

بررسی تأثیر دوز کم فورازولیدون همراه با امپرازول و آموکسی سیلین در ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری^۱

نویسندگان: دکتر حسن سلمان روغنی*، دکتر منصور مقیمی**، دکتر صادق مسرت***

خلاصه:

مقاومت بالای هلیکوباکتر در کشور ما نسبت به مترونیدازول از کارایی رژیم سه دارویی کلاسیک می‌کاهد، از طرف دیگر استفاده از ماکرولیدها نظیر کلاریترومایسین از نظر اقتصادی مقرون به صرفه نیست و بعلاوه، هنوز روی اثربخشی آنها در کشورهایی نظیر کشور ما شک وجود دارد. استفاده از فورازولیدون به جای مترانیدازول یکی از راه‌های افزایش کارایی رژیم سه‌دارویی کلاسیک می‌باشد. اما پیدایش عوارض فراوان با دوز معمول این دارو یعنی ۲۰۰ mg دو بار در روز، کاربرد آن را محدود می‌کند. هدف این مطالعه بررسی اثربخشی دوز کم فورازولیدون است.

روش: تعداد ۴۱ بیمار آلوده به هلیکوباکتر وارد مطالعه شدند. بیماران به مدت ۲ هفته رژیم دارویی شامل آموکسی سیلین (یک گرم دو بار در روز)، امپرازول (۲۰ میلی گرم دو بار در روز) و فورازولیدون (۲۵ میلی گرم ۴ بار در روز) را دریافت داشتند. پس از گذشت ۲ هفته، بیماران از نظر عوارض بررسی شدند و ۴ هفته پس از پایان درمان، به منظور بررسی میزان ریشه‌کنی، اندوسکوپی انجام شد. ریشه‌کنی هلیکوباکتر در بیمارانی قطعی تلقی شد که در بررسی اندوسکوپی از لحاظ نمونه‌های آنتروم و کورپوس هیستولوژی و تست اوره‌آز منفی بودند.

نتایج: ۳۶ بیمار مطالعه را به پایان رساندند. هیچکدام از بیماران به علت عوارض از مطالعه خارج نشدند. اولسر در ۷۷/۷ درصد بیماران بهبود یافته بود و در ۲۷ بیمار از ۳۶ بیمار هلیکوباکتر ریشه‌کن شده بود (۷۵ درصد). در هیچکدام از بیماران عوارض جدی ملاحظه نشد و تنها در ۷ درصد از بیماران اسهال خفیف ملاحظه شد که با این وجود مصرف دارو ادامه یافت.

نتیجه‌گیری: دوز کم فورازولیدون مؤثر است. پژوهش‌های راندوم برای مقایسه بین تجویز دوز کم و دوز زیاد این آنتی‌بیوتیک پیشنهاد می‌شود.

Abstract : page 38 (خلاصه انگلیسی در صفحه ۳۸ درج شده است)

مقدمه:

استفاده از آنتی‌بیوتیک‌هایی نظیر فورازولیدون، که علاوه بر ارزانی، اساساً باکتری مقاومتی در برابر آن ندارد، می‌تواند نویدبخش باشد^(۱). هدف این پژوهش به عنوان مطالعه راهنما، بررسی کارایی دوز کم این آنتی‌بیوتیک بوده است.

روش:

از مرداد تا پایان شهریور ۱۳۷۸، ۴۱ بیمار مبتلا به زخم اثنی عشر و آلوده به هلیکوباکتر که در اندوسکوپی، زخم داشتند و آزمایش اوره‌آز آنان مثبت بود وارد مطالعه شدند. وجود باکتری و تأثیر آن در ایجاد زخم اثنی عشر برای بیماران توضیح داده شد و رضایت آنان برای ورود به مطالعه و دریافت رژیم دارویی به مدت دو هفته جلب شد. آموکسی سیلین (یک گرم دو بار در روز)، امپرازول (۲۰ میلی گرم دو بار در روز) و فورازولیدون (۲۵ میلی گرم چهار بار در روز) به بیماران داده شد.

بیمارانی که در چند هفته قبل از شروع مطالعه، آنتی‌بیوتیک مصرف کرده بودند، افراد شناخته شده مبتلا به کمبود G6PD، بیماران حامله، کسانی که در چند هفته قبل از شروع مطالعه، از ناحیه دستگاه گوارش فوقانی خونریزی داشتند و بیمارانی با ناراحتی‌های شدید زمینه‌ای، از مطالعه کنار گذاشته شدند.

پس از دو هفته از پایان درمان، بیماران از نظر پیدایش عوارض و

هدف در درمان زخم اثنی عشر، ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری است^(۱). جایگزینی این باکتری در محیط اسیدی معده و پیدایش مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها از کارایی رژیم‌های درمانی برای نابودی آن می‌کاهد.

شناسایی ژنوم این باکتری امیدهای تازه‌ای را در درمان این عفونت ایجاد کرده است^(۲). مقاومت در مقابل آنتی‌بیوتیک‌های جدید نظیر ماکرولیدها، بخصوص کلاریترومایسین در حال افزایش است^(۳) و اگرچه کلاریترومایسین به همراه مترانیدازول و بیسموت یا آموکسی سیلین، در کشورهای غربی رژیم مطلوبی به حساب می‌آید^(۴ و ۵) اما به نظر می‌رسد که در کشور ما سوش خاصی وجود دارد که آسیب‌زاتر از سوش‌های موجود در کشورهای غربی است و به همین دلیل به رژیم‌های دارویی مرسوم در جهان، پاسخ کمتری می‌دهد^(۶ و ۷). به نظر می‌رسد که شیوع بالای مقاومت نسبت به مترونیدازول در کشور ما از کارایی رژیم ۳ دارویی کلاسیک کاسته است^(۷). از سوی دیگر، کلاریترومایسین کارایی مؤثری علیه هلیکوباکتر پیلوری نشان نداده است^(۸). به همین دلیل،

۱- این مقاله به صورت پوستر در اولین کنگره انجمن متخصصین گوارش و کبد ایران در شیراز ارائه شده است.

میزان پذیرش دارو بررسی شدند و پس از چهار هفته از پایان درمان، اندوسکوپی مجدد برای بررسی میزان بهبود زخم و ریشه‌کنی هلیکوباکتر انجام شد. بیمارانی که بیش از ۸۰ درصد داروهای تجویز شده را مصرف کرده بودند، بیماران با پذیرش خوب ارزیابی شدند و ریشه‌کنی نزد بیمارانی قطعی تلقی شد که در بررسی نمونه‌های آنتروم و کورپوس در بررسی هیستولوژی و رنگ‌آمیزی برای هلیکوباکتر منفی بودند.

نتایج:

از ۴۱ بیمار، ۳۶ نفر تا پایان تحت مطالعه باقی‌ماندند. ۲۳ بیمار مرد و ۱۸ نفر زن بودند. میانگین سن بیماران ۳۸/۵ سال بود. هیچ‌کدام از ۵ بیماری که برای اندوسکوپی در بررسی مجدد، مراجعه نکردند، به دلیل عوارض از مطالعه کنار گذاشته نشدند. پذیرش دارو در همه بیماران عالی بود و تنها در ۷ درصد از بیماران عارضه اسهال خفیف ملاحظه شد که سبب قطع دارو نشد. فرمول شمارش خونی در پایان درمان طبیعی بود. زخم در ۷۷/۷ درصد از بیماران بهبود یافت و هلیکوباکتر در ۲۷ بیمار از ۳۶ بیمار ریشه‌کن شد.

جدول شماره ۱	
مشخصات بیماران	
میانگین سن	۳۸/۵
نسبت مرد به زن	۱۶ / ۲۱
طول سابقه زخم (سال)	$4 \pm 3/5$
درصد سیگاری‌ها	۲۷٪
تغییر شکل اثنی عشر	۴۷٪
موفقیت درمانی	
میزان بهبود زخم	۲۸ / ۳۶ (۷۷/۷٪)
میزان ریشه‌کنی بر اساس تصمیم در درمان	۲۷ / ۴۱ (۶۵/۸٪)
میزان ریشه‌کنی بر طبق پرتوکل	۲۷ / ۳۶ (۷۵٪)

بحث:

در کشور ما، سوش‌های مقاوم به مترونی‌دازول و احتمالاً سوش آسیب‌زاتر از مورد مشابه در کشورهای غربی علت عدم پاسخ مطلوب به رژیم ۳ دارویی کلاسیک است^(۶ و ۷). اگرچه اضافه کردن داروهای کاهنده اسید به این رژیم، کارایی آن را افزایش می‌دهد^(۱۰ و ۱۱ و ۱۲)، اما در کشور ما حتی افزودن این داروها به رژیم سه‌دارویی کلاسیک نتوانسته است میزان ریشه‌کنی را به حد ایده‌آل نزدیک کند. افزایش دوز مترونی‌دازول باعث افزایش ریشه‌کنی در سوش‌های حساس و همچنین سوش‌های مقاوم می‌شود ولی این دوز اضافی با افزایش عوارض دارویی همراه است^(۱۳ و ۱۴). مطالعه با داروهای جدید نظیر کلاریترومایسین در کشور ما محدود است اما چندان برتری نسبت به رژیم سه‌دارویی کلاسیک نشان

نداده است^(۸) و به همین سبب جایگزینی فورازولیدون به جای مترونی‌دازول می‌تواند یکی از راه‌های افزایش میزان ریشه‌کنی هلیکوباکتر باشد، ضمن این که از نظر اقتصادی، هزینه بسیار کمتری دارد. یک مطالعه در سال ۱۳۷۷ توسط دکتر ملک‌زاده و همکاران، نشان می‌دهد که استفاده از فورازولیدون به جای مترونی‌دازول در رژیم سه‌دارویی کارایی بهتری داشته است^(۱۴). در مطالعه یاد شده، ۸۱/۶ درصد ریشه‌کنی در گروه فورازولیدون ملاحظه شد در حالی که این نسبت در گروه مترونی‌دازول ۵۵/۷ درصد بود. با توجه به افزایش اثر بخشی رژیم‌های حاوی امپرازول و H2 بلوکرها^(۱۱)، به نظر می‌رسد که اگر در مطالعه یاد شده، به جای رانی‌تیدین، از امپرازول استفاده می‌شد، درصد ریشه‌کنی احتمالاً بالاتر می‌رفت. یک نکته مهم در این مطالعه، افزایش شدید عوارض دارویی در گروه فورازولیدون نسبت به گروه مترونی‌دازول است (۲۵/۵ درصد در مقابل ۹/۶ درصد). دکتر کاویانی و همکاران نیز در یک مطالعه دیگر اثر بخشی خوب فورازولیدون را به جای مترونی‌دازول در یک رژیم حاوی امپرازول، بیسموت و تتراسیکلین نشان داده‌اند^(۱۵).

در یک تحقیق دیگر، سگوار و همکاران، میزان اثر بخشی فورازولیدون را در ریشه‌کنی هلیکوباکتر ۸۶ درصد ذکر کرده‌اند^(۱۶). گیزا و همکاران نیز کارایی مناسب فورازولیدون را نشان داده‌اند^(۱۷). در کشور پرتو، نتایج یک تحقیق نشان می‌دهد که رژیم حاوی فورازولیدون در مقایسه با ۴ رژیم دارویی دیگر، بهترین کارایی را داشته است^(۱۸). این نتایج ما را برای استفاده از داروی فورازولیدون در رژیم‌های دارویی علیه هلیکوباکتر امیدوار می‌سازد. فورازولیدون خاصیت باکتریوسیدال و باکتریو استاتیک علیه اکثر جرم‌های گرام مثبت و گرام منفی همراه با جذب و انتشار مناسب در همه مایعات بدن را دارد^(۱۹). اثرات درمانی این دارو بر زخم اثنی‌عشر مربوط به خواص ضدباکتری این دارو است^(۲۱) اما به نظر می‌رسد که دوز دارویی فورازولیدون نیاز به تعدیل دارد چرا که حتی با مقادیر کم یعنی با غلظت ۳ نانوگرم در میلی‌لیتر نیز مؤثر است^(۲۰ و ۲۱).

