

# مقایسه رژیم‌های سه و چهار دارویی حاوی دوز پایین فورازولیدون با رژیم سه دارویی حاوی مترونیدازول جهت ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری در بیماران مبتلا به زخم اثنی عشر

حافظ تیرگرفاخری (M.D)\* رضا ملک‌زاده (M.D)\*\* وحید حسینی (M.D)\*\*\*

## چکیده

سابقه و هدف: ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری، اساس درمان موثر زخم اثنی عشر می‌باشد. در مطالعات غربی، درمان سه دارویی به عنوان درمان خط اول در ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری توصیه شده است. در این مطالعه تصادفی کنترل شده بر آن شدید تا کارایی دو رژیم سه دارویی ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری حاوی دوز پایین فورازولیدون یا مترونیدازول را با رژیم چهار دارویی حاوی دوز پایین فورازولیدون و بیسموت مقایسه نماییم.

مواد و روش‌ها: در این بررسی ۱۵۰ بیمار که در اندوسکوپی فوقانی (EGD) زخم اثنی عشر داشته و عفونت هلیکوباکتریلوری در آن‌ها اثبات شده بود، به طور تصادفی با یکی از سه روش (OAF) ۲۰ میلی گرم امپرازول دو بار در روز، ۱۰۰۰ میلی گرم آموکسی سیلین دو بار در روز و ۱۰۰ میلی گرم فورازولیدون دو بار در روز یا ۵۰۰ میلی گرم مترونیدازول دو بار در روز (OAM) و یا رژیم (OABF) ۲۰ میلی گرم امپرازول دو بار در روز و ۱۰۰۰ میلی گرم آموکسی سیلین دو بار در روز و ۱۰۰ میلی گرم فورازولیدون دو بار در روز و ۲۴۰ میلی گرم ساب‌سیترا بیسموت دو بار در روز به مدت ۲ هفته، تحت درمان قرار گرفتند. ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری ۱۲ هفته بعد از درمان، توسط روش C14 urea breath test ارزیابی شد.

یافته‌ها: ۱۵۰ بیمار (۸۸ مرد و ۶۲ زن با میانگین سنی  $40/3 \pm 11/5$ ) تحت مطالعه قرار گرفتند. در بررسی از نظر نسبت مرد به زن، میانگین سنی، مصرف سیگار، سابقه خونریزی، مصرف داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی، مدت علائم و اندازه زخم، تفاوت معنی‌داری در سه گروه مشاهده نشد. پذیرش دارویی در حد عالی (بالای ۸۰ درصد) در رژیم‌های OAF، OAM، OABF به ترتیب ۹۴ درصد، ۹۶ درصد و ۹۸ درصد بود. عوارض شدید رژیم در OAF، ۸ درصد (ضعف، بی‌اشتهایی، اسهال)، در رژیم OAM، ۴ درصد شامل (سردرد، خشکی دهان) و در رژیم OABF، ۶ درصد شامل (ضعف، تهوع، سرگیجه) بود. ۱۴۵ بیمار، دوره تحقیق را به پایان رساندند. میزان ریشه‌کنی براساس قصد درمان (intention to treat) در رژیم OAF، OAM، OABF به ترتیب ۷۲ درصد، ۴۰ درصد و ۵۴ درصد و براساس اتمام طرح به ترتیب ۷۳/۴ درصد، ۴۰/۸ درصد و ۵۷/۴ درصد بود.

استنتاج: با توجه به نتایج به دست آمده، علی‌رغم برتری فورازولیدون هیچ یک از رژیم‌های سه دارویی، کارایی لازم را نداشته و جهت ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری توصیه نمی‌شوند. در رژیم چهار دارویی حاوی دوز پایین فورازولیدون، میزان ریشه‌کنی HP افزایش چشم‌گیری یافته، ولی باز هم کم‌تر از رژیم ایده‌آل است. بنابراین جهت دستیابی به رژیم ایده‌آل، مطالعات بیش‌تر با رژیم‌های پایه فورازولیدون شامل دوز متوسط فورازولیدون (۳۰۰mg) روزانه در یک رژیم چهار دارویی دو هفته‌ای و یا حتی دوز بالای فورازولیدون (۴۰۰mg) روزانه در رژیم چهار دارویی، به شرطی که فورازولیدون فقط طی هفته اول درمان مصرف شود و بقیه داروها به مدت ۲ هفته ادامه یابد، توصیه می‌شود.

واژه‌های کلیدی: هلیکوباکتریلوری، زخم اثنی عشر، رژیم‌های دارویی.

\* این تحقیق طی شماره ۲۷-۸۰ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت شده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.

