

هلیکو باکتر پیلوری

دکتر محمد رضا جوادی^۱، دکتر سونا قاسمی^۲، دکتر محمد سلدوزیان^۳

۱. گروه بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. داروساز مرکز داروپزشکی ۱۳ آبان

۳. دستیار گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۱- باکتریولوژی

هلیکو باکتر پیلوری یک باکتری فنری شکل، گرم منفی و میکروآثروفیلی می‌باشد. این باکتری در بدن رشد آهسته‌ای را نشان می‌دهد و در محیط کشت ایده آل برای آن در عرض ۳ تا ۷ روز قابل کشت می‌باشد.

۲- اپیدمیولوژی

این باکتری شایع‌ترین ایجادکننده عفونت مزمن در انسان‌ها می‌باشد و مطالعه‌های ژنتیکی حضور آن را از ۵۸۰۰۰ سال قبل ثبت نموده‌اند.

هلیکو باکتر پیلوری^۱ (H. Pylori) از شایع‌ترین عوامل ایجادکننده مشکلات گوارشی در قرن حاضر تلقی می‌شود و در درمان آن از راهکارهای مختلف به صورت ترکیبی و در کنار یکدیگر استفاده می‌شود. با اهمیت‌ترین داروها در درمان این بیماری آنتی‌بیوتیک‌های مختلف می‌باشند اما متأسفانه، در سال‌های اخیر مقاومت به این داروها در بیماران مشاهده شده، به همین دلیل محققان در نقاط مختلف دنیا به دنبال کشف و بررسی داروهای مؤثر با اثربخشی بیشتر و عوارض و مقاومت دارویی کمتر هستند.

در بزرگسالان نیز می‌باشد. در صدهای مشابهی از میزان آلدگی مجدد پس از درمان موفقیت‌آمیز در کودکان بالای ۵ سال نیز نشان داده شده است.

۴ - مکانیسم ایجاد آسیب مخاطی توسط باکتری

مخاط معده به وسیله یک لایه مخاطی مت Shankel از پلیمرهای موسین پوشیده شده است. این لایه مخاط را در مقابل اسید معده و فعالیتهای آنزیمی شیره معده محافظت می‌کند و به علاوه مواد موجود در سلول‌های پوششی معده و نیز بیون‌های بی‌کربنات و فسفولیپیدهای ترشح شده به وسیله این سلول‌ها یک سد دفاعی در مقابل عوامل خارجی ایجاد می‌کنند. این سدهای فیزیکی مهم‌ترین دفاع میزان در مقابل جایگزین شدن میکروب‌ها در مخاط معده می‌باشد. با این حال هلیکوباکتر پیلوئی قادر است در سطح سلول‌های پوششی معده جایگزین شود. جایگزینی اولیه این باکتری عمدتاً

توسط مکانیسم‌های زیر انجام می‌گیرد:

❖ هلیکو باکتر با تولید پروتئین‌هایی که عمدتاً از خانواده پروتئین‌های Hop هستند، ترشح اسید معده را مهار می‌کند.

❖ هلیکو باکتر واجد آنزیمی به نام اوره آز می‌باشد، این آنزیم با هیدرولیز نمودن اوره و تولید آمونیاک در خشی کردن اسید هیدروکلریک معده واجد نقش می‌باشد و موجب تسهیل عبور باکتری از موكوس معده و اتصال آن به سلول‌های اپی‌تیلیال می‌گردد.

پس از اتصال باکتری به سلول‌های اپی‌تیلیال واکنش التهابی سیستم ایمنی علیه آن ایجاد می‌شود.

تخمین‌های محافظه کارانه حاکی از آلدگی حداقل ۵۰ درصد جمعیت کره زمین دارد. پس از آلدگی باکتری در بدن باقی می‌ماند و ممکن است منجر به بروز بیماری‌های گوارشی شود یا بیماری خاصی را ایجاد ننماید. در کشورهای در حال توسعه عمدتاً کودکان قبل از ۱۰ سالگی آلدود می‌شوند و در غالبه موارد ۸۰ درصد افراد قبل از سن ۵۰ سالگی آلدود خواهند بود. اگرچه ارتباط بین استعداد ژنتیکی ابتلا به باکتری و میزان آلدگی اثبات نشده است، برخی از مطالعه‌ها نشان‌دهنده این نوع ارتباط‌ها هستند. این نوع از ارتباط در دوقلوها مشاهده شده است.

۳ - انتقال باکتری

راه انتقال باکتری در افراد کماکان ناشناخته باقی‌مانده است اما راههای انتقال از طریق مدفوعی - دهانی و دهانی - دهانی محتمل‌ترین موارد هستند. اگرچه انسان‌ها به عنوان منابع اصلی عفونت مطرح هستند اما این باکتری از نخستی‌ها و گریه‌های خانگی نیز جداسازی شده است. در برخی از مطالعه‌های باکتری از شیر و همچنین ترشحات معده گوسفندان جداسازی شده است و این مطلب پیشنهاددهنده این است که گوسفندان به عنوان میزان طبیعی این باکتری می‌توانند مطرح باشند. انتقال این باکتری از طریق مواد غذایی آب آلدود نیز محتمل می‌باشد.

عفونت مجدد متعاقب درمان موفقیت‌آمیز باکتری در بیماران غیرمعمول بوده و نشان دهنده باقی‌ماندن عفونت اولیه می‌باشد. در بزرگسالان آلدگی مجدد با باکتری در کمتر از ۲ درصد در سال اتفاق می‌افتد و این امر نشان دهنده احتمال پایین آلدگی اولیه

به طول می‌انجامد، خطر بالقوه‌ای است که می‌تواند باعث آسیب رسیدن به ژنوم سلول‌های پوششی و در حال تکثیر شود. از آنجایی که ۷۰ درصد موارد سرطان معده در ارتباط با گاستریت مزمن ناشی از هليکوباكتر پيلوري است با درمان این عفونت آن هم در مراحل ابتدایی آن می‌توان از بروز ۷۰ درصد سرطان معده ناشی از عفونت با این باکتری جلوگیری کرد.

۵ - نقش هليکوباكتر در زخم معده
 امروزه مدارک قابل توجهی وجود دارد که علت هليکوباكتر پيلوري و زخم پیتیک را به هم ارتباط می‌دهد. بیش از ۹۰ درصد بیماران مبتلا به زخم دوازدهه و ۵۰-۸۰ درصد بیماران مبتلا به زخم معده دچار عفونت هليکوباكتر پيلوري هستند. با این حال، فقط نیمی از افراد مبتلا به هليکوباكتر پيلوري مبتلا به زخم معده هستند و این حاکی از این مسئله است که عواملی مربوط به میزان بیش از خود هليکوباكتر پيلوري می‌تواند در ایجاد زخم مؤثر باشد. مصرف داروهای NSAID از جمله آسپیرین می‌تواند علت افزاینده احتمال ابتلا به زخم گوارشی باشد. عواملی مختلف مربوط به میزان احتمالاً در ایجاد زخم در افراد مبتلا به هليکوباكتر پيلوري دخیل است. استعداد ژنتیکی برای ابتلا به زخم دوازدهه در افراد گروه خونی O و همچنین کسانی که قادر به ترشح آنتی‌ژن‌های گروه خونی نیستند، بیشتر می‌باشد و مردان برای زخم‌های دوازدهه نسبت به خانم‌ها مستعدتر هستند و نیز سیگاری بودن یا نبودن افراد در میزان ابتلا مؤثر است. در حالی که تمامی افراد مبتلا به

