاریخ شهریور ۱۳۷۶ لغایت مهرماه ۱۳۷۷، به صورت یک مطالعه یک سو کور تصادفی کنترل شده طراحی و اجراء شده است.

روش کار:

بیماری‌های همراه دیگر، سن کمتر از ۱۸ سال، حاملگی یا شیردهی، خونریزی فعال گوارشی، سابقه حساسیت دارویی اخیر، سابقه عمل جراحی برداشتن معده، مصرف اخیر استروئید، NSAIDs، نمک‌های بیسموت و یا آنتی‌بیوتیک در چهار هفته قبل از اولین معاینه، سابقه

بیمارانی که زخم دوازدهه و عفونت هلیکوباکتر پیلوری به روش آندوسکوپیک در آنها تأیید شده بود، وارد مطالعه شدند. بیماران با

درمان منع شدند. حداقل ۱۲ هفته پس از پایان دوره درمانی ریشه‌کنی با استفاده از تست تنفسی با Urea که کربن آن نشان‌دار (^{14}C -UBT) بود بررسی شد. با گزارش منفی ^{14}C -UBT ریشه‌کنی هلیکوباکترپیلوری موفق تلقی می‌گردید^(۱۷). اطلاعات پایه، یافته‌های درون‌بینی (endoscopic)، عوارض دارویی و میزان‌های ریشه‌کنی هر دو گروه، با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS ویندوز و آزمونهای آماری t-student، مجذور کس، تست دقیق فیشر (Fisher's exact Test) مورد تحلیل قرار گرفتند، آزمونهای آماری دو دامنه بودند و اختلاف، با ضریب خطای کمتر از ۵ درصد ($\alpha < 0.05$) ارزشمند تلقی شد. قدرت مطالعه حداقل ۸۰ درصد ($\beta < 0.2$) تعیین شد.

نتایج:

۱۱۸ بیمار (۸۱ مرد، ۴۷ زن) به ترتیب ۶۳ و ۵۵ بیمار در گروه‌های OABF و OABC وارد مطالعه شدند. ۱۱۱ بیمار، (۵۲ نفر در گروه‌های OABC و OABF و ۵۹ نفر در گروه OABF) مطالعه را به اتمام رساندند. در هنگام ورود به تحقیق، مشخصات پایه، یافته‌های بالینی و درون‌بینی هر دو گروه قابل مقایسه بودند (جدول ۱). ۲ بیمار در گروه OABF (یک نفر به علت تب و لرز، گلودرد و سرفه و فرد دیگر به علت تهوع، درد شکمی)، مصرف داروها را قطع کردند. همچنین یک بیمار در گروه OABC به علت تهوع شدید و آفت دهانی ۶ روز پس از آغاز درمان مصرف داروها را ادامه نداد.

دو بیمار در هر گروه، مراحل درمانی را پیگیری نکردند. پذیرش دارویی بیماران در گروه OABF ۹۷ درصد و در گروه OABC در ۹۸ درصد عالی گزارش شد. (χ^2 test; $P=0.23$) (جدول ۲). به جز سه بیمار معرفی شده در بالا با عوارض دارویی شدید، عوارض شدید دارویی دیگری گزارش نشد. سایر عوارض دارویی با شدت کمتر، که بیماران در

قبل درمان ریشه‌کنی ضد هلیکوباکترپیلوری و عدم تمایل به شرکت در تحقیق از مطالعه حذف می‌شدند. به تمام بیماران وارد شده در تحقیق اطلاعات مربوط به اصول ابتدائی عفونت هلیکوباکترپیلوری و نقش ریشه‌کنی آن در بهبود از بیماری زخم دوازدهه با مصاحبه رودرو و بروشور آموزشی، ارائه گردید. و از آنها درخواست شد که از قطع خودسرانه داروها بدون اطلاع پزشک در طول مدت درمان، خودداری کنند. طراحی این کارآزمایی بالینی به صورت موازی (Parallel) بر مبنای سعی درمانی اولیه (intention to treat) بوده است. درمان در اولین روز پس از انجام آندوسکوپی آغاز شد.

پس از ورود بیماران به پروژه تحقیق، انتخاب تصادفی گروه درمانی با استفاده از جداول تصادفی تهیه شده رایانه‌ای برای هر بیمار، صورت پذیرفت. تشخیص عفونت هلیکوباکترپیلوری بر مبنای آزمون سریع اوره‌از، (همچنان که توسط دیگران اشاره شده است) بر روی ۲ قطعه نمونه‌برداری یکی از آنتروم و دیگری از تنه معده بود^(۱۴). بیماران به طور تصادفی برای درمان دوهفته‌ای به دو گروه تقسیم شدند. در گروه اول (OABF) به بیماران امپرازول (O) ۲۰ میلی‌گرم قبل از غذا دو بار در روز (۲۰۰mg/bld)، آموکسی‌سیلین (A) یک گرم دو بار در روز (۱۰۰۰mg/bld) و بیسموت (B) ۲۴۰ میلی‌گرم دو بار در روز و فورازولیدون (F) ۲۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز (۲۰۰mg/bld) و در گروه دوم (OABC) همین داروها با همان مقادیر داده شد و تنها به جای فورازولیدون، کلاریترومایسین ۵۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز (۵۰۰mg/bld) تجویز شد. از بیماران تقاضا شد تا شدت عوارض جانبی دارویی را به عناوین خفیف (اگر عارضه فعالیتهای روزانه آنها را محدود نمی‌کرد)، متوسط (اگر عارضه با فعالیتهای روزانه تقابل داشت ولی مانع آن نمی‌شد)، و شدید، (اگر عارضه اجازه فعالیت روزانه را به بیمار نمی‌داد) طبقه‌بندی و گزارش کنند. همچنین از بیماران خواسته شده

بود که هرگونه عارضه متوسط و یا شدید را در طی دوره درمان توسط تلفن به پزشک معالج اطلاع دهند و هرگونه عوارض جانبی را در یک جدول روزانه که نحوه تکمیل آن به بیمار آموزش داده شده بود، وارد کنند. در مواردی که بیمار درخواست می‌نمود و یا در موارد گزارش عوارض دارویی شدید، معاینه توسط یک پزشک متخصص گوارش صورت می‌گرفت. تمام بیماران در انتهای ۲ هفته دوره درمان برای ارزیابی میزان تحمل و نیز عوارض دارویی، مورد معاینه و مصاحبه قرار گرفتند. درجه‌بندی پذیرش درمانی (Compliance) به این ترتیب بود که اگر بیشتر از ۸۰ درصد داروها به نحو صحیح تحمل شده بودند، عالی، مابین ۶۰-۸۰ درصد خوب و کمتر از ۶۰ درصد، ضعیف، تلقی می‌شد.

بیماران از مصرف هرگونه آنتی‌بیوتیک یا متوقف‌کننده اسید معده برای ۱۲ هفته پس از اتمام

جدول شماره ۱: خصوصیات اولیه، یافته‌های بالینی و آندوسکوپی گروه‌های درمانی

گروه OABC (تعداد = ۵۵)	گروه OABF (تعداد = ۶۳)	
۳۳/۲۲	۳۸/۲۵	مرد / زن
$39/3 \pm 12/0.6$	$44/3 \pm 14/8$	میانگین سنی \pm انحراف معیار
۲۱	۱۱	سیگاریها (/)
۸	۱۰	سابقه بیماری زخم پپتیک %
۳۰	۳۱	سابقه خونریزی گوارشی (/)
۱۷	۱۸	سابقه مصرف NSAIDs
$8/8 \pm 7$	$10 \pm 7/5$	میانگین مدت ابتلا به بیماری (ماه)
7 ± 2	8 ± 7	میانگین قطر بزرگتر زخم (میلی‌متر)

هیچ اختلاف معنی‌دار بین دو گروه نبود.

جدول روزانه گزارش کردند و در مصاحبه پس از پایان درمان تأیید شد در هر دو گروه شایع بود، این عوارض در جدول ۳ نشان داده شده است. فراوانی این عوارض خفیف دارویی به جز در مورد تلخی دهان و بی‌اشتهائی در دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت. با وجود میزان بروز بالای عوارض گزارش شده، بخصوص در گروه OABF، تمام داروها قابل تحمل بوده‌اند. در میان عوارض دارویی تهوع، گیجی، و تلخی دهان شایعترین شکایت بیماران بوده‌اند. قابل توجه آن که نسبت مساوی از بیماران هر دو گروه از علائم اولیه گوارشی، رهائی یافتند (۸۵ درصد در هر گروه، $P=0/9$).

