● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره هشتم، شمارهٔ ۲، فروردین – اردیبهشت ۱۳۸۵، صفحه ۳۱-۲٤
دریافت: ۸٤/٤/۲۸، پذیرش: ۸٤/۷/۲٤

مقایسه اثربخشی فورازولیدون و آموکسی سیلین با مترونیدازول و آموکسی سیلین در رژیم های چهارداروییی با دوز و مدت درمان متوسط جهت ریشه کنی هلیکوباکترپیلوری

مهرداد کاشي فرد[1*]، حسن طاهري[1]، مسیب برزکار[2]

۱- استادیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی بابل ۲- متخصص داخلی

سابقه و هدف: ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری بعنوان یک اقدام موثر در درمان بیماری زخم پپتیک، گاستریت مزمن و لنفوم Malt معده شناخته شده است. اخیراً فورازولیدون تاثیر نوید بخشی داشته است و تقریبا جایگزین مترونیدازول شده است. این مطالعه به منظور اثر بخشی دو رژیم چهار دارویی حاوی فورازولیدون یا مترونیدازول در بابل انجام شد.

مواد و روشها: ۱۰۳ بیمار با شکایت سوء هاضمه و تشخیص آندوسکوپیک عفونت هلیکو باکتر پیلوری وارد مطالعه شدند. وضعیت HP بوسیله مطالعه هیستولوژیک نمونه های بیوپسی و تست اوره آز سریع (RUT)، بررسی گردید. بیماران به طور تصادفی در یکی از دو گروه درمانی قرار گرفتند: گروهABRM (آموکسی سیلین ۵۰۰ میلی گرم سه بار در روز، بیسموت ساب سیترات ۱۲۰ میلی گرم سه بار در روز، رانیتیدین ۱۵۰ میلی گرم دوبار در روز و مترونیدازول ۲۵۰ میلی گرم سه بار درروز) و گروهABRF (همان رژیم درمانی ولی بجای مترونیدازول فورازولیدون ۱۰۰ میلی سه بار در روز) تجویز گردید. تمام آنتی بیوتیک ها به مدت ۱۰ روز ولی BR برای ۲۰ روز داده شدند. چهار هفته پس از قطع آنتی بیوتیک ها، آندوسکوپی تکرار شد. اثر بخشی ریشه کنی بوسیله مطالعات هیستولوژیک و RUT ارزیابی شد.

یافته ها: از مجموع ۱۰۳ بیمار (۹۶/۱٪)، ۹۶ نفر مطالعه را به طور کامل به پایان رساندند. ٤٦ نفر با میانگین سنی ٤۲ سال (طیف سنی ۷۵-۲۰ سال) و ۵۰ بیمار با میانگین سنی ٤۰ سال (طیف سنی ۷۱-۱۸ سال) به ترتیب تحت درمان با رژیم ABRM و ABRF قرار گرفتند. تظاهرات کلینیکی در دو گروه تحت درمان یکسان بود. میزان ریشه کنی Per-Protocol در دو گروه ABRM وABRF به ترتیب ۵٤/۳٪ و ٦۰٪ بوده است(p=۰/۳٦۲).

نتیجه گیری: این بررسی نشان داد که هر دو رژیم درمانی در ریشه کنی هلیکوباکترپیلوری تاثیرات یکسانی دارند.

واژه های کلیدی: ***هلیکو باکتر پیلوری، سوء هاضمه، مترونیدازول ، فورازولیدون.***

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره هشتم، شمارهٔ ۲، فروردین - اردیبهشت ۱۳۸۵، صفحه ۳۱-۲٤

مقدمه

هلیکوباکتر پیلوری (HP) بخش بزرگی از جمعیت دنیا را آلوده کرده است. عفونت معده با هلیکوباکتر پیلوری، مهمترین علت بیماری اولسر پپتیک است. این ارگانیسم همچنین در ایجاد گاستریت مزمن، Maltoma معده و کانسر معده نقش مهمی دارد. انسیدانس زخم اثنی عشر و عوارض ناشی از آن در طی ۳۰ سال گذشته، بیش از ۵۰ درصد کاهش یافته است که علت اصلی آن