جدول شماره ۲	
عوارض جنبی	
میزان همکاری در مصرف دارو (بیش از ۸۰ درصد دارو مصرف شده است)	۸۸٪
اختلالات خونی	ندارد
خشکی دهان	ندارد
تب	ندارد
ضایعات پوستی (Rash)	ندارد
اسهال	۷٪
میزان موفقیت در پیگیری کامل بیماران	۳۶ / ۴۱ (۸۸٪)

در یک مطالعه کاهش دوز فورازولیدون از ۴۰۰ میلی‌گرم در روز به ۲۰۰ میلی‌گرم، کاهش قابل ملاحظه‌ای را در میزان ریشه‌کنی هلیکوباکتر نشان نداد. در این مطالعه کلاریترومایسین همراه با

بنابراین مطالعه بر روی تعیین مقداری از داروی فورازولیدون که حداکثر آثار درمانی و حداقل عوارض درمانی را دارا باشد بایستی ادامه یابد. موضوع دیگر، مشخص کردن آن رژیم دارویی است که فورازولیدون بتواند در کنار آنها بهترین نتایج درمانی را داشته باشد و نیز از لحاظ اقتصادی ارزانتر از همه باشد. به هر حال باید در نظر داشت که میزان ریشه‌کنی با نرخ ۷۵ درصد، پائین‌تر از حد مطلوب (۹۰ درصد) است.

- * - استادیار بخش داخلی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
 ** - استادیار بخش داخلی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
 *** - استاد دانشگاه علوم پزشکی دانشگاه تهران بیمارستان شریعتی

لانسوپرازول و یا بیسموت به عنوان داروهای همراه به کار رفته بود^(۲۲). ما در مطالعه خود، دوز فورازولیدون را به یک‌چهارم دوز مرسوم کاهش دادیم. در این مطالعه پیلوت، در ۷۵ درصد بیماران ریشه‌کنی داشتیم، که اگر نتایج این پژوهش را با نتایج پژوهش‌های دیگری که دو داروی امپرازول و آموکسی‌سیلین را به تنهایی به کار برده‌اند مقایسه کنیم^(۵ و ۶) اثر الحاق دوز کم فورازولیدون به این دو دارو به خوبی مشخص می‌شود. البته اظهار نظر در این مورد نیازمند انجام پژوهش‌های راندوم است و ما در پی مشخص شدن نتایج مطالعه حاضر، کار چنین پژوهشی را به صورت راندوم شروع کرده‌ایم. موضوع این است که داروی فورازولیدون را به منظور کاستن از عوارض جانبی، می‌توان با دوز کمتر به کار برد،