میزان ریشه‌کنی بر مبنای سعی درمانی (Intention to treat) در ۸۴ درصد بیماران گروه OABF (۵۳ نفر از ۶۳ نفر، فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۷۵-۹۳) و در ۸۵ درصد بیماران گروه OABC (۴۷ از ۵۵ بیمار، فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۷۶-۹۴) بدست آمد ($P=0/56$). میزان ریشه‌کنی ۱۲ هفته پس از اتمام درمان در بیماران تمام‌کننده طرح (Perprotocol eradication) در ۹۰ درصد بیماران گروه OABF (۵۳ از ۵۹ بیمار، فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۸۲-۹۷) و در ۹۰ درصد بیماران گروه OABC (۴۷ از ۵۲ بیمار با فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۸۲-۹۸) بدست آمد ($P=0/8$).

تمام میزان‌های ریشه‌کنی به تفکیک متغیرهای پایه اختلاف معنی‌داری نشان نداد.

تمامی بیمارانی که در آنها ریشه‌کنی رخ داده بود به استثناء ۷ نفر (۱۳ درصد) در گروه OABF و ۵ نفر (۱۰ درصد) در گروه OABC

بدون علامت شدند، در حالیکه بیشتر بیماران (۵ نفر از ۱۱ نفر، ۴۵ درصد) با تست تنفسی مثبت از هر دو گروه در انتهای تحقیق علامت‌دار بودند و برای ادامه درمان معرفی گردیدند.
بحث:

با توجه به تلاش مداوم شش ساله در انجام تحقیقات بهم پیوسته با هدف یافتن موثرترین روش درمانی ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری در ایران، دستیابی به میزان ریشه‌کنی ۹۰ درصد با استفاده از OABF و OABC، دو روش ریشه‌کنی که در این مطالعه بررسی شدند، می‌تواند موفقیت مهمی تلقی گردد.

به روش درمانی‌ای در ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری روش بهینه اطلاق می‌گردد که ساده، قابل تحمل، کوتاه‌مدت، کم‌هزینه و میزان ریشه‌کنی

بالاتر از ۹۰ درصد باشد. در آغاز تحقیقات، انتظار حداقل میزان ریشه‌کنی ۷۵ درصد با استفاده از روش درمانی سه دارویی کلاسیک را داشتیم که برای ما مواجه شدن با میزان ریشه‌کنی ۳۰ درصد با آموکسی‌سیلین + امپرازول و ۵۰ درصد با روش درمانی سه دارویی کلاسیک، کمی مأیوس‌کننده بود^(۵). برای یافتن راه‌حل، سؤالات مطرح می‌شد که می‌بایستی به آنها پاسخ گوئیم که عبارت بودن از: میزان همکاری بیماران، پائین بودن میزان اثر داروها، مقاومت ژنتیکی بیماران ایرانی، اشتباه در کاربرد معیارهای انتخاب بیماران، دقیق نبودن حساسیت و ویژگی تست اوره‌آز و 14C-UBT، سوگیری (bias) در جمع‌آوری اطلاعات، اشتباه در تجزیه و تحلیل آماری، مقاومت هلیکوباکتریلوری به درمانهای رایج و ... پاسخ به این سؤالات راهی طولانی را در برابر محققان تا رسیدن به درمان بهینه (ایده‌آل) ریشه‌کنی، در ذهن تداعی می‌نمود. اما به هر صورت بر مبنای این سؤالات و مسائل مورد نظر، تحقیقات وابسته طرح‌ریزی گردید. روش‌های متفاوت درمان تحت کارآزمایی‌های بالینی تصادفی مورد آزمون قرار گرفت. در میان آنها، روشهای درمانی حاوی فورازولیدون، نتایج بهتری نشان دادند.

سوش‌های مقاوم هلیکوباکتریلوری به مترونیدازول به عنوان اصلی‌ترین عامل میزان‌های پائین ریشه‌کنی با روش‌های سه و چهار دارویی شناخته شد. قابل ذکر است که در ۴۰ تا ۷۰ درصد سوش‌های هلیکوباکتریلوری به دست آمده از کشورهای در حال توسعه درجاتی از مقاومت به مترونیدازول وجود داشته است^(۱۹،۱۸،۹،۴،۳). در همین اواخر،

