

# هلیکوباکتر پیلوری

دکتر محمدرضا جوادی<sup>۱</sup>، دکتر سونا قاسمی<sup>۲</sup>، دکتر محمد سلدوزیان<sup>۳</sup>

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

هلیکوباکتر پیلوری یک باکتری فنری شکل، گرم منفی و میکروآئروفیلی 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.

هلیکوباکتر پیلوری<sup>۱</sup> (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 آلودگی 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 متشکل 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 یون‌های بی‌کربنات و فسفولیپیدهای ترشح شده به وسیله این سلول‌ها یک سد دفاعی در مقابل عوامل خارجی ایجاد می‌کنند. این سدهای فیزیکی مهم‌ترین دفاع میزبان در مقابل جایگزین شدن میکروب‌ها در مخاط معده می‌باشد. با این حال هلیکوباکتر پیلوری 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 خنثی کردن اسید هیدروکلریک معده واجد نقش می‌باشد و موجب تسهیل عبور باکتری از موکوس معده و اتصال آن به سلول‌های اپی‌تلیال می‌گردد.

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

تخمین‌های محافظه‌کارانه حاکی از آلودگی حداقل ۵۰ درصد جمعیت کره زمین دارد. پس از آلودگی باکتری در بدن باقی می‌ماند و ممکن است منجر به بروز بیماری‌های گوارشی شود یا بیماری خاصی را ایجاد نماید. در کشورهای در حال توسعه عمدتاً کودکان قبل از ۱۰ سالگی آلوده می‌شوند و در غالب موارد ۸۰ درصد افراد قبل از سن ۵۰ سالگی آلوده خواهند بود. اگرچه ارتباط بین استعداد ژنتیکی ابتلا به باکتری و میزان آلودگی 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 نخستین‌ها و گربه‌های 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 میزبان طبیعی این باکتری می‌توانند مطرح باشند. انتقال این باکتری از طریق مواد غذایی آب آلوده نیز محتمل می‌باشد.

عفونت مجدد متعاقب درمان موفقیت‌آمیز باکتری در بیماران غیرمعمول بوده و نشان‌دهنده باقی ماندن عفونت اولیه می‌باشد. در بزرگسالان آلودگی مجدد با باکتری در کمتر از ۲ درصد در سال اتفاق می‌افتد و این امر نشان‌دهنده احتمال پایین آلودگی اولیه

به طول می‌انجامد، خطر بالقوه‌ای است که می‌تواند باعث آسیب رسیدن به ژنوم سلول‌های پوششی و در حال تکثیر شود. از آن جایی که ۷۰ درصد موارد سرطان معده در ارتباط با گاستریت مزمن ناشی از هلیکوباکتر پیلوری 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 هلیکوباکتر در زخم معده

امروزه مدارک قابل توجهی وجود دارد که علت هلیکوباکتر پیلوری و زخم پپتیک را به هم ارتباط می‌دهد. بیش از ۹۰ درصد بیماران مبتلا به زخم دوازدهه و ۸۰-۵۰ درصد بیماران مبتلا به زخم معده دچار عفونت هلیکوباکتر پیلوری هستند. با این حال، فقط نیمی از افراد مبتلا به هلیکوباکتر پیلوری مبتلا به زخم معده هستند و این حاکی از این مسأله است که عواملی مربوط به میزبان بیش از خود هلیکوباکتر پیلوری می‌تواند در ایجاد زخم مؤثر باشد. مصرف داروهای NSAID از جمله آسپیرین می‌تواند علت افزایش احتمال ابتلا به زخم گوارشی باشد. عواملی مختلف مربوط به میزبان احتمالاً در ایجاد زخم در افراد مبتلا به هلیکوباکتر پیلوری 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 ماکروفاژهای لامینا پروپریا و سلول‌های T active شناسایی می‌شوند. این شناسایی منجر به تولید عواملی التهابی مانند IL-1، IL-6، TNF $\alpha$  و هم‌چنین عامل با اهمیت IL-8 می‌شود. پاسخ ایمنی همورال 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 T و B در مخاط گوارشی می‌تواند در موارد معدودی 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 IgG و IgA در پاسخ به عفونت تولید می‌شوند و تا زمانی که عفونت در بدن حضور داشته باشد، سطح آن‌ها نیز بالا خواهد بود و متعاقب درمان آن به صورت کمی کاهش پیدا خواهند کرد. سرطان معده همیشه به عنوان یک گاستریت مزمن زمینه‌ای ایجاد می‌شود و نقش هلیکوباکتر پیلوری 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 استالیدیدها و توکسین‌های باکتری می‌توانند زمینه‌ساز سرطان باشند. التهاب مزمنی که سال‌ها