▣ هزینه انجام این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی شماره ۱۳۸۲۳۵ از اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل تامین شده است.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1385.8.2.4.0]

کشف و ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری بوده است. بیش از ۵۰ درصد بیماران با لنفوم Malt معده با ریشه کنی HP بهبودی کامل پیدا می کنند. ریشه کنی HP در بیماران با زخم اثنی عشر با کاهش قابل ملاحظه عود زخم و خونریزی همراه بود ه است. علیرغم پیشرفت در درمان آنتی میکروبیال، هنوز هم رژیم ریشه کنی مناسب هلیکو باکتر پیلوری مشخص نشده است. رژیم مطلوب به متغیرهای متفاوتی بستگی دارد از جمله سن آلوده شدن به عفونت، فاکتورهای باکتریال، الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی، وضعیت سلامت و بهداشت جامعه مورد مطالعه و عوامل اجتماعی – اقتصادی. یک رژیم موثر در منطقه ای خاص با میزان ریشه کنی بالای ۹۰ درصد، ممکن است در منطقه ای دیگر موثر و مناسب نباشد. قیمت داروها به ویژه در کشورهای در حال توسعه و توسعه نیافته نیز انتخاب رژیم موثر را پیچیده تر می سازد(۵-۱).

گرچه مطالعات قبلی نشان داده اند که رژیم های چهار دارویی حاوی فورازولیدون با دوز بالا (۲۰۰ میلی گرم دو بار در روز) مناسب ترین رژیم جهت ریشه کنی هلیکو باکتر پیلوری هستند، لیکن عده ای از بیماران عوارض جانبی شدیدی را بروز داده و یا قادر به تحمل فورازولیدون نبوده اند(۶).

برای رژیم های یک هفته ای سه یا چهار دارویی حاوی فورازولیدون، میزان ریشه کنی ۹۰ درصد گزارش شده است(۱۱-۷). ولی در ایران دوره های درمانی کوتاه مدت موفقیت آمیز نبوده است (۱۲). چون مطالعات با رژیم درمانی ده روزه در نوشتجات پزشکی محدود است. این مطالعه به منظور ارزیابی دوز متوسط (۱۰۰ میلی گرم سه بار در روز) و طول مدت درمان متوسط (برای ۱۰ روز) فورازولیدون به صورت یک رژیم ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری، حاوی چهار دارو، با قیمت ارزان و قابل دسترسی در مقایسه با دیگر رژیم چهار دارویی حاوی مترونیدازول، در شهر بابل انجام شده است.

مواد و روشها

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی در بخش گوارش دانشگاه علوم پزشکی بابل طی سالهای ۸۳-۸۲ انجام شد. ۱۰۳ بیمار با سوء هاضمه و واجد یکی از معیارهای زیر مورد آندوسکوپی فوقانی قرار گرفتند: عدم پاسخ به درمان تجربی معمول، سن بالای ۴۰ سال، سیری زودرس، بی اشتهایی مداوم، نشانه های خطر از قبیل آنمی یا کاهش وزن، سابقه خانوادگی کانسر معده، وجود ترس از سرطان و شک به زخم.