جدول شماره ۲: نتایج درمانی و سرنوشت بیماران در گروههای درمانی

گروه OABC (تعداد = ۵۵)	گروه OABF (تعداد = ۶۳)	
۲	۲	عدم پی‌گیری بیمار (تعداد)
۱	۲	قطع درمان به علت عوارض دارویی
۵۲	۶۰	بیماران تکمیل کنند دوره درمان
۵۲	۵۹	بیماران تکمیل نکننده دوره تحقیق
۹۸	۹۷	پذیرش عالی درمان (مصرف < ۸۰ درصد داروها) %
میزانهای ریشه‌کنی HP (%)		
۸۵ (۷۶-۹۴)	۸۴ (۷۵-۹۳)	سعی درمانی (Intention to treat) (CI) ۹۵%
۹۰ (۸۲-۹۸)	۹۰ (۸۲-۹۷)	در بیماران تمام‌کننده طرح (Perprotocol) (CI) ۹۵%
۱۵	۱۵	وجود علائم شکمی باقی‌مانده (%)
۸۶	۷۶	عوارض جانبی دارویی قابل تحمل در طی درمان (%)
تمامی مقایسه‌ها معنادار نیستند		
CI ۹۵ % = فاصله اطمینان ۹۵ درصد.		

با افزایش در مقاومت هلیکوباکتریلوری به مترونیدازول در کشورهای صنعتی شده، اثربخشی درمان سه دارویی کلاسیک حتی در آمریکا نیز پائین آمده است^(۱،۲،۳،۴،۵،۶،۷،۸،۹،۱۰،۱۱،۱۲،۱۳). در مواجهه با این مسئله جهانی می‌بایست یک داروی جایگزین با اثربخشی خوب، و فعالیت مناسب ضد هلیکوباکتریلوری و با کمترین احتمال القاء مقاومت، در هلیکوباکتریلوری یافت.

کلاریترومایسین، یک آنتی‌بیوتیک ماکرولیدی به عنوان یک جایگزین مترونیدازول در درمان سه دارویی ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری موفق بوده است. به هر حال، این آنتی‌بیوتیک گرانیقیمت است و در بسیاری از کشورهای در حال توسعه یافت نمی‌شود و گزارش‌های افزایش مقاومت سوش‌های هلیکوباکتریلوری به آن رو به تزاید است^(۸،۹،۱۰،۱۱،۱۲،۱۳،۱۴،۱۵). راه‌حل دیگر مقابله با مقاومت به مترونیدازول اضافه کردن مهارکننده‌های اسید معده به رژیم‌های دارویی است که حاوی بیسموت هستند. این عمل باعث افزایش ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری مقاوم به مترونیدازول می‌گردد^(۱۶-۲۰). برخی از

گزارش‌ها حاکی از توفیق امپرازول نسبت به رانی‌تیدین در درمان سوش‌های مقاوم در این موارد است^(۲۱). متأسفانه این راهبردها (استراتژی‌ها) نتایج رضایتبخشی را در بیماران ایرانی نشان ندادند. همچنین درمان با ترکیب دارویی امپرازول، آموکسی‌سیلین و تینیدازول فقط در ۵۸ درصد بیماران با زخم دوازدهه موفق به ریشه‌کنی گردید^(۲۲). و این در حالی است که میزان ریشه‌کنی ۹۰ درصد یا بیشتر عفونت که در بیشتر مطالعات با ترکیب دارویی امپرازول، کلاریترومایسین و تینیدازول در تعدادی از کشورهای اروپائی و آمریکا گزارش شده است که البته این رژیم‌های دارویی در برخی کشورها به ویژه در ایران قابل دستیابی نیست^(۸،۹،۲۳،۲۴).

فورازولیدون، یک آنتی‌بیوتیک قدیمی است که در اواخر دهه ۱۹۵۰ معرفی گردید؛ نیتروفوران وابسته نیتروفورانتوئین خاصیت باکتریواستاتیک یا باکتریسیدال را علیه بسیاری از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی دارد و خاصیت جذب و توزیع آن در بدن بسیار خوب است^(۲۵،۲۶). این آنتی‌بیوتیک در کشورهای در حال توسعه برای درمان بیماری اسهال حاد و ژن‌دایزس مورد استفاده قرار می‌گیرد. عوارض جانبی فورازولیدون معمولاً خفیف و قابل تحمل‌اند^(۲۷). عوارض شدید