زخم‌های دوازدهه دارای عفونت هلیکوباکتر پیلوری هستند، در حدود ۳۰ درصد بیماران مبتلا به زخم معده از نظر هلیکوباکتر 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 هلیکوباکتر 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 هلیکوباکتر که مدارکی دال بر درمان آن وجود ندارد.

✧ سرطان 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 طولانی‌مدت با مقدار مصرف پایین داروی آسپیرین

✧ کمبود آهن بدون علت مشخص

✧ بزرگسالان دچار ترومبوسیتوپنی با علت ایمنی

## ۷- تشخیص آزمایشگاهی عفونت هلیکوباکتر پیلوری

برخی از داروها باید قبل از انجام آزمون‌های

تشخیصی قطع گردند. استفاده از داروهای PPI<sup>2</sup> طی یک تا دو هفته و بیسموت یا آنتی‌بیوتیک‌ها در عرض ۴ هفته قبل از انجام آزمون‌های بر اساس آندوسکوپی و آزمون‌های غیرتهاجمی (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 هلیکوباکتر پیلوری را می‌توان به دو گروه تقسیم کرد:

✧ آزمون‌ها تهاجمی 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 غیرتهاجمی که بدون برداشتن بیوپسی از مخاط معده انجام می‌پذیرد که شامل آزمون تنفسی اوره، سروولوژی، 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 بیماران علی‌رغم دریافت دو دوره درمان عفونت باقی‌مانده هلیکوباکتر پیلوری دارند باید آزمون آندوسکوپی همراه با بیوپسی و بررسی حساسیت میکروبی انجام گیرد. استفاده از آزمون سروولوژیک برای تأیید درمان توصیه نمی‌شود.

## ۸ - علائم بیماری

علائم 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 هلیکوباکتر پیلوری در جدول (۱) قابل مشاهده هستند.

| جدول ۱ - رژیم‌های دارویی خط اول در درمان هلیکوباکتر پیلوری |  |   |                            |           |
|--|--|---|----------------------------|-----------|
| رژیم   | داروها (مقدار مصرف)                                | تواتر تجویز                               | طول دوره درمان             | تأیید FDA |
| کلاریترومایسین سه گانه                                     | PPI (با مقدار مصرف استاندارد یا دو برابر)          | دو بار در روز                             | ۱۴ روز                     | دارد      |
|  | کلاریترومایسین (۵۰۰ میلی‌گرم)                      | دو بار در روز                             |                            |           |
|  | آموکسی‌سیلین (۱ گرم) یا مترونیدازول (۵۰۰ میلی‌گرم) | دو بار در روز یا مترونیدازول ۳ بار در روز |                            |           |
| بیسموت چهار گانه   | PPI (با مقدار مصرف استاندارد)                      | دو بار در روز                             | ۱۰ تا ۱۴ روز ارجحیت (دارد) | ندارد     |
|  | بیسموت ساب‌سیترات (۱۲۰ تا ۳۰۰ میلی‌گرم)            | چهار بار در روز                           |                            |           |
|  | تتراسیکلین (۵۰۰ میلی‌گرم)                          | چهار بار در روز                           |                            |           |
|  | مترونیدازول (۲۵۰ تا ۵۰۰ میلی‌گرم)                  | چهار بار در روز (۲۵۰ میلی‌گرم)            |                            |           |
|  |  | سه تا چهار بار در روز (۵۰۰ میلی‌گرم)      |                            |           |
| همزمان   | PPI (با مقدار مصرف استاندارد)                      | دو بار در روز                             | ۱۰ تا ۱۴ روز               | ندارد     |
|  | کلاریترومایسین (۵۰۰ میلی‌گرم)                      | دو بار در روز                             |                            |           |
|  | آموکسی‌سیلین (۱ گرم)                               | دو بار در روز                             |                            |           |
|  | مترونیدازول یا تینیدازول (۵۰۰ میلی‌گرم)            | دو بار در روز                             |                            |           |