\* فوق تخصص گوارش، و کبد استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران ☒ ساری: خیابان امیرمازندرانی- مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره)

\*\* فوق تخصص گوارش، و کبد، استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران \*\*\* دستیار گروه داخلی

☞ تاریخ دریافت: ۸۱/۱۱/۳۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۲/۲/۳۰ تاریخ تصویب: ۸۲/۵/۲۶

## مقدمه

ریشه‌کنی *H. Pylori* ۹۰ درصد بود، و با توجه به ارزان‌تر بودن فورازولیدون نسبت به کلاریترومایسین، رژیم OABF به عنوان رژیم مناسب معرفی شد. ولی مشکل باقیمانده، میزان بالای عوارض جانبی ناشی از مصرف این رژیم به میزان ۲۲ درصد بود (۶). لذا بر آن شدیم تا براساس اطلاعات فوق‌الذکر به منظور کاهش عوارض شدید فورازولیدون از دوز پایین آن (۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز) استفاده کنیم و از طرفی دو رژیم سه دارویی (OAM) و (OAF) را با رژیم چهار دارویی (OABF) حاوی دوز پایین فورازولیدون مقایسه نماییم. این تحقیق از تاریخ مهر ۱۳۷۸ لغایت دی ۱۳۷۹ به صورت یک مطالعه یک سوکور کنترل شده در ساری انجام گرفت.

## مواد و روش‌ها

بیمارانی که در آندوسکوپی فوقانی، زخم دوازدهه داشته و عفونت هلیکوباکتریپیلوری به روش RUT در آنها تأیید شده بود، وارد مطالعه شدند.

بیماران با مشخصات زیر از مطالعه حذف شدند:

- ۱- سن کمتر از ۱۸ سال.
- ۲- حاملگی.
- ۳- خونریزی فعال گوارشی.
- ۴- بیماری‌های دیگر (بیماری‌های مزمن ریوی- کبدی- کلیوی).
- ۵- سابقه حساسیت دارویی اخیر.
- ۶- سابقه عمل جراحی برداشتن معده.
- ۷- مصرف اخیر استروئید و داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی.
- ۸- مصرف نمک‌های بیسموت و آنتی‌بیوتیک در چهار هفته قبل از اولین معاینه.
- ۹- سابقه قبلی درمان ریشه‌کنی ضد HP.
- ۱۰- عدم تمایل به شرکت در تحقیق.

هلیکوباکتریپیلوری یکی از شایع‌ترین بیماری‌های عفونی بشر بوده و به عنوان علت زخم‌اثنی‌عشر، پذیرفته شده است (۱). ریشه‌کنی این میکروارگانیزم، سبب بهبود زخم برای تمام عمر و کم‌شدن عوارض ناشی از آن می‌شود (۲،۳). در اکثر متاآنالیزهای انجام شده میزان ریشه‌کنی ۸۰ درصد گزارش شده است. بنابراین یافتن رژیم ایده‌آل دشوار می‌باشد (۴،۵). به نظر می‌رسد ریشه‌کنی این باکتری به ویژه در کشورهای جهان سوم به مراتب مشکل‌تر از کشورهای غربی باشد. با توجه به شیوع هلیکوباکتریپیلوری و مشکلات ناشی از آن یافتن یک رژیم موثر (میزان ریشه‌کنی بیش‌تر از ۹۰ درصد) و کم‌خطر (کم‌تر از ۵ درصد) و در عین حال مناسب و ارزان، ضروری است (۶ تا ۱۸). هم‌اکنون در کشورهای غربی رژیم‌های سه دارویی شامل مهارکننده پمپ پروتون به علاوه دو آنتی‌بیوتیک به عنوان خط اول درمان معرفی شده است و رایج‌ترین رژیم‌های مصرفی، ترکیب امپرازول، آموکسی‌سیلین، کلاریترومایسین (OAC) و یا ترکیب امپرازول، آموکسی‌سیلین و مترونیدازول (OAM) می‌باشد (۱ تا ۷). مقاومت به مترونیدازول یکی از مشکلات اساسی جهت ریشه‌کنی هلیکوباکتریپیلوری می‌باشد که شیوع آن در کشورهای در حال توسعه تا ۷۰ درصد نیز گزارش شده است (۹، ۱۰، ۱۹، ۲۰). راهکارهای مختلف جهت غلبه بر این مقاومت ارایه شد؛ برای مثال افزایش دوز مترونیدازول. اما متأسفانه این روش نیز در مطالعات انجام شده در ایران کارآمد نبوده است (۸). در تحقیقات متعدد انجام شده در ایران، برتری رژیم‌های حاوی فورازولیدون نسبت به رژیم‌های حاوی مترونیدازول، گزارش شده است (۶، ۱۲). در مطالعه قبلی ما، رژیم امپرازول، آموکسی‌سیلین، بیسموت و دوز بالای فورازولیدون (OABF) با رژیم (OABC) حاوی کلاریترومایسین مقایسه شد که میزان

به بیماران گفته شد که هرگونه عارضه متوسط یا شدید را طی دوره درمان، توسط تلفن به پزشک معالج اطلاع داده و هرگونه عارضه جانبی را در یک جدول روزانه که نحوه تکمیل آن به آن‌ها آموزش داده شده بود، وارد نمایند.