بیماران با عفونت هلیکو باکتر پیلوری تایید شده از طریق آندوسکوپی وارد طرح شدند. عفونت هلیکو باکتر پیلوری بوسیله مطالعه هیستولوژیک و تست اوره آز سریع بر روی نمونه های بیوپسی از نا حیه آنتروم معده تشخیص داده شد. هیچ یک از بیماران قبلاً درمان ریشه کنی هلیکوباکترپیلوری را دریافت نکرده بودند. فرم رضایت نامه از تمامی بیماران اخذ شد. بیمارانی که رضایت به انجام مطالعه ندادند و وجود بیماری های زمینه نظیر سیروز کبدی، نارسایی کلیوی یا بیماری قلبی شدید، بدخیمی، سن کمتر از ۱۷ سال، سابقه مصرف استروئید، NSAIDs یا آنتی بیوتیک در ۲ ماه اخیر، بارداری یا شیر دهی، کمبود G6PD و خونریزی گوارشی از مطالعه حذف شدند. بیماران بطور تصادفی در یکی از دو گروه درمانی زیر قرار گرفتند:

ABRM (آموکسی سیلین ۵۰۰ میلی گرم سه بار در روز، بیسموت ساب سیترات ۱۲۰ میلی گرم سه بار در روز، رانیتیدین ۱۵۰ میلی گرم دو بار در روز و مترونیدازول ۵۰۰ میلی گرم سه بار در روز) یا ABRF (آموکسی سیلین ۵۰۰ میلی گرم سه بار در روز، بیسموت ساب سیترات ۱۲۰ میلی گرم سه بار در روز، رانیتیدین ۱۵۰ میلی گرم دو بار در روز و فورازولیدون ۱۰۰ میلی گرم سه بار در روز). ۴۶ نفر در گروه ABRM و ۵۰ نفر در گروه ABRF قرار گرفتند. تمامی آنتی بیوتیک ها برای ۱۰ روز ولی BR برای ۲۰ روز داده شدند. از بیماران خواسته شد در طول دوره درمانی عوارض جانبی را یادداشت کرده و هرگونه عارضه جانبی شدید را با تلفن اطلاع دهند. تمامی بیماران در پایان دوره درمانی، مجدداً جهت ارزیابی تحمل دارویی و عوارض جانبی ویزیت شدند. در صورتی که بیمار بیش از ۸۵ درصد داروهایش را مصرف کرده بود به عنوان تحمل دارویی عالی در نظر گرفته می شد. بیماران چهار هفته پس از قطع آنتی بیوتیک ها مجدداً تحت آندوسکوپی فوقانی قرار گرفتند. اثر بخشی ریشه کنی هلیکو باکتر پیلوری بوسیله مطالعه هیستولوژیک (رنگ آمیزی Modified Gimsa) و RUT انجام شده بر روی ۴ نمونه بیوپسی از آنتروم و تنه معده مورد ارزیابی قرار

[DOR: 20.1001.1.15614107.1385.8.2.4.0]

گرفت. بیمارانی که تحت آندوسکوپی فوقانی برای بار دوم قرار نگرفتند، علیرغم تحمل دارویی، به عنوان شکست پروتکل در نظر گرفته شدند. کمیته اخلاق دانشگاه انجام این مطالعه را تایید نمود. اطلاعات با نرم افزار آماری SPSS آنالیز شدند. آنالیز Per-Protocol جهت ارزیابی میزان ریشه کنی هلیکو باکتر پیلوری در دو گروه استفاده شده است. اگر در تمام بیوپسی های گرفته شده (هر ۴ نمونه)، هم از نظر هیستولوژی و رنگ آمیزی HP و هم با RUT، هلیکوباکترپیلوری منفی بودند، اصطلاح ریشه کنی موفق اطلاق می شد. اطلاعات دو گروه با استفاده از تست کای- اسکوآر مقایسه و $p<0/05$ معنی دار تلقی گردید.