| ادامه جدول ۱ - رژیم‌های دارویی خط اول در درمان هلیکوباکتر پیلوری |   |   |                            |           |
|--|---|---|----------------------------|-----------|
| رژیم   | داروها (مقدار مصرف)   | تواتر تجویز   | طول دوره درمان             | تأیید FDA |
| متوالی   | PPI (با مقدار مصرف استاندارد)<br>به علاوه آموکسی‌سیلین (۱ گرم)<br>برای ۵ روز و سپس  | دو بار در روز   | ۱۰ روز<br>(در مجموع)       | ندارد     |
|  | PPI، کلاریترومایسین (۵۰۰ میلی‌گرم)<br>به علاوه هر یک از داروهای مترونیدازول یا<br>تینیدازول (۵۰۰ میلی‌گرم) برای ۵ روز دیگر                                      | دو بار در روز   |                            |           |
| ترکیبی   | PPI (با مقدار مصرف استاندارد)<br>به علاوه آموکسی‌سیلین (۱ گرم)<br>برای ۷ روز و سپس  | دو بار در روز   | ۱۴ روز<br>(در مجموع)       | ندارد     |
|  | PPI، آموکسی‌سیلین، کلاریترومایسین<br>(۵۰۰ میلی‌گرم) به علاوه هر یک از<br>داروهای مترونیدازول یا تینیدازول<br>(۵۰۰ میلی‌گرم) برای ۷ روز دیگر                     | دو بار در روز   |                            |           |
| لووفلوکسازین<br>متوالی   | PPI (با مقدار مصرف استاندارد یا دو برابر)<br>به علاوه آموکسی‌سیلین (۱ گرم)<br>برای ۵ تا ۷ روز و سپس   | دو بار در روز   | ۱۰ تا ۱۴ روز<br>(در مجموع) | ندارد     |
|  | PPI، آموکسی‌سیلین، لووفلوکسازین<br>(۵۰۰ میلی‌گرم یک بار در روز)<br>به علاوه هر یک از داروهای مترونیدازول<br>یا تینیدازول (۵۰۰ میلی‌گرم)<br>برای ۵ تا ۷ روز دیگر | دو بار در روز<br>(تنها لووفلوکسازین<br>یک بار در روز) |                            |           |

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

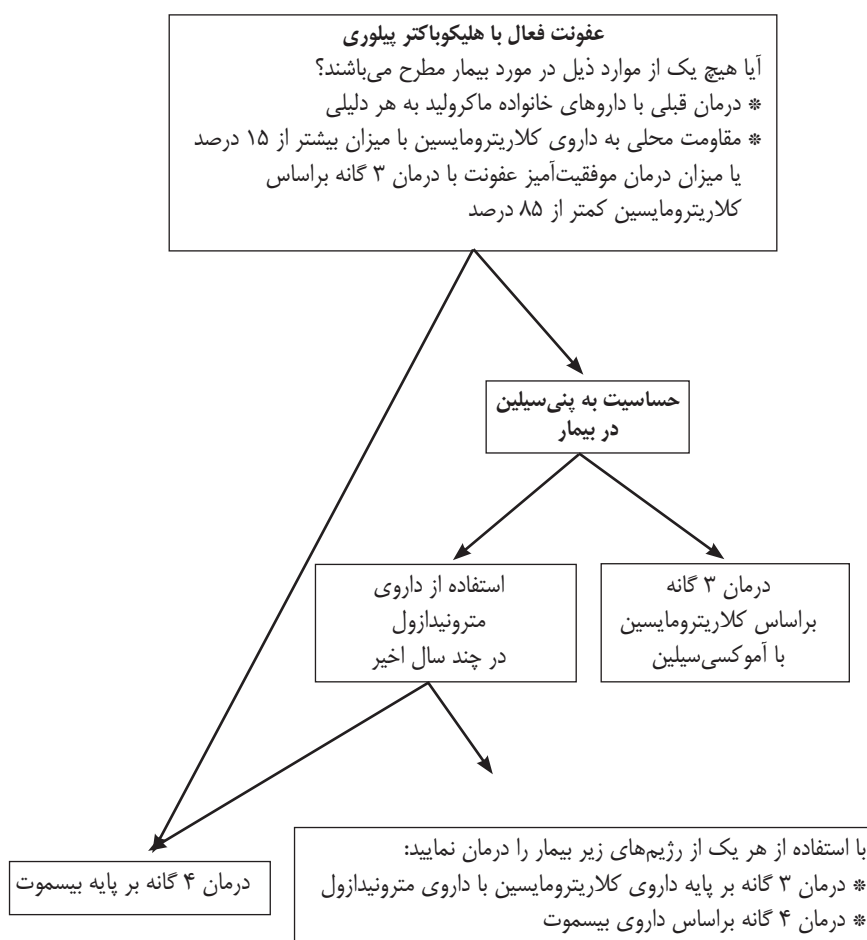
- لنسوپرازول ۳۰ میلی‌گرم دو بار در روز
- اومپرازول ۲۰ میلی‌گرم دو بار در روز
- پنتوپرازول ۴۰ میلی‌گرم دو بار در روز
- راپیرازول ۲۰ میلی‌گرم دو بار در روز
- اسومپرازول ۲۰ میلی‌گرم دو بار در روز یا ۴۰ میلی‌گرم یک بار در روز.

رویکرد درمانی در استفاده از رژیم‌های خط اول 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 ریشه‌کنی دارد.

✧ در رژیم‌های ۴ دارویی. در صورت در دسترس نبودن تتراسیکلین از داکسی‌سیکلین ۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز استفاده می‌شود.

### چارت ۱ - رویکرد درمانی در استفاده از رژیم‌های خط اول



### ۱۰ - شکست درمان

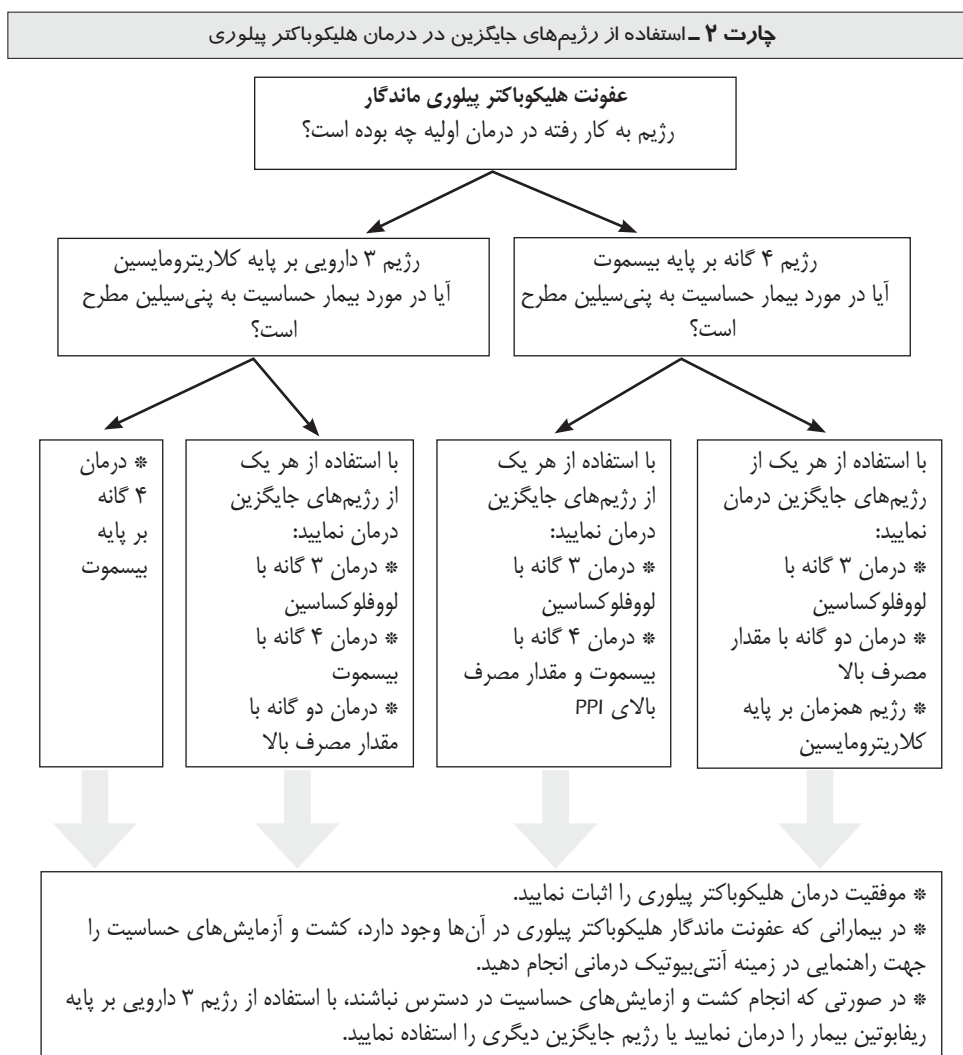
درمان در تقریباً ۲۰ درصد بیماران منجر به از بین رفتن باکتری نخواهد شد و این بیماران باید با رژیم‌های جایگزین تحت درمان قرار گیرند. مواردی که احتمال شکست درمان را افزایش می‌دهند شامل عدم تبعیت فرد از دستور مصرف صحیح فرآورده