دارویی که بیماران را مجبور به قطع درمان می‌کنند همانند حملات حاد افزایش و یا کاهش فشار خون، تب، افزایش ناگهانی حرارت بدن، سردرد، درد متناوب شکم و راش‌های جلدی، چندان شایع نیستند. فقط ۲ نفر از بیماران این تحقیق به عوارض شدید فورازولیدون مبتلا شدند و درمان را قطع کردند. به نظر می‌رسد که به وجود آمدن این علائم ناشی از خاصیت مهارکنندگی مونو آمین اکسیداز (MAO inhibitors) این آنتی‌بیوتیک باشد. بخصوص این عوارض هنگامی که دارو با غذاهای حاوی تیرامین، مانند پنیر کهنه یا تعدادی از داروها مانند آلفا متیل دوپا مصرف می‌شود، های بیشتر بروز می‌کند. با دادن فهرستی از داروها و غذاها که در طی دوره درمان از آنها بایستی اجتناب شود، می‌توان احتمالاً از بروز عوارض جلوگیری کرد^(۲۸). فورازولیدون به عنوان یک تجربه بالینی به تنهایی در درمان بیماری زخم پپتیک استفاده شده است و نشان داده شده که میزان بهبود ناشی از آن با آنچه که از مصرف سایمتیدین حاصل شده، قابل مقایسه است، منتها با میزان عود بسیار کمتر^(۲۹،۳۰). که البته قسمت اعظم مکانیسم اثر ضد اولسری فورازولیدون

جدول شماره ۳: درصد بیماران با عوارض جانبی دارویی گزارش شده در طول درمان (%)

عارضه‌ها	گروه OABF (تعداد = ۶۳)	گروه OABC (تعداد = ۵۵)
درد شکم	۱۵	۱۶
بی‌اشتهائی ^(۱)	۱۵	صفر
تلخی دهان ^(۲)	۷	۲۵
یبوست	۲	صفر
اسهال	۳	۲
گیجی سر	۱۷	۱۱
خشکی دهان	۶	۷
تب و لرز	۳	صفر
نفخ شکم	صفر	۲
گر گرفتگی	۲	۲
سردرد	۹	۴
تهوع	۱۴	۲۷
استفراغ	۲	۲
میانگین فاصله زمانی برای بروز عوارض (روز)	۳ ± ۳	۲ ± ۳
فراوانی کلی عوارض		
بیماران بدون عارضه	۳۹	۴۲
بیماران با عارضه خفیف	۲۷	۳۷
بیماران با عارضه متوسط	۱۲	۸
بیماران با عارضه شدید	۲۲	۱۳
۱- ارزش P = ۰/۰۰۹		۲- ارزش P = ۰/۰۰۲

در حد پائینی است، مورد استفاده قرار بگیرند، البته به علت آن که در ایران فورازولیدون در دسترس است و در ضمن قیمت پائینی دارد و عوارض دارویی آن قابل تحمل و نسبتاً کم است می‌توان رژیم OABF را رژیم بهینه دانست.

به عنوان نتیجه‌گیری نهایی می‌توان گفت در مناطقی که مقاومت به مترونیدازول وجود دارد، روش درمانی دو هفته‌ای OABF یک روش علمی ارزان و در عین حال بسیار مؤثر است و می‌تواند یک جایگزین مناسب برای روش‌های درمانی حاوی مترونیدازول باشد. همچنین این روش درمانی، برای بیمارانی که قبلاً به رژیم‌های درمانی معمول پاسخ نداده‌اند، توصیه می‌گردد. به احتمال قوی با کم کردن دوز فورازولیدون به نصف و یا یک چهارم امکان بروز عارضه دارویی بسیار کمتر خواهد بود^(۵۱).

قدردانی:

از خانم مینا میناپور - کارشناس آمار که در Data Entry & Analysis همکاری داشته‌اند و خانم جانشین که در تماس و پی‌گیری بیمارانی تلاش کرده‌اند و نیز پرستاران بخش اندوسکوپی که برای اندوسکوپی بیمارانی زحمات فراوان متقبل شده‌اند، قدردانی به عمل می‌آید. همچنین از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران که در تامین اعتبار مالی مورد نیاز این تحقیق مساعدت کرده‌اند، تشکر می‌شود.

به علت فعالیت ضد باکتریایی آن (اثر ضد هلیکوباکتریپیلوری) بوده است^(۴۶،۴۵). مطالعات آزمایشگاهی بررسی حساسیت این باکتری نشان از مهار کلی خوشه‌های باکتری با غلظت پائین فورازولیدون معادل n/mg ۳ دارد و رشد‌های مکرر هلیکوباکتریپیلوری در محیط آزمایشگاهی حاوی فورازولیدون، با بروز مقاومت در باکتری همراه نبوده است^(۴۷،۴۵). ما حساسیت ۱۴۱ خوشه هلیکوباکتریپیلوری به دست آمده از بیماران خود را در آزمایشگاه بررسی کردیم و هیچگونه سوش مقاوم بدست نیابردیم^(۱۰). این یافته‌ها، می‌تواند مؤید حساسیت بالای باکتری به فورازولیدون و مطرح کننده عدم احتمال بروز مقاومت نسبت به این آنتی‌بیوتیک در باکتری، حتی در آینده باشد.