یافته ها

۱۰۳ بیمار در طول یک سال که از شهریور ۸۲ شروع شده بود، وارد طرح شدند. ویژگی های دموگرافیک و بالینی بیماران در دو گروه در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱. ویژگی های دموگرافیک و بالینی بیماران در دو گروه درمانی فورازولیدون همراه با آموکسی سیلین، بیسموت و رانیتیدین (ABRF) و مترونیدازول همراه با آموکسی سیلین، بیسموت و رانیتیدین در ریشه کنی هلیکوباکترپیلوری *

	گروه درمانی	
	ABRM	**ABRF**
	(N= ٤٦)	**(N= ٥٠)**
محدوده سنی (سال)	۲۰ – ۷۵	۱۸–۷۱
میانگین سنی (سال)	٤۳	٤۰
جنس (زن / مرد)	۲۷/۱۹	۲۹/۲۱
یافته های آندوسکوپیک (٪)		
گاستریت	۸۳/٦	۸٤/۱
اولسردوازدهه	۱۲/۳	۱۲/۷
سایر موارد	٤/۱	۳/۲
نوع سوء هاضمه (٪)		
Dysmotility Like	٤۹	٤۹/۲
Reflux Like	۲٦/٥	۳۸/۱
Ulcer Like	۱٤/۳	۹/٥
Non specific	۱۰/۲	۳/۲

• از نظر آماری اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود نداشت

از ۱۰۳ بیمار، ۹۶ نفر مطالعه را به پایان رساندند، ۴۶ نفر در گروه ABRM و ۵۰ نفر در گروه ABRF. هفت نفر به علل زیر از مطالعه خارج شدند: درد شدید اپی گاستر (یک مورد، ABRF)، تپش قلب و اضطراب شدید (یک مورد،ABRF)، درد شدید اپی گاستر همراه با تهوع و استفراغ (یک مورد، ABRF) و دلایل شخصی غیر طبی (یک مورد ABRF و سه مورد ABRM). تحمل دارویی در ۴۵/۴۶ بیمار (۹۷/۸٪) در گروه ABRM و در ۴۵/۵۰ بیمار (۹۰٪) در گروه ABRF، عالی (Excellent) بود. میزان ریشه کنی Per-Protocol به ترتیب ۵۴/۳٪ (۲۵/۴۶) و ۶۰ درصد (۳۰/۵۰) در دو گروه ABRM و ABRF بود(جدول ۲). اختلاف بین میزان های ریشه کنی در دو گروه معنی دار نبوده است.

جدول ۲. عوارض جانبی مشاهده شده در دو گروه درمانی فورازولیدون همراه با آموکسی سیلین، بیسموت و رانیتیدین (ABRF) و مترونیدازول همراه با آموکسی سیلین، بیسموت و رانیتیدین در ریشه کنی هلیکوباکترپیلوری *

عارضه جانبی	ABRM	ABRF
ضعف و بی حالی	٥(۱۰)	۹(۱٤/٤)
تهوع	۰	۷(۱۱/۲)
سردرد	۰	٤(٦/٤)
سرگیجه	۱(۲)	٤(٦/٤)
بی اشتهایی	۰	۳(٤/۸)
درد اپی گاستر	۲(٤)	۲(۳/۲)
احساس پری و نفخ اپی گاستر	۲(٤)	۱(۱/٦)
استفراغ	۰	۲(۳/۲)
اسهال	۱(۲)	۲(۳/۲)
سوزش معده	۱(۲)	۲(۳/۲)
طعم بد دهان	۱(۲)	۱(۱/٦)
خشکی دهان	۱(۲)	۰
یبوست	۰	۱(۱/٦)
افسردگی	۰	۱(۱/٦)
اضطراب	۰	۱(۱/٦)
تپش قلب	۰	۱(۱/٦)

*بعضی از بیماران بیش از یک عارضه جانبی را گزارش کردند

[DOR: 20.1001.1.15614107.1385.8.2.4.0]

فراوانی عوارض جانبی مشاهده شده در دو گروه در جدول ۳ نشان داده شده است. در گروه ABRM ضعف و بی حالی، درد اپی گاستر، احساس پری و نفخ قسمت فوقانی شکم شایعترین عوارض جانبی گزارش شده بودند. در گروه ABRF، ضعف و بی حالی، تهوع، سردرد و سرگیجه شایعترین عوارض جانبی گزارش شده بودند. بروز عوارض جانبی در گروه ABRF به میزان بیشتری مشاهده شد. عوارض جانبی شدید که منجر به قطع درمان شدند- که فقط هم در گروه ABRF مشاهده شد - عبارت بودند از، اضطراب شدید، تپش قلب، درد شدید اپی گاستر و استفراغ.