- 1 - Tytgut Gny. Treatment that impact favourably upon the eradication of Helicobacter Pylori and ulcer recurrence. (Review). Aliment pharmacol therapy 1994;8:359-68
- 2 - Lee A. The Helicobacter Pylori Genome. New insights Into pathogenesis and therapeutics. N.Engl. J. med. 1998;338:832-33
- 3 - N. Vakil, B. Hahn, and D.M.CScorley. Clarithromycin-Resistant Helicobacter Pylori in patients with duodenal ulcer in united states. Am. J. Gastroenterol. 1999;93:432-35
- 4 - K.M.Chu, H.Kchoit, et al. A prospective randomized trial comparing the use of omeprazole based dual and tripple therapy for eradication of Helicobacter Pylori. Am. J. Gastroentrol. 1999; 93:436-42
- 5 - H. Lamouliatte, R. Cayla, F et al. Dual therapy using a double dose of Lansoprazole with Amoxycillin Versus tripple therapy using a Double dose of Lansprazole, Amoxycillin and Clarithromycin to eradicate Helicobacter Pylori infection: results of prospective randomized open study. Am. J.Gastroentrol. 1999;193:531-34
- 6 - Saber-Firoozi, M.Massarrat, S.Zare, et al. Effect of tripple therapy or Amoxycillin plus Omperazole or Amoxycillin plus Trinidazole 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. Gastroentrol. 1995;90:419-23
- 7 - S. Roghani, S. Massarrat, S. Pahlevanzadeh, M.R.Dashti. Effect of two different doses of Metronidazole and Tetracyline in Bismuth triple therapy. Europ J Gastroentrol. Hepatol. 1999;11:709-712
- 8 - R.Malekzadeh, R.Sotudehmanesh, F.Siavoshi et al. Randomized controlled trial comparing two weeks modified quadruple (Ome.+C.B.S.+Tet.+Cla.) to two and three weeks Ranitidine + triple (C.B.S.+Met.+Tet.) therapy for H.P. eradication in duodenal ulcer. Gastroentrol. 1998;114: (212A Abstract)
- 9 - A. Howden et al. In-Vitro sensitivity of campylobacter pyloridis to Furazolidone Lancet 1986;ii:1035
- 10 - WA. de Boer, WMM. Driessen, Ar. Jansz, GN.Tytgut. Effect of acid suppression on efficacy of treatment for Helicobacter Pylori. Lancet 1995;345:817-820
- 11 - T.J.Brody, P.Andrews, G.Fracchia, S.Brandi, Np.Shrtis, H.Bae. Omeprazole enhances efficacy of triple therapy in eradicating Helicobacter Pylori, GUT. 1995;37:477-481
- 12 - N.Chiba, RH.Hunt, Bismut, Metronidazole and tetracycline (BMT) + acid suppression in HP eradication : a meta-analysis. Gut 1996;39(suppl.2) A36-A37
- 13 - WA.de Boer. Bismuth triple therapy still a very important drug regimen for curing helicobacter pylori infection. Eur. J. Gastroentrol. Hepatol 1999;697-700
- ۱۴ - رضا ملک‌زاده، همایون واحدی، فریده سیاوشی، بهروز زیادعلی‌زاده، محمد اشراقیان، ارسلان وکیلی، محسن ساغری، صادق مسرت. «جایگزینی فورازولیدون با مترونیدازول در ریشه‌کنی هلیکوباکتر». گوارش ۱۳ و ۱۴ ص ۸ تا ۱۲، ۱۳۷۷
- ۱۵ - محمدجواد کاویانی، فاطمه ساری‌اصلاتی، مهدی صابرقیروزی، سیدضیاءالدین تابعی، بردبار بهفر، سیدجواد فتحاحی. «مقایسه دو رژیم درمانی (امپرازول، تتراسیکلین، بیسموت) به همراه مترونیدازول و یا فورازولیدون». کتاب خلاصه مقالات کنگره گوارش شیراز ۱۳۷۸ ص ۱۷ و ۱۸
- 16 - AM. Segure, W. Gutierezo. "Furazolidone, Amoxycilline, Bismuth triple therapy for Helicobacter Pylori infection." Aliment pharmacol therapy 1997; 11: 529-532
- 17 - 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. Hepatogastroentrol. 1990; 37: 503-506 Placebo controlled clinical trial.
- 18 - Z.Ramire, A. Ramos, Rh. Gilman, R.LeonBarua, et al. Rapid recurrence of Helicobacter Pylori infection in Peruvian patients after successful eradication. Clin. Infec. Dis. 1997;25:1027-31
- 19 - AH. White, Absorption, distribution, metabolism and excretion of Furazolidone. A review of the literature. Scand. J. Gastroentrol.. 1989;169:4-10
- 20 - DY.Graham, P.D. Kleine, Ar.Opekum, et al. In vivo susceptibility of Campylobacter P. Am. J. Gastroentrol. 1989; 84:233-238, 1996;110:A238
- 21 - CE. Haas, DE.Nix, JJ. Schentag. In vitro selection of resistant Helicobacter Pylori. Antimi Agents Chemo Ther 1990;34: 1637-41
- 22 - W.Liu, B.Lu, S.Xiao, Clarithromycin combined short-term triple therapies for eradication of H-Pylori infection. Chung-Hua-Nei-Ko-Tsa-Chih 1996;35: 803-806