با توجه به استقبال بیشتر بیماران از کیسول آموکسی‌سیلین در مقایسه با کپسول‌های تتراسیکلین، ما از آموکسی‌سیلین در ترکیب دارویی خود استفاده کردیم. با در نظر گرفتن اطلاعات اخیر که حاکی از مؤثر بودن بیسموت به صورت دو بار در روز هستند، از روش درمانی به صورت مصرف دو بار در روز بیسموت و دیگر داروها در این روش تحقیق استفاده شد^(۴۹،۴۸). امپرازول، با توجه به توانایی اثبات شده آن در افزایش اثربخشی رژیم‌های حاوی بیسموت، به رژیم‌های درمانی این تحقیق، اضافه گردید^(۵۰).

بر اساس مطالب فوق روش‌های درمانی ۲ هفته‌ای OABC و OABF انتخاب شدند تا شاید بتوانند مشکل مقاومت به مترونیدازول را حل کنند، با این رژیم‌ها میزان ریشه‌کشی ۹۰ درصد در بیماران به دست آمد. بر اساس دست‌آوردهای ما این دو رژیم می‌توانند در مناطقی که میزان ریشه‌کشی هلیکوباکتریپیلوری به علت مقاومت در برابر مترونیدازول

REFERENCES:

- 1- 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.
- 2- Marshall BJ. Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol. 1994; 89: 116 - 28.
- 3- Abu-Mahfouz MZ, Prasad VM, Santogade P, et al. "Helicobacter pylori recurrence after successful eradication: 5-year follow-up in the United States" Am J Gastroenterol. 1997; 92: 2025 -8.
- 4- Tytgat GNY. Treatment that impact favorably upon the eradication of Helicobacter pylori and ulcer recurrence (Review). Aliment pharmacol. Ther. 1994; 8: 359 - 68.
- 5- Kassaifard M., Malekzadeh R., Siavoshi F., Mikaeli J., Massarrat S. Continuous and more effective duodenal ulcer healing under therapy with bismuth and two antibiotics than with dual therapy compromising omeprazole and amoxicillin. Eur. J. of Gastroenterol. & Hepatol. 1998, 10(10):847-850.
- 6- Saber-Firoozi M, Massarrat S, Zare S, et al. Effect of triple therapy or amoxicillin plus Omeprazole or Amoxicillin plus Tinidazole plus Omeprazole on duodenal ulcer healing, eradication of Helicobacter pylori and prevention of ulcer recurrence over a 1 year follow-up period: A prospective, randomized, controlled study. Am. J. Gastroenterol. 1995; 90: 1419 - 23.
- 7- Kaviani MJ, Malekzadeh R, Vahedi H, et al. One week bismuth + metronidazole + amoxicillin (BMA) with ranitidine (RAN) versus two weeks BMA without RAN versus 2 weeks, BMA + RAN for Hp eradication: a randomized single blind controlled study. Gastroenterology 1998; 114: A 171.
- 8- Malekzadeh R, Sotodehmanesh 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, A 212.
- 9- Salman-Raoghani H, Pahlewanzadeh MR, Dashti MA, Massarrat S. Effect of two different doses of metronidazole and tetracycline in classic triple therapy on eradication of H. pylori and its metronidazole resistant strains. *Gastroenterology* 1997; 112: A 2218.
 - 10- Malekzadeh R. Pourkhajeh A, Siavoshi F, et al. Antibiotic resistance of Helicobacter pylori (HP) to antibiotics in Iran. *Gastroenterol.* 1999; 116: A 244.
 - 11- Malekzadeh R., Ansari R., Vahedi H., Siavoshi F., Alizadeh B.Z., Eshraghian M.R., Vakili A., Saghari M., and Massarrat S. Furazolidone Versus metronidazole in quadruple therapy for eradication of helicobacter pylori in duodenal ulcer disease. *Aliment. Pharmacol. & Ther.* 2000; 14:299-303.
 - 12- Malekzadeh R, Sotodehmanesh R, Amini M, Vakili A, Ansari R, Massarrat S, Effect of furazolidone bismuth subcitrate and amoxicillin for eradication of Helicobacter pylori in Iran. *Gastroenterology* 1997; 112, A 126.