| جدول ۲ - رژیم‌های دارویی برای درمان هلیکوباکتر پیلوری در موارد شکست درمان |   |   |                |           |
|---|---|---|----------------|-----------|
| رژیم  | داروها (مقدار مصرف)                     | تواتر تجویز                                     | طول دوره درمان | تأیید FDA |
| ۴ گانه بیسموت   | PPI (مقدار مصرف استاندارد)              | دو بار در روز                                   | ۱۴ روز         | ندارد     |
|   | بیسموت ساب سیترات (۱۲۰ تا ۳۰۰ میلی‌گرم) | چهار بار در روز                                 |                |           |
|   | تتراسیکلین (۵۰۰ میلی‌گرم)               | چهار بار در روز                                 |                |           |
|   | مترونیدازول (۲۵۰ تا ۵۰۰ میلی‌گرم)       | سه تا چهار بار در روز                           |                |           |
| ۳ گانه لووفلوکساسین   | PPI (مقدار مصرف استاندارد)              | دو بار در روز                                   | ۱۴ روز         | ندارد     |
|   | کلاریترومایسین (۵۰۰ میلی‌گرم)           | یک بار در روز                                   |                |           |
|   | آموکسی سیلین (۱ گرم)                    | دو بار در روز                                   |                |           |
| همزمان  | PPI (مقدار مصرف استاندارد)              | دو بار در روز                                   | ۱۰ تا ۱۴ روز   | ندارد     |
|   | کلاریترومایسین (۵۰۰ میلی‌گرم)           | دو بار در روز                                   |                |           |
|   | آموکسی سیلین (۱ گرم)                    | دو بار در روز                                   |                |           |
|   | مترونیدازول یا تینیدازول (۵۰۰ میلی‌گرم) | دو تا سه بار در روز                             |                |           |
| ۳ گانه ریفابوتین  | PPI (مقدار مصرف استاندارد)              | دو بار در روز                                   | ۱۰ روز         | ندارد     |
|   | ریفابوتین (۳۰۰ میلی‌گرم)                | یک بار در روز                                   |                |           |
|   | آموکسی سیلین (۱ گرم)                    | دو بار در روز                                   |                |           |
| مقدار مصرف بالا دو گانه   | PPI (مقدار مصرف استاندارد یا دو برابر)  | سه تا چهار بار در روز                           | ۱۴ روز         | ندارد     |
|   | آموکسی سیلین (۱ گرم یا ۷۵۰ میلی‌گرم)    | یک گرم ۳ بار در روز و ۷۵۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز |                |           |



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

در چارت شماره (۳) نحوه استفاده از رژیم‌های جایگزین در درمان هلیکوباکتر پیلوری قابل مشاهده می‌باشد.



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 قبلاً 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. Proteomic 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 AI. 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.