باکتری یک سری از مواد آنتی‌ژنی شامل اوره آز و لیپوپلی‌ساکارید را از خود آزاد می‌کند و این مواد توسط ماکروفازهای لامینا پروپریا و سلول‌های T active شناسایی می‌شوند. این شناسایی منجر به تولید عواملی التهابی مانند TNF α , IL-1, IL-6, IgA می‌شود. پاسخ اینمی هموزال نیز توسط سلول‌های نوع B هم به صورت موضعی و هم به صورت سیستمیک با تولید ایمونوگلوبولین‌های IgG و IgA رخ می‌دهد. نقش ایمونوگلوبولین‌های موضعی به عنوان محافظت‌کننده یا ایجاد‌کننده آسیب به خوبی شناخته نشده است. تحریک طولانی مدت و مزمن سلول‌های B و T در مخاط گوارشی می‌تواند در موارد محدودی منجر به بروز لنفوم مالت (MALT lymphoma) شود. شناسایی آنتی‌بادی از نوع IgM علیه باکتری یک نشانگر غیراختصاصی عفونت حاد با باکتری می‌باشد و حتی در کودکان نیز از نظر بالینی کمک‌کننده نیست. آنتی‌بادی‌های از نوع IgA و IgG در پاسخ به عفونت تولید می‌شوند و تازمانی که عفونت در بدن حضور داشته باشد، سطح آن‌ها نیز بالا خواهد بود و متعاقب درمان آن به صورت کمی کاهش پیدا خواهد کرد. سرطان معده همیشه به عنوان یک گاستریت مزمن زمینه‌ای ایجاد می‌شود و نقش هليکوباكتر پيلوري به عنوان ایجاد‌کننده یک گاستریت مزمن به چشم می‌خورد. نقش این باکتری در ایجاد سرطان یک نقش غیرمستقیم است. گاستریت حاصل از آن می‌تواند به عنوان یک عامل زمینه‌ساز سرطان باشد. یون‌های آمونیم و محصولات سمی مشتق از آن استالدیدها و توکسین‌های باکتری می‌توانند زمینه‌ساز سرطان باشند. التهاب مزمنی که سال‌ها

تشخیصی قطع گردد. استفاده از داروهای PPI² طی یک تا دو هفته و بیسموت یا آنتیبیوتیک‌ها در عرض ۴ هفته قبل از انجام آزمون‌های بر اساس آندوسکوپی و آزمون‌های غیرتھاجمی (مانند آزمایش مدفوع و آزمون اوره آز تنفسی) ممکن است با کاهش حساسیت این آزمون‌ها همراه باشد. بنابراین، بیماران باید یک تا دو هفته قبل از آزمون از مصرف داروهای PPI و ۴ هفته قبل از آن از مصرف بیسموت یا آنتیبیوتیک‌ها اجتناب نمایند. آزمایش‌های تشخیصی برای عفونت هلیکوباتر پیلوری را می‌توان به دو گروه تقسیم کرد:

- ◆ آزمون‌های تھاجمی که نیاز به عمل آندوسکوپی و تهیه بیوپسی از مخاط معده را دارند که شامل: کشت، روش هیستوپاتولوژی، آزمون اوره آز سریع و ... می‌باشد.
- ◆ روش‌های غیرتھاجمی که بدون برداشتن بیوپسی از مخاط معده انجام می‌پذیرد که شامل آزمون تنفسی اوره، سرولوژی، آزمون آنتیژن مدفوع و ... است.

تأیید درمان عفونت با توجه به افزایش میزان مقاومت باید در تمام بیماران انجام شود. تأیید درمان می‌تواند با یکی از آزمون‌های اوره آز تنفسی، آزمون آنتیژن مدفوع، یا آزمون‌های بر اساس آندوسکوپی انجام گیرد. این آزمون‌ها باید حداقل ۴ هفته پس از کامل شدن دوره درمان آنتیبیوتیکی انجام شوند. در بیمارانی علی‌رغم دریافت دو دوره درمان عفونت باقی‌مانده هلیکوباتر پیلوری دارند باید آزمون آندوسکوپی همراه با بیوپسی و بررسی حساسیت میکروبی انجام گیرد. استفاده از آزمون سرولوژیک برای تأیید درمان توصیه نمی‌شود.

زخم‌های دوازدهه دارای عفونت هلیکوباتر پیلوری هستند، در حدود ۳۰ درصد بیماران مبتلا به زخم معده از نظر هلیکوباتر پیلوری منفی هستند. جریان برگشتی اسید در مخاط روده و معده در پی مصرف داروهای NSAID می‌تواند علت اساسی زخم‌های معده در موارد عدم حضور هلیکوباتر باشد.

۶- موارد مصرف آزمون برای شناسایی عفونت در بیماران

- ◆ مواردی که بیماران حتماً باید بررسی شوند:
 - ◆ موارد خفیف و درجه پایین MALT lymphoma
 - ◆ زخم معده فعال یا سابقه قبلی زخم معده ناشی از هلیکوباتر که مدارکی دال بر درمان آن وجود ندارد.
 - ◆ سلطان معده در گروه سنی پایین مواردی که بررسی ممکن است برای بیماران سودمند باشد:
 - ◆ موارد سو‌هاضمه بررسی نشده در بیماران با سن کمتر از ۵۵ سال که قبلاً تحت بررسی قرار نگرفته باشند.
 - ◆ قبل از شروع درمان مزمن با داروهای NSAID یا قبل از درمان طولانی مدت با مقدار مصرف پایین داروی آسپیرین
 - ◆ کمبود آهن بدون علت مشخص
 - ◆ بزرگسالان دچار ترومبوسیتوپنی با علت اینمی

۷- تشخیص آزمایشگاهی عفونت هلیکوباتر پیلوری

برخی از داروها باید قبل از انجام آزمون‌های

۸ - عالیم بیماری

عالیم بیماری ممکن است از درد شکمی، نفخ، احساس پری بعد از مصرف غذا تا کاهش اشتها، تهوع و استفراغ، تیره شدن رنگ مدفوع و زخم و خونریزی گوارشی متغیر باشد و در غالب موارد اختصاصی نیستند.

۹ - درمان

رژیمهای آنتیبیوتیکی توصیه شده به عنوان خط اول درمان برای درمان هليکوباكتر پيلوري در جدول (۱) قابل مشاهده هستند.

جدول ۱ - رژیمهای دارویی خط اول در درمان هليکوباكتر پيلوري

FDA تأیید	طول دوره درمان	تواتر تجویز	داروها (مقدار مصرف)	رژیم	
دارد	روز ۱۴	دو بار در روز	PPI (با مقدار مصرف استاندارد یا دو برابر)	کلاریتروماپیسین سه گانه	
		دو بار در روز	کلاریتروماپیسین (۵۰۰ میلی گرم)		
		آموکسیسیلین دو بار در روز یا مترونیدازول ۳ بار در روز	آموکسیسیلین (۱ گرم) یا مترونیدازول (۵۰۰ میلی گرم)		
ندارد	۱۰ تا ۱۴ روز (ارجحیت دارد)	دو بار در روز	(PPI (با مقدار مصرف استاندارد)	بیسموت چهار گانه	
		چهار بار در روز	بیسموت ساپ سیترات (۳۰۰ تا ۱۲۰ میلی گرم)		
		چهار بار در روز	تراسیکلین (۵۰۰ میلی گرم)		
		چهار بار در روز (۲۵۰ میلی گرم)	مترونیدازول (۲۵۰ تا ۵۰۰ میلی گرم)		
		سه تا چهار بار در روز (۵۰۰ میلی گرم)			
ندارد	روز ۱۰	دو بار در روز	(PPI (با مقدار مصرف استاندارد)	همزمان	
		دو بار در روز	کلاریتروماپیسین (۵۰۰ میلی گرم)		
		دو بار در روز	آموکسیسیلین (۱ گرم)		
		دو بار در روز	مترونیدازول یا تینیدازول (۵۰۰ میلی گرم)		

