

اثر یک هفته فورازولیدون به همراه دو هفته آموکسی سیلین، بیسموت، امپرازول در ریشه کنی هلیکوباکتریلوری در بیماران مبتلا به زخم اثنی عشر

چکیده

حسن سلمان روغنی*
محمد رضا پهلوان زاده^۲
رهام سلمان روغنی^۳

زمینه و هدف: با توجه به مقاومت به مترونیدازول در درمان هلیکوباکتریلوری، در این مطالعه کارائی و عوارض درمان یک هفته‌ای فورازولیدون به همراه آموکسی سیلین، بیسموت و امپرازول مورد بررسی قرار گرفته است.

روش بررسی: در شروع مطالعه ۱۷۷ بیمار مبتلا به زخم اثنی عشر آلوده با هلیکوباکتریلوری بطور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول داروی فورازولیدون ۲۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز برای یک هفته، امپرازول ۲۰ میلی‌گرم دو بار در روز، آموکسی سیلین یک گرم دو بار در روز و بیسموت سب سترات ۱۲۰ میلی‌گرم چهار بار در روز برای دو هفته دریافت داشتند. گروه دوم بیماران همین رژیم دارویی را دریافت داشتند با این تفاوت که در هفته دوم درمان، داروی مترونیدازول به جای فورازولیدون برای هفته دوم ادامه داده شد. دو و شش هفته بعد از درمان میزان پذیرش دارو و عوارض دارویی بررسی شده و در نمونه برداری آندوسکوپی، تست اوره‌آز و هیستولوژی بررسی شد و چنانچه همه نمونه‌ها برای هلیکوباکتریلوری منفی بود باکتری حذف شده قلمداد می‌گردید. مصرف بیش از ۸۰٪ داروهای رژیم درمانی، بعنوان پذیرش خوب در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: ۱۵۷ بیمار با متوسط سنی $42/10 \pm 84/38$ سال مطالعه را به پایان رسانیدند. ۴/۵۵٪ مرد و ۶/۴۴٪ بیماران زن بودند. میزان ریشه کنی بر اساس perprotocol Analysis و Intention to treat Analysis به ترتیب در گروه اول ۸۹٪ و ۷۹/۳٪ و در گروه دوم ۸۶/۶٪ و ۷۴/۴٪ بود و اختلاف معناداری در دو گروه وجود نداشت. ($p=0/33$)

نتیجه‌گیری: یک هفته فورازولیدون به همراه دو هفته آموکسی سیلین، امپرازول و بیسموت سب سترات رژیم مؤثر و مقرون به صرفه در ریشه کنی هلیکوباکتر می‌باشد. اضافه نمودن مترونیدازول در هفته دوم درمان بر میزان ریشه کنی تأثیر ندارد. عوارض درمانی یک هفته درمان با فورازولیدون بسیار کم است.

کلمات کلیدی: ریشه کنی، هلیکوباکتریلوری، فورازولیدون

* نویسنده مسئول

نشانی: یزد میدان جانباز - خیابان شهید قندی - خیابان

ابن سینا

تلفن: ۸۲۲۴۰۰۰-۹

پست الکترونیک: Salmanroghani@hotmail.com

مقدمه

دوز بالاتر داروها و طول مدت استفاده بیشتر در کشور ما نسبت به کشورهای غربی است. اگرچه داروی فوزولیدون جایگزین مناسب برای مترونیدازول و کلاریترومایسین است اما استفاده از آن برای مدت بیش از یک هفته همراه با عوارض جدی است^۱ هدف ما بررسی میزان ریشه‌کنی هلیکوباکترپیلوری و عوارض ناشی از بکارگیری داروی فوزولیدون با دوز مؤثر ۴۰۰ میلی گرم در روز فقط برای مدت یک هفته به همراه داروی آموکسی سیلین، بیسموت و امپرازول بود ضمن اینکه در این مطالعه بقیه داروهای رژیم دارویی را به مدت دو هفته ادامه دادیم و همچنین در یک گروه از بیماران در هفته دوم درمان داروی مترونیدازول را جهت تکمیل درمان دو هفته‌ای استفاده نمودیم.

روش بررسی

در یک مطالعه prospective randomized clinical trial از آبان سال ۱۳۸۱ تا اسفند سال ۱۳۸۳ تعداد ۱۷۷ بیمار مبتلا به زخم اثنی عشر مراجعه کننده به درمانگاههای گوارش بیمارستانهای وابسته به دانشگاه علوم پزشکی یزد وارد مطالعه شدند وجود هلیکوباکتر پیلوری در معده با تست urease و بررسی هیستولوژی تأیید گردید. افراد زیر ۱۵ سال، خانم‌های حامله و افراد با شرح حال نقص گلوکز ۶-فسفات دهیدروژناز (G6PD)، شرح حال قبلی جراحی، شرح حال خونریزی دستگاه گوارش فوقانی در چهار هفته گذشته و همچنین شرح حال مصرف آنتی‌بیوتیک و داروهای کاهنده اسید معده و نیز مصرف NSAIDs و افراد مبتلا به بیماریهای مزمن کبد و کلیه و ریه از مطالعه کنار گذاشته شدند. هدف از انجام مطالعه برای همه بیماران توضیح داده شد و اطلاعات مربوط به مزایا و عوارض درمان به بیماران ارائه گردید. از همه بیماران رضایت جهت ورود به مطالعه گرفته شد. اطلاعات دموگرافی و یافته‌های آندوسکوپی برای بیماران ثبت گردید و سپس بیماران به طور اتفاقی به دو گروه تقسیم شدند و گروه I داروی فوزولیدون ۲۰۰ mg دو بار در روز برای یک هفته و آموکسی سیلین ۱gr دو بار در روز، بیسموت ساب سیترا ۱۲۰ mg چهار بار در روز و امپرازول ۲۰ میلی‌گرم دو بار در روز برای دو هفته دریافت داشتند. گروه II همین رژیم را دریافت داشتند و در هفته دوم علاوه بر ادامه آموکسی سیلین، امپرازول و بیسموت داروی

عفونت با هلیکوباکتر پیلوری نقش عمده‌ای در پیدایش زخم اثنی عشر دارد. حذف این باکتری از دستگاه گوارش منجر به بهبودی و جلوگیری از عود بیماری می‌شود.^{۱-۵} رژیم دارویی ایده‌آل بایستی تأثیر زیاد عوارض کم، ارزان و تجویز آسان داشته باشد. اگرچه کوشش‌های زیادی جهت ارائه نمودن چنین رژیمی صورت گرفته است اما هنوز راه زیادی برای دستیابی به این رژیم بایستی طی شود. گوناگونی زیاد در سوش‌های هلیکوباکترپیلوری و مقاومت قابل ملاحظه نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها در مناطق مختلف دنیا باعث شده است که به چنین رژیمی هنوز دسترسی نداشته باشیم. مقاومت باکتری به مترونیدازول آنددر زیاد است که باعث حذف این آنتی‌بیوتیک از خط اول درمان شده است و همچنین گزارش‌های اخیر حکایت از افزایش مقاومت نسبت به کلاریترومایسین دارد.^{۶-۹} فوزولیدون بعنوان یک آنتی‌بیوتیک در درمان عفونت با هلیکوباکتر پیلوری مطرح گردیده است اما عوارض جدی این دارو در دوز مؤثر آن (چهار صد میلی گرم در روز) باعث شده است که از این آنتی‌بیوتیک بطور روزمره استفاده نشود. در مطالعه قبلی ما، میزان عوارض ناشی از این دارو در دوز مؤثر بسیار بالا بود و به همین نسبت میزان ریشه‌کنی در مقایسه با دوز کم دارو (۱۰۰ میلی گرم در روز) بالاتر بود.^{۱۰} لذا به نظر می‌رسد باید بر روی مدت زمان مصرف این دارو و دوز مؤثر آن مطالعات بیشتری صورت گیرد.^{۱۱} مطالعات مختلف در ایران نشان داده است که داروی فوزولیدون می‌تواند بعنوان جایگزین برای مترونیدازول بکار رود^{۱۲، ۱۳} اگرچه به نظر می‌رسد دوزهای کمتر از ۴۰۰ میلی‌گرم در روز قادر به ریشه‌کنی باکتری نباشد^{۱۴} حساس بودن باکتری به مترونیدازول و کلاریترومایسین می‌تواند پاسخ باکتری را به دوز کم داروی فوزولیدون افزایش دهد^{۱۳} لذا در مناطقی که مقاومت نسبت به مترونیدازول و کلاریترومایسین وجود دارد به نظر می‌رسد که کاهش دوز فوزولیدون باعث کاهش میزان ریشه‌کنی شود بنابراین کوشش در جهت کاستن از دوز دارو با شکست در میزان ریشه‌کنی همراه است. از طرف دیگر کاهش طول مدت درمان به کمتر از ۱۴ روز در ایران منجر به کاهش میزان ریشه‌کنی می‌شود.^{۱۴، ۱۵} به نظر می‌رسد درصد بالای مقاومت به مترونیدازول و کلاریترومایسین دلیل نیاز به

بیمار از گروه یک و سه بیمار از گروه دو به دلیل عوارض ناشی از دارو نظیر تب و استفراغ و خستگی و ضعف شدید در روز چهارم تا شش درمان از ادامه مطالعه باز ماندند و تعداد هشت بیمار از گروه یک و هفت بیمار از گروه دو مطالعه را به پایان رسانیدند. اطلاعات دموگرافی بیماران در جدول شماره ۱ آمده است. سیر درمان و نتایج درمان در جدول شماره ۲ و عوارض ناشی از درمان در جدول شماره ۳ آمده است. میزان ریشه کنی در هر دو گروه بر اساس perprotocol analysis و intention to treat analysis به ترتیب ۸۹٪ و ۷۹٪ در گروه ۱ و ۸۶٪ و ۷۶٪ در گروه دو بود. اختلاف قابل ملاحظه‌ای در میزان ریشه‌کنی در هر دو گروه مشاهده نشد. ($P=0/32$) و ($P=0/33$) میزان پذیرش دارو از طرف بیماران به ترتیب در گروه I و II، ۹۶٪ و ۸۹٪ بود.

مترونیدازول ۵۰۰ میلی گرم دو بار در روز داده شد. همه بیماران بعد از دو هفته از نظر عوارض دارویی و میزان پذیرش دارو بررسی شدند و بعد از شش هفته از پایان درمان آندوسکوپی مجدد بعمل آمد. مصرف بیش از ۸۰٪ داروهای تجویز شده بعنوان پذیرش خوب در نظر گرفته شد و چنانچه بررسی *urease* و هیستولوژی برای هر شش نمونه (سه نمونه از آنتروم و سه نمونه از کوریوس) در آندوسکوپی مجدد منفی بود باکتری ریشه کن شده قلمداد می‌گردید. نتایج با استفاده از نرم افزار SPSS و استفاده از آزمون χ^2 تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها

تعداد ۱۵۷ بیمار مطالعه را به پایان رسانیدند. متوسط سنی بیماران $42 \pm 10/84$ و $4/55$ ٪ بیماران مرد و $6/44$ ٪ بیماران زن بودند. دو

جدول-۱: مشخصات بیماران

| P | گروه II (۸۵ نفر) | گروه I (۹۲ نفر) | |
|------|------------------|-----------------|-----------------------------------|
| ۰/۵۶ | ۳۹/۸۳ + ۱۰/۷۳ | ۳۷/۰۱ + ۸/۷ | متوسط سنی |
| ۰/۷۱ | ۴۵/۴۰ | ۵۳/۳۹ | مرد / زن |
| ۰/۸۸ | ۱/۲۳ + ۲/۸۰ | ۷/۳۴ + ۲/۵ | متوسط مدت بیماری (سال) |
| ۰/۹۲ | ۲/۷۰ + ۰/۹۴ | ۲/۸۴ + ۰/۸۴ | متوسط عود بیماری در دو سال گذشته |
| ۰/۸۹ | ۶/۳۵ + ۱/۷۱ | ۶/۳۱ + ۱/۸۱ | متوسط طول دوره بیماری فعلی (هفته) |
| ۰/۹۸ | ۱/۵۳ + ۵ | ۱/۴۵ + ۴ | متوسط تعداد اولسر (تعداد) |
| ۰/۸۴ | ۱۱/۳ + ۱/۸ | ۱۱/۵ + ۱/۸ | متوسط قطر اولسر (میلیمتر) |
| ۰/۹۶ | ۸۴/۱ | ۹۰/۲ | نوع اولسر (عمقی / سطحی) |
| ۰/۸۴ | ۱۶/۲ | ۱۵/۹ | سیگاری بودن٪ |

اختلاف معناداری از نظر آماری بین دو گروه وجود ندارد.

جدول-۲: سیر بیماری در طی دوران درمان

| P | گروه II (۸۵) | گروه I (۹۲) | |
|--------|--------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------|
| ۰/۷۱ | ۸۹/۲٪ | ۹۶/۴٪ | پذیرش خوب (مصرف بیش از ۸۰٪ داروهای مصرفی) |
| ۰/۵۹ | ۳ (۳/۵٪) | ۲ (۲/۱٪) | قطع درمان بدلیل عوارض دارو |
| ۰/۶۹ | ۷ | ۸ | عدم پیگیری بعد از ۶ هفته در پایان درمان |
| ۰/۹۶ | ۷۵ | ۸۲ | بیمارانیکه مطالعه را بعد از گذشت ۶ هفته در پایان درمان به پایان رسانیدند |
| ۰/۴۹ | ۷۱/۷۵٪ | ۷۷/۸۲٪ | بهبودی اولسر |
| | | | میزان ریشه کنی |
| * ۰/۳۳ | ۶۵/۷۵ ۸۶/۶٪ | ۷۳/۸۲ ۸۹٪ | بر اساس Perportocol Analysis |
| | CI=79-95 | CI=82-96 | 95% CI |
| * ۰/۳۲ | ۶۵/۸۵ ۷۶/۴٪ | ۷۳/۹۲ ۷۹/۳٪ | بر اساس Intention-to-treat Analysis |
| | CI=67-85 | CI=71-87 | 95% CI |

* اختلاف معناداری بین دو گروه وجود ندارد.

جدول ۳: عوارض دارویی در میان بیماران

| گروه I (۹۲ نفر) | گروه II (۸۵ نفر) | |
|-----------------|------------------|----------------|
| ۲ | ۱ | تب |
| ۲ | ۲ | خستگی |
| ۳ | ۳ | سرگیجه |
| ۲ | ۴ | سر درد |
| ۳ | ۵ | تهوع |
| ۵ | ۴ | اسهال |
| ۳ | ۳ | راش جلدی |
| ۱ | ۲ | کهیر |
| ۱ | ۱ | استفراغ |
| ۱ | ۶* | بی اشتهائی |
| ۱ | ۷** | مزه بد دهان |
| ۱۵ | ۱۴ | سیاه شدن مدفوع |
| ۰ | ۰ | خارش پوست |
| ** P=0.001 | | |
| * P=0.016 | | |

بحث

میزان ریشه کنی هلیکوباکتری پیلوری در بیماران مبتلا به زخم اثنی عشر در کشورهای رو به رشد در مقایسه با این میزان در کشورهای غربی بسیار کمتر است^{۱۴} به نظر می رسد مقاومت حدود ۴۰ تا ۷۰٪ سوش های هلیکوباکتر پیلوری به مترونیدازول عمده ترین عامل شکست درمان در کشورهای رو به رشد باشد^{۱۵-۱۸} و لذا افزایش میزان مقاومت نسبت به مترونیدازول در کشورهای رو به رشد و نیز کشورهای اروپائی و امریکای شمالی باعث شده است که رژیم های حاوی مترونیدازول در این کشورها کمتر بکار می رود.^{۱۹-۲۷} کلاریترومایسین بعنوان یک آنتی بیوتیک از گروه ماکرولیدها مدت زمانی است که در رژیم های ضد هلیکوباکتر پیلوری بکار گرفته می شود و در کشورهای غربی به عنوان آنتی بیوتیک مؤثر بکار گرفته می شود و تقریباً جایگزین مترونیدازول در این رژیم ها است.^{۲۸،۲۹} اگر چه این دارو در کشورهای رو به رشد در دسترس نمی باشد و گران است علاوه بر این گزارش های زیادی مبنی بر افزایش مقاومت مثبت به کلاریترومایسین وجود دارد.^{۳۰-۳۵}

آقای Omorain و همکارانشان افزایش مقاومت باکتری هلیکوباکتر به کلاریترومایسین را از ۱ تا ۱۳٪ گزارش نموده اند.^{۳۶} همچنین آقای گراهام و همکاران عامل شکست در درمان هلیکوباکتر پیلوری را مقاومت به کلاریترومایسین دانسته اند.^{۳۷} وجود سوش مقاوم به مترونیدازول در کشورهای رو به رشد و همچنین مشکلات اقتصادی برای تهیه آنتی بیوتیک های گران قیمت، لزوم استفاده از آنتی بیوتیک های دیگر و مؤثر را جهت ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری را می طلبد. فوزولیدون به عنوان یک آنتی بیوتیک در سال ۱۹۵۰ به وجود آمد. این آنتی بیوتیک بر علیه باکتری های گرام منفی و گرام مثبت مؤثر است^{۳۸،۳۹} و جذب آن از دستگاه گوارش خوب می باشد و همچنین توزیع مناسب در بافت های مختلف بدن دارد.^{۴۰} تأثیر این آنتی بیوتیک بر روی بهبودی زخم اثنی عشر بدلیل تأثیر خوب آن بر روی حذف هلیکوباکتر می باشد.^{۱۳،۲۲} تأثیر این دارو در ترکیب با داروهای دیگر از مدت ها پیش در درمان زخم های پپتیک آلوده با هلیکوباکتر پیلوری شناخته شده است^{۴۰-۴۶} و همچنین بعضی از محققین از آن بعنوان جایگزین مناسب برای کلاریترومایسین یاد می کنند.^{۲۲،۲۴} یک مطالعه در کره جنوبی حکایت از حساسیت بسیار خوب هلیکوباکتر پیلوری نسبت به فوزولیدون دارد^{۱۹} و در مطالعات مختلف کمتر از ۴٪ از سوش های هلیکوباکتر پیلوری به فوزولیدون مقاوم هستند^{۴۷،۴۸} در ایران که حدود ۳۷ تا ۴۰٪ از سوش های هلیکوباکتر به مترونیدازول و ۱۵٪ به کلاریترومایسین مقاوم هستند هیچکدام از سوش های هلیکوباکتر پیلوری به فوزولیدون مقاومت ندارند.^{۴۹} علیرغم تأثیر مناسب آن بر روی هلیکوباکتر پیلوری، آنچه باعث عدم کاربرد وسیع این دارو در درمان هلیکوباکتر پیلوری می شود وجود عوارض خطرناک نظیر حملات کاهش فشار خون، تب ناگهانی، سردرد، درد شکم و ضایعات پوستی است. به نظر می رسد عوارض بدلیل تأثیرات دارو، بر روی آنزیم و بر توقف منوآمین اکسیداز می باشد.^{۵۰} اگر چه این عوارض در تعدادی از بیماران باعث قطع مصرف دارو می شود اما نتایج مطالعه قبلی ما نشان داد که در اغلب بیماران این عوارض در هفته دوم درمان بوجود می آید بطوریکه در ۱۹٪ از بیماران تب و در ۱۵/۹٪ بیماران خستگی مفرط و ضعف شدید بدن در شروع هفته دوم درمان با دوز ۲۰۰ میلی گرم دو بار در روز بوجود آمد.^{۱۰} مطالعات میکروبیولوژیک نشان داده است که