بحث و نتیجه گیری

فورازولیدون یک آنتی بیوتیک قدیمی که درسال ۱۹۴۰ تکامل یافت یک داروی نیتروفوران با فعالیت باکتریسیدال و باکتریتواستاتیک علیه بسیاری از باکتری های گرم مثبت و گرم منفی، با خواص جذبی و انتشار خوب می باشد(۱۵-۱۳). رژیم های ریشه کنی هلیکوباکترپیلوری حاوی فورازولیدون توسط محققین مختلفی مورد مطالعه قرار گرفته اند(۲۰-۱۶و ۱۱-۷). بسیاری از آنها، چنین رژیم هایی را در بیمارانی که با سایر درمان ها دچار شکست درمانی شدند، مورد تحقیق قرار داده اند(۱۶و۹-۷).

این مطالعات، میزان موفقیت را تا حدود ۹۰ درصد گزارش نموده اند. از آنجایی که فورازولیدون مقاومت متقاطع با مترونیدازول نشان نداده است، در مناطقی که شیوع مقاومت به مترونیدارول بالا است تجویز این دارو توصیه شده است(۱۶و۱۰). حتی در این مناطق هم میزان ریشه کنی تا ۹۰ درصد گزارش شده است. بعلاوه مقاومت به فورازولیدون در بسیاری از مناطق دنیا به ندرت گزارش شده است(۲۳-۲۱و۱۲). حتی Passage سریال هلیکوباکترپیلوری باعث بروز مقاومت به فورازولیدون نشده است(۲۶-۲۴).

این یافته ها، به همراه قیمت ارزان فورازولیدون این دارو را بویژه درمناطق با شیوع بالای مقاومت به مترونیدارول- بسیار موثر مطرح می کند. مشکل اساسی در تجویز فورازولیدون در دوز استاندارد (۲۰۰میلی گرم دوبار در روز)، میزان بالای عوارض جانبی شدید است. بیشتر این عوارض جانبی با فعالیت مهار کنندگی مونوآمین اکسیدار این دارو مرتبط است که شامل تب، راش پوستی، کریزهای افت یا افزایش فشارخون، فلاشینگ، سردرد و درد شکم کولیکی می باشند. چنین عوارضی ممکن است منجر به قطع درمان در بعضی از بیماران گردد(۶).

ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری با استفاده از رژیم های با طول دوره درمانی کوتاه مدت و دوز پایین به دلیل قیمت ارزان تر و تحمل داروئی بهتر، بسیار جذاب است. کلاریترومایسین - یک آنتی بیوتیک ماکرولید- به طور موفقیت آمیزی به عنوان جایگزین مترونیدازول دررژیم سه دارویی AOC جهت ریشه کنی هلیکوباکترپیلوری بکار رفته است و بسیاری از مطالعات اثر بخشی آنرا زمانی که برای ۴ یا ۷ روز تجویز شد، تایید کردند. در عین حال این دارو بسیارگران بوده و در بسیاری از کشورهای درحال توسعه براحتی در دسترس نیست. رژیم های درمانی حاوی فورازولیدون نیز نشان داده شده اند که بسیار موثر بوده و می توانند جایگزین های ارزان قیمت تر مناسبی برای رژیم های حاوی کلاریترومایسین یا مترونیدارول باشند(۲۷و۸ و ۲۰-۱۷).