در موارد عوارض دارویی شدید، در صورت تمایل، بیمار توسط متخصص گوارش ویزیت می‌شد. تمامی بیماران در پایان دو هفته دوره درمان برای ارزیابی میزان تحمل و نیز عوارض دارویی، مورد معاینه و ارزیابی قرار گرفتند. درجه بندی پذیرش درمانی (Compliance) به این ترتیب بود:

عالی = بیش از ۸۰ درصد داروها به نحو صحیح مصرف شده بود.

خوب = ۶۰ تا ۸۰ درصد داروها به نحو صحیح مصرف شده بود.

ضعیف = کمتر از ۶۰ درصد داروها به نحو صحیح مصرف شده بود.

بیماران از مصرف هرگونه آنتی‌بیوتیک، متوقف کننده اسید معده به مدت ۱۲ هفته پس از اتمام درمان، منع شدند. حداقل ۱۲ هفته پس از اتمام دوره درمانی، ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری در بیماران با استفاده از تست تنفسی C14 UBT مورد بررسی قرار گرفت. مبنای ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری، منفی بودن C14 UBT بوده است (۲۷ تا ۴۴).

اطلاعات پایه، یافته‌های آندوسکوپی، عوارض دارویی و میزان ریشه‌کنی هر سه گروه با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS، ویندوز، آزمون‌های آماری آنالیز واریانس، مجذور K، مورد تحلیل قرار گرفتند. آزمون‌های آماری دو دامنه بودند و اختلاف با ضریب خطای کمتر از  $(\alpha < 0/05)$  ارزشمند تلقی شده و قدرت مطالعه، حداقل ۸۰ درصد  $(\beta < 0/2)$  تعیین شد.

کلیه بیماران شرکت کننده در تحقیق با مصاحبه رودر رو و بروشور آموزشی، اطلاعات مربوط به HP و نقش ریشه‌کنی آن در بهبود زخم‌اثنی عشر را به دست آوردند. از بیماران درخواست شد که در طول مدت درمان از قطع خودسرانه دارو بدون نظر پزشک خودداری نمایند.

طراحی این تحقیق به صورت موازی (Parallel) بر مبنای قصد اولیه درمان (Intention to treat) بوده است و درمان در اولین روز پس از انجام آندوسکوپی، آغاز شد.

ابتلا به عفونت هلیکوباکتریلوری بر مبنای آزمون سریع اوره آز بر روی دو قطعه نمونه‌برداری یکی از آنتروم و دیگری از تنه معده، تشخیص داده شد (۲۱ تا ۲۶). بیماران پس از ورود به تحقیق، به وسیله جداول تصادفی تهیه شده توسط رایانه به طور تصادفی جهت درمان دو هفته‌ای به سه گروه درمانی تقسیم شدند:

گروه اول (OAF)  
(furazolidone 100mg BD, Amoxicilin 100mg BD, Omeprazole 20 mg BD)

گروه دوم (OAM)  
(melronidazole 500mg BD, Amoxicilin 1000mg BD, Omeprazole 20 mg BD)

گروه سوم (OABF)  
(furazolidone 100mg BD, Bismuth 240mg BD, Amoxicilin 100mg BD, Omeprazole 2mg BD)

مقرر شد که بیماران، شدت عوارض جانبی دارویی خود را تحت عناوین زیر طبقه بندی و گزارش نمایند:

- ۱- خفیف = اگر عارضه، فعالیت‌های روزانه آنها را محدود نمی‌کرد.
- ۲- متوسط = اگر عارضه با فعالیت‌های روزانه آنها تقابل داشته ولی جلوی آن را نمی‌گرفت.
- ۳- شدید = اگر عارضه، فعالیت‌های بیمار را مختل می‌کرد.

داروها را قطع نمودند. عوارض جانبی شدید در رژیم‌های OAF، OAM، OABF به ترتیب ۸ درصد شامل (بی‌اشتهایی، ضعف، اسهال) ۴ درصد شامل (سردرد، خشکی دهان) و ۶ درصد (ضعف، تهوع، سرگیجه) بود (جدول شماره ۲).

پذیرش دارویی عالی (۸۰ درصد) در گروه OAF، OAM، OABF به ترتیب ۹۴ درصد، ۹۶ درصد و ۹۸ درصد گزارش شد (جدول شماره ۳).

جدول شماره ۲: عوارض دارویی در سه گروه درمان شده

عارضه	OABF n=50	OAM n=50	OAF n=50
بدمزگی زبان	۱ (۲)	۱ (۲)	۱ (۲)
نفخ	۱ (۲)		
اسهال	۳ (۶)	۳ (۶)	
استفراغ	۱ (۲)	۱ (۲)	۲ (۴)
سرگیجه	۱ (۲)	۱ (۲)	۱ (۲)
خشکی دهان	۱ (۲)		
سردرد	۳ (۶)	۱ (۲)	
ضعف	۵ (۱۰)	۲ (۴)	۶ (۱۲)
تهوع	۱ (۲)	۲ (۴)	۴ (۸)
خارش	۱ (۲)		
یبوست	۱ (۲)		
طیش قلب	۱ (۲)		
تعریق	۱ (۲)		
بی‌اشتهایی			۱ (۲)
تنگی نفس			۱ (۲)
بی‌خوابی	۱ (۲)	۱ (۲)	
پرنوشی	۱ (۲)	۱ (۲)	
التهاب مخاط دهان	۱ (۲)	۱ (۲)	
سوزش سردل	۱ (۲)		
فراوانی کل بیماران بدون عارضه	(۶۸)	(۷۶)	(۹۰)
فراوانی کل بیماران با عارضه خفیف	(۲۴)	(۲۰)	(۲)
فراوانی کل بیماران با عارضه متوسط	(۰)	(۰)	(۲)
فراوانی کل بیماران با عارضه شدید	(۸)	(۴)	(۶)

جدول شماره ۳: نتایج درمانی و سرنوشت بیماران در گروه‌های درمانی

مشخصات	OABF n=50	OAM n=50	OAF n=50
عدم پیگیری	-	-	-
قطع درمان به علت عوارض دارویی شدید (درصد)	۳ (۶)	۱ (۲)	-
بیماران تکمیل کننده دوره درمان	۴۷	۴۹	۴۹
بیماران تکمیل کننده دوره تحقیق	۴۷	۴۹	۴۹
پذیرش عالی درمان (مصرف < ۸۰ درصد) داروها (درصد)	(۹۴)	(۹۶)	(۹۸)
عوارض جانبی دارویی در طی درمان (درصد)	(۳۲)	(۲۴)	(۱۰)

## یافته‌ها

۱۵۰ بیمار (۸۸ مرد و ۶۲ زن) به صورت ۵۰ بیمار در هر یک از گروه‌های درمانی OABF، OAF، OAM وارد مطالعه شدند. ۱۴۵ بیمار شامل ۴۹ نفر (OABF)، ۴۹ نفر (OAM) و ۴۷ نفر (OAF) دوره درمان دو هفته‌ای را دریافت نمودند. تمامی بیماران در انتهای مطالعه، تحت UBT قرار گرفتند. در هنگام ورود به تحقیق، مشخصات پایه یافته‌های بالینی و اندوسکوپی هر سه گروه قابل مقایسه بودند (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: خصوصیات اولیه یافته‌های بالینی اندوسکوپیک گروه‌های درمانی

تعداد	OABF n=50	OAM n=50	OAF n=50
مرد / زن	۲۰/۳۰	۲۰/۳۰	۲۲/۲۸
میانگین سنی	۳۹/۲۲± ۱۱/۱۲	۴۱/۶± ۱۱/۹۵	۴۱/۰۶± ۱۱/۸۱
سیگاری‌ها (درصد)	۱۳ (۲۶)	۶ (۱۲)	۹ (۱۸)
بیماران مصرف کننده H2blocker	۳۰ (۶۰)	۲۲ (۴۴)	۳۲ (۶۴)
در یک ماه اخیر (درصد)			
سابقه خونریزی گوارشی (درصد)	۱۷ (۳۴)	۱۷ (۳۴)	۱۸ (۳۶)
سابقه مصرف داروهای	۱۲	۱۳	۱۲
ضد التهاب غیراستروئیدی			
میزان درصد بیماران با زخم عمیق (درصد)	۴۰ × ۸۰	۴۱ (۸۲)	۴۳ (۸۶)
میانگین ابتلا به بیماری (سال)	۵/۶± ۶/۶۶	۸/۳۲± ۶/۶۵	۶/۲± ۷/۲۸
میانگین قطر بزرگتر زخم (mm)	۸/۲۲± ۲/۱۴	۸/۰۴± ۲/۴۲	۹/۶± ۲/۲۶
تعداد بیماران با بیش از یک زخم	۲۲	۱۲	۱۴
وجود دفورمسیون بولب از کم تا شدید (درصد)	۲۷ (۵۴)	۲۶ (۵۲)	۲۹ (۵۸)

- هیچ اختلاف معنی داری بین دو گروه نبود.