ادامه جدول ۱ - رژیم‌های دارویی خط اول در درمان هلیکوباتر پیلوئری

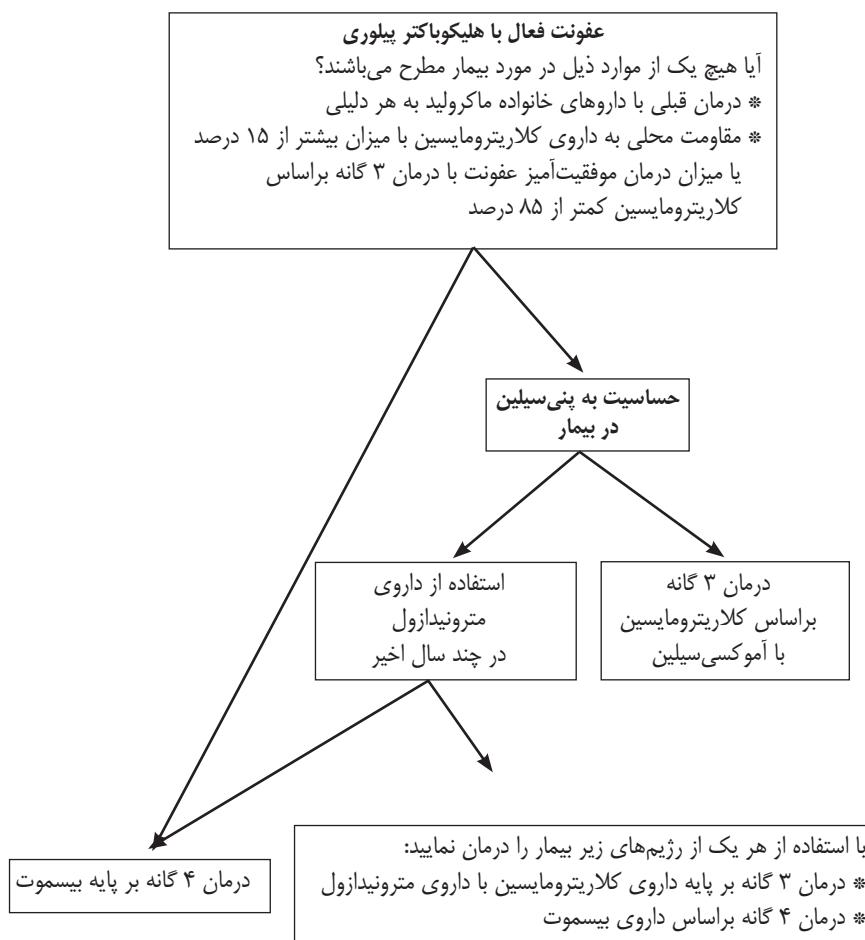
FDA تأیید	طول دوره درمان	تواتر تجویز	داروها (مقدار مصرف)	رژیم
ندارد	۱۰ روز (در مجموع)	دو بار در روز	PPI (با مقدار مصرف استاندارد) به علاوه آموکسیسیلین (۱ گرم) برای ۵ روز و سپس	متواالی
		دو بار در روز	PPI، کلاریتومایسین (۵۰۰ میلی گرم) به علاوه هر یک از داروهای مترونیدازول یا تینیدازول (۵۰۰ میلی گرم) برای ۵ روز دیگر	
ندارد	۱۴ روز (در مجموع)	دو بار در روز	PPI (با مقدار مصرف استاندارد) به علاوه آموکسیسیلین (۱ گرم) برای ۷ روز و سپس	ترکیبی
		دو بار در روز	PPI، آموکسیسیلین، کلاریتومایسین (۵۰۰ میلی گرم) به علاوه هر یک از داروهای مترونیدازول یا تینیدازول (۵۰۰ میلی گرم) برای ۷ روز دیگر	
ندارد	۱۰ تا ۱۴ روز (در مجموع)	دو بار در روز	PPI (با مقدار مصرف استاندارد یا دو برابر) به علاوه آموکسیسیلین (۱ گرم) برای ۵ تا ۷ روز و سپس	لووفلوكسازین متواالی
		دو بار در روز (تنها لووفلوكسازین یک بار در روز)	PPI، آموکسیسیلین، لووفلوكسازین (۵۰۰ میلی گرم یک بار در روز) به علاوه هر یک از داروهای مترونیدازول یا تینیدازول (۵۰۰ میلی گرم) برای ۵ تا ۷ روز دیگر	

نکته: مقدار مصرف استاندارد داروهای PPI شامل موارد زیر می‌باشد:

لنسوبرازول ۳۰ میلی گرم دو بار در روز
 اوپربرازول ۲۰ میلی گرم دو بار در روز
 پنتوپربرازول ۴۰ میلی گرم دو بار در روز
 راپربرازول ۲۰ میلی گرم دو بار در روز
 اسومبربرازول ۲۰ میلی گرم دو بار در روز یا ۴ میلی گرم یک بار در روز.