در ایران، مطالعات بسیاری جهت یافتن رژیم درمانی مطلوب ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری صورت گرفته است. مطالعات با رژیم های درمانی کوتاه مدت، نتایج بسیاربدی را گزارش کرده اند. همچنین میزان ریشه کنی دربیماران با اولسر نشان داده شده است که بسیار کمتر از گزارشات مشابه در اروپا، آمریکا و چین می باشد (۳۲-۳۰ و ۲۹و۶). دریک گزارش اخیر، یک رژیم ۷ روزه دربیماران با زخم دوازدهه، باعث میزان ریشه کنی غیر قابل قبول (۲۳/۸٪) شده است. در این مطالعه از رژیم ABRM استفاده شده است. همین رژیم (ABRM) زمانی که برای ۲ هفته تجویز شد، منجر به میزان ریشه کنی ۶۲/۵٪ شد(۲۹).

در مطالعه ای که توسط دکتر ملک زاده و همکاران انجام شد نشان داد شد که رژیم های کوتاه مدت ۴و۷ روزه حاوی فورازولیدون موثر نبوده اند. در این مطالعه میزان ریشه کنی – Intention – To treat به ترتیب ۱۷/۱٪ و ۲۳/۸٪ برای گروه های درمانی چهار روزه و هفت روزه بوده است(۱۲).

همچنین مطالعات با رژیم های حاوی فورازولیدون با دوز پایین در ایران، غیر قابل قبول و غیر موثر گزارش شده اند(۳۳). در یک مطالعه بوسیله دکتر روغنی و همکاران در ایران، فورازولیدون

[DOR: 20.1001.1.15614107.1385.8.2.4.0]

۵۰ میلی گرم دوبار در روز برای ۲ هفته همراه با آموکسی سیلین و امپرازول با یک رژیم حاوی دوز کامل مقایسه شد. آنها نشان دادند که گرچه عوارض جانبی شدید با این رژیم با دوز پایین شیوع کمتری داشت ولی میزان ریشه کنی نیز پایین و در حدود ۶۲/۳٪ بوده است(۳۴).

در مطالعه دیگر توسط دکتر فاخری و همکاران در ایران، فورازولیدون با دوز پایین (۱۰۰میلی گرم دو بار درروز) در رژیم های سه و چهار دارویی جهت ریشه کنی هلیکوباکترپیلوری مورد بررسی قرار گرفت. این مطالعه نیز نشان داد که این رژیم ها میزان موفقیت قابل قبولی نداشتند و میزان ریشه کنیPer- Protocol و Intention –To – treat به ترتیب ۵۴٪ و ۷۲٪ در دو گروه OABF ,OAF بوده است(۶).

یافته های ما نشان داد که فورازولیدون با دوز ۱۰۰ میلی گرم سه بار در روز و آموکسی سیلین با دوز ۵۰۰میلی گرم سه بار در روز، برای یک دوره ۱۰ روزه – در دوزهایی کمتر از دوزهای استاندارد به ترتیب ۲۰۰ میلی گرم دو بار در روز و ۱۰۰۰ میلی گرم دو بار در روز– جهت ریشه کنی هلیکو باکتر پیلوری در ایران موثر نیست. البته لازم است یاد آوری شود که اغلب بیماران ما گاستریت مزمن داشتند نه زخم دوازدهه یا معده. این مسئله بخوبی روشن شده است که ریشه کنی هلیکوباکترپیلوری در این دسته از بیماران واضحاً مشکل تر است(۳۵و۲۸). مطالعاتی که میزان ریشه کنی هلیکو باکتر پیلوری را در بیماران با سوء هاضمه بدون اولسر بررسی کردند، غالباً میزان هایی با ۱۵–۱۰٪ کمترازبیماران واجد اولسر را گزارش نمودند (۳۵و۲۸).

متاسفانه در این تحقیق، تست حساسیت آنتی بیوتیکی را انجام نداده بودیم. قبلا نشان داده شده است که تفاوت میان گونه های عفونی کننده هلیکوباکترپیلوری در موثر بودن درمان ریشه کنی بسیار با اهمیت است(۳۶). میزان های پایین ریشه کنی در بیماران بدون اولسر ممکن است با وضعیت CagA گونه های هلیکوباکتر پیلوری مرتبط باشند(۳۷و۳۶). تحمل دارویی در هر دو گروه عالی بود و اختلاف بین دو گروه معنی دار نبود.