 - 13- Graham D.Y., Osato M.S., Hoffman S., Opekun A.R., Anderson S;Y, and EC-Zimaity H.M.T. Furazolidone combination therapies) for Helicobacter pylori infection in the United States. *Aliment. pharmacol. & ther.* 2000; 14:211-215.
 - 14- Dani R., Queiroz D.M.M., Dras M.G.M., Franco. J.M.M., Magalhaes L.C.R., Mendes G.S., et al. Omeprazole, Clarithromycin and furazolidone for the eradication of Helicobacter pylori in patients with duodenal ulcer. *Aliment. pharmacol. & ther.* 2000; 13: 1647-1652.
 - 15- Segure AM, Gutierrez O, Otero W. Furazolidone, amoxicilline, bismuth triple therapy for Helicobacter pylori infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1997; 11, 592 - 532.
 - 16- Arvind AS, Cook RS, Tabaqchali S, Farthing MJ, One - minute endoscopy room test for Campylobacter pylori. *Lancet* 1988; 1: 704.
 - 17- Raju GS, Smith MJ, Morton D, Bardhan- KD, Mini-dose (1- micro-ci) 14C urea breath test for detection of Helicobacter pylori. *Am. J. Gastroenterol.* 1994; 89: 1027 - 31.
 - 18- Van-der-Haulst RW, Keller JJ, Raws EAJ, Tytgat-GN. Treatment of Helicobacter pylori infection. A review of the world literature. *Helicobacter* 1996; 1: 6-19
 - 19- Tytgat GNY: Aspects of anti- Helicobacter pylori, basic mechanism to clinical cure 1996. Dordrecht: kluwer Academic Publisher, 1996: 304 - 347.
 - 20- Fennerty M, Lieberman D, Margret N. Effectiveness of H. pylori treatment regimens in clinical practice: a community based outcomes study. *Gastroenterology* 1997; 112:A14 (abstract).
 - 21- Megraud F. Resistance of Helicobacter pylori to antibiotics. *Aliment. Pharm. Ther.* 1997; 11:43-53.
 - 22- Osato MS, Reddy R, Graham DY. Mertonidazole and clarithromycin resistance among H.pylori isolates from a large hospital in the United State. *Gastroenterology* 1997; 112: A 105.
 - 23- Reddy R, Osato M, Gutierrez O, Metronidazole resistance is high in Korea and Colombia and appear to be rapidly increasing in the U.S. *Gastroenterology* 1996; 110: A 236.
 - 24- Thijs JC, Van Zwet AA, Moolenaar W, Oom - JA, De Korte - H, Runhaar - EA. Short Report Clarithromycin, an alternative to metronidazole in the triple therapy of Helicobacter pylori infection. *Aliment. pharmacol. Ther.* 1994; 8: 131 - 4.
 - 24- Reddy R, Osato M, Gutierrez O. Metronidazole resistance is high in Korea and Colombia and appear to be rapidly increasing in the U.S. *Gastroenterology* 1996; 110: A 236.
 - 25- Soll AH. Consensus conference. Medical treatment of peptic ulcer disease. Practice guidelines. Practice parameters committee of American College of Gastroenterology. *J. Am. Med. Assoc.* 1996; 275: 622 - 9.
 - 26- Al-Assi AT, Ramirez FC, Lew Gm, Genta- RM, Graham-Dy, Clarithromycin, Tetracycline, and bismuth: a new non-metronidazole therapy for Helicobacter pylori infection. *Am. J. Gastroenterol.* 1994; 89: 1203 - 1205.
 - 27- De Boer W, Driessen W, Jansz A, Tytgut G. Effect of acid suppression on efficacy of treatment for H. pylori infection. *Lancet* 1995; 345:817-820.
 - 28- Cayla R, Zerbib F, De Mascarel A. Dual therapy with high dose omeprazole versus triple therapy using omeprazole in combinations with two antibiotics for Helicobacter pylori eradication. *Am. J. Gastro.* 1994;