یک بیمار از گروه OABF بدون وجود عارضه متوسط یا شدید پس از ۷ روز، داروها را قطع نمود. و نیز یک بیمار در گروه OAM ۷ روز پس از شروع درمان به دلیل سردرد و خشکی دهان، داروها را قطع کرد. سه بیمار از گروه OAF یکی ۶ روز پس از شروع درمان، به دلیل اسهال و ۲ بیمار دیگر، ۷ روز پس از شروع درمان به دلیل سردرد، بی‌اشتهایی و ضعف،

توسعه، درجاتی از مقاومت به مترونیدازول را نشان داده‌اند (۲۸، ۲۷، ۲۰، ۱۹، ۱۷). در همین اواخر با افزایش مقاومت هلیکوباکتریلوری به مترونیدازول در کشورهای صنعتی شده، اثر بخشی درمان سه دارویی کلاسیک حتی در آمریکا نیز پایین آمده است (۲۹، ۱۰ تا ۳۴).

مواجهه با این مسأله جهانی می‌بایست یک داروی جایگزین با اثربخشی خوب و فعالیت مناسب ضد هلیکوباکتریلوری و با کم‌ترین احتمال القاء مقاومت در هلیکوباکتریلوری را یافت. یکی از راه‌های مقابله با مقاومت به مترونیدازول، به کارگیری فورازولیدون می‌باشد. فورازولیدون به عنوان یک تجربه بالینی به تنهایی در درمان بیماری زخم پپتیک استفاده شده است. نشان داده شده که میزان بهبودی ناشی از آن با مصرف سایمتدین، قابل مقایسه بوده است. البته میزان عود در مصرف این دارو بسیار کم‌تر بوده است (۳۶، ۳۵). قسمت اعظم مکانیسم اثر فورازولیدون به علت فعالیت ضد باکتری بر علیه هلیکوباکتریلوری می‌باشد (۳۸، ۳۷).

مطالعات آزمایشگاهی بررسی حساسیت این باکتری، نشان از مهار کلی خوشه‌های باکتری با غلظت پایین فورازولیدون معادل ۳ng/ml دارد و رشد‌های مکرر هلیکوباکتریلوری در محیط آزمایشگاهی حاوی فورازولیدون با بروز مقاومت در باکتری همراه نبوده است (۳۹، ۳۷).

طی مطالعه‌ای در ایران، حساسیت ۱۴۱ خوشه هلیکوباکتریلوری به دست آمده از بیماران، مورد بررسی قرار گرفت ولی گونه سوش مقاوم به دست نیامد (۱۸). این یافته‌ها اثبات‌کننده حساسیت بالای باکتری به فورازولیدون و تداعی کننده عدم احتمال بروز مقاومت نسبت به این آنتی بیوتیک در آینده می‌باشد. علی‌رغم برتری‌های ذکر شده در خصوص فورازولیدون، به کارگیری آن در رژیم سه دارویی در *Invivo* با میزان

میزان ریشه‌کنی براساس قصد درمان (Intention totreat) در بیماران گروه OABF ۷۲ درصد (۳۶ نفر)، در بیماران گروه OAM ۴۰ درصد (۲۰ نفر) و بیماران گروه OAF ۵۴ درصد (۲۷ نفر) به دست آمد ( $P=0/005$ ) و میزان ریشه‌کنی در بیماران تمام‌کننده طرح (Perprotocol eradication) در گروه OABF ۷۳/۴ درصد (۳۶ نفر از ۴۹ بیمار) در گروه OAM ۴۰/۸ درصد (۲۰ نفر از ۴۹ بیمار) و در گروه OAF ۵۷/۴ درصد (۲۷ نفر از ۴۷ بیمار) به دست آمد ( $P=0/005$ ) (جدول شماره ۴).

جدول شماره ۴: میزان ریشه‌کنی در سه گروه درمانی

OAF n=50	OAM n=50	OABF n=50	مشخصات
۲۷ (۵۴)	۲۰ (۴۰)	۳۶ (۷۲)	قصد درمان (درصد) Intention treat
۲۷ (۵۷/۴)	۲۰ (۴۰/۸)	۳۶ (۷۳/۴)	در بیماران تمام‌کننده طرح (درصد) per protocol
$P=0/005$			

## بحث

رژیم ایده‌آل جهت ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری باید موثر (میزان ریشه‌کنی بیش‌تر از ۹۰ درصد) و کم‌خطر (عوارض کم‌تر از ۵۰ درصد) مناسب و ارزان باشد (۶ تا ۱۴). در مطالعات اروپایی و آمریکایی رژیم‌های سه دارویی با پایه مترونیدازول، کلاریترومایسین، به عنوان خط‌اول درمان، جهت ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری توصیه شده است (۱ تا ۷). در مطالعه ما رژیم سه دارویی OAM حاوی مترونیدازول در ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری، درمان ایده‌آلی نبوده است که اصلی‌ترین علت آن سوش‌های مقاوم هلیکوباکتر به مترونیدازول می‌باشد. ۴۰ تا ۷۰ درصد سوش‌های هلیکوباکتریلوری به دست آمده از کشورهای در حال

در مطالعه قبلی ما، دوز بالای فورازولیدون (۲۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز) در رژیم چهار دارویی، اگر چه در ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری ایده‌آل بود، با عوارض دارویی شدید قابل ملاحظه‌ای به میزان ۲۲ درصد همراه بوده است (۶). لذا در این مطالعه از رژیم چهار دارویی حاوی فورازولیدون با دوز پایین (۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز) استفاده شده است که با عوارض شدید بسیار کم‌تر به میزان (۶ درصد) همراه بوده ولی در عوض از قدرت ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری، کاسته شده است (۷۳/۴ درصد) و آن را از رژیم ایده‌آل دور ساخته است. در مجموع می‌توان این‌گونه نتیجه‌گیری کرد که در ایران رژیم سه دارویی به عنوان خط اول درمان ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری، قابل توصیه نمی‌باشد. به علاوه جهت دستیابی به رژیم ایده‌آل، مطالعات بیش‌تر با رژیم‌های پایه فورازولیدون شامل دوز متوسط فورازولیدون (۳۰۰mg) روزانه در رژیم چهار دارویی دو هفته‌ای و یا حتی دوز بالای فورازولیدون (۴۰۰mg) در رژیم چهار دارویی، به شرطی که فورازولیدون فقط طی هفته اول درمان مصرف شود و بقیه داروها به مدت ۲ هفته ادامه یابد، توصیه می‌شود.

## سپاسگزاران

از خانم دکتر زهره باری که در تماس و پیگیری بیماران تلاش نمودند و خانم مینا میناپور کارشناس آمار که در بررسی اطلاعات همکاری داشتند و همچنین از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران و مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران که در تأمین اعتبار مالی مورد نیاز این تحقیق مساعدت نمودند، تشکر می‌گردد.

ریشه‌کنی قابل قبول، همراه نبوده است. بنابراین رژیم سه دارویی حاوی فورازولیدون اگر چه نسبت به رژیم سه دارویی حاوی مترونیدازول (OAM) دارای قدرت ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری بالاتری است؛ (۵۷/۴ درصد در مقابل ۴۰/۸ درصد) به عنوان خط اول درمان برای ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری، قابل توصیه نمی‌باشد. در مطالعات خارجی، فورازولیدون در رژیم سه دارویی در ترکیب با آموکسی‌سیلین و مترونیدازول میزان ریشه‌کنی ۶۵ درصد و ترکیب با آموکسی‌سیلین و بیسموت میزان ریشه‌کنی ۸۶ درصد و در ترکیب با تتراسیکلین و بیسموت میزان ریشه‌کنی ۸۴ درصد داشته است (۴۰،۳۱ تا ۴۲). در مطالعه ما در رژیم سه دارویی OAF حاوی فورازولیدون از بیسموت استفاده نشده است، بلکه از یک مهارکننده پمپ پروتونی استفاده شده که در مقایسه با آمارهای خارجی، ریشه‌کنی کم‌تر بوده است (۵۷/۴ درصد). رژیم‌های سه دارویی حتی با بهترین آنتی‌بیوتیک‌ها به عنوان ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری توصیه نمی‌شوند. البته در مقایسه با نتایج حاصل از مصرف فورازولیدون در رژیم‌های سه دارویی که با پایه بیسموت همراه بودند، نتایج بهتری در مطالعات خارجی نسبت به رژیم‌های سه دارویی بدون پایه بیسموت به دست آمده است. نتایج این مطالعه با مطالعات متعدد دیگری که در مناطق مختلف جهان نظیر اروپای شرقی، آسیا، امریکای جنوبی و آفریقا انجام پذیرفت، هم‌سو بوده و تأیید می‌کند که درمان‌های پایه بیسموت، تنها درمان مؤثر آلودگی به هلیکوباکتر می‌باشد. در مطالعات خارجی، فورازولیدون در رژیم‌های چهار دارویی در ترکیب با بیسموت، تتراسیکلین و رانیتیدین، قدرت ریشه‌کنی ۹۰ درصد و در ترکیب‌های بیسموت و کلاریترومایسین و لانزوپرازول، ریشه‌کنی ۹۱ درصد داشته است (۴۳،۴۲).