به طور خلاصه این مطالعه نشان داد که فورازولیدون و مترونیدازول به صورت رژیم چهار دارویی در ریشه کنی هلیکوباکترپیلوری به یک اندازه موثر می باشند.

تقدیر و تشکر

از آقایان دکتر شهریار شفایی، دکتر مجید شربتداران و دکتر محمود حاجی احمدی به خاطر همکاری صمیمانه شان در بررسی هیستولوژیک نمونه های بیوپسی معده وآنالیز آماری داده های این مطالعه، نهایت سپاس و قدردانی بعمل می آید.

****

References

1. Fischbach LA, Goodman KJ, Feldman M, et al. Sources of variation of H. pylori treatment success in adults world wide: a meta-analysis. Int J Epidemiol 2002: 31 (1): 128-39.

2. Querioz DM, Dani R, Silva LD, et al. Factors associated with treatment failure of H. pylori infection in a developing country. J Clin Gastroenterol 2002: 35 (4): 315- 20.

3. Graham DY, Qureshi WA. Antibiotic resistant H. pylori infection and its treatment. Curr Pharm Des 2000: 6 (15): 1537-44.

4. Mendonca S, Ecclissato C, Sartori MS, et al. Prevalence of H. pylori resistance to metronidazole. Clarithromycin Amoxicillin. Tetracycline and furazolidone in Brazil. Helicobacter 2000: 5(2): 79-83.

5. O'morain C, Montague S. Challenges to therapy in the future. Helicobacter 2000; 5 (Suppl 1): 23-6, Discussion 27-31.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1385.8.2.4.0]

6. Fakheri H, Malekzadeh R, Merat S, et al. Clarithromycin versus 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.

7. Isakov V, Domareva I, Koudryavtseva I, Maev I, Ganskaya Z. Furazolidone based triple rescue therapy vs., quadruple rescue therapy for the eradication of helicobacter pylori resistant to metronidazole. Aliment pharmacol Ther 2002; 16: 1277- 82.

8. 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.

9. Treiber G, Ammon S, Malfertheiner P, Klotz U. Impact of furazolidone based quadruple therapy for eradication of helicobacter pylori after previous treatment failures. Helicobacter 2002; 7: 225-31.

10. Lu H, Zhang DZ, Hu PJ, 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.

11. Liu WZ, Xiao SD, Hu PJ, Lu H, Cui Y, Tytgat GN. A new quadruple therapy for helicobacter pylori using tripotassium dicitrato bismuth, furazolidone, josamycin and famotidine. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14 (11): 1519-22.

12. Malekzadeh R, Merat S, Derakhshan MH, et al. Low helicobacter pylori eradication rates with 4- and 7- day regimens in an Iranian population. J Gastroenterol Hepatol 2003; 18: 13-7.

13. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology, 4 th ed, California, Lange 1989; pp: 125-26.

14. Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P. The pharmacological basis of therapeutics, 8 th ed, New York, Pergamon Press 1991; 160-1.

15. White AH. Absorption, distribution, metabolism and excretion of furazolidone. A review of the literature. Scand J Gastroenterol 1989; 169: 4-10.

16. Wong WM, Wong BC, Lu H, et al. One-week omeprazole, furazolidone and amoxicillin rescue therapy after failure of helicobacter pylori eradication with standard triple therapies. Aliment Pharmacol Ther 2002: 16: 793-8.

17. Malekzadeh R, Ansari R, Vahedi H, et al. Furazolidone versus metronidazole in quadruple therapy for eradication of helicobacter pylori in duodenal ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther 2000: 14: 299-303.

18. 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.

19. Segura AM, Gutierrez O, Otero W, Anget A, Genta RM, Graham DY. Furazolidone, amoxicillin, bismuth triple therapy for helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 1997; 11: 529-32.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1385.8.2.4.0]

20. Dani R, Queiroz DM, Dias MG, et al. Omperazole, clarithromycin and furazolidone for the eradication of helicobacter Pylori in patients with duodenal ulcer. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1647-52.

21. Mendonca S, Ecclissato C, Sartori MS, et al. Prevalence of helicobacter pylori resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin, tetracycline, and furazolidone in Brazil. Helicobacter 2000: 5: 79-83.

22. Siavoshi F, Pourkhajeh AH, Merat S, et al. Susceptibility of various strains of helicobacter pylori to selected agents. Arch Intern Med 2000; 3: 60-3.

23. Kwom DH, Lee M, Kim JJ. et al. Furazolidone- and nitrofurantoin – resistant helicobacter pylori: prevalence and role of genes involved in metronidazole resistance. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45 (1): 306-8.

24. Howden A, Boswell P, Tovey F. In vitro sensitivity of campylobacter pyloridis to furazolidone. Lancet 1986; 2: 1035.

25. Graham DY, Klein PD. Opekum Ar, et al. In vivo susceptibility of campylobacter pylori. Am J Fastroenterol 1989; 84: 233-8.

26. Haas CE, Nix De, Schentag JJ, et al. In vitro selection of resistant helicobacter pylori. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 1637-41.

27. Liu WZ, Xiao SD, Shi Y, et al. Furazolidone containing short term triple therapies are effective in the treatment of helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 317-22.

28. Xiao SD, Liu WZ, Hu PJ, 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.

29. Kaviani MJ, Malckzadeh R, Vahedi H, 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 Gastroenterol Hepatol 2001; 13: 915-19.

30. Saberi Firoozi M, Massarrat S, Zare S, et al. Effect of triple therapy or amoxicillin plus omeprazole or amoxicillin plus tinidazole plus omeprazole on duodenal ulcer healing, eradication of helicobacter pylori, and prevention of ulcer relapse over a 1-year follow up period: a prospective, randomized, controlled study. Am J Gastroenterol 1995; 90: 1419-23.

31. Kashifard M, Malekzadeh R, Siavashi F, Mikaeli J, Massarat S. Continuous and more effective duodenal ulcer healing under therapy with bismuth and two antibiotics than with dual therapy comprising omeprazole and amoxicillin. Eur J Gastroenterol Hepatol 1998; 10: 847-50.

32. Salman Roghani H, Massarrat S, Pahlawanzadeh MR, Dashti M. Effect of two different doses of metronidazole and tetracycline in bismuth triple therapy on eradication of helicobater pylori and its resistant strains. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11: 709-12.

33. Fakheri H, Merat S, Hosseini V, Malekzadeh R. Low-dose furazolidone in triple and quadruple regimens for H. pylori eradication. Aliment Pharmacol Ther 2004: 1991; 89-93.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1385.8.2.4.0]

34. Roghani HS, Massarrat S, Shirekhoda M, Butorab Z. Effect of different doses of furazolidone with amoxicillin and omeprazole on eradication of helicobater pylori. J Gastroenterol Hepatol 2003; 18: 778-82.

35. Gisbert JP, Marcos S, Gisbert JL, Pajares JM. Helicobacter pylori eradication therapy is more effective in peptic ulcer than in non-ulcer dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 1787-93.

36. Broutet N, Marais A, Liu D, Lamouliatte H, Samoyeau R, Megraud F. Cag negative status. A risk factor for failure of helicobacter pylori triple therapies in non-ulcer dyspepsia. Gut 1998;43 (Suppl 2): 79.

37. Blaser MJ. Helicobacter pylori phenotypes associated with peptic ulceration. Scand J Gastroenterol 1994; 29 (Suppl 205): 1-5.

* آدرس نویسنده مسئول: بابل، بیمارستان شهید یحیی نژاد، گروه داخلی، تلفن: ۷-۲۲۲۳۵۹۴-۰۱۱۱.

kashifard@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1385.8.2.4.0]