فورازولیدون در غلظت حدود (۳ng/c) قادر به از بین بردن هلیکوباکتر بدون پیدایش مقاومت در باکتری می شود لذا تغییر در دوز دارو و یا کاستن از طول مدت مصرف دارو منطقی به نظر می رسد.^{۵۱} ما در مطالعه قبلی خود نشان دادیم که کاستن از دوز دارو از ۴۰۰ میلی گرم به ۱۰۰ میلی گرم در روز با کاهش قابل ملاحظه در میزان ریشه کنی همراه است اگرچه همزمان میزان عوارض با دارو نیز کاهش یافت و بنابراین نمی توان از دوز کم دارو برای حذف باکتری استفاده کرد^{۱۰} آقای فاخری و همکاران در یک مطالعه دیگر نیز چنین مشکلی را اثبات کرده است.^{۵۱} لذا به نظر می رسد کاستن از طول مدت مصرف داروی فورازولیدون و اضافه نمودن یک آنتی بیوتیک دیگر نظیر بیسموت به همراه آموکسی سیلین و امپرازول منطقی باشد.^{۵۴}

از طرف دیگر مطالعات در کشورهای رو به رشد و از جمله ایران نشان داده است که رژیم های کوتاه مدت در این کشورها به اندازه کشورهای غربی مؤثر نیست^{۱۴} و به نظر می رسد بایستی رژیم دو هفته ای بکار رود به همین دلیل و با توجه به اینکه بر طبق مطالعه قبلی ادامه دادن فورازولیدون در دوز مؤثر ۴۰۰ میلی گرم در روز به بیش از یک هفته باعث پیدایش عوارض شدید می شود. ما در هر دو گروه از بیماران فورازولیدون را تنها به مدت یک هفته به کار بردیم و در یک گروه دیگر یک هفته مترونیدازول را در دنباله فورازولیدون برای هفته دوم بکار بردیم تا به این ترتیب رژیم کامل دو هفته ای را در مقابل رژیم حاوی فورازولیدون برای یک هفته و ادامه بقیه داروها برای دو هفته با هم مقایسه کنیم. بررسی بیماران از نظر پذیرش دارو نشان داد که میزان پذیرش نسبت به این رژیم دارویی بسیار زیاد است. از طرف دیگر تنها دو بیمار در گروه یک و سه بیمار در گروه دو بدلیل عوارض دارویی از مطالعه خارج شدند و در بقیه بیماران عوارض جدی نداشتیم. بنابراین کاهش مدت مصرف دارو به مدت یک هفته با دوز مؤثر ۴۰۰ میلی گرم در روز همراه با عوارض جدی در بیماران نبود. هشت بیمار از گروه اول و هفت بیمار از گروه دوم جهت پیگیری مراجعه نمودند. دلایلی از قبیل عدم تحمل آندوسکوپ برای دفعه دوم و یا عوارض دارویی مطرح می باشد ولیکن به دلیل مساوی بودن برای هر دو گروه بر روی نتایج تأثیرگذار نمی باشد. آقای Xiao داروی فورازولیدون ۴۰۰ میلی گرم در روز به همراه آموکسی سیلین و