- رويکرد درمانی در استفاده از رژیم‌های خط اول ریشه کنی دارد.
- ❖ در رژیم‌های ۴ دارویی، در صورت در دسترس نبودن تتراسیکلین از داکسی‌سیکلین ۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز استفاده می‌شود.
- ❖ در چارت شماره (۱) قابل مشاهده می‌باشد. نکاتی که باید در مورد رژیم‌های درمانی آغازین مورد توجه قرار گیرند:
- ❖ افزایش مقدار مصرف PPI اثر کمی در میزان

چارت ۱ - رویکرد درمانی در استفاده از رژیم‌های خط اول



۱۰- شکست درمان
درمان در تقریباً ۲۰ درصد بیماران منجر به از
بین رفتن باکتری نخواهد شد و این بیماران باید با

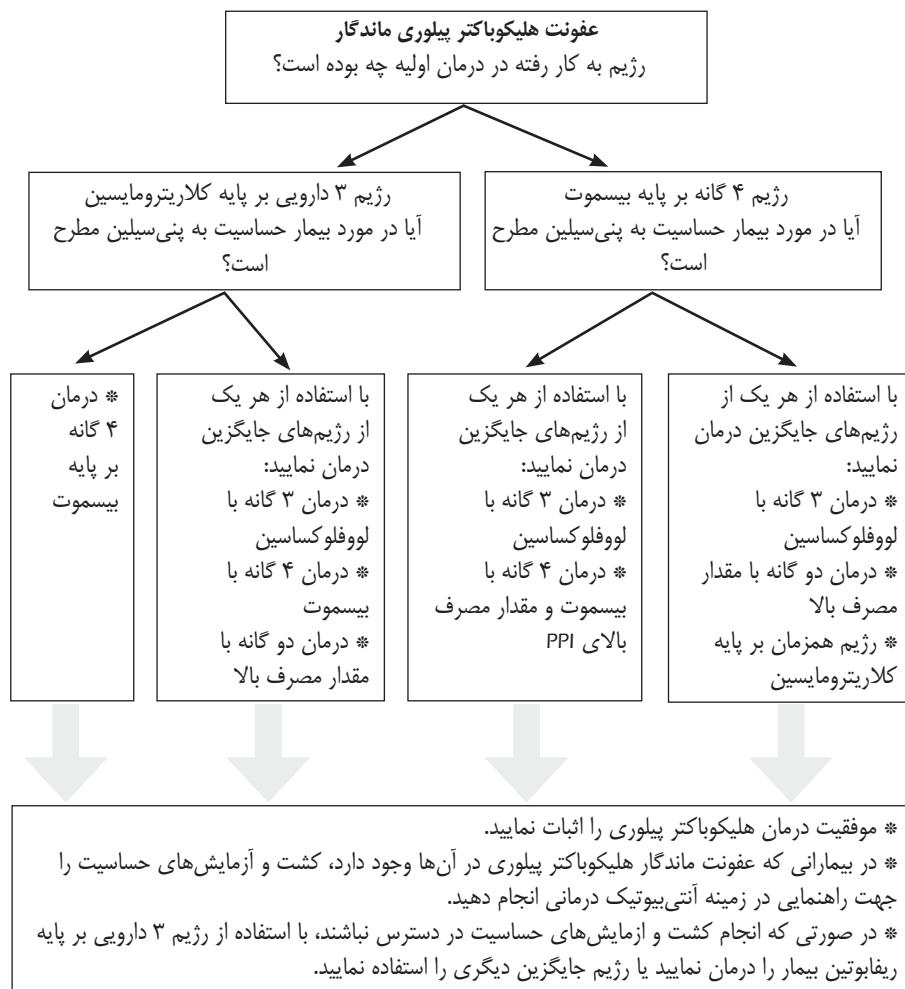
جدول ۲- رژیم‌های دارویی برای درمان هلیکوباتر پپلوری در موارد شکست درمان

FDA تأیید	طول دوره درمان	تواتر تجویز	داروها (مقدار مصرف)	رژیم
ندارد	۱۴ روز	دو بار در روز	PPI (مقدار مصرف استاندارد)	۴ گانه بیسموت
		چهار بار در روز	بیسموت ساب سیترات (۱۲۰ تا ۳۰۰ میلی گرم)	
		چهار بار در روز	تتراسیکلین (۵۰۰ میلی گرم)	
		سه تا چهار بار در روز	مترونیدازول (۲۵۰ تا ۵۰۰ میلی گرم)	
ندارد	۱۴ روز	دو بار در روز	PPI (مقدار مصرف استاندارد)	۳ گانه لووفلوكسازین
		یک بار در روز	کلاریترومایسین (۵۰۰ میلی گرم)	
		دو بار در روز	آموکسیسیلین (۱ گرم)	
ندارد	۱۰ تا ۱۴ روز	دو بار در روز	PPI (مقدار مصرف استاندارد)	همزمان
		دوبار در روز	کلاریترومایسین (۵۰۰ میلی گرم)	
		دو بار در روز	آموکسیسیلین (۱ گرم)	
		دو تا سه بار در روز	مترونیدازول یا تینیدازول (۵۰۰ میلی گرم)	
ندارد	۱۰ روز	دو بار در روز	PPI (مقدار مصرف استاندارد)	۳ گانه ریفابوتین
		یک بار در روز	ریفابوتین (۳۰۰ میلی گرم)	
		دو بار در روز	آموکسیسیلین (۱ گرم)	
ندارد	۱۴ روز	سه تا چهار بار در روز	PPI (مقدار مصرف استاندارد یا دو برابر)	مقدار مصرف بالا دو گانه
		یک گرم ۳ بار در روز و ۷۵۰ میلی گرم ۴ بار در روز	آموکسیسیلین (۱ گرم یا ۷۵۰ میلی گرم)	

در چارت شماره (۲) نحوه استفاده از رژیم‌های جایگزین در درمان هليکوباكتر پيلوري قابل مشاهده می‌باشد.

و مقاومت باکتری به داروهای خط اول می‌باشدند.
رژیم‌های درمانی توصیه شده در صورت شکست درمان در جدول (۲) قابل مشاهده می‌باشدند.

چارت ۲ - استفاده از رژیم‌های جایگزین در درمان هليکوباكتر پيلوري



زیرنویس

1. Helicobacter Pylori
2. Proton Pump Inhibitors

تبعیت از برنامه درمانی باید به تمام بیماران تأکید شود. استفاده از رژیم دارویی حاوی ریفابوتین در بیمارانی توصیه می‌شود که قبلًا با سایر رژیم‌های درمانی ۳ بار شکست را تجربه نموده باشند.

منابع

1. Crowe SE. Treatment regimens for Helicobacter pylori. In: Up To Date, Post TW (Ed), Up To Date, Mark Feldman. (Accessed on june 25, 2017)
2. Crowe SE. Indications and diagnostic tests for Helicobacter pylori infection. In: Up To Date, Post TW (Ed), Up To Date, Mark Feldman.(Accessed on june 25, 2017)
3. Tulassay MJ. Herszenyi L. Gastric Ulcer's mucosal defense and cytoprotection, Best practice and Research Clinical Gastroenterology 2010; 2: 1521-6918.
4. Baik SC. Protomic analysis of the sarcosine-insoluble outer membrane fraction of Helicobacter pylori strain, J Bacteriol 2004; 186: 949-955.
5. Mai UEH. Perez - Perez G1. surface Proteins from Helicobacter pylori exhibit chemotactic activity for human leukocytes that are present in Gastric mucosa. J EXP Med 1992; 175: 517-525.
6. Crew KD. Neugut Al. Epidemiology of gastric cancer, W J Gastroenterol 2006; 2: 354-362.
7. Khedmat H. Karbasi R. Agah Sh. Taheri S. Helicobacter pylori Infection in the general Population Caspian. J Intern Med 2013; 4(4): 745-753.