

جایگزینی فورازولیدون با مترونیدازول در ریشه‌کنی هلیکوباکترپیلوری

نویسندگان: دکتر رضا ملک‌زاده*، دکتر رضا انصاری*، دکتر همایون واحدی*، دکتر فریده سیاوشی**، دکتر بهروز زیادعلیزاده*، دکتر محمد اشراقیان*، دکتر ارسلان وکیلی**، دکتر محسن ساغری** و دکتر صادق مسرت*

خلاصه مقاله:

مطالعات قبلی نشان داده‌اند که فورازولیدون (یک آنتی‌بیوتیک قدیمی و ارزان قیمت) می‌تواند در کشورهایی که مقاومت به مترونیدازول شایع است، جایگزین مناسبی برای این دارو در درمان چهارداروئی هلیکوباکترپیلوری محسوب گردد. ولی تاکنون مطالعه راندوم و کنترل‌شده‌ای در این مورد وجود نداشته است. هدف از این بررسی انجام یک مطالعه کنترل شده راندوم است تا میزان تأثیر این دارو و عوارض جانبی آن با مترونیدازول مقایسه شود.

بیمارانی که در آندوسکوپی فوقانی، زخم دوازدهه و تست اوره‌آز مثبت داشتند در دو گروه به صورت راندوم تقسیم شدند و تحت درمان چهارداروئی آموکسی‌سیلین یک گرم دو بار در روز، رانی‌تیدین ۳۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز، بیسموت‌ساب‌سیترا ۲۴۰ میلی‌گرم دو بار در روز و مترونیدازول ۵۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز یا فورازولیدون ۲۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز قرار گرفتند.

چگونگی ریشه‌کنی هلیکوباکترپیلوری با استفاده از تست تنفسی (C^{14} urea breath test) حداقل ۴ هفته پس از اتمام درمان بررسی شد و تحمل داروئی و عوارض مربوطه توسط بیمار به صورت روزانه ثبت شد. داده‌های آماری با روش مربع‌کای و t-test آنالیز گردید.

از مجموع ۱۰۶ بیمار (۵۳ مورد در هر گروه) ۹۹ نفر، ۵۷ مرد و ۴۲ زن با سن متوسط 40 ± 11 به صورت کامل تحت بررسی قرار گرفتند. تمام یافته‌های آندوسکوپی و اطلاعات جمعیت‌شناسانه (دموگرافیک) در هر دو گروه مقایسه شدند. تمام بیماران به جز یک مورد به علت عوارض ناشی از فورازولیدون داروها را تحمل کردند. درصد ریشه‌کنی هلیکوباکترپیلوری در گروه فورازولیدون (۸۱/۶) و بالاتر از گروه مترونیدازول (۵۵/۷) بود ($P = 0.006$).

عوارض داروئی قابل توجه که توسط بیماران گزارش گردیده در گروه فورازولیدون ۱۳ بیمار (۲۶/۵ درصد) که مشخصاً نسبت به گروه مترونیدازول با ۵ بیمار (۹/۶ درصد) بالاتر بود ($P = 0.04$).

درمان چهارداروئی که در آن فورازولیدون جایگزین مترونیدازول گردد، به صورت واضح از نظر میزان ریشه‌کنی هلیکوباکترپیلوری در بیماران ایرانی مبتلا به زخم اثنی‌عشر برتری دارد. البته عوارض داروئی در گروه فورازولیدون شایع‌تر است ولی توسط بیماران قابل تحمل است.

مقدمه:

فورازولیدون یک آنتی‌بیوتیک قدیمی و ارزان قیمت است که به عنوان جانشین مناسب مترونیدازول در رژیم‌های سه داروئی، در صورت مقاومت باکتری به آن مطرح شده است.^(۱،۲) هدف این مطالعه مشخص کردن چگونگی اثر و عوارض فورازولیدون در مقایسه با مترونیدازول در یک بررسی آینده‌نگر مقایسه‌ای و راندوم (تصادفی) در ایران است.