امپرازول برای مدت یک هفته بکار برد. در این مطالعه میزان ریشه کنی حدود ۸۷٪ بر اساس per protocol analysis و ۸۶٪ بر اساس intention to treat analysis بدست آمد^{۴۶} همچنین در یک مطالعه دیگر داروی فورازولیدون فقط برای پنج روز در دوز بسیار بالا یعنی ۶۰۰ میلی گرم در روز همراه با آموکسی سیلین و مترونیدازول داده شد که باز همراه با عوارض جدی نبود. ضمن این که در این مطالعه وقتی طول دوره درمان از پنج روز به ۱۰ روز افزایش یافت در میزان ریشه کنی تغییری بوجود نیامد.^{۵۳} در بررسی قبلی ما نشان دادیم که اگر بیماران بتوانند رژیم دو هفته ای حاوی فورازولیدون با دوز ۴۰۰ میلی گرم در روز به همراه آموکسی سیلین و امپرازول را ادامه دهند از میزان ریشه کنی خوبی برخوردار هستند.^{۱۰} پیدایش عوارض استفاده از این رژیم را محدود می سازد لذا در این بررسی تصمیم گرفتیم ضمن کاستن از طول مدت درمان با داروی فورازولیدون، بیسموت را به رژیم دارویی بی افزایشیم. در مطالعات دیگر نیز کارائی اضافه نمودن بیسموت به رژیم حاوی فورازولیدون آموکسی سیلین و امپرازول ثابت شده است^{۵۴} و به نظر می رسد در مناطقی از دنیا که هلیکوباکتر پیلوری به مترونیدازول مقاوم است و همچنین به تدریج بر میزان مقاومت به کلاریترومایسین افزوده می شود. جایگزین نمودن این دو دارو با یک داروی مناسب و ارزان نظیر فورازولیدون منطقی است ضمن اینکه بایستی از رژیم استفاده گردد که ضمن متعادل کردن طول دوره مصرف فورازولیدون به منظور کاستن از عوارض دارو، از یک درصد قابل قبول ریشه کنی برخوردار باشد. اگرچه درصد بسیار زیادی از سوش های هلیکوباکتر به مترونیدازول مقاوم هستند اما مطالعات نشان داده است که تجویز مترونیدازول با دوز بیش از ۷۵۰ میلی گرم در روز می تواند این مقاومت را بشکند.^{۵۴} لذا ما در یک گروه از بیماران داروی مترونیدازول را متعاقب فورازولیدون با دوز بالاتر از ۷۵۰ میلی گرم در روز بکار بردیم تا اثر اضافه نمودن داروی مترونیدازول را در یک گروه از بیماران در مقابل گروه دیگر که تنها یک هفته فورازولیدون مصرف نموده اند بیازماییم. نتایج این مطالعه نشان می دهد که میزان ریشه کنی هم بر اساس per protocol analysis و هم بر اساس intention to treat analysis با هم اختلاف قابل ملاحظه ندارد لذا به نظر می رسد اضافه نمودن مترونیدازول در هفته دوم درمان میزان ریشه کنی را افزایش

درصد ریشه‌کنی خوبی برخوردار است عوارض جانبی کمی دارد و به خوبی توسط بیماران تحمل می‌شود. این رژیم در مقایسه با رژیم‌های حاوی کلاریترومایسین برای کشور ما مقرون به صرفه می‌باشد. همچنین نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که اضافه نمودن داروی مترونیدازول در دنباله فورازولیدون بر میزان ریشه‌کنی باکتری هلیکوباکتر نمی‌افزاید.

نمی‌دهد. ضمن این که به طور قابل ملاحظه باعث افزایش عوارض نظیر بی‌اشتهایی و مزه بد دهان می‌شود. (جدول شماره ۲) نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که داروی فورازولیدون به مدت یک هفته با دوز ۴۰۰ میلی گرم در روز به همراه بیسموت آموکسی‌سیلین و امپرازول برای دو هفته می‌تواند رژیم مناسب برای ریشه‌کن نمودن هلیکوباکتر پیلوری در کشور ما باشد. این رژیم ضمن اینکه از

References

- Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of Helicobacter pylori in peptic ulcer disease (Review). *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: S59-69.
- NIH consensus development panel on Helicobacter pylori ulcer disease. Helicobacter pylori in peptic disease. NIH consensus conference. *JAMA* 1994; 272: 65-9.
- Abu-Mahfouz MZ, Prasad VM; Santogade P, Cutler AF. Helico-bacter pylori recurrence after successful eradication: 5-year follow-up in the United States. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2025-8.
- Tytgat GN. Treatments that impact favorably upon the eradication of Helicobacter pylori and ulcer recurrence (Review). *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 359-68.
- De Boer WA, Tytgat GN. Treatment of Helicobacter pylori. *BMJ* 2000; 320: 31-4.
- Graham DY, Qureshi WA. Antibiotic-resistant Helico-bacter pylori infection and its treatment. *Curr Pharm Des* 2000; 6: 1537-44.
- Tanabe H, Watari J, Shibata N, Satoh T, Yokota K, Kohgo Y. Usefulness of new triple therapy containing PPI. *Nippon Rinsho* 2001; 59: 314-8.
- 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: 411-15.
- van der Hulst RW, Keller JJ, Rauws EA, Tytgat GN. Treatment of Helicobacter pylori infection: a review of the world literature. *Helicobacter* 1996; 1: 6-19.
- Salmanroghani H, Masarrat S, Shirekhoda M, Butorabi Z. Effect of different doses of Furazolidone with Amoxicillin and Omeprazole on eradication of H-Pylori. *J of Gastroentrol* 2003; 8: 778-82.
- Graham DY, Osato MS, Hoffman J, Opekun AR, Anderson SY, EL-Zimaity HM. Furazolidone combination therapies for Helicobacter pylori infection in the United States s. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 211-5.
- Malekzadeh R, Ansari R, Vahedi H, Siavoshi F, Alizadeh BZ, Eshraghian MR. Furazolidone versus metronidazole in quadruple therapy for eradication of Helicobacter pylori in duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 299-303.
- Marshall BJ. Helicobacter pylori. *Am J Gastroemerol* 1994; 89: S116-28.
- Malekzadeh R, Merat S, Derakhshan MH, Siavoshi F, Yazdanbod A, Mikaeli J, et al. Low Helicobacter pylori eradication rates with 4- and 7-day regimens in an Iranian population. *J Gastroentrol Hepatol* 2003; 18: 13-7
- Kaviani MJ, Malekzadeh R, Vahedi H, Sotoudeh M, Kamalian N, Amini M, et al. Various durations of a standard regimen (amoxicillin, metronidazole, colloidal bismuth sub-citrate for 2 weeks or with additional ranitidine for 1 or 2 weeks) on eradication of Helicobacter pylori in Iranian peptic ulcer patients. A randomized controlled trial. *Eur J Gastroemerol Hepatol* 2001; 13: 915-9.
- Tytgat GNJ. Treatments that impact favorably upon the eradication of Helicobacter pylori and ulcer recurrence (Review). *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 359-68.
- Saber-Firoozi M, Massarrat S, Zare S. 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: 419-23.
- Roghani HS, Massarrat S, Pahlewanzadeh MR, Dashti M. Effect of two different doses of metronidazole and tetracycline in bismuth triple therapy on eradication of Helicobacter pylori and its resistant strains. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 709-12.
- 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.
- Drouin E. Helicobacter pylori: novel therapies. *Can J Gastroenterol* 1999; 13: 581-3.
- Abu-Mahfouz MZ, Prasad VM, Santogade P, Cutler AF. Helicobacter pylori recurrence after successful eradication: 5-year follow-up in the United States. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2025-8.
- Segura AM, Gutierrez O, Otero W, Angel A, Genta RM, Graham DY. Furazolidone, amoxicillin, bismuth triple therapy for Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 592-32.
- Dani R, Queiroz DM, Dias MG, Franco JM, Magalhaes LC, Mendes GS, et al. Omeprazole, clarithromycin and furazolidone for the eradication of Helicobacter pylori in patients with duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1647-52.
- Fennerty MB, Lieberman DA, Vakil N, Magaret N, Faigel DO, Helfand M. Effectiveness of Helicobacter pylori