- فهرست منابع
1. Sleisenger Marrin H. *Gastrointestinal and liver disease pathophysiology/ Diagnosis/ management*. 7<sup>th</sup> Edition. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders; 2002: 732-746.
  2. De Boer WA, Tytgat GN. Treatment of Helicobacter pylori Infection- *Br med J*. 2000; 320: 31-34.
  3. Malfertheiner P, Leolter. Apeitz a Cure of HP associated ulcer disease, through eradication baillieres Best pract resclin. *Gastroentrol*. 2000; 14: 119.
  4. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X. Helicobacter pylori eradication= proton pump inhibitor vs ranitidine ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics for 1 Week-a meta-analysis of efficacy. *Aliment pharmacol Ther*. 2000; 14: 1141-1150.
  5. Laheij RJF, Vanrossum LGM, Jansen JBMJ. Evaluation of treatment regimens to cure of Helicobacter pylori infection- a meta- analysis. *Aliment pharmacol Ther*. 1999; 13: 857-864.
  6. Fakheri H, Malekzadeh R, Massarat S. 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.
  7. Malfertheiner P, Magraud F, Marian O. Current concept in the management of Helicobacter pylori infection the Maastricht 22000 consensus report. *Aliment pharmacol Ther*. 2002; 16: 167.
  8. Graham DY, O'Keefe MS, Hoffman J. metronidazole containing quadruple therapy for infection with metronidazole resistant of Helicobacter pylori: A prospective study. *Aliment pharmacol Ther*. 2000; 14: 745-750.
  9. Omorain C, Motagus S. Challenges to therapy in future. *Helicobacter*. 2000; 5suppl 1: S23-6.
  10. O'Keefe MS, Reddy R, Reddy SG. Pattern of primary resistance of HP to metronidazole of clarithromycin in untreated stage. *Arch Intern med*. 2001; 161: 1217.
  11. Katelaris PH, Adamthwaite D, Midolo P, Yeomans WD. Randomized trial of omeprazole and metronidazole with Amoxicillin or clarithromycin for helicobacter pylori eradication in the region of high primary metronidazole resistance the HERO study. *Aliment pharmacol Ther*. 2000; 14: 251-8.
  12. Malekzadeh R, Ansari R, Massarat S. Furazolidone versus metronidazole in quadruple for eradication of Helicobacter pylori in Duodenal ulcer disease. *Aliment pharmacol Ther*. 2000 Mar; 4133: 299-303.

13. Mendonca S, Ecclessatoc, Sartori MS, Godoy AP. Prevalence of heicobacter pylori resistance to metronidazole, clarithromycine amoxicillin, tetracycline and furazolidone in Brazil. *Helicobacter*. 2000; 5: 79-83.
14. Tytgat GNJ H. pylori and pept. Ic ulcer disease how to diagnose, how to treat in podolski DK and Fredman L.s *Gastroensterology in the centennial year and beyond AGA 1997*, DDW postgraduate course, Washington convention center, Washington DC. 1997; 23-36.
15. Kashifard M, Malekzadeh R, Siavoshi F, Mikaeli J, Massarat S. Continuous and more effective duodenal ulcer healing under therapy with bismute and tow antibiotic than with dual therapy compromising ameprazole and amoxiciline. *Eur J of Gastroenterol & Hepatol*. 1998; 10: 847-850.
16. Malekzadeh R, Sotodehmanesg R, Siavoshi F, Alizadeh B.Z Eshraghian M, Massarrat S. Randomized controlled trial comparing two week modified quadruple (OME + CBS + TEL + CLA) to two & three weeks ranitidine + triple (CBS + MET + TET) therapy for HP eradication in duodenal ulcer. *Gastroenterology*. 1998; 114: A212.
17. Salman Raoghani H, Pahlewanzadeh MR, Dashti MA, Massarrat S. Effect of two different dose of metronidazole and teracycline in classic triple therapy on eradication of H. pylori and its metronidazole resistant strain. *Gastroenterology*. 1997; 112: A, 2218.
18. Malekzadeh R, Pourkhajeh A, Siavoshi F. Antibiotic resistance of H.P to antibiotics in Iran. *Gastroenterology*. 1999; 116: A, 244.
19. Vander haulst RW, Kellar Raws EAJ, Tytgat GN. Treatment of Helicobacter pylori infection A review of the world literature. *Helicobacter*. 1996; 1: 6-19.
20. Tytgat GN. *Aspect of anti Heicobacter pylori basic mechanism to clinical cure*. Bordrech: Kluwer Academic puplisher. 1996: 304-347.
21. Hauben Mit, Vander beek D, Hensen EF. Systemic review of HP eradication therapy the impact of antimicrobial resistant on eradication rate. *Aliment pharmacol Ther*. 1999; 13: 1047.
22. Unge P. What other regimens are under investigation to treat HP Infection. *Gastroenterology*. 1997; 113: 131.
23. Zhengz T, Wang YB. Treatment of peptic ulcer disease with furazolidone. *J. Gasteroentrol hepatol*. 1992; 7: 533-7.
24. Evarhart JE, Recent developments in the epidemiology of Helicobacter pylori. *Gastroenterol clin North Am*. 2000; 29: 559-578.
25. Malaty HM, Engstrand L, Pederson NL, Graham DJ. Helicobacter pylori infection; genetic and enviromental influences A study of twins. *Ann Intern med*. 1994; 120: 982-986.



26. Arvind AS, Cook RS, Tabaqchalis, Farthing MJ. One munitite endoscopy room test for campylobacter pylori. *Lancet*. 1988; 1: 704.
27. Marshall BJ, Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol*. 1994; 89: 116-28.
28. Tytgat GN. Treatment that impact favorobly upon the eradication of Helicobacter pylori & ulcer recurrence (review)-*Aliment pharmacol Ther*. 1994; 8: 329- 68.
29. NIH consensus development panel of Helicobacter pylori ulcer disease-Helicobacter pylori in peptic disease NIH consensus conference. *J Am med Assoc*. 1994; 272: 65-9.
30. Abu-mahfuz MZ, Prasal VM, Santogadep. Helicobacter pylori recurrence after succesful eradication 5 year fallow-up in the united states. *AM J Gastroenterol*. 1997; 92: 2025-8.
31. Segure AM, Gutierrez O, Otero W. Furazolidone. Amoxicillin bismuth triple therapy for Helicobacter pylori infection. *Aliment pharmacol Ther*. 1997; 11: 592-532.
32. Fennerty M, Lieberman D, Margret N. Effectivenss of Helicobacter pylori treatment regimen in clinical practice a community based outcomes study. *Gastroenterology*. 1997; 112: A 14.
33. Magraud F. Resistance of Helicobacter pylori to antibiotic. *Aliment pharm Ther*. 1997; 11: 43-53.
34. Reddy R osatom, Gutierrez. Metronidazole resistance is high in Korea & Colombia and appear to be rapidly increasing in the us *Gastroenterology*. 1996; 110: A 236.
35. Zhi tian Z, Zheng jing W ya xianc. Double blind short-term trial of furazolidone in peptic. *Lancet*. 1985; 1: 1048.
36. Hauai JU Z, Guozhen L jundong G. Furazolidone in peptic ulcer. *Lancet*. 1983; 1: 276.
37. How Den A, Boswell P, Tovey F. Invitro sensitivity of campylobacter pylori to furazolidon. *Lancet*. 1986; 2: 1035.
38. Grham DY, Klein Popekum AR, Smith E. Invivo susceptibility of campylobacter. *Am J Gasteroenterol*. 1989; 88: 233.
39. Haos CE, Nix DE, Schentag JJ. Invitro selection of resistant Helicobacter pylori. *Antimicrob Agents chemother*. 1990; 34: 1637-41.
40. Zaterka S, Eisigj N, Chlinzon D, Bojd HK. Five day and ten day triple therapy (amoxicillin furazolidone and metronidazole) in the treatment of duodenal ulcer. *Rev-Hosp Clin-Fac Med saopuulo*. 1996; 51: 1625.
41. Ramirez-ramos A, Gilman RH, Leon Barua R, re cavarren Arce S. Rapid recurrence of HP infection in Peruvian patients after successful eradication Gastrointestinal physiology working group. Of the Universidad peruana

- cayetano Heredia and the Johns Hopkins university. *Clin, infect Dis.* 1997; 25: 1027-33.
42. Magalheas AF, Macedoc. Hauck JR, Carvalheas A. Acid suppression with ranitidine Plus oral triple therapy improves ulcer healing but not Helicobacter pylori eradication. *Hepatogastroitrology.* 1998; 45: 2161-4.
43. Liu WZ Xiao SD, Shiy, WUSm. Furazolidone containing shortterm triple therapies are effective in the treatment of Helicobacter pylori infection. *Aliment pharmacol Ther.* 1999; 13: 722.
44. Raju GS, Smith MJ, Morton D, Bardhan KD. Mini dose (micro-ci) 14 urea breath test for detection of Helicobacter pylori. *A, MJ. Gastroentrol.* 1994; 89: 1027-31.