روش کار:

۱۰۶ بیمار بین آبان تا اسفند ماه سال ۷۶ (۶۰ مرد، ۴۶ زن، سن متوسط 40 ± 11) با تشخیص آندوسکوپی زخم دوازدهه (جدول شماره یک) و ابتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری وارد پژوهش شدند. با کل بیماران در مورد هلیکوباکتر پیلوری و نقش آن در زخم دوازدهه گفتگو شد و به آنان توصیه گردید که از قطع رژیم درمانی به دنبال عوارض قابل تحمل

بررسی‌های متعدد جهانی اهمیت هلیکوباکتر پیلوری را در ایجاد زخم‌های پپتیک معده و دوازدهه اثبات کرده است.^(۱،۲) به عبارتی، هدف اصلی در درمان زخم‌های معده و دوازدهه ریشه‌کنی این باکتری است.^(۳) پژوهش‌های فراوانی تا به حال جهت یافتن رژیم داروئی مناسب و قابل تحمل به عمل آمده است، رژیم داروئی شامل H2 بلوکر، بیسموت، مترونیدازول، آموکسی‌سیلین به مدت دو هفته، به عنوان یکی از مؤثرترین روش‌های درمانی شناخته شده است،^(۴) اما طبق پژوهش‌های به عمل آمده در ایران، این رژیم درمانی نتایج قابل قیاسی در ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری نداشته است.^(۵،۶،۷) که علت این مسئله مقاومت بالای هلیکوباکتر پیلوری نسبت به مترونیدازول در ایران بوده است.^(۸)

شدن این آزمایش تنفسی تأیید گردید.^(۱۳) و بیمارانی که تست تنفسی مثبت داشتند تحت درمان جانشینی قرار گرفتند و در موارد منفی مجدداً شش ماه پس از درمان تکرار تست تنفسی توصیه شد و نتایج این آزمایش در این بررسی گزارش نشده است.

نتایج کلینیکی، دموگرافیک، عوارض دارویی و درصد ریشه‌کنی هلیکوباکتر در هر دو گروه با کمک روش‌های آماری t-test و chi-square ارزیابی شدند.

نتایج:

۴۹ بیمار در گروه فورازولیدون و ۵۲ بیمار در گروه مترونیدازول، جمعاً ۱۰۱ نفر به صورت کامل مورد مطالعه قرار گرفتند. یک بیمار در گروه مترونیدازول و سه بیمار در گروه فورازولیدون جهت پی‌گیری مراجعه نکردند و یک نفر نیز به علت درد شدید شکمی، فلاشینگ ضایعات پوستی، بعد از دو روز مصرف دارو در گروه فورازولیدون از بررسی خارج شد. بیماران در شروع مطالعه از هر نظر با یکدیگر قابل مقایسه بودند (جدول شماره ۱). تحمل در گروه فورازولیدون ۳۷ مورد (۷۹ درصد) عالی، ۶ مورد (۱۳ درصد) خوب و ۴ مورد (۸ درصد) مناسب بود و تحمل در گروه مترونیدازول ۴۵ بیمار (۹۲ درصد) عالی و ۴ مورد (۸ درصد) خوب بود ($P=0/06$).

به جز یک بیمار در گروه فورازولیدون که به علت عوارض شدید دارویی از مطالعه خارج شد سایر بیماران عارضه جدی نداشتند. ۱۳ بیمار (۲۶/۵ درصد) از گروه فورازولیدون و ۵ بیمار (۹/۶ درصد) از گروه مترونیدازول از عوارض با شدت متوسط شاکی بودند، این اختلاف دو گروه از نظر آماری معنی‌دار است ($P=0/001$) عوارض خفیف‌تر که فقط به دنبال پرسش‌های دقیق از بیماران مشخص گردید در هر دو گروه شایع بود. (جدول شماره ۲)

Table 2 : Adverse effects reported during : جدول ۲ : Adverse effects reported during : treatment (%)

Adverse effects	Furazolidone* Group A (n = 49)	Metronidazole* Group B (n = 52)
Fatigue	32.6	16.3
Nausea	24.4	15.3
Bad taste	18.8	23
Dizziness	26.5	17.3
Anorexia	16.3	1.9
Skin rash	10.2	3.8
Diarrhea	6.1	7.6
Constipation	0	1.9

* No significant difference between two groups.

خودداری کنند. بیماران به صورت سرپایی مورد بررسی قرار گرفتند و درمان بلافاصله روز بعد از آندوسکوپی شروع گردید. بیماران حامله، کمتر از ۱۸ سال، افراد با بیماری‌های زمینه‌ای جدی، الکلیک‌ها و افرادی که سابقه گاسترکتومی، مصرف NSAID بیسموت، آنتی بیوتیک و حساسیت به دارو داشتند، از مطالعه خارج شدند. عفونت هلیکوباکتر پیلوری از طریق آزمایش اوره آز سریع، بر اساس دو نمونه برداری مخاطی از آنتروم و جسم معده مورد بررسی قرار گرفت^(۱۱) در ضمن حساسیت و اختصاصی بودن تست اوره آز در تشخیص هلیکوباکتر پیلوری قبلاً مشخص شده است.^(۱۲)

Table 1: Clinical and demographic : جدول یک : data of both treatment protocol

Regimens	Furazolidone* (Group A) (n = 53)	Metronidazole* (Group B) (n = 53)
Male/Female	30/23	31/22
Mean Age(years)	39.5±11.8	40.6 + 11.40
Smokers(%)	56.6	47.1
Previous history of GI bleeding(%)	16.9	15.09
Previous history of NSAID use (%)	22.6	15.09
Mean ulcer diameter (mm)	6.4±2.9	6.3±2.8

* No significant difference between two groups.

بیماران به صورت اتفاقی تحت درمان با فورازولیدون ۲۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز (گروه A، ۵۳ نفر) و یا مترونیدازول ۵۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت (گروه B، ۵۳ نفر) همراه با بیسموت ۲۴۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز، آموکسی‌سیلین یک گرم هر ۱۲ ساعت و رانی‌تیدین ۳۰۰ میلی‌گرم قبل از صبحانه و شام قرار گرفتند. هر دو رژیم درمانی به مدت ۲ هفته ادامه یافت و بیماران در طول درمان و ۴ هفته بعد از آن از مصرف انواع آنتی‌بیوتیک‌ها و داروهای ضد زخم دیگر منع شدند. از بیماران درخواست گردید که عوارض جدی و خفیف را در طول درمان یادداشت کنند و بعد از ۲ هفته از شروع درمان تمام بیماران جهت ارزیابی عوارض درمان مجدداً ویزیت شدند.

طبقه‌بندی عوارض به سه شکل خفیف، متوسط و شدید بر اساس چگونگی اثر بر روی فعالیت‌های روزانه توسط بیمار ارزیابی شد. تحمل رژیم درمانی در صورت مصرف بیش از ۹۰ درصد داروها «عالی»، بیش از ۸۰ درصد «خوب» و بیش از ۷۰ درصد «مناسب» تلقی گردید. حداقل بعد از چهار هفته از اتمام درمان، تست اوره آز تنفسی با کربن ۱۴ (UBT) درخواست شد و ریشه‌کن شدن هلیکوباکتر پیلوری با منفی

Furazolidone versus metronidazole in quadruple therapy for eradication of helicobacter pylori in duodenal ulcer disease. A prospective, randomized and controlled study.

Authors: R.Malekzadeh, R.Ansari, H.Vahedi, F.Siavoshi, B.Alizadeh, M.R.Eshraghian, A.Vakili*, M.Saghari*, and S. Massarrat.

Digestive Disease Research Center and Department of Nuclear Medicine*, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran/IRAN.

Abstract

Objective : Furazolidone , an old but cheap antibiotic, was shown to be a good alternative to metronidazole in triple therapy for helicobacter pylori eradication in areas where metronidazole resistant bacteria are common, but randomized studies are lacking. The aim of this study was to determine the efficacy and safety of furazolidone comparing to metronidazole in a randomized controlled trial in Iran.

Methods : Patients with endoscopically proven duodenal ulcer and positive urease test were randomized to receive twice daily ranitidine 300 mg, amoxicillin 500 mg and bismuth subcitrate 500 mg for 2 weeks. Compliance and 2x200 or metronidazole 2x240 mg with either furazolidone side effects were monitored and recorded by table diary. H.pylori eradication was assessed at least 4 weeks after the completion of therapy with 14C-urea breath test.

Results : One hundred six subjects (53 in each group) were enrolled, 101 patients (59 M, 42 F, mean age = 40 + 11 yr.) have completed the study. All endoscopic findings and demographic data were comparable in both groups . All patients except one due to severe side effects in furazolidone group tolerated the medications . The eradication rate was 81.6% in furazolidone group significantly higher than 55.7% in metronidazole group (P= 0.006). Side - effects were mostly reported by 13(26.5%) subjects in furazolidone group compared to 5 patients (9.6%) in metronidazole group (P= 0.04).

Conclusion : Quadruple therapy containing furazolidone instead of metronidazole results in much higher eradication rate in Iranian duodenal ulcer patients. Side-effects although more common in furazolidone group but were tolerated by the patients.

موفقیت‌آمیز به عنوان جانشین مترونیدازول در رژیم‌های سه و چهار دارویی مورد استفاده قرار گرفته است^(۱۸و۱۹و۲۰) ولی این دارو گران است و در اکثر کشورهای در حال توسعه در دسترس نیست و در ضمن سوش‌های مقاوم به آن گزارش شده است. فورازولیدون یک آنتی‌بیوتیک قدیمی که در سال ۱۹۴۰ کشف شد و یک

بعد از چهار هفته از اتمام رژیم‌های دارویی درصد ریشه‌کنی هلیکوباکتر در گروه فورازولیدون ۸۱/۶ درصد و در گروه مترونیدازول ۵۵/۷ درصد بود که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار است (P=0/006) تمام بیماران به دنبال درمان موفقیت‌آمیز بدون علامت شدند به جز سه مورد در گروه فورازولیدون و ۴ مورد در گروه مترونیدازول که از علائم گوارشی خفیف شاکی بودند. در ضمن ۶۴/۵ درصد (۲۰ از ۳۱ بیمار) با تست تنفسی مثبت در انتهای مطالعه بدون علائم کلینیکی باقی ماندند. (جدول شماره ۳)

Table 3: Course of Ulcer Disease and : جدول ۳ Treatment results in patients who completed the study

Regimens	Furazolidone (Group A)	Metronidazole (Group B)
Patients who completed the study	49	52
Compliance (taken < than 80%)	89.7%	100%*
Patients lost to follow-up	3	1
Therapy discontinuation	1	0
HP eradication :		
Per-protocol analysis	81.6%**	55.8%
Intention to treat analysis	75.5%*	54.7%

* P<0.05

** P< 0.01

بحث:

سوش‌های مقاوم هلیکوباکتر به مترونیدازول علت اصلی پائین بودن درصد ریشه‌کنی این باکتری در کشورهای در حال توسعه است^(۲و۳و۴و۸و۱۴و۱۸)، بین ۴۰ تا ۷۰ درصد سوش‌های هلیکوباکتر جدا شده در این مناطق به مترونیدازول مقاوم هستند. پژوهش‌های اخیر در کشورهای اروپایی و آمریکا نشانگر افزایش سوش‌های مقاوم به مترونیدازول به مقدار ۳۰ درصد در سه سال گذشته بوده است به طوری که در برخی مناطق این مقاومت به ۷۰ درصد رسیده است^(۱۶و۱۷) و به علت این شکل فراگیر نیاز به یک داروی جانشین جهت مترونیدازول شدیداً احساس می‌شود. داروی جانشین باید مؤثر، کم عارضه، همراه با اثرات عالی بر علیه هلیکوباکتر پیلوری باشد و در ضمن موجب مقاومت باکتری به دارو نگردد. کلاریترومایسین یک آنتی‌بیوتیک از رده ماکرولیدهاست، به صورت

نابودی باکتری مؤثر است بلکه موجب مقاومت نیز نمی‌شود.^(۳۰،۲۹،۲۸) ما هیچ‌گونه مقاومت به فورازولیدون در ۴۰ سوس هلیکوباکتر نداشتیم^(۳۱) بنابراین فورازولیدون به عنوان جانشین مترونیدازول در رژیم‌های سه و چهار دارویی قابل قبول‌تر و مؤثرتر است. پژوهش در مورد جانشینی فورازولیدون با مترونیدازول محدود است^(۳۱،۳۲،۳۳،۳۴) و بررسی آینده‌نگر اتفاقی مقایسه‌ای در این مورد در رژیم‌های چهار دارویی وجود ندارد. درمان با فورازولیدون به تنهایی به مقدار صد میلی‌گرم سه بار در روز به مدت سه هفته موجب ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری به میزان ۸۰ درصد، در مقایسه با مترونیدازول ۶۰۰ میلی‌گرم روزانه به مقدار ۳۳ درصد در چین شده است.^(۳۲)

سگوارا و همکاران^(۱۰) با رژیم سه دارویی ۲۴۰ میلی‌گرم بیسموت دو بار در روز فورازولیدون ۱۰۰ میلی‌گرم چهار بار در روز و آموکسی‌سیلین ۵۰۰ میلی‌گرم چهار بار در روز به مدت دو هفته ۸۶ درصد موفقیت در ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری همراه با عوارض خفیف و قابل تحمل داشتند.

مطالعه ما نشانگر برتری فورازولیدون به مترونیدازول با ۲۶ درصد ریشه‌کنی بیشتر باکتری در رژیم چهار دارویی همراه با عوارض گاهگاهی شدید ولی قابل پیشگیری بوده است. در مجموع فورازولیدون یک داروی ارزان با عوارض قابل قبول است و می‌تواند جایگزین مناسبی در رژیم‌های چهار دارویی با مترونیدازول باشد.

* - اعضای هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران - بیمارستان دکتر شریعتی
** - دانشکده علوم دانشگاه تهران

REFERENCES:

1. NIH Consensus conference. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. NIH consensus development panel on Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. 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;92:2025-2028.
4. Tytgat GNY. Treatment that impact favourably upon the eradication of Helicobacter pylori and ulcer recurrence (Review). Aliment pharmacol Ther 1994;8:359-68.
5. Saber - Firooz 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 relapse over a 1 year follow-up period: A prospective, randomized, controlled study. Am J Gastroenterol 1995;90:1419-23.
6. 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:A171(Abtract).
7. Malekzadeh R, Sotudehmanesh R, Siavoshi F, et al. 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.

نیتروفوران با شباهت به نیترونورانتوئین است و این دارو خاصیت باکتری سیدال و باکتریواستاتیک علیه اکثر جرم‌های گرم مثبت و گرم منفی^(۲۲،۲۱) همراه با جذب و انتشار مناسب در بدن دارد.^(۲۳) عوارض فورازولیدون خفیف و قابل تحمل است^(۲۴) عوارض جدی گاهگاهی مانند حملات هیپر و هیپوتانسیو، تب، فلاشینگ، سردرد، درد کولیکی شکم و بثورات جلدی باعث قطع دارو توسط بیمار می‌شود، تنها یک بیمار در این پژوهش به علت عوارض جدی دارو را قطع کرد. عوارض شدید به علت اثرات ضد منوآمین اکسیداز دارو است^(۲۲) و زمانی که با غذاهای حاوی تیرامین مانند پنیر و بعضی داروها مانند میتل‌دوپا مصرف شود می‌تواند باعث ایجاد عوارض شود. این عوارض با عدم مصرف غذاها و داروهای مورد نظر در طول درمان قابل پیشگیری است.^(۲۵) با توجه به تبدیل دارو به سایر متابولیت‌ها در بدن اثرات موتاژنیک و سرطان‌زا در انسان و حیوانات گزارش نشده است.^(۲۴)

بیش از ۲۰ سال از فورازولیدون به عنوان داروی ضد زخم پپتیک در کشور چین استفاده شده است و تجربیات کلینیکی نشان داده است که درصد بهبودی زخم برابر و عود زخم کمتر از کسانی بوده است که سایمتدین مصرف کرده‌اند^(۲۶،۲۷) قبلاً تصور می‌شد که چگونگی اثر فورازولیدون ناشی از اثرات ضد منوآمین اکسیداز آن است ولی بعداً مشخص گردید که اثرات ضد باکتری آن عامل بهبودی زخم است.^(۲۸،۲۹) فورازولیدون یک آنتی‌بیوتیک ارزان و قابل دسترس در کشورهای در حال توسعه است و اکثراً به عنوان یک داروی ضد اسهال و ضد ژیاودی مصرف می‌گردد.

مطالعات آزمایشگاهی نشانگر حساسیت بالای هلیکوباکتر پیلوری به این دارو است به طوری که حتی با غلظت ۳ نانوگرم در میلی‌لیتر نه تنها در

8. Salman-Roghani H, Pahlewanzadeh MR, Dashti MA, et al. 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:A2218(Abstract).
9. Malekzadeh R, Sotudehmanesh R, Amini M, et al. Effect of furazolidone, bismuth Subcitrate and amoxicillin for eradication of *Helicobacter pylori* in Iran. *Gastroenterology* 1997;112,A126(Abstract).
10. Segure AM, Gutierrez O, Otero W. Furazolidone, amoxicilline, bismuth triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:529-532.
11. Arvind AS, Cook RS, Tabaqchali S, et al. One-minute endoscopy room test for *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988;1:704.
12. Kaviani MJ, Malekzadeh R, Amini M, et al. Priority of histology over rapid urease and C14-ureath breath test for diagnosis of *H. pylori* eradication. *Gastroenterology* 1998;114, A171 (Abstract).
13. Raju GS, Smith MJ, Morton D, et al. Mini - dose(1-micro-cu) 14C urea breath test for detection of *Helicobacter pylori*. *Am J.Gastroenterol* 1994;89:1027-31.
14. van der Hulst RWM, Keller JJ, Raws EAJ, et al. Treatment *Helicobacter pylori* infection. A review of the world literature. *Helicobacter* 1996;1:6-19.
15. Tytgat GNY : Aspects of anti-helicobacter pylori eradication therapy in : Hunt RH, Tytgat GNY, eds. *Helicobacter pylori, basic mechanism to clinical cure* 1996. Dordrecht: kluwer Academic publishers, 1996:304-347.
16. Osato MS, Reddy R, Graham DY. Metronidazole and clarithromycin resistance among *H.pylori* isolates from a large hospital in the United States. *Gastroenterology* 1997;112:A 1057(abstract).
17. Reddy R, Osato M, Gutierrez O, et al. Metronidazole resistance is high in Korea and Colombia and appear to be rapidly increasing in the U.S. *Gastroenterology* 1996;110: A236(Abstract).
18. Thijs JC, Van Z wet AA, Moolenaar W, et al. Clarithromycin an alternative to metronidazole in the triple therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment pharmacol Ther*1994; 8:131-4.
19. 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.
20. Al-Assi AT, Ramirez FC, Lew GM, et al. Clarithromycin, tetracycline, and bismuth: a new non-metronidazole therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Am.J.Gastroenterol.* 1994 ;89 :1203-1205.
21. Katzung BG. *Basic & clinical pharmacology* 2nd ed. California Lange 1984.
22. Goth A. *Medical Pharmacology* 10th ed. St. Louis : CV Mosby 1981.
23. White AH. Absorption , distribution, metabolism and excretion of furazolidone. A review of the literature. *Scand J.Gastroenterol suppl.* 1989;169:4-10.
24. Zheng ZT, Wang YB. Treatment of peptic ulcer disease with furazolidone. *J.Gastroenterol Hepatol* 1992;7:533-7.
25. Goodman & Gilman's. *Pharmacological basis of therapeutics*, 8th ed. New York pergmon press, 1991.
26. 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.
27. Huai-Yu Z, Guozhen L, Jundong G, et al. Furazolidone in peptic ulcer. *Lancet* 1985,ii:276.
28. Howden A, Boswell P, Tovey F. In vitro sensitivity of *Campylobacter pyloridis* to furazolidone . *Lancet* 1986;2:1035(Letter).
29. Graham DY, Klein PD, Opekum AR, et al. In vivo susceptibility of *Campylobacter pylori*. *Am J.Gastroenterol* 1989;84:233-8. 1996;110:A238(Abstract).
30. Haas CE, Nix DE, Schentag JJ. In vitro selection of resistant *Helicobacter pylori*. *AntimicrobAgents chemother* 1990;34:1637-41.
31. Pourkhajeh A, Siavoshi F, Malekzadeh R, Massarrat S. In vitro sensitivity of *H.pylori* to antibiotics.(unpublished data).
32. Xiao SD, Liu WZ, Xia DH, et al. The efficacy of furazolidone and metronidazole in the treatment of chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori*- a randomized double blind placebo controlled clinical trial. *Hepatogastroenterology* 1990;37:503-6.
33. Morgan D, Kraft W, Bender M, et al. Nitrofurans in the treatment of gastritis associated with *Campylobacter pylori*. *Gastroenterology* 1988;95:1178-84.
34. Coelho LG, Passos MC, Chausson Y, et al. Five days bismuth free triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* and reduction of duodenal ulcer relapse. *Am J.Gastroenterol*1991;86:971-5.