- therapies in a clinical practice setting. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1562-6.
25. Megraud F. Resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics. *Aliment Pharm Ther* 1997; 11: 43-53.
 26. Osato MS, Reddy R, Graham DY. Metronidazole and clarithromycin resistance amongst *Helicobacter pylori* isolates from a large metropolitan hospital in the United States. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12: 341-7.
 27. Reddy R, Osato M, Gutierrez O. Metronidazole resistance is high in Korea and Colombia and appears to be rapidly increasing in the US (Abstract). *Gastroenterology* 1996; 110: A236.
 28. O'Morain C, Montague S. Challenges to therapy in the future. *Helicobacter* 2000; 5: S23-6.
 29. No authors listed. European Consensus Guidelines identify acid pump inhibitor based triple therapy as today's treatment of choice for *H. pylori* eradication. *Ir Med J* 1996; 89: 214.
 30. McNamara D, O'Morain C. Consensus guidelines: Consensus guidelines: agreement and debate surrounding the optimal management of *Helicobacter pylori* infection. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 511-7.
 31. van der Hulst RW, Keller JJ, Rauws EA, Tytgat GN. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: a review of the world literature. *Helicobacter* 1996; 1: 6-19.
 32. Tytgat GNJ. Aspects of Anti-*Helicobacter pylori*, Basic Mechanism to Clinical Cure 1996. Dordrecht: Kluwer Academic 1996; 304-47.
 33. Malekzadeh R, Sotudehmanesh R, Siavoshi F, Alizadeh BZ, Eshraghian M, Massarrat S. Randomized controlled trial comparing two weeks modified quadruple (OME 4-CBS+TET+CLA) to two and three weeks ranitidine+triple (CBS+MET+TET) therapy for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1998; 114: A212.
 34. Thijs JC, Van Zwet AA, Moolenaar W, Oom JA, De Korte H, Runhaar EA. Short report: clarithromycin, an alternative to metronidazole in the triple therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 131-4.
 35. al-Assi MT, Ramirez FC, Lew GM, Genta RM, Graham DY. Clarithromycin, tetracycline, and bismuth: a new non-metronidazole therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1203-5.
 36. de Boer W, Driessen W, Jansz A, Tytgat G. Effect of acid suppression on efficacy of treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995; 345: 817-20.
 37. Graham DY, Qureshi WA. Antibiotic-resistant *H. pylori* infection and its treatment. *Curr Pharm Des* 2000; 6: 1537-44.
 38. Jawetz E. Drugs with specialized indication and urinary antiseptic. In: K-atzung BG (ed). *Basic and Clinical Pharmacology*, 6th ed. California: Appleton & Lange: 1995; p. 738.
 39. Smith JN. Drugs used to treat amebiasis and other intestinal protozoal infections. In: dark WG, Brater DC, Johnson AR, eds. *Goth's Medical Pharmacology*, 13th ed. New York: Mosby, St Louis: 1992; p. 689.
 40. White AH. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of furazolidone. A review of the literature. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989; 169: 4-10.
 41. Howden A, Boswell P, Tovey F. In-vitro sensitivity of *Campylobacter pyloridis* to furazolidone. *Lancet* 1986; 2: 1035.
 42. Van Zwet AA, Thijs JC, van der Wouden EJ, Kooy A. Low cure rate of *Helicobacter pylori* infection with omeprazole and furazolidone dual therapy for one week. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 533-5.
 43. Xiao SD, Liu WZ, Xia DH, Jiang SJ, Wang RN, Zhang ZH, Xu WW. 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.
 44. Liu WZ, Xiao SD, Hu PJ et al. A new quadruple therapy for *Helicobacter pylori* using tripotassium dicitrato bismuthate, furazolidone, josamycin and famotidine. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1519-22.
 45. Liu WZ, Xiao SD, Shi Y, Wu SM, Zhang DZ, Xu WW, et al. Furazolidone-containing short-term triple therapies are effective in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 317-22.
 46. Xiao SD, Liu WZ, Hu PJ, Ouyang Q, Wang JL, Zhou LY, Cheng NN. A multicentre study on eradication of *Helicobacter pylori* using four 1-week triple therapies in China. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 81-6.
 47. Kwon DH, Lee M, Kim JJ, Kim JG, El-Zaatari FA, Osato MS, Graham DY. Furazolidone- and nitrofurantoin-resistant *Helicobacter pylori*: prevalence and role of genes involved in metronidazole resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 306-8.
 48. Mendonca 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.
 49. Malekzadeh R, Pourkhajeh A, Siavoshi F. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics in Iran. *Gastroenterology* 1999; 116: 244.
 50. Gilman AG, Rail TW, Niles AS, Taylor P, eds. *Goodman and Gillman's Pharmacological basis of therapeutics*. 8th ed. New York: Pergamon Press: 1991.
 51. 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.
 52. Tytgat GNJ. Aspects of Anti-*Helicobacter pylori*, basic mechanism to clinical care 1996. *Dordrecht: Kluwer Academic* 1996; 304-47.
 53. Zaterka S, Eisig JN, Chinzon D, Boyd HK, Bastos A, Dias T, et al. Five day and ten day triple therapy (amoxicillin, furazolidone and metronidazole) in the treatment of duodenal ulcer. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1996; 51: 162-5.
 54. de Boer WA. Bismuth triple therapy: still a very important drug regimen for curing *Helicobacter pylori* infection. *Eur j of Gastroenterology and Hepatology* 1991; 11: 697-700.