- 89:1366(abstract).
- 29- Stolte M, Bethke B. Elimination of *Helicobacter pylori* under treatment with omeprazole. *Z- Gastroenterol.* 1990; 28:271-4.
- 30- Louw JA, Zak J, Jaskiewicz Kl. Omeprazole may clear but does not eradicate *Helicobacter pylori*. *Eur. J. Gastroenterol. Hepato.* 1991; 4:487-5.
- 31- Salcedo JA, AL-Kawas F. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Arch. Int. Med.* 1998; 158:842-51.
- 32- Khatibian M, Soleimani H, Mikaili J, et al. Effectiveness of 10 days omeprazole + clarithromycin + tinidazole (OCT) in patients who previously failed metronidazole-based therapy. *Gastroenterol.* 1998; 114:A174 (abstract).
- 33- Williams MP, Hamilton MR, Sercome JC, Pounder RE. Seven-day treatment for *Helicobacter pylori* infection: ranitidine, bismuth citrate plus clarithromycin and tetracycline. *Aliment. Pharmacol. Therapy.* 1997; 11:705-10.
- 34- Gschwantler M, Dragosics B, Wurzer H, Brandstatter G, Weiss W. Eradication of *Helicobacter pylori* by a 1-week course of ranitidine + amoxicillin + clarithromycin. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1998; 10:579-82.
- 35- Forne M, Viver JM, Estere M, et al. Randomized clinical trial comparing two one-week triple therapy regimens for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93:35-38.
- 36- Logan RP, Gummett PA, Schaufelberger HD, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* with clarithromycin and omeprazole. *Gut* 1994; 35:323-6.
- 37- Hardy DJ, Hanson CW, Hensey DM, Beyer JM, Fernandez PB. Susceptibility of *Campylobacter pylori* to macrolides and fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother.* 1998; 22:631-6.
- 38- Katzung BG. *Basic & Clinical Pharmacology* 2nd ed. California Lange 1984.
- 39- Goth A. *Medical Pharmacology* 10 th ed. St. Louis: CV Mosby 1981.
- 40- White AH. "Absorption, Distribution, metabolism and excretion of furazolidone. A review of the literature". *Scand J. Gastroenterol suppl.* 1989; 169: 4 - 10.
- 41- Zheng ZT, Wang YB. "Treatment of peptic ulcer disease with furazolidone". *J. Gastroenterol Hepatol* 1992; 7: 533 - 7.
- 42- Goodman & Gilman's. *Pharmacological basis of therapeutics*, 8th ed. NewYork pergmon press, 1991.
- 43- Zhi-tian Z, Zheng-Ying W, Ya-Xian C, et al. "Double-blind short-term trial of furazolidone in peptic ulcer". *Lancet* 1985; I: 1048.
- 44- Hauai-Yu Z, Guozhen L, Jundong G, et al. Furazolidone in peptic ulcer. *Lancet* 1985;ii:276.
- 45- Howden A, Boswell P, Tovey F. In vitro sensitivity of *Campylobacter pyloridis* to furazolidone. *Lancet* 1986; 2: 1035 (Letter).
- 46- Graham DY, Klein PD, Opekum AR, Smith-KE, Polasani-RR, Evans-Dddr, Evans-DG, Alpert-LG, Michaletz-PA, Yoshimura-HH, et al. "In vivo susceptibility of *Campylobacter pylori*". *Am. J. Gastroenterol.* 1989; 84: 233 - 8. 1996; 110: A 238 (Abstract).
- 47- Haas CE, Nix DE, Schentag JJ, et. al. In Vitro selection of resistant *Helicobacter pylori*. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1990; 34: 1637 - 41.
- 48- Graham DY, Hoffman J, El-Zimaity HN, Graham-DP; Osato-M. Twice a day quadruple therapy (Bismuth subsalicylate, Tetracycline, Metronidazole plus Lansoprazole) for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1997; 11:935-8.
- 49- Laine L, Suchower L, Frantz J, Connors A, Neil G. Twice-daily, 10-days triple therapy with Omeprazole, Amoxicillin and Clarithromycin for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer disease. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93:2106-12.
- 50- Borody TJ; Andrews P; Fracchia G; Brandl S; Shortis NP; Bae H. Omeprazole enhances efficacy of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *Gut* 1995; 37:477-481.
- ۵۱- حسن سلمان روغنی، منصور مقیمی، دکتر صادق مسرت. بررسی تاثیر دوز کم فورازولیدون همراه با امپرازول و اموکسی سیلین در ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری. *گوارش*، ۱۳۷۸، ۱۹ و ۲۰: ۱۲-۱۰.