

فورازولیدون و استفاده آن به عنوان یک داروی مهم در ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری

ساقی ریاحی زاده، صادق مسرت

مرکز تحقیقات گوارش و کبد، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

فورازولیدون دارویی از مشتقات نیتروفوران است که خاصیت باکتری‌سیدی دارد و در پزشکی و دامپزشکی از آن استفاده می‌شود. فورازولیدون حدود ۵ سال قبل از کشف هلیکوباکتر پیلوری در چین برای درمان ناراحتی معده بکار می‌رفته است. این دارو امروزه جزئی از رژیم ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری به حساب می‌آید. از مطالعاتی که بر روی حیوانات انجام گرفته است، نتایج ضد و نقیضی در باره خاصیت سرطانی‌زایی و خواص سمی به دنبال مصرف فورازولیدون بدست آمده، ولی تا کنون در مطالعات انسانی و با مصرف دوز درمانی این دارو، هیچگونه خاصیت سمی و سرطانی‌زایی مشاهده و تایید نشده است. اهمیت این دارو و برتری آن نسبت به کلاریترومایسین در ایران به دلیل ارزان تر بودن، در دسترس تر بودن و حساس بودن هلیکوباکتر به آن می‌باشد. در کشورهای اروپایی و آمریکای شمالی از فورازولیدون به عنوان خط اول درمان مطرح نبوده و اغلب به عنوان درمان‌های نجات بخش مورد استفاده قرار می‌گیرد. ولی این دارو در رژیم درمانی ریشه‌کنی به عنوان خط اول درمان در کشورهای در حال توسعه مورد تایید سازمان جهانی گاستروانترولوژی قرار گرفته است. با کاهش دوره مصرف فورازولیدون به ۵ تا ۷ روز می‌توان از عوارض خفیف آن پیشگیری نمود.

کلید واژه: فورازولیدون، هلیکوباکتر پیلوری، ریشه‌کنی

گوارش / دوره ۱۶، شماره ۱ / بهار ۱۳۹۰ / ۴۴-۲۸

نویسنده مسئول:

مرکز تحقیقات کبد و گوارش، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی

تهران، تهران، ایران

تلفن: ۰۲۱-۸۲۴۱۵۱۵۵

نمابر: ۰۲۱-۸۲۴۱۵۰۰۰

پست الکترونیک: massarat@ams.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۹/۱۲/۱۵

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۰/۱/۱۵

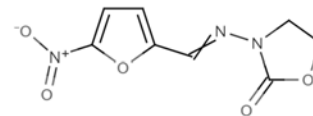
تاریخ پذیرش: ۹۰/۱/۱۶

زمینه و هدف:

سالهاست که فورازولیدون به عنوان دارویی برای درمان انگل‌های خاص نشخوارکنندگان و ماکیانگی که انسان به عنوان غذا از آنها استفاده می‌شود و امکان سرایت انگل آنها وجود داشته و هم چنین در درمان پارازیت‌های انسانی بکار می‌رود. مدتی است که این دارو برای درمان هلیکوباکتر پیلوری اهمیت پیدا کرده است. از این رو گزارش کاملی از آن را در این مقاله ضروری می‌دانیم.

فورمولاسیون و خواص شیمیایی:

فورازولیدون مشتق سنتتیک نیتروفوران است (۱) که نام شیمیایی IUPAC آن 3-[(5-nitrofuranyl)methylideneamino]-1,3-oxazolidin-2-one است. (۱)، فرمول مولکولی فورازولیدون $C_8H_8N_2O_5$ ، و وزن مولکولی آن ۲۲۵/۱۶ (۱) و نقطه ذوب آن ۲۵۵ درجه سلسیوس است. (۲)، فورازولیدون به شکل کریستال‌های گرد زرد رنگ و بی بو است که کمی مزه تلخ دارد. (۱)، این ماده در آب و الکل نامحلول است. (۱)



فرآورده‌های ژنریک ایران:

اشکال دارویی فورازولیدون به صورت شربت ۱۵mg/۵۰ml و قرص ۱۰۰ mg موجود است. (۳)، دارو به دنبال مصرف از راه دهان به خوبی جذب شده (۴) ولی در روده غیر فعال بوده و به سختی قابل جذب است. (۵)، این دارو باید دور از نور و در جعبه‌های مقاوم به نور نگهداری شود. (۱)

فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک:

اگرچه اعتقاد بر این است که فورازولیدون در آب نامحلول است ولی عوارض جانبی سیستمیک و وجود متابولیت‌های رنگی دارو در ادرار به دنبال مصرف خوراکی، این نظریه را رد می‌کند. (۱)، با مصرف دارو، متابولیت‌های آن به مقدار زیاد و به سرعت در روده حضور پیدا می‌کنند. (۱)

مکانیسم اثر:

فورازولیدون به عنوان یک داروی ضد باکتری و ضد پروتوزوا مصرف می‌شود. (۱)، فورازولیدون به عنوان یک داروی ضد عفونت موضعی، آنتی بیوتیک موثر بر سیستم ادراری، آنتی تریکومونا^۱ و مهارکننده مونوآمین اکسیداز به شمار می‌آید (۲ و ۳ و ۵) این دارو خاصیت باکتریسیدی دارد. (۱ و ۳)، فعالیت باکتریسیدی فورازولیدون بر پایه مداخله در سیستم آنزیمی باکتری که همان مداخله بر روی همانند سازی DNA، جلوگیری از استیل‌اسیون^۲ کو آنزیم A و تولید پروتئین است، می‌باشد (۳-۱ و ۵) این فعالیت ضدباکتریایی با از بین بردن و جلوگیری از تکثیر باکتری، باعث کاهش بوجود آمدن گونه‌های مقاوم می‌شود. (۱)، از این رو مقاومت به این دارو بسیار کم گزارش شده است. (۱)، فورازولیدون فلور میکروبی روده را بر هم نمی‌زند و موجب رشد قارچها نیز نمی‌شود. (۶)

نیمه عمر و دفع:

نیمه عمر فورازولیدون ۱۰ دقیقه است. (۲)، این دارو به طور عمده از مدفوع دفع می‌شود. (۳)، حدود ۵٪ یک دوز از این دارو و یا به عبارتی حدود ۵٪ متابولیت‌های رنگی دارو بدون تغییر از طریق ادرار دفع می‌شود (۳ و ۵) و به همین علت به دنبال مصرف دارو، ادرار به رنگ قهوه ای در می‌آید. (۵)،

1. Antitrichomonal
2. Acetylation

دتوکسیفیکیشن یا سم زدایی و کاهش اثر این دارو از طریق کونژوگاسیون توسط گلوکوتایون صورت می‌گیرد. (۲) مصرف در دوران شیردهی غلظت این دارو در شیر مادر معین نبوده لذا بی ضرر بودن مصرف آن در دوران شیردهی مشخص نمی‌باشد. (۳ و ۵)

حاملگی

بی خطر بودن مصرف فورازولیدون در خانمی که حامله است یا قصد حامله شدن دارد مشخص نشده و در عین حال هیچ گزارشی از عوارض ناخواسته دارویی بر روی جنین و نوزاد دیده نشده است. (۵)، مصرف فورازولیدون در دوران بارداری باید محدود و در صورت مصرف، ارزش استفاده از زیان آن بیشتر باشد. (۵)، این دارو جهت استفاده در دوران حاملگی در گروه C قرار دارد. (۳)

باروری:

دوزهای بالای فورازولیدون باعث کاهش اسپرماتوژنز با اثر بر توبول‌های سمی فر می‌شود ولی این اثر به دنبال دوزهای معمول گزارش نشده است. (۵)

واکنش‌های ناخواسته، اثرات و عوارض جانبی:

- عوارض گوارشی: شایع ترین عارضه فورازولیدون است. عوارض گوارشی شایع تهوع (۴۰/۷ - ۱/۴) (۷-۱۸) و استفراغ (۳۶/۸ - ۰) (۳ و ۷ و ۸ و ۱۳ و ۱۵-۱۷ و ۱۹) است. (۳ و ۵)، تهوع و استفراغ به دنبال مصرف این دارو شایع است ولی اغلب با کاهش دوز دارو بهبود می‌یابد ولی در صورت عدم بهبود، مصرف دارو باید قطع شود (۳ و ۵)، هم چنین اسهال (۲۲/۲ - ۰) (۸ و ۹ و ۱۱-۱۹) و یبوست (۳/۳ - ۰) (۸ و ۱۰ و ۱۶ و ۱۸ و ۱۹) به دنبال مصرف این دارو شایع است. (۵)، متعاقب مصرف فورازولیدون سردرد (۱۶/۳ - ۰) (۷ و ۸ و ۱۲ و ۱۳ و ۱۷-۱۵ و ۱۹)، ضعف (۱۸/۳ - ۱/۷) (۷ و ۸ و ۱۲ و ۱۳ و ۱۶ و ۱۷)، سرگیجه (۳۰/۶ - ۰/۸) (۷-۲۰) و خستگی عمومی (۳۲/۶ - ۱/۷) (۷ و ۸ و ۱۲ و ۱۳ و ۱۶-۱۸ و ۱۹) نیز گزارش شده است. (۳ و ۱)
- عوارض هماتولوژیک: همولیز (برگشت پذیر داخل عروقی) (۱) در موارد کمبود G6PD^۲ ممکن است اتفاق بیافتد. (۳-۱)، این بیماران طی مصرف دارو باید تحت کنترل بوده و در صورت ایجاد علائم یا نشانه‌های آنمی همولیتیک مصرف دارو باید قطع شود (۱ و ۳)، از سایر عوارض می‌توان به تغییر رنگ قهوه ای ادرار به علت متابولیت‌های دارو اشاره نمود. (۱ و ۲)
- واکنش‌های افزایش حساسیت: در تعداد کمی از بیماران در پی مصرف دارو، واکنش افزایش حساسیت ایجاد می‌شود که با قطع دارو از بین می‌رود. (۵)، شایع ترین واکنش افزایش حساسیت ناشی از این دارو در پوست و به صورت راش (۱۰/۲ - ۰) (۷ و ۹ و ۱۱ و ۱۳-۱۸) و زیکولار یا موربیلیفورم، کهیر (۲/۳ - ۱) (۱۷) و آنژیوادم می‌باشد (۱ و ۲ و ۵)، افزایش حساسیت باعث کاهش فشار خون، تب (۱۹ - ۰) (۷ و ۸ و ۱۹-۱۶)،

- گلوگز ۶ فسفات دهیدروژناز ۳

آرتراژی می‌شود. (۲ و ۵)، اریتم مولتی فورم، انفیلتراسیون ریوی و اتوزینوفیلی ریوی هم بر اثر واکنش افزایش حساسیت ایجاد می‌شود. (۲ و ۵)، این نوع واکنش‌های حساسیتی مانند واکنش حاد ریوی بوده و ساختار عملکردی آن مشابه واکنش به مصرف داروی نیتروفوران‌توئین و هپاتوتوکسیسیته ناشی از آن می‌باشد. (۱)، آگرانولوسیتوز نادر است. (۱)، گاهی ممکن است به علت عوارض بسیار شدید دارویی، درمان متوقف شود (۶/۱ - ۰/۸) (۷ و ۱۶ و ۱۷ و ۲۱)

پرهیز از مصرف فورازولیدون و تداخلات دارویی:

- ۱- مصرف این دارو به همراه داروهای سمپاتومیمتیک با اثر غیر مستقیم مانند آمفتامین، سیکلپنتامین، دوپامین، افدرین، مترامینول، متیل فنیدیت، فنیل‌افدرین، پسودوافدرین تداخل دارد. (۱)
- ۲- این دارو خاصیت مهارکنندگی مونوآمین اکسیداز دارد بنابراین فورازولیدون نباید همراه داروهای همگروه خود یعنی از گروه دارویی MAOIs (Monoaminoxidase Inhibitors) با دوز بالا و یا مدت طولانی استفاده شود. (۲ و ۱)، فورازولیدون مانع غیرفعال شدن تیرامین توسط مونوآمین اکسیدازهای موجود در کبد و دستگاه گوارش می‌شود. (۲۲)، تیرامین در جریان خون باعث آزاد سازی نوراپی نفرین از پایانه‌های عصبی سمپاتیک می‌شود لذا مصرف بیش از حد داروهایی با این خاصیت یا مصرف همزمان دو دارو با این خاصیت مشترک منجر به افزایش ناگهانی فشارخون می‌شود. (۲۲)، هم چنین مصرف فورازولیدون به همراه غذاهای حاوی تیرامین مانند لوبیا، باقلا، پنیر به خصوص پنیرهای مانده یا غنی شده محلی، قارچ، ماء‌الشعیر (آبجو)، شراب، جگر مرغ، گوشت و سوسیس دودی شده، ماهی نمک سود شده و محصولات تخمیر شده با مکانیسم فوق می‌توانند منجر به حمله فشارخون و کریز واکنش افزایش حساسیت گردد. (۱ و ۳)، به طور کلی تداخل MAOIs با تیرامین می‌تواند باعث اثرات‌های پیرآدرنژیک شده و سه نوع سندرم با علائم متفاوت ایجاد می‌کند که اغلب با هم همپوشانی^۴ می‌کنند: این سه نوع سندروم عبارتند از: سردرد شدید و یا پاروکسیسمال، علائم قلبی-عروقی به همراه فشارخون پاروکسیسمال و خونریزی داخل مغزی و مرگ (۱)، هنگامی که بیمار با این دارو تحت درمان است حداقل تا ۱۴ روز پس از قطع دارو نباید از مواد غذایی فوق استفاده نماید ۸۰ درصد موارد خطرناک ایجاد شده با مصرف پنیر مانده ایجاد می‌شود. (۱)، به نظر می‌رسد علت بروز بی‌اشتهایی و کاهش وزن در حیوانات تحت درمان با فورازولیدون تداخل دارو با تیرامین می‌باشد. (۲۳)
- ۳- توصیه می‌شود به علت ایجاد همولیز در بیماران مبتلا به کمبود G6PD نباید از این دارو استفاده شود. (۳-۲)، هر چند برخی معتقدند که می‌توان در این موارد، فورازولیدون را با احتیاط مصرف نمود. (۱)، که به احتمال شدت و ضعف نقص آنزیم مربوطه است.
- ۴- به علت نارس بودن سیستم آنزیمی و بی‌ثباتی گلوکوتایون در

- شیرخواران و بروز آنمی همولیتیک به دنبال مصرف فورازولیدون، این دارو در شیرخواران زیر ۱ ماه منع مصرف دارد است. (۱ و ۵)
- ۵- مصرف همزمان فورازولیدون با الکل باعث واکنش شبه دی سولفیرام می‌شود. (۱ و ۳)، نوشیدنی‌های الکلی یا غیرالکلی و یا حاوی مقادیر کم الکل حاوی مقادیر متفاوتی از تیرامین هستند و همزمان با این دارو نباید مصرف شود. (۱ و ۲۴)
- ۶- حساسیت شدید دارویی. (۳)
- ۷- درمان کوتاه مدت فورازولیدون به همراه امپرازول می‌تواند فراهمی همزیستی^۵ نسبی این دارو را تغییر دهد که احتمالا از طریق اثر بر کینتیک جذب دارو و یا فاز اول متابولیسم دارو دارد. (۴)
- ۸- مصرف همزمان این دارو با داروهای ضدافسردگی سه حلقه ای ممکن است باعث سایکوز توکسیک شود. (۳)
- ۹- اثر پایین آورنده قند خون به وسیله انسولین و سولفونیل اوره‌ها ممکن است توسط این دارو افزایش یابد. (۳)
- ۱۰- مصرف همزمان این دارو با پتیدین^۶ ممکن است منجر به بروز اثرات وخیم و غیرقابل پیش بینی شود. (۳)

متابولیت‌های دارو:

فورازولیدون در محیط بدن به سرعت و به شدت متابولیزه می‌شود. این دارو در بدن پستانداران، پرندگان و ماهیان به دو متابولیت تبدیل می‌شود. (۲۵)، یکی به نام 2,3-dihydro-3-cyanomethyl-2-hydroxy-5-nitro-1alpha, 2-di(2-oxo-oxazolidin-3-yl)iminomethyl-furo[2,3-b]furan که نام دیگر آن 3- amine-2-oxazolidone (AOZ) است. (۲۵)، متابولیت دیگری که به میزان کمتری تولید می‌شود N-(5-amine-2-oxazolidone (FOZ)-3-amine-2-oxazolidone نام دارد. (۲۵)

خاصیت سرطان‌زایی:

بطور کلی ۵-نیتروفورانها ژنوتوکسیک بوده و فورازولیدون یکی از فرم‌های آن است که به صورت وابسته به دوز باعث تخریب DNA می‌شود (۲۶)، نتایج بررسی‌ها نشان می‌دهد که موقعیت قرارگیری گروه نیترو در فرمول فورازولیدون بر آثار ژنوتوکسیسیته نقش دارد. (۲۶)، مشتقات ۲-فوریل اتیلن که گروه نیتروی آنها در خارج حلقه فوران چسبیده است، خاصیت ژنوتوکسیسیته کمتری دارند. (۲۶)

در مطالعاتی که بر روی حیوانات انجام گرفته است، نشان می‌دهد که این دارو در طولانی مدت خاصیت تومورزایی دارد. (۱)، در یک بررسی چند ماهه در ماکیان که فورازولیدون با دوز بسیار بالا و به مدت چند ماه به مصرف ماکیان رسیده است، این دارو باعث بروز خاصیت سرطانزایی شده است. در یک بررسی در نوعی ماهی، داروی فورازولیدون با دوز ۱۱ mg/kg در روز به مدت ۱۲ هفته با حضور هر دو متابولیت دارو یعنی AOZ و FOZ، باعث

5. Bioavailability
6. Pethidine

4. Overlap

اساس دوزاژ بر مبنای 5 mg/kg در روز است و حداکثر دوز روزانه - به علت امکان بروز تهوع و استفراغ - نباید از $8/8 \text{ mg/kg}$ بیشتر شود (۳)، در بزرگسالان 100 mg و در کودکان بالای ۱ ماه $1/25 \text{ mg/kg}$ (۱) از راه خوراکی ۴ بار در روز (۳) است. به عبارت دیگر در کودکان ۵ تا ۱۲ سال: $25-50 \text{ mg}$ از راه خوراکی، ۴ بار در روز (۳)، یا $17-25 \text{ mg}$ ، ۴ بار در روز (۱)، توصیه می‌شود.

کودکان تا ۴ سال: $17-27 \text{ mg}$ از راه خوراکی، ۴ بار در روز (۳) شیرخواران یک تا ۱۱ ماهه: 17 mg - ۸ از راه خوراکی، ۴ بار در روز (۳) این دارو در درمان اسهال معمولاً طی ۲ تا ۵ روز پاسخ می‌دهد (۱)، دوره درمان نباید بیش از ۷ روز باشد (۳)، در صورتی که پاسخ مناسب به درمان تا ۷ روز مشاهده نشد، پیشنهاد می‌شود که دارو قطع شود گرچه برای درمان ژن‌دریازیس اغلب پزشکان درمان ۷ تا ۱۰ روزه فورازولیدون را پیشنهاد می‌کنند (۱).

فورازولیدون و هلیکوباکتر پیلوری:

در سال ۱۹۸۲ هلیکوباکتر پیلوری توسط مارشال و وا رن در مخاط معده کشف شد (۳۵) و اثر آن بر بیماران در سال ۱۹۸۴ گزارش شده (۳۶) و ارتباط بین زخم دئودنوم و نوعی باکتری شبیه به کمپیلوباکتر که بعداً هلیکوباکتر پیلوری نام گرفت مشخص شد (۳۶). مطالعاتی که توسط زینگ^۷ (۳۲) و زانو^۸ (۳۳) انجام گرفته است مبنی بر آن است که حداقل ۵ سال یا بیشتر قبل از آنکه وجود این باکتری به عنوان عامل بیماری زخم دئودنوم به اثبات برسد، فورازولیدون برای رفع این بیماری در چین مورد استفاده قرار داشته است و با مصرف یک دوره ۲ هفته‌ای فورازولیدون، ۸۰٪ زخم دئودنوم بهبود می‌یافته و تا ۳ سال این درمان پایدار بوده است (۳۱).

به نظر می‌رسد اولین مقالاتی که حاکی بر درمان هلیکوباکتر با داروی فورازولیدون در جهان است به اوایل دهه ۱۹۹۰ (۳۷) و در ایران به سال ۲۰۰۰ (۱۸) بر می‌گردد.

درمان هلیکوباکتر پیلوری:

در اروپا و شمال آمریکا که عفونت هلیکوباکتر پیلوری شایع نیست و در این گروه، تعداد بیماران مبتلا به زخم اثنی عشر در طول عمر کم نمی‌باشد، متخصصین معتقدند در افراد زیر ۴۵ سال که عفونت آنها مثبت است، برای جلوگیری از بروز زخم باید این باکتری ریشه کن شود و برای شروع درمان که می‌تواند به وسیله هر پزشک عمومی انجام گیرد، الزاماً باید وجود عفونت تایید شده باشد (۱ و ۱۸ و ۳۸)، معمول ترین آزمون برای تایید آلودگی با این میکروب، تست تنفسی^۹ است و جایگزین آن تست آنتی ژن مدفوع می‌باشد. (۱ و ۳۸)، باید توجه داشت اگر تست تنفسی تا چند روز پس از مصرف مهارکننده‌های پمپ پروتونی^{۱۰} مانند امپرازول و یا آنتی بیوتیک‌ها انجام

مستعد شدن و ایجاد تومور از نوع ملانوهیستوسیتوما، به ویژه در ناحیه کبد آن جانور و بچه‌های آن شد (۲۵)، ولی در گونه دیگری از ماهی با تجویز 50 mg/kg فورازولیدون در روز به مدت ۹۰ روز هیچ گونه اثری از توده و سرطان در ماهی و بچه‌هایشان دیده نشد (۲۵)، با توجه به این مطالعه در حیوانات و نتایج ضد و نقیضی که به دست آمده است، خاصیت سرطانزایی فورازولیدون هنوز مورد شک و تردید می‌باشد (۲۵).

فورازولیدون می‌تواند باعث ایجاد کاردیومیوپاتی در بوقلمون شود (۲۳)، این دارو در پستانداران نشخوارکننده اغلب توکسیک است (۲۳)، این خاصیت توکسیسیته از نوع نورولوژیک است (۲۳)، با این وجود هنوز مشخص نیست که آیا مصرف فورازولیدون در دوزهای درمانی در حیوانات قابل استفاده برای خوراک انسان باعث انباشته شدن این دارو در بافت‌های حیوانی شده و آیا از این طریق به بافت‌های بدن وارد می‌گردد یا خیر (۲۳).

از آنجایی که برای باقیمانده داروی فورازولیدون در بافت حیواناتی که به مصارف غذایی انسان می‌رسند، خاصیت سمی ذکر شده است و این نکته ممکن است سلامتی انسان را تحت تاثیر قرار دهد، لذا مطالعه ای بر روی سلول‌های کارسینوماتوی کولون به نام Caco-2 که قابلیت تمایز در کشت‌های سلولی را دارند انجام شد. خاصیت سمی این دارو بر روی سلول‌های Caco-2 تمایز یافته و تمایز نیافته صورت گرفت. نتایج حاصله نشان دهنده اثرات شدید بر پرولیفراسیون بافت مخاط روده بود در حالی که سلولهای تمایز یافته به این اثرات سمی مقاوم تر بودند (۲۷).

موارد مصرف و اندیکاسیون:

فورازولیدون بر روی ژن‌دریازیا لامبلیا و برخی از باکتری‌ها مانند استفیلوکوک، انتروکوک، استرپتوکوک، اشریشیا کلی، گونه‌های سالمونلا، گونه‌های شیگللا، پروتئوس، تریکومونا، ژن‌دریازیا، کلره آ و آئروباکتر آئروژینوزا موثر می‌باشد (۱)، هر چند خاصیت سرطان زایی فورازولیدون و مترونیدازول مورد بحث می‌باشد (۲۸)، ولی جهت درمان ژن‌دریازیا لامبلیا گفته شده است که مترونیدازول و کوئیناکرین موثرتر از فورازولیدون هستند ولی به علت شکل مایع دارو و مصرف راحت تر آن در بچه‌ها این دارو در گروه سنی کودکان ارجح است (۲۸)، فورازولیدون برای سایر عفونت‌های روده ای باکتریال هم توصیه شده است ولی مصرف آن در گاستروانتریت‌های خفیف و خود محدود شونده لازم نیست (۱)، علاوه بر موارد فوق خاصیت ضد هلیکوباکتر (۲۹) و خاصیت ترمیم زخم هم برای این دارو در دوره زمانی قبل از کشف هلیکوباکتر در بررسی‌هایی که در چین انجام گرفته ذکر شده است (۳۰-۳۳)، فورازولیدون گرچه از درمان‌های اصلی هلیکوباکتر پیلوری نمی‌باشد ولی در مطالعات متعددی اثر بخشی فورازولیدون بر این باکتری تایید شده است (۱ و ۱۴ و ۱۹ و ۳۴).

دوزاژ دارو:

جهت درمان گاستروانتریت باکتریال، تک یاخته ای، ژن‌دریازیا و در درمان کمکی کلرا (۳):

7. Zheng

8. Zhao

9. UBT= Urease Breath Test

10. PPI= Proton Pump Inhibitor

شود احتمال نتیجه منفی کاذب آن بالاتر می‌رود. (۱)، متاسفانه در کشور ما، ایران، بسیاری از پزشکان عمومی برای اثبات عفونت و حتی پس از درمان، از آزمایش سرولوژی استفاده می‌کنند. درحالی که همه متخصصین بر این نظریه توافق دارند که تست سرولوژی می‌تواند بعد از درمان، تا سال‌های زیادی مثبت بماند و لذا نمی‌تواند شاخص وجود عفونت حاد باشد و استفاده از آن کاملاً کنار گذاشته شده است.

طی سال‌های اخیر مقاومت هلیکوباکتر پیلوری (که در گروه سنی کودکان و بزرگسالان تقریباً مشابه است. (۳۹)، نسبت به آنتی بیوتیک‌های مختلف مانند مترونیدازول، کلاریترومایسین و تتراسیکلین در تمامی گروه‌های سنی به شدت افزایش یافته است. (۴۱-۳۹) و این نکته می‌تواند یکی از علل شکست درمان هلیکوباکتر پیلوری باشد. (۱۷)، کلیه رژیم‌های درمانی معمول به اختصار در جدول ۱ آمده است.

خط اول درمان:

در صورتی که مقاومت به کلاریترومایسین کم باشد (بین ۱۵ تا ۲۰ درصد) بهتر است از رژیم استاندارد خط اول (جدول ۱) استفاده شود. (۴۰ و ۴۲)، اگر در آن ناحیه مقاومت به مترونیدازول کمتر از ۴۰ درصد باشد می‌توان به جای آموکسی سیلین از مترونیدازول استفاده کرد. موفقیت دوره ۱۴ روزه خط اول درمان نسبت به دوره ۷ روزه آن بیشتر می‌باشد (۴۲ و ۴۳)، هر چند این رژیم درمان خط اول محسوب می‌شود ولی میزان ریشه‌کنی با این رژیم پایین بوده و اثر درمانی چندانی ندارد و مهم‌ترین عامل این مساله مقاومت هلیکوباکتر به آنتی بیوتیک‌ها خصوصاً کلاریترومایسین در دهه اخیر است. (۴۴-۴۶)

حدود ۵ تا ۳۵ درصد بیمارانی که به هلیکوباکتر پیلوری آلوده هستند با مصرف رژیم استاندارد سه دارویی خط اول، به درمان پاسخ نمی‌دهند. (۴۴ و ۴۷)، در صورتی که درمان ۴ دارویی حاوی بیسموت (خط دوم درمان) در دسترس باشد می‌توان به جای خط اول درمان از آن استفاده کرد. (۴۲)، اگر مقاومت وجود داشته باشد می‌توان از رژیم‌هایی بر پایه بیسموت، لووفلوکساسین، ریفابوتین یا فورازولیدون (رژیم درمانی‌های خط سوم) استفاده کرد. در برخی کشورها، از رژیم فوق به عنوان درمان خط اول استفاده می‌شود ولی مطالعات نشان داده است که اثربخشی این رژیم‌های درمانی نیز بر اساس جمعیت‌های مختلف متفاوت می‌باشد. (۴۰ و ۴۴)

به نظر می‌رسد که علل دیگر شکست ریشه‌کنی، علاوه بر مقاومت باکتریایی، تحمل نکردن دارو توسط بیمار، PH پایین و ترشح بسیار اسیدی معده و تجمع زیاد باکتری در معده و دوازدهه می‌باشد (۴۴ و ۴۸)، در صورت وجود مقاومت، بهتر است پس از شکست خط اول درمان، میکروپ را کشت داده و آنتی بیوگرام تهیه شود. (۴۹)، در کل درمان خط اول باید ساده، قابل تحمل و مقرون به صرفه باشد. (۳۸)

خط دوم درمان:

از میان رژیم‌هایی که پس از شکست درمان خط اول و یا در صورت حساسیت به ترکیبات پنی سیلین می‌توان در خط دوم از آنها استفاده کرد، رژیم چهاردارویی حاوی بیسموت به همراه تتراسیکلین، مترونیدازول و داروهای مهارکننده اسید بهترین انتخاب است. (۴۰ و ۴۲)، ولی برخی معتقدند رژیم فوق به علت مدت طولانی درمان، عوارض جانبی، تعداد زیاد قرص در روز و این که بیسموت ممکن است همه جا پیدا نشود رژیم خوبی محسوب نمی‌شود. (۵۰)، اگر بیسموت در دسترس نباشد با حذف این دارو می‌توان رژیم چهاردارویی را به رژیم سه دارویی تبدیل و از آن به عنوان خط دوم استفاده کرد. (۳۸)

اگر تتراسیکلین موجود در این رژیم سه دارویی نیز در دسترس نبود می‌توان آموکسی سیلین را جایگزین تتراسیکلین کرد. (۴۲)، پس از شکست خط اول درمان اگر آنتی بیوگرام صورت نگیرد، خط دوم درمان می‌تواند یک مهارکننده پمپ پروتونی به همراه مترونیدازول و یا کلاریترومایسین باشد. (۴۷)، مترونیدازول در مقایسه با کلاریترومایسین این برتری درمانی را نشان می‌دهد که با وجود مقاومت باکتری در مقابل مترونیدازول باز هم اثر ریشه‌کنی آن مطلوب می‌باشد. (۲۰)، در صورتی که هنگام مقاومت به کلاریترومایسین، شکست درمانی با مصرف مجدد کلاریترومایسین بسیار بالا می‌باشد. اگر درمان خط دوم در مراقبت اولیه که توسط پزشک عمومی (خانواده) با شکست مواجه شد، بیمار باید به متخصص ارجاع داده شده که با نمونه گرفته شده از مخاط معده و انجام کشت باکتری و آنتی بیوگرام، آنتی بیوتیک مناسب مشخص شود. هم چنین شکسته ای متعاقب باید توسط متخصص بررسی و کنترل شود. (۳۸)

خط سوم درمان:

پیشنهاد برای درمان خط سوم می‌تواند بر پایه فورازولیدون و ریفابوتین باشد. در صورت مقاومت شدید باکتری و اختلال در ریشه‌کنی، در این مرحله باید تست حساسیت آنتی بیوتیکی انجام شود. (۴۴)، ولی اگر بخواهیم جهت درمان خط سوم از رژیم سه دارویی نجات بخش یعنی (ریفابوتین + لووفلوکساسین + فورازولیدون) استفاده کنیم، آنتی بیوگرام توصیه نمی‌شود. (۵۱)

سایر رژیم‌های خط سوم درمان، رژیم‌های ۳ دارویی برپایه ریفابوتین / فورازولیدون / لووفلوکساسین / تتراسیکلین به همراه آموکسی سیلین و یک مهارکننده‌های پمپ پروتونی و یا آموکسی سیلین با دوز بالا پیشنهاد می‌شود. (۴۶ و ۵۲ و ۵۳)

درمان نجات بخش:

در صورتی که پس از ۲ شکست درمان بخواهیم از درمان نجات بخش استفاده کنیم باید تست آنتی بیوگرام انجام شود. (۴۲)، و در صورتی که آنتی بیوگرام انجام نشود بهترین درمان نجات بخش درمان ۴ دارویی بر پایه بیسموت است (یعنی همان درمان خط دوم). (۴۷)، هنگامی که مقاومت

جدول ۱: انواع رژیم‌های مختلف خطوط درمانی در جهان
(در هیچ کدام از رژیم‌ها، فوزازولیدون به عنوان جزئی از رژیم خط اول درمان مورد استفاده قرار نگرفته است)

رژیم درمانی خط اول	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PPI یا رانیتیدین ، بیسموت سترات (RBC) دو بار در روز + کلاریترو مایسین (C) ۵۰۰ میلی گرم دوبار در روز + آموکسی سیلین (A) ۱۰۰۰ میلی گرم دو بار در روز (۵۰) * (۴۶ و ۵۰ و ۵۲ و ۵۴ و ۵۶ و ۵۷ و ۵۸) & ▪ PPI یا رانیتیدین ، بیسموت سترات (RBC) دو بار در روز + کلاریترو مایسین (C) ۵۰۰ میلی گرم دوبار در روز + مترونیدازول (M) ۵۰۰ میلی گرم دو بار در روز (۵۴) @ (۵۰) * (۵۶) (۵۷) ~ (۵۸) &
--------------------	---

رژیم درمانی خط دوم PPI دوبار در روز + بیسموت ساب سترات / ساب سالیسیلات ۱۲۰ میلی گرم چهاربار در روز + مترونیدازول ۵۰۰ میلی گرم سه بار در روز + تترا سیکلین ۵۰۰ میلی گرم چهار بار در روز (۵۶) * (۴۶ و ۵۰ و ۵۲ و ۵۴ و ۵۷)

رژیم درمانی خط سوم	<ul style="list-style-type: none"> ▪ بر پایه ریفابوتین : (ریفابوتین + آموکسی سیلین + PPI) (۵۲ و ۴۶) ▪ بر پایه فوزازولیدون: (فوزازولیدون + آموکسی سیلین + PPI) (۵۲ و ۴۶) ▪ بر پایه لووفلوکساسین: (لووفلوکساسین + آموکسی سیلین + PPI) (۵۲) (۴۶) ** ▪ آموکسی سیلین با دوز بالا + PPI (۵۲) ▪ برپایه تتراسیکلین و آموکسی سیلین: آموکسی سیلین + تتراسیکلین + PPI (بیسموت) یا (رانیتیدین بیسموت سترات) (۵۲)
--------------------	---

رژیم درمانی نجات بخش
 ▪ آموکسی سیلین با دوز بالا (۵۴)
 ▪ فوزازولیدون + ریفابوتین + کینولون‌ها (۵۵ و ۵۶)

\$ رژیم ۷ تا ۱۴ روزه با شکست درمان به میزان ۲۰٪ مواجه شد.
 @ به جای مترونیدازول از نیتروایمیدازول استفاده می‌شود - رژیم ۷ روزه ، ریشه کنی ۸۰٪ داشته است.
 ~ به جای مترونیدازول از نیتروایمیدازول استفاده می‌شود - شکست ریشه کنی ۲۳٪ بوده است.
 & رژیم‌ها به صورت دوره های ۱ هفته ای و ۲ هفته ای استفاده شده است.
 * به عنوان خط اول درمان نیز پیشنهاد می‌شود.
 ** به عنوان خط دوم درمان پیشنهاد شده است.

(بیسموت+تتراسیکلین ۴ بار در روز+PPI دو بار در روز+ فوزازولیدون ۱۰۰ میلی گرم ۳ بار در روز OTB-F) به مدت ۱۴ روز بهره گرفت.(۱۵)، درمان‌های تجربی، بدون بیسموت و درمان‌های چهاردارویی حاوی بیسموت گرچه از اثر بخشی بالایی برخوردار است ولی در محدوده وسیع مصرف نمی‌شود.(۵۵)

به کلاریترومایسین و فوزازولیدون همزمان وجود داشته باشد و یا در صورت حساسیت باکتریایی پس از دومین شکست، می‌توان از رژیم درمانی نجات بخش بر پایه ریفابوتین، لووفلوکساسین و فوزازولیدون استفاده کرد. (۵۴ و ۴۵)، رژیم درمانی فوق به عنوان خط اول درمان در کشورهای اروپایی و آمریکای شمالی توصیه نمی‌شود.(۵۴)

درمان تجربی می‌تواند ۴ دارویی یا در صورت ۳ دارویی بودن به صورت ترکیبات (آموکسی سیلین+ریفابوتین) و یا (تتراسیکلین+مترونیدازول) و یا (آموکسی سیلین+مترونیدازول) به مدت ۲ هفته به همراه یک مهارکننده پمپ پروتونی^{۱۱} تجدید گردد این درمان‌ها در صورت حساس بودن باکتری به کلاریترومایسین قابل استفاده است.(۴۵)، البته رژیم‌های ۴ دارویی حاوی فوزازولیدون و یا ۳ دارویی حاوی ریفابوتین هم راهکارهای مناسبی برای درمان نجات بخش می‌باشند که در صورت عدم نتیجه گیری باید آنتی‌بیوگرام انجام گیرد.(۴۷)،

آیا انجام آنتی بیوگرام لازم است؟
 جهت درمان خط سوم، وقتی بخواهیم از کینولون‌ها^{۱۲} استفاده کنیم به علت افزایش مقاومت تست آنتی بیوگرام لازم است.(۵۳)، آنتی بیوگرام پس از شکست درمان دوم ضروری نیست ولی در صورت انجام احتمال ریشه کنی را بالا می‌برد.(۵۲)، ولی پس از ۲ بار شکست درمان حتی اگر بدون تست آنتی‌بیوگرام درمان ادامه یابد در بیماران ریشه‌کنی صورت می‌پذیرد. (۵۷)، هم چنین در صورت وجود امکانات، پس از شکست درمان می‌توان از آندوسکوپی و کشت باکتری و آنتی بیوگرام استفاده نمود.(۳۴)

در صورت شکست‌های مکرر می‌توان از رژیم‌های ۴ دارویی بر پایه بیسموت (بیسموت+تتراسیکلین ۴ بار در روز+PPI دو بار در روز+ مترونیدازول ۴۰۰ یا ۵۰۰ میلی گرم ۳ بار در روز OTB-M) یا بر پایه فوزازولیدون

12. Quinolones

11. PPI= Proton Pump Inhibitor

جدول ۲: مقاومت هلیکوباکتر پیلوری باکتری به آنتی بیوتیک‌های مختلف در دوره‌های زمانی متفاوت در ایران

رده سنی	سال-مرجع	کلاریترومایسین	آموکسی سیلین	فوزازولیدون	مترونیدازول	تتراسیکلین	سیپروفلوکساسین
بزرگسال	۲۰۰۳ (۶۰)	٪۱/۲	٪۰	٪۰	٪۳۲/۱	٪۰	-
	۲۰۰۶ (۳۹)	٪۲/۴	٪۲/۴	٪۰ (۶۱)	۳۵ - ٪۳۳ (۶۱)	٪۰	-
	۲۰۰۷ (۶۲)	٪۹/۴	٪۲۰/۸	٪۹/۴	٪۷۲/۶	٪۴/۷	٪۴/۷
	۲۰۱۰ (۶۳)	٪۷/۳	٪۷/۳	٪۴/۵	٪۵۵/۶	٪۳۸/۱	-
	۲۰۰۶ (۳۹)	٪۵/۹	٪۵/۹	٪۰	٪۳۷	٪۲	-
خردسال	۲۰۰۷ (۶۴)	٪۱۶ - ٪۴/۱۶	٪۵۹ - ٪۸/۳۳	٪۰ - ۹	۹۵ - ٪۵۴/۱۶	۵ - ٪۰	٪۷
		(۴۹)	(۴۹)	(۴۹)	(۴۹)	(۴۹)	

در سال ۲۰۱۰ رسیده است.

مقاومت هلیکوباکتر پیلوری نسبت به آنتی بیوتیک‌ها در سایر کشورها:

در سایر کشورها نیز افزایش مقاومت هلیکوباکتر به آنتی بیوتیک‌ها رو به افزایش است. به طور مثال در کشور چین از سال ۲۰۰۰ تا سال ۲۰۰۷، مقاومت به کلاریترومایسین از ٪۸/۶ به ٪۳۸/۱ و مقاومت به فوزازولیدون از ٪۰ تا ۲۰۰۳، مقاومت به کلاریترومایسین از ٪۷ به ٪۱۶ و مقاومت به فوزازولیدون از ٪۴/۸ رسیده است که حدود ۴/۵ برابر بوده است. در برزیل از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۳، مقاومت به کلاریترومایسین از ٪۷ به ٪۱۶ و مقاومت به فوزازولیدون از ٪۴ به ٪۱۳ رسیده که هر دو افزایش ۲/۲ برابر بوده است. در کشور کره از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۳، مقاومت به کلاریترومایسین (٪۵/۹) و فوزازولیدون (٪۱/۵) تغییری نداشته است. می‌توان نتیجه گرفت که هر چند مقاومت هلیکوباکتر به این دو آنتی بیوتیک به یک نسبت افزایش می‌یابد ولی درصد مقاومت به فوزازولیدون کمتر از کلاریترومایسین می‌باشد.

مطالعات رژیم دارویی با محتوای فوزازولیدون در ایران:

مطالعاتی که در ایران بر روی ارتباط هلیکوباکتر پیلوری با داروی فوزازولیدون انجام گرفته است و در Pubmed اندکس شده است به دو دسته کلی تقسیم می‌شود: یک گروه شامل اثربخشی فوزازولیدون در مقایسه با رژیم‌های دیگر طی مطالعات Randomized Control Trial (۱۴ مقاله) است و گروهی دیگر که مقاومت هلیکوباکتر پیلوری نسبت به آنتی بیوتیک‌ها در محیط کشت آزمایشگاهی انجام شده است (۶ مقاله) و یا ترکیبی از هر دو (۱۱ مقاله). مقالات Randomized Control Trial بر روی اثرات فوزازولیدون بر هلیکوباکتر پیلوری در ایران در جدول ۴ آمده است.

از مطالعاتی که در ایران بر انواع رژیم‌های ریشه‌کنی حاوی فوزازولیدون بدست آمده (جدول ۴) می‌توان نتیجه گرفت که رژیم‌های حاوی فوزازولیدون با طول درمان کمتر از ۱۰ روز موثر نمی‌باشند. هم چنین

غیر از آنتی بیوتیک‌ها از داروهای مکمل مانند لاکتوفرین یا پروبیوتیک برای تقویت ریشه‌کنی و یا کاهش عوارض جانبی استفاده شود. (۵۰) موفقیت ریشه‌کنی باید توسط تست تنفسی و در موارد لزوم به همراه آندوسکوپی تایید شود. اگر تست تنفسی در دسترس نبود می‌توان از تست آنتی ژن مدفوع به عنوان تست جایگزین استفاده کرد و همان‌طور که قبلاً ذکر شد، انجام تست سرولوژی برای تشخیص عفونت قبل و بعد از درمان متروک می‌باشد. (۳۸)

در صورت حساسیت به پنی سیلین از آموکسی سیلین و در موارد مصرف الکل از مصرف مترونیدازول باید پرهیز کرد. (۳۸) به طور کلی درمان‌های ۲ دارویی در مقایسه با درمان‌های ۳ یا ۴ دارویی و رژیم‌هایی که طول درمان کمتری داشته‌اند از موفقیت کمتری برخوردار بوده‌اند. (۵۹)، هم چنین در جوامعی که هم مقاومت به مترونیدازول بالا است و هم عفونت در بچه‌ها شیوع بالایی دارد رژیم موثر فوزازولیدون، آموکسی سیلین همراه با مترونیدازول می‌تواند تا ٪۷۰ می‌تواند عفونت را ریشه‌کن کند. (۵۹)

مقاومت هلیکوباکتر پیلوری نسبت به آنتی بیوتیک‌ها در ایران و جهان:

همان‌طور که گفته شد، مقاومت هلیکوباکتر پیلوری نسبت به آنتی بیوتیک‌های مختلف در مناطق مختلف جغرافیایی متفاوت است در جدول‌های شماره ۲ و ۳ مقاومت این باکتری به گروهی از آنتی بیوتیک‌های رایج در رژیم‌های ریشه‌کنی آمده است.

مقاومت هلیکوباکتر پیلوری نسبت به آنتی بیوتیک‌ها در ایران:

در ایران مقاومت هلیکوباکتر پیلوری به فوزازولیدون و کلاریترومایسین بین سال‌های ۲۰۰۳ تا ۲۰۱۰ رو به افزایش بوده ولی این مقاومت نسبت به فوزازولیدون (از ٪۰ به ٪۴/۵ = ۴/۵ برابر) رشد کمتری نسبت به کلاریترومایسین (از ٪۱/۲ به ٪۷/۳ = ۶ برابر) داشته است. هم چنین مقاومت نسبت به مترونیدازول از ۳۲/۱ درصد در سال ۲۰۰۳ به ۵۵/۶ درصد

جدول ۲: مقاومت هلیکوباکتر پیلوری به آنتی بیوتیک‌های مختلف در دوره‌های زمانی متفاوت در کشورهای غیر از ایران (بر حسب درصد)

سال	کشور(مرجع)	کلاریترومایسین (%)	لووفلوکساسین (%)	مترونیدازول (%)	تتراسیکلین (%)	آموکسی سیلین (%)	فوزولیدون (%)	نیتروفورانئوئین (%)
۱۹۹۴	کره (۶۵)	۴/۸	-	۳۳/۳	-	-	-	-
۱۹۹۹	کره (۶۵)	۷/۷	-	۴۷/۷	-	-	-	-
۲۰۰۰	برزیل (۶۶)	۷	-	۴۲	۷	۲۹	۴	-
	چین (۶۷)	۸/۶	۱۰/۳	۴۰ تا ۵۰ فقط ۱ مورد	-	۰	۰	-
۲۰۰۱	آمریکا (۶۸)	-	-	۵۲	-	-	۲	۲
	کره (۶۵)	۵/۹	-	۴۰/۶	۵/۳	۰	۱/۵	۱/۵
۲۰۰۳	برزیل (۶۹)	۱۶	-	۵۵	۹	۳۸	۱۳	-
	کره (۷۰)	۵/۹	-	۴۵/۵	۶/۸	۰/۵	۱/۵	۱/۵
	اسپانیا (۷۱)	-	۱۶/۷۸	۲۳/۱۷	-	-	۱/۸۲	۰/۶
۲۰۰۵	چین (۶۷)	۹/۰	۲۴/۰	-	-	-	-	-
	هند (۷۲)	۰	-	۸۵	۷/۵	۰	۰	-
۲۰۰۷	چین (۴۱)	۳۸/۱	-	-	-	-	۴/۸	-
۲۰۰۸	روسیه (۷۳)	-	-	۵۰/۵	۱۱/۳	۱۳/۲	۱۵/۱	-
۲۰۰۹	چین (۶۷)	۲۰/۷	۳۲/۵	-	-	-	-	-
۲۰۱۰	چک (۴۰)	۲۰	-	۴۰	-	-	-	-

با توجه به جدول‌های ۵ و ۶، در کشورهای آمریکای جنوبی و آسیا، رژیم‌هایی که حاوی فوزولیدون هستند از میزان ریشه‌کنی (۵۲٪ - ۸۸٪) برخوردارند. ولی پاسخ به درمان در رژیم‌هایی که بیش از ۱۰ روز هستند بهتر از رژیم‌های ۷ روزه یا کمتر می‌باشد. در صورتی که رژیم‌ها تنها حاوی کلاریترومایسین باشند، میزان ریشه‌کنی (۶۵٪ تا ۵۹٪) است ولی هنگامی که کلاریترومایسین با فوزولیدون همراه می‌شود میزان ریشه‌کنی به (۸۶٪ - ۶۹٪) افزایش می‌یابد.

اگر دوز فوزولیدون کمتر از ۲۰۰ میلی گرم باشد، آن رژیم اثربخشی مطلوبی نخواهد داشت. آنچه تقریباً بین مطالعات فوق مورد توافق است رژیم OAB-M-F و حداقل به مدت ۱۰ روز می‌باشد. یعنی رژیم ۴ دارویی که در نیمی از طول درمان، مترونیدازول و در نیمی دیگر از فوزولیدون استفاده شود تا عوارض ناشی از فوزولیدون به حداقل برسد. نتیجه این مطالعات نشان می‌دهد که میزان ریشه‌کنی با رژیم‌هایی بر پایه فوزولیدون (۶۸٪ - ۸۷٪) می‌تواند با رژیم‌هایی بر پایه کلاریترومایسین (۷۰٪ - ۸۲٪) رقابت کند.

جمع بندی

یکی از علل مهم شکست درمان ریشه‌کنی، مقاومت باکتری هلیکوباکتر پیلوری نسبت به آنتی بیوتیک‌ها می‌باشد که در سال‌های گذشته رو به افزایش گذاشته است. در مناطقی که مقاومت بالایی در برابر مترونیدازول وجود دارد می‌توان از کلاریترومایسین و یا فوزولیدون به عنوان داروی جایگزین استفاده کرد. (۱۶ و ۱۷ و ۱۹ و ۷۹)، ولی کلاریترومایسین نیز به چند دلیل داروی مناسبی نمی‌باشد. اول؛ کلاریترومایسین دارویی است که پس از

رژیم دارویی با محتوای فوزولیدون در کشورهای غیر از ایران

مطالعاتی که در سایر کشورها بر روی ارتباط هلیکوباکتر پیلوری و داروی فوزولیدون انجام گرفته است و از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۰ در Pubmed اندکس شده است در سه جدول زیر به تفکیک مقاومت باکتری به آنتی بیوتیک‌ها (جدول ۳)، بررسی رژیم درمانی حاوی فوزولیدون و مقایسه اثر رژیم شامل فوزولیدون با سایر رژیم‌ها در ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری آمده است. (جدول ۵ و ۶)

جدول ۴: مطالعات اثر رژیم شامل فورازولیدون در بررسی‌های کنترل شده با رژیم‌های دیگر در ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری در ایران

عوارض کلی (%)	میزان درصد ریشه‌کنی		رژیم‌های درمانی (به اختصار)	رژیم‌های درمانی	طول درمان به روز	تعداد بیمار	نویسندگان و سال انتشار
	Pre-protoco- col%	Intention to treat%					
احساس مزه بد دهان ۱۴	۹۱/۳	۷۸/۵	OAB-M-F	OAB-M-F: (O 20mg bid + A 1gr bid + B 250mg bid) 10days+ (M 500mg bid, 1 st 5days, F 200mg bid, 2 nd 5days)	۱۰	۳۱۰	ریاحی‌زاده (۱۶) و همکاران ۲۰۱۰
احساس مزه بد دهان ۳۴	۹۰/۴	۸۱/۱	OAC-P	OAC-P: (O 20mg bid + A 1gr bid + C 500mg bid + P) 10days			
احساس مزه بد دهان ۳۲	۸۸/۷	۸۲	OAB-C-F	OAB-C-F: (O 20mg bid + A 1gr bid + B 250mg bid) 10days +(C 500mg bid, 1 st 5days, F 200mg bid, 2 nd 5days)			
بدون عوارض شدید و جدی	۸۹	۸۶/۶	OAB-F	I: (O 2Chi 20mg + A 2Chi 1gr + B 4Chi 120mg) + F 2Chi 200mg 1 st week only	۱۴	۱۷۷	سلیمان‌روغنی (۱۷) و همکاران ۲۰۱۰
بدون عوارض شدید و جدی ولی با اضافه کردن مترونیدازول عوارض بیشتر احساس می‌شود.	۷۹/۳	۷۴/۴	OAB-F-M	II: (O 2Chi 20mg + A 2Chi 1gr + B 4Chi 120mg) + F 2Chi 200mg 1 st week followed by M500mg 2 nd week			
تحمل‌واثر	۶۸		O(CoA)D	I: Doxycycline + Co-amoxiclavate + Omeprazole	-	۱۸۹	تقوی (۱۴) و همکاران ۲۰۰۹
-	۵۶		OAB-F	II: Amoxicillin + Omeprazole + Furazolidone + Bismuth Subcitrate			
-	۷۰		OAC	III: Amoxicillin + Clarithromycin + Omeprazole			
-	۸۴/۸	۷۱/۸	OAB-F	FABO1: (O 20mg + B 240mg + A 1gr + F 200mg)twice daily	۷	۱۵۶	دقاق‌زاده (۱۵) و همکاران ۲۰۰۷
پذیرش این رژیم کمتر از رژیم FABO1 است.	۸۲/۶	۷۳/۱	OAB-F	FABO2: (O 20mg + B 240mg + A 1gr + F 200mg)twice daily			
-	۸۳/۱	۷۴/۵	OAB-M	I: O 20mg + A 1gr + M 500mg + B 240mg	۱۴	۳۱۴	خطیبان (۱۸) و همکاران ۲۰۰۷
تب، گیجی، خستگی	۹۵/۲	۸۷	OAB-F	II: O 20mg + A 1gr + F 200mg + B 240mg			
استفراغ، خارش، راش	۹۵/۳	۸۶/۶	OAB-M-F	Regimen I 1 st week + regimen II 2 nd week			
-	۷۶/۳		OTB-M	O 20mg bid + B 120mg 2tab bid + M 250mg 2tab bid + T 250mg 2tab bid	۱۴	۲۴۵	امینی (۱۶) و همکاران ۲۰۰۵
-	۶۸/۴		OTB-F	O 20mg bid + B 120mg 2tab bid + F 100mg 2tab bid + T 250mg 2tab bid			
-	۶۷/۱		OCipB	O 20mg bid + B 120mg 2tab bid + Ciprofloxacin 500mg bid			

تهوع، سردرد، اسهال، بی حالی	۵۴	۵۴	OAF	O 20mg bd + A 1000mg bd + F 100mgbd			فانجری (۸) و همکاران ۲۰۰۴
-	۷۲	۷۲	(OAB-F (Low	O 20mg bd + A 1000mg bd + F 100mg bd + B 240mg bd	۱۴	۱۵۰	
-	۹۲	۹۲	OAB-F (High)	O 20mg bd + A 1000mg bd + F 200mg bd + B 240mg bd			
-	-	-	M-OAB	خط اول درمان، رژیم ۴ دارویی بر پایه مترونیدازول			ابراهیمی درانی (۷۷) و همکاران ۲۰۰۳
-	۷۸/۷		OAB-F	خط دوم درمان، رژیم ۴ دارویی بر پایه فورازولیدون	۱۴	۹۰	
تب ۱۹ - خستگی ۱۵.۹ - سرگیجه ۱۴.۳	۸۸/۹	۷۶/۲	OAF (High)	FAO High dose: F 2×200mg + A 2×1gr + O 2×20mg	۱۴	۱۱۰	سلیمان روشنی (۳۰) و همکاران ۲۰۰۳
تب ۰ - خستگی ۰ - سرگیجه ۰	۶۷/۹	۶۲/۳	OAF (Low)	FAO Low dose: F 2×50mg + A 2×1gr + O 2×20mg			
-	-	۳۵/۵	OAC	AOC7: (A 1000mg + O 20mg + C 500mg) twice daily	۷	۱۲۸	ملک زاده (۴۰) و همکاران ۲۰۰۳
-	-	۱۷/۱	OTF	FOT7: (F 200mg + O 20mg + T 500mg) twice daily			
-	-	۲۳/۸	OTF	FOT4: (F 200mg + O 20mg + T 500mg) twice daily	۴		
-	۸۳/۳		OAM	OAM: (O 20mg + A 1000mg + M 500mg) twice daily	۱۴	۱۱۰	قائنی (۷۸) و همکاران ۲۰۰۳
-	۹۶/۳		OTF	OTF: (O 20mg + T 500mg + F 200mg) twice daily			
-	-	-	OAB-M	خط اول درمان بر پایه مترونیدازول			ستوده مشی (۷۹) و همکاران ۲۰۰۱
فقط عوارض خفیف	۹۰		OAB-F	خط دوم درمان بر پایه فورازولیدون	-	۸۰	
-	۹۰	۸۵	OAB-C	OABC: O 20mg bd + A 1000mg bd + B 240mg bd + C 500mg bd	۱۴	۱۱۸	فانجری (۱۹) و همکاران ۲۰۰۱
-	۹۰	۸۴	OAB-F	OABF: O 20mg bd + A 1000mg bd + B 240mg bd + F 200mg bd			
بی اشتها بی ۱۶/۹ - خستگی ۳۲/۶	۸۲	۷۵	RAB-F	RABF: R 300mg + A 1000mg + B 240mg bd + F 200mg bd	۱۴	۱۰۶	ملک زاده و همکاران (۱۸) ۲۰۰۰
بی اشتها بی ۱/۹ - خستگی ۱۶/۹	۵۶	۵۵	RAB-M	RABM: R 300mg + A 1000mg + B 240mg bd + M 500mg bd			

A=Amoxicillin, B=Bismuth Subcitrate, Cip=Ciprofloxacin, C=Clarithromycin, F=Furazolidone, M=Metronidazole, O=Omeprazole, P=Placebo, R=Ranitidine, T=Tetracycline, tab: tablet

Intention to treat در این حالت چنانچه بیماران برای کنترل موفقیت درمانی حضور نیابند، این افراد جزو گروه غیر ریشه‌کنی محسوب می‌شوند. Pre-Protocol در این حالت فقط بیمارانی که تا آخر بررسی پیگیری شده و عدم یا موفقیت در ریشه‌کنی ثابت نشده باشد مورد ارزیابی قرار می‌گیرند.

جدول ۵: مطالعات اثر رژیم شامل فورازولیدون در بررسی‌های کنترل شده با رژیم‌های دیگر در ریشه‌کنی هلیکوباکترپیلوری در سایر کشورها به جز ایران

توضیحات و عوارض کلی (%)	میزان درصد ریشه‌کنی		رژیم‌های درمانی (به اختصار)	رژیم‌های درمانی	طول درمان به روز	تعداد بیمار	نویسندگان	کشور سال انتشار
	Pre- proto- col/	Intention to treat/						
بیماران حداقل یک بار شکست ریشه‌کنی داشته‌اند. عوارض در ۱۸.۳ بیمار تهنوع ۸.۳ - اسهال ۵ - سرگیجه و افزایش حرکات روده ۳.۳	۸۲	-	RAB-F	I: (Rabaprazole 10mg+A 1gr+F 100mg+B 220mg)twice daily	۷	۶۰	Cheng H (۱۲)	چین ۲۰۰۹
	۸۹	-	RAB-F	II: Regimen I	۱۴			
	۹۰	-	RAB-F	III: (Rabaprazole 10mg + A 1gr + B 220mg) twice daily + F 100mg three times daily	۱۴			
در ۸۷٪ موارد عوارض خفیف (۹۶٪) داشتیم عارضه اسهال در این گروه بیشتر از گروه اول بود	۷۷	-	RaLF	RLF: (Rabeprazole 20mg + Levo 500mg + F 200mg (2tab)) once daily	۱۰	۶۰	Sanchez B (۸۰)	برزیل ۲۰۰۸
	۸۰							
عوارض جانبی در چهار گروه مشابه بود.	۹۰/۰		RaCF	RCF: (Rabeprazole + C + F)	-	۳۰۷	Li Y (۸۱)	چین ۲۰۰۸
	۶۷/۱		BCF	BCF: (RBC + C + F)				
	۶۲/۳		RaAF	RAF: (Rabeprazole + A + F)				
	۴۹/۹		BAF	BAF: (RBC + A + F)				
عوارض جانبی ۱۳/۳	۶۶/۶۷		OAF	(O 40mg+ A 1gr + F 100mg)twice daily	۷	۶۰	Huo XH (۱۱)	چین ۲۰۰۶
عوارض جانبی ۱۳/۳	۳۶/۶۷		OAB-F	(O 20mg +A 1gr + F 200mg +CBS 220mg) 4 times	۱			
-	۱۰۰		OCM	I: O + C + M / 7 days + O for 2 week	۱۴	۲۰	Vasiliev (۸۲) Lu V	روسیه ۲۰۰۲
-	۸۰		OCF	II: O + C + F / 7 days+ O for 2 week				
در صورت نبود مقاومت به کلاریترومایسین یا آموکسی سیلین میزان ریشه‌کنی تا ۷۹٪ بالا می‌رود.	۶۰	۵۹	LansoAC	I: (Lanso 30mg + A 1gr + C 500 mg) bid for 7 days	۷	۹۲	Ecclissato (۸۳) C	برزیل ۲۰۰۲
	۶۶	۵۲	BTF	II: B 125mg qid + T 500mg qid + F 200mg bid				
عوارض خفیف بوده است	۶۶	۶۵	OCM	(O+M+C) bd	۷	۸۹۲ در چند مرکز	Xiao SD (۱۰)	چین ۲۰۰۱
	۶۹	۶۹	OCF	(O+F+C) bd				
	۸۷	۸۶	OAF	(O+F+A) bd				
	۸۰	۷۸	BCF	(B+F+C) bd				
عوارض خفیف بوده است	۸۵	۸۲	RAF	I: RBC 350mg bd + F 100mg bd + A 1gr bd	۷	۱۲۰	Lu H (۹)	چین ۲۰۰۱
	۹۱	۸۵	RTF	II: RBC 350mg bd + F 100mg bd + T 500mg bd				
عوارض جانبی ۱۸٪	۹۵	۹۰	BFJFamo	BFJF: TDB 240mg bd + F 100mg bd + Josamycin 1gr bd + Famotidine 20mg bd	۷	۱۲۰	Liu WZ (۱۴)	چین ۲۰۰۰
عوارض جانبی ۱۷٪	۸۸	۸۲	BFC	BFC: TDB 240mg bd + F 100mg bd + C 250mg bd				

۲۶٪ توقف درمان به علت عوارض جانبی	۱۰۰	OTM-F	(F 100mg + T 500mg + M 500mg)TDS + O 20mg o.d	۱۴	۲۷	Graham DY (۱۵)	آمریکا ۲۰۰۰
	۸۶	OTC-F	(F 100mg + T 500mg + C 500mg)TDS + O 20mg o.d				
	۷۲	LTF	Furazolidone + Tetracycline+ Lanso b.d				

TDB = Tripotassium dicitrato bismuthate, A=Amoxicillin, B=Bismuth Subcitrae, C=Clarithromycin, CBS= colloidal bismuth subcitrae
D= Doxycycline, F=Furazolidone, Famo=Famotidine, J=Josamycin, Lanso=Lansoprazole, L=Levofloxacin, M=Metronidazole, O=Omeprazole,
Ra=Rabeprazole, RBC =Ranitidine Bismuth Citrate, T=Tetracycline, tab= tablet

جدول ۶: رژیم‌های درمانی (بدون مقایسه) حاوی فورازولیدون در کشورهای مختلف

توضیحات و عوارض کلی (%)	میزان درصد ریشه‌کنی		رژیم‌های درمانی (به اختصار)	رژیم‌های درمانی	طول درمان به روز	تعداد بیماران	نویسندگان	کشور سال انتشار
	Pre-Proto-col/	Intention to treat/						
برای کودکان خیلی خوب و بدون عوارض است	۸۵/۴		RBF RBN	B 8mg/kg/day (14d)+Rifaximin 800mg/day (10d) + F 10mg/kg/day qds (10d)/or Nifuratel 15mg/kg/two times daily (10d)	۱۰	۴۹	Nizhev-ich AA (۸۴)	روسیه ۲۰۰۹
عوارض خفیف تا متوسط ۸۵٪	۸۹	۸۸	LanLevoF	(Lansoprazole 30mg + F 200mg + Levo 250mg) twice daily	۷	۴۸	Eising JN (۸۵)	برزیل ۲۰۰۹
به عنوان خط دوم پیشنهاد می‌شود	۸۲/۴	۸۱	ECoAB-F	F 200mg bid+Co-amoxiclav 1gr bid+B 240mg bid+ Esmoprazole 40mg bid)	۱۴	۱۷۶	Abbas Z (۸۶)	پاکستان ۲۰۰۹
عوارض خفیف تا متوسط در ۳۱/۴٪ به عنوان خط سوم در کسانی که به سایر درمان‌ها جواب نمی‌دهند	۶۸/۸		OAB-F	(O 20mg + CBS 240mg + A 1gr + F 200mg) twice daily	۷	۵۱	Felga GE (۲۱)	برزیل ۲۰۰۸
عوارض در ۴۷/۲٪ - داکسی‌سیکلین بهتر از تتراسیکلین تحمل می‌شود	۸۹/۷	۸۳/۳	OTF ODF	O + T/or Doxy + F) twice daily)	۷	۳۶	Machado RS (۸۷)	برزیل ۲۰۰۸
عوارض ۶۸/۴٪ شامل درد شکم و استفراغ اثر بخشی متوسط، میزان ریشه‌کنی در زخم اثنی عشر بالاتر است	۸۴/۸	۷۳/۳	OCF	(O + C + F 100mg/ or 200mg if over 30kg) twice daily	۷	۳۸	Kawaka-mi E (۱۳)	چین ۲۰۰۶
این درمان پس از ۱ تا ۳ شکست درمانی تجویز شد. عوارض جانبی خفیف	۶۷		OTB-F	(O 20mg + B 240 mg + T 500 mg + F 200 mg) twice daily	۷	۶۲	Eising JN (۸۸)	برزیل ۲۰۰۵
	۶۷	۶۳						
همه به فورازولیدون حساس بودند ولی ۲ مورد مقاومت به کلاریترومایسین وجود داشت.	۸۷/۶		PCF	Pantoprazole + C + F	-	۱۰۰	Queiroz DM (۸۹)	برزیل ۲۰۰۲

A= Amoxicillin, CoA=Co-amoxiclav, B=Bismuth Subcitrae, C=Clarithromycin, CBS= colloidal bismuth subcitrae, D= Doxycycline, E=Esmoprazole, F=Furazolidone, Lan=Lansoprazole, Levo=Levofloxacin, N= Nifuratel, O=Omeprazole, P=Pantoprazole, R = Rifaximin, T=Tetracycline

منطقه متفاوت باشد. (۴۳)

برخی مقالات معتقدند به علت دارا بودن احتمال خطر سرطان‌زایی فورازولیدون در مصرف چندماهه در ماکیان که آن هم متناقض می‌باشد، باید از درمان نجات بخش^{۱۳} هم حذف شود (۹۲) که به احتمال قوی، این هشدار مبنی بر عدم استفاده از فورازولیدون، تحت تاثیر کارخانه‌های داروسازی غربی قرار گرفته است. تا کنون هیچ گونه خطر و زیانی از مصرف کوتاه مدت فورازولیدون با دوزاژ معمول متوجه انسان نبوده و مشاهده نشده است. (۲۵)، سازمان جهانی گاستروانترولوژی در آخرین راهنمای درمانی برای کشورهای جهان سوم، رژیم بر پایه فورازولیدون را به عنوان رژیم تجربه شده در ایران معرفی می‌نماید. (۹۳)

یک دوره درمانی، باکتری را نسبت به این آنتی بیوتیک و ترکیبات مشابه آن مقاوم می‌نماید و اثر خود را کاملاً از دست می‌دهد و بر خلاف مترونیدازول با افزایش دوز دارو و یا دوره درمان طولانی تر نمی‌توان بر مقاومت موجود غلبه کرد. (۳۴ و ۴۷)، دوم؛ مقاومت به کلاریترومایسین که جزء اصلی رژیم ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری است، نه تنها در کشورهای شرقی و آمریکای جنوبی، بلکه در کشورهای اروپایی و آمریکای شمالی و به عبارتی در کل جهان در حال افزایش می‌باشد و به این دلیل طی سال‌های اخیر میزان درصد ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری حتی در کشورهای غربی کاملاً پایین آمده است (جدول ۵ و ۶). (۹۰)، سوم؛ کلاریترومایسین در کشورهای در حال توسعه بسیار گران قیمت بوده و مقرون به صرفه نمی‌باشد. (۱۶ و ۱۷) بنابراین می‌توان نتیجه گرفت در کشورهای در حال توسعه که علاوه بر مقاومت آنتی بیوتیکی، کلاریترومایسین نیز داروی گران قیمتی است، فورازولیدون می‌تواند جایگزین مناسبتری برای کلاریترومایسین و یا مترونیدازول در رژیم اصلی ریشه کنی باشد. (۶۱)، فورازولیدون در موارد مقاومت شدید به مترونیدازول (۳۸ و ۴۸) و در افرادی که با شکست درمانی قبلی مواجه شده اند مفید است. (۹۱)، به علاوه فورازولیدون در مناطقی که وضعیت اقتصادی پایین دارند به عنوان خط اول درمان مناسب می‌باشد. (۷۱)

نتیجه گیری

در کشور ایران مقاومت آنتی بیوتیکی نسبت به کلاریترومایسین رو به افزایش است (جدول ۲) و مقاومت این باکتری نسبت به فورازولیدون از شدت کمتری برخوردار است. علاوه بر این موضوع، کلاریترومایسین در ایران بسیار گران بوده و برعکس فورازولیدون داروی بسیار ارزان قیمتی است. مطالعاتی هم که در این رابطه در ایران صورت گرفته است (جدول ۴) نشانگر آن است که رژیم‌های حاوی فورازولیدون با دوزهای کم (۲×۵۰ میلی گرم روزانه) تاثیر چندانی نداشته ولی با دوز (۲×۱۰۰ میلی گرم روزانه) در صورتی که بیمار تحمل کند، نسبت به رژیم‌های حاوی کلاریترومایسین از درصد ریشه کنی قابل قبولی برخوردار هستند. (۸ و ۲۰)، جهت کاهش عوارض می‌توان مدت زمان درمان با فورازولیدون را کم کرده و به ۵ تا ۷ روز برسانیم و بقیه دوره درمان را از داروی جایگزین مانند مترونیدازول استفاده کنیم. (۱۶ و ۱۷) آنچه مسلم است کل دوره درمان نباید کمتر از ۱۰ روز باشد چون در ایران رژیم‌های ریشه کنی ۴ یا ۷ روزه حتی اگر باکتری به آنتی بیوتیک مورد نظر مقاوم هم نباشد، موفق نمی‌باشند. (۶۰)

میزان ریشه کنی با درمان‌های انتخابی باید به میزان حداقل ۸۰٪ و حداکثر ۱۰۰٪ برسد. (۳۳ و ۵۴)، گرچه هیچ رژیمی که تا به حال مورد آزمون قرار گرفته، نتوانسته است موفق به ریشه کنی ۱۰۰٪ در صد برسد. از آنجایی که رژیم ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری شامل ترکیبات متنوعی از آنتی بیوتیک‌های خوراکی و داروهای ضد ترشحی است (۱) و به علت آنکه مقاومت باکتری به آنتی بیوتیک‌ها در مناطق مختلف جغرافیایی متغیر است، بنابراین بهترین و مناسبترین روش درمانی و ترکیب آنها نیز می‌تواند با توجه به

REFERENCES

1. Sean C Sweetman, B., FRPhaems, Martindale The Complete Drug Reference, 2009, 36th edition.
2. Wiki.ref. Drug Bank. Version 2.5 .www.drugbank.ca/drugs/DB00614
3. Koddam R . A Pocket Guide to I.R.I Generic Drugs. 1388; 420.
4. Calafatti SA, Ortiz RA, Deguer M, Martinez M, Pedrazzoli J Jr. Effect of acid secretion blockade by omeprazole on the relative bioavailability of orally administered furazolidone in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52: 205-9.
5. Specialists, T.-m.D.H.P., Clinical Information on Furazolidone www.trimed.com/au/files/clinical_furazolidone.pdf
6. Sadeqi R. Drugs Information site. http://drugs.roham.ws
7. Khatibian M, Ajvadi Y, Nasseri-Moghaddam S, Ebrahimi-Dariani N, Vahedi H, Zendehtel N, et al. Furazolidone-based, metronidazole-based, or a combination regimen for eradication of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Arch Iran Med* 2007;10:161-7.
8. Fakheri H, Merat S, Hosseini V, Malekzadeh R. Low-dose furazolidone in triple and quadruple regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:89-93.
9. Lu H, Zhang DZ, Hu PJ, Li ZS, Lu XH, Fang XC, et al. One-week regimens containing ranitidine bismuth citrate, furazolidone and either amoxicillin or tetracycline effectively eradicate *Helicobacter pylori*: a multicentre, randomized, double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1975-9.
10. Xiao SD, Liu WZ, Hu PJ, Ouyang Q, Wang JL, Zhou LY, et al. A multicentre study on eradication of *Helicobacter pylori* using four 1-week triple therapies in China. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:81-6.
11. Huo XH, Chu JK, Yang XF, Wang J, Zhang LJ, Ma JC, et al. Efficacy of one-day quadruple therapy for *H pylori* infection in Chinese patients. *World J Gastroenterol* 2006;12:3105-7.
12. Cheng H, Hu FL. Furazolidone, amoxicillin, bismuth and rabeprazole quadruple rescue therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2009;15: 860-4.
13. Kawakami E, Machado RS, Ogata SK, Langner M, Fukushima E, Carelli AP, et al. Furazolidone-based triple therapy for *H pylori* gastritis in children. *World J Gastroenterol* 2006;12:5544-9.
14. Liu WZ, Xiao SD, Hu PJ, Lu H, Cui Y, Tytgat GN. A new quadruple therapy for *Helicobacter pylori* using tripotassium dicitrate bismuthate, furazolidone, josamycin and famotidine. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1519-22.
15. Graham DY, Osato MS, Hoffman J, Opekun AR, Anderson SY, El-Zimaity HM. Furazolidone combination therapies for *Helicobacter pylori* infection in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:211-5.
16. Riahizadeh S, Malekzadeh R, Agah S, Zendehtel N, Sotoudehmanesh R, Ebrahimi-Dariani N, et al. Sequential metronidazole-furazolidone or clarithromycin-furazolidone compared to clarithromycin-based quadruple regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease: a double-blind randomized controlled trial. *Helicobacter* 2010;15:497-504.
17. Hasan SR, Vahid V, Reza PM, Roham SR. Short-duration furazolidone therapy in combination with amoxicillin, bismuth subcitrate, and omeprazole for eradication of *Helicobacter pylori*. *Saudi J Gastroenterol* 2010;16:14-8.
18. Malekzadeh R, Ansari R., Vahedi H, Siavoshi F, Alizadeh BZ, Eshraghian MR, 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. Fakheri H, Malekzadeh R, Merat S, Khatibian M, Fazel A, Alizadeh BZ, 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;15:411-6.
20. Roghani HS, Massarrat S, Shirekhoda M, Butorab Z. Effect of different doses of furazolidone with amoxicillin and omeprazole on eradication of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:778-82.
21. Felga GE, Silva FM, Barbuti RC, Navarro-Rodriguez T, Zatterka S, Eisig JN. Quadruple therapy with furazolidone for retreatment in patients with peptic ulcer disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:6224-7.
22. Furoxone(Roberts). In PDR Physician's desk reference. N.M.E.D. 49th edition, 1995.
23. Ali BH. Some pharmacological and toxicological properties of furazolidone. *Veterinary Research Communications* 1983;6:1-11.
24. Brown C, Taniquchi G, Yip K. The monoamine oxidase inhibitor-tyramine interaction. *J Clin Pharmacol* 1989;29: 529-32.
25. Auro A, Sumano H, Ocampo L, Barragán A. Evaluation of the carcinogenic effects of furazolidone and its metabolites in two fish species. *Pharmacogenomics J* 2004;4: 24-8.
26. González Borroto JI, Pérez Machado G, Creus A, Marcos R. Comparative genotoxic evaluation of 2-furylethylenes and 5-nitrofurans by using the comet assay in TK6 cells. *Mutagenesis* 2005;20:193-7.
27. Vincentini O, De Angelis I, Stamatii A, Zucco F. Functional alterations induced by the food contaminant furazolidone on the human tumoral intestinal cell line Caco-2. *Toxicol In Vitro* 1993;7:403-6.
28. Lerman SJ, Walker RA. Treatment of giardiasis: literature review and recommendations. *Clin Pediatr (Phila)* 1982; 21:409-14.
29. Howden A, Boswell P, Tovey F. In vitro sensitivity of *Campylobacter pyloridis* to furazolidone. *Lancet* 1986; ii: 1033.
30. Segura AM, Gutiérrez O, Otero W, Angel A, Genta RM, Graham DY. Furazolidone, amoxicillin, bismuth triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:529-32.
31. Tovey FI. Treatment of duodenal ulceration with Furazolidone in China preceded the discovery of its association with *H pylori*. *World J Gastroenterol* 2007;14:3147.
32. Zheng ZT, Wang ZY, Chu YX, Li YN, Li QF, Lin SR, et al. Double-blind short-term trial of furazolidone in peptic ulcer. *Lancet* 1985; i:1048-9.
33. Graham DY, Qureshi W. Antibiotic-resistant *H. pylori* infection

- and its treatment. *Curr Pharm Des* 2000;6:1537-44.
34. Zhao HY, Li GZ, Guo JD, Yan Z, Sun SW, Li LS, et al. Furazolidone in Peptic Ulcer. *Lancet* 1985; ii:276-7.
 35. Xiao SD, Liu W. Optimal treatment of peptic ulcer: perspectives beyond the year 2000. *China Nati J New Gastroenterol* 1996;2:63-4.
 36. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-5.
 37. Coelho LG, Passos MC, Chausson Y, Castro Lde P. Five-day bismuth-free triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* and reduction of duodenal ulcer relapse. *Am J Gastroenterol* 1991;86:971-5.
 38. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-80.
 39. Siavoshi F, Safari F, Doratotaj D, Khatami GR, Fallahi GH, Mirnaseri MM. Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* isolates from Iranian adults and children. *Arch Iran Med* 2006;9:308-14.
 40. Lochmannová J. Current perspective of the resistance of *Helicobacter pylori* strains to antimicrobial drugs. *Klin Mikrobiol Infekc Lek* 2010;16:199-202.
 41. Wang F, Shen SR, Zhou JD, Xu CX. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2007;32:447-50.
 42. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C., A Report: Guidelines for the management of *Helicobacter Pylori* Infection European Gastroenterology Review. 2005.
 43. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56: 772-81.
 44. O'Connor A, Gisbert JP, McNamara D, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter Pylori* Infection 2010. *Helicobacter* 2010;15:46-52.
 45. Mégraud F. Basis for the management of drug-resistant *Helicobacter pylori* infection. *Drugs* 2004;64: 1893-904.
 46. O'Connor A, Gisbert J, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2009; Suppl 1: 46-51.
 47. Leung WK, Graham DY. Rescue Therapy for *Helicobacter pylori*. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2002; 5: 133-8.
 48. Mégraud F, Lamouliatte H. Review article: the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1333-43.
 49. Fallahi GH, Maleknejad S. *Helicobacter pylori* culture and antimicrobial resistance in Iran. *Indian J Pediatr* 2007;74: 127-30.
 50. Di Mario F, Cavallaro LG, Scarpignato C. 'Rescue' therapies for the management of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis* 2006; 24:113-30.
 51. McLoughlin RM, O'Morain CA, O'Connor HJ. Eradication of *Helicobacter pylori*: recent advances in treatment. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19:421-7.
 52. Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* "rescue" therapy after failure of two eradication treatments. *Helicobacter* 2005; 10: 363-72.
 53. Nishizawa T, Suzuki H, Hibi T. Quinolone-Based Third-Line Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication. *J Clin Biochem Nutr* 2009; 44:119-24.
 54. Morgner A, Labenz J, Miehlike S. Effective regimens for the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15: 995-1016.
 55. Buzás GM. *Helicobacter pylori* - 2010. *Orv Hetil* 2010;151:2003-10.
 56. Go MF. Diagnosis and Treatment of *Helicobacter pylori*. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005;8:163-74.
 57. Cianci R, Montalto M, Pandolfi F, Gasbarrini GB, Cammarota G. Third-line rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2006;12:2313-9.
 58. Xia HH, Yu Wong BC, Talley NJ, Lam SK. Alternative and rescue treatment regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:1301-11.
 59. Fischbach LA, Goodman KJ, Feldman M, Aragaki C. Sources of variation of *Helicobacter pylori* treatment success in adults worldwide: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2002;31:128-39.
 60. Malekzadeh R, Merat S, Derakhshan MH, Siavoshi F, Yazdandbod A, Mikaeli J, et al. Low *Helicobacter pylori* eradication rates with 4- and 7-day regimens in an Iranian population. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:13-7.
 61. Safaralizadeh R, Siavoshi F, Malekzadeh R, Akbari MR, Derakhshan MH, Sohrabi MR, et al. Antimicrobial effectiveness of furazolidone against metronidazole-resistant strains of *Helicobacter pylori*. *East Mediterr Health J* 2006;12:286-93.
 62. Kohanteb J, Bazargani A, Saberi-Firoozi M, Mobasser A. Antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori* to selected agents by agar dilution method in Shiraz-Iran. *Indian J Med Microbiol* 2007;25:374-7.
 63. Siavoshi F, Saniee P, Latifi-Navid S, Massarrat S, Sheykholeslami A. Increase in resistance rates of *H. pylori* isolates to metronidazole and tetracycline--comparison of three 3-year studies. *Arch Iran Med* 2010;13:177-87.
 64. Rafeey M, Ghotaslou R, Nikvash S, Hafez AA. Primary resistance in *Helicobacter pylori* isolated in children from Iran. *J Infect Chemother* 2007;13:291-5.
 65. Kim JJ, Reddy R, Lee M, Kim JG, El-Zaatari FA, Osato MS, et al. Analysis of metronidazole, clarithromycin and tetracycline resistance of *Helicobacter pylori* isolates from Korea. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:459-61.
 66. Mendonça S, Ecclissato C, Sartori MS, Godoy AP, Guerzoni RA, Degger M, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin, tetracycline, and furazolidone in Brazil. *Helicobacter* 2000; 5:79-83.
 67. Sun QJ, Liang X, Zheng Q, Gu WQ, Liu WZ, Xiao SD, et al. Resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics from 2000 to 2009 in Shanghai. *World J Gastroenterol* 2010;16:5118-21.
 68. Kwon DH, Lee M, Kim JJ, Kim JG, El-Zaatari FA, Osato MS, et al. Furazolidone- and nitrofurantoin-resistant *Helicobacter pylori*: prevalence and role of genes involved in metronidazole

- resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:306-8.
69. Godoy AP, Riberio ML, Benvenuto YH, Vitiello L, Miranda Mde C, Mendonça S, et al. Analysis of antimicrobial susceptibility and virulence factors in *Helicobacter pylori* clinical isolates. *BMC Gastroenterol* 2003;3:20.
 70. Kim JJ, Kim JK, Kwon DH. Mixed-infection of antibiotic susceptible and resistant *Helicobacter pylori* isolates in a single patient and underestimation of antimicrobial susceptibility testing. *Helicobacter* 2003;8:202-6.
 71. Alarcón T, de la Obra P, Domingo D, García-Campos JA, Díaz-Regañón J, López-Brea M. In vitro activity of furazolidone and nitrofurantoin in *Helicobacter pylori* clinical isolates and study of mutation rate. *Rev Esp Quimioter* 2005;18:313-8.
 72. Datta S, Chattopadhyay S, Patra R, De R, Ramamurthy T, Hembram J, et al. Most *Helicobacter pylori* strains of Kolkata in India are resistant to metronidazole but susceptible to other drugs commonly used for eradication and ulcer therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:51-7.
 73. Mirodzhov GK, Mansurova FK, Ishankulova DM. Clinical significance of H.Pylori genotyping. *Klin Med (Mosk)* 2008;86:8-12.
 74. Taghavi SA, Jafari A, Eshraghian A. Efficacy of a new therapeutic regimen versus two routinely prescribed treatments for eradication of *Helicobacter pylori*: a randomized, double-blind study of doxycycline, co-amoxiclav, and omeprazole in Iranian patients. *Dig Dis Sci* 2009;54:599-603.
 75. Daghaghzadeh H, Emami M, Karimi S, Raeisi M. One-week versus two-week furazolidone-based quadruple therapy as the first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection in Iran. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1399-403.
 76. Amini M, Khedmat H, Yari F. Eradication rate of *Helicobacter pylori* in dyspeptic patients. *Med Sci Monit* 2005;11:193-5.
 77. Ebrahimi-Dariani N, Mirmomen S, Mansour-Ghanaei F, Noor-mohammadpoor P, Sotodehmanesh R, Haghpanah B, et al. The efficacy of furazolidone-based quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection in Iranian patients resistant to metronidazole-based quadruple therapy. *Med Sci Monit* 2003; 9: 105-8.
 78. Mansour-Ghanaei F, Fallah MS, Shafaghi A. Eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease tetracycline & furazolidone vs. metronidazole & amoxicillin in omeprazole based triple therapy. *Med Sci Monit* 2002;8:27-30.
 79. Sotoudehmanesh R, Malekzadeh R, Vahedi H, Dariani NE, Asgari AA, Massarrat S. Second-line *Helicobacter pylori* eradication with a furazolidone-based regimen in patients who have failed a metronidazole-based regimen. *Digestion* 2001;64:222-5.
 80. Sanches B, Coelho L, Moretzsohn L, Vieira G Jr. Failure of *Helicobacter pylori* treatment after regimens containing clarithromycin: new practical therapeutic options. *Helicobacter* 2008;13:572-6.
 81. Li Y, Wang XY, Shen SR. Efficacy of 4 kinds of triple strategy for *Helicobacter pylori* eradication. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2008;33:1129-31.
 82. Vasil'ev IuV, Zvenigorodskaja LA. Fromilide (clarithromycin) in eradication of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer. *Antibiot Khimioter* 2002;47:16-8.
 83. Ecclissato C, Marchioretto MA, Mendonça S, Godoy AP, Guersoni RA, Deguer M, et al. Increased primary resistance to recommended antibiotics negatively affects *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2002;7:53-9.
 84. Nizhevich AA, Shcherbakov PL, Akhmadeeva EN. Rifaksimim in complex treatment of *Helicobacter pylori* infection in children (a pilot study). *Eksp Klin Gastroenterol* 2009;3:98-100.
 85. Eisig JN, Silva F, Barbuti RC, Rodriguez TN, Malfertheiner P, Moraes Filho JP, et al. Efficacy of a 7-day course of furazolidone, levofloxacin, and lansoprazole after failed *Helicobacter pylori* eradication. *BMC Gastroenterol* 2009;9: 38.
 86. Abbas Z, Yakoob J, Abid S, Jafri W, Islam M, Azam Z, et al. Furazolidone, co-amoxiclav, colloidal bismuth subcitrate, and esomeprazole for patients who failed to eradicate *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Dig Dis Sci* 2009;54:1953-7.
 87. Machado RS, Silva MR, Viriato A. Furazolidone, tetracycline and omeprazole: a low-cost alternative for *Helicobacter pylori* eradication in children. *J Pediatr (Rio J)* 2008;84:160-5.
 88. Eisig JN, Silva FM, Rodriguez TN, Hashimoto CL, Barbuti RC. A furazolidone-based quadruple therapy for *Helicobacter pylori* retreatment in patients with peptic ulcer disease. *Clinics (Sao Paulo)* 2005;60:485-8.
 89. Queiroz DM, Dani R, Silva LD, Santos A, Moreira LS, Rocha GA, et al. Factors associated with treatment failure of *Helicobacter pylori* infection in a developing country. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:315-20.
 90. Graham DY. *Helicobacter Pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010;59:1143-53.
 91. Shiotani A, Graham DY. Pathogenesis and therapy of gastric and duodenal ulcer disease. *Med Clin North Am* 2002;86:1447-66.
 92. De Francesco V, Ierardi E, Hassan C, Zullo A. Furazolidone therapy for *Helicobacter pylori*: is it effective and safe? *World J Gastroenterol* 2009;15:1914-5.
 93. World Gastroenterology Organisation, Global guideline. *Helicobacter Pylori* in developing countries. 2010.

Furazolidone as an Important Drug for Helicobacter Pylori Eradication

Riahizadeh S¹, Massarrat S¹

¹Digestive Disease Research Center (DDRC), Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

ABSTRACT

Furazolidone (FZD), a nitrofurantoin derivative, is an antibacterial agent in use by the medical and veterinary fields. The Chinese have utilized FZD to relieve stomach pain, 5 years before the discovery of Helicobacter pylori. This drug is currently a part of Helicobacter pylori's eradication regimen.

However, some carcinogenic and toxic adverse effects associated with FZD have been observed in animal experiments with controversial results, but there is no evidence to support the presence of these adverse effects in humans at a therapeutic dosage. The side effects of FZD can additionally be avoided by shortening its treatment period to 5-7 days.

In Europe and North America FZD is not a first line regimen for the treatment of Helicobacter pylori but it is usually used as rescue treatment. In less developed or low-income countries, the FZD-based regimen has been recommended as a first line regimen by the World Gastroenterology Organization. In Iran, FZD when compared to clarithromycin is more effective, less expensive and has better availability.

Keywords: Furazolidone; H. pylori; Eradication

Govaresh/ Vol.16, No.1, Spring 2011; 28-44

Corresponding author:

Digestive Disease Research Center (DDRC), Tehran
University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Tel : + 98 21 82415155

Fax : + 98 21 82415000

Email : massarat@ams.ac.ir

Received : 4 Mar. 2011

Edited : 4 Apr. 2011

Accepted : 5 Apr. 2011