Effect of one week furazolidone in combination with amoxicillin, bismuth subcitrate and omeprazole on eradication of Helicobacter pylori

Salman Roghani H^{1*}
Pahlavanzadah M.R.²
Salman Roghani R³

1-Department of Internal
Medicine

2-Department of Microbiology
& pathology

Yazd University of Medical
Science

3-Tehran University of Medical
Science Research Center

Abstract

Background: Resistance to metronidazole is one of the most common reasons for Helicobacter pylori treatment failure with classic triple therapy. The clarithromycin-based regimen is not cost-effective for developing countries and also there is a lot of evidence about increase of clarithromycin resistance H-pylori. Furazolidone is a good substitute, but several side effects, limit its widespread use our previous revealed that most of side effects occurred in the beginning of second week of treatment, so decrease the period of furazolidone therapy to one week may be considered. The aim of the present study was to assess the efficacy and side effect of one week furazolidone in combination with bismuth subcitrate, amoxicillin and omeprazole

Methods: In this study, a total of 177 patients were enrolled and randomized to two groups and received the following medications: Group I: omeprazole 2×20mg + amoxicillin 2×1gr + bismuth subcitrate 4×120 mg for two weeks and furazolidone 2×200mg for 1 week; Group II: the same regimen as in group I except that one week furazolidone in group II patients followed by one week metronidazole 2×500 mg/day (one week furazolidone and one week metronidazole). patients were followed after 2 weeks for side effect of drugs and compliance and control endoscopy was performed after 6 weeks and three biopsies specimens from the antrum and three from the corpus were taken for a urease test and histology. Eradication was concluded if all the tests were negative for H-pylori

Results: One hundred fifty seven patients completed the study. Mean age was 38.84±10.42 and 55.4% were male and 44.6% were female. Two patients from group I and three patients from group II did not tolerate the regimen and were excluded from the study. No serious complication was detected in two groups. The eradication rate per protocol analysis and intention to treat analysis were 89% and 79.3% in group 1 and 86.6% and 74.4% in group 2. No significant statistical differences between two groups (P=0.32, P=0.33).

Conclusion: One week furazolidone in combination with two weeks amoxicillin, omeprazole and bismuth subcitrate is a good, safe and cost effective regimen for eradication of H-pylori. Addition of metronidazole in the second week of treatment period did not increase eradication rate.

Keywords: Eradication. helicobacter pylori, furazolidone

*Corresponding Author
Department of Internal Medicine
Yazd University of Medical Science
Yazd
Tel: +98-21-8224000-9
Email:Salmanroghani@hotmail.com