

Drug treatment of Peptic Ulcer

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ปัญญา โอวาทพารพ

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

Peptic ulcer เป็นโรคที่พบบ่อย ⁽¹⁾ การรักษา peptic ulcer ด้วยยาในปัจจุบันได้ผลดี ในแง่ของการลดอาการ การทำให้แผลหาย และป้องกันการเป็นกลับมาใหม่ของ peptic ulcer⁽²⁾

Pathogenesis ของ peptic ulcer ^(3, 4) ความรู้เกี่ยวกับ pathogenesis ของ peptic ulcer ยังไม่สมบูรณ์ อย่างไรก็ตาม องค์ประกอบใหญ่เกี่ยวกับการเกิด peptic ulcer แบ่งได้เป็น 2 อย่าง คือ 1. กลไกการป้องกัน (Defence mechanism) 2. กลไกของการทำให้เกิดแผล (aggressive factor) นอกจากนี้ องค์ประกอบจากภายนอกก็อาจจะมีส่วนในการทำให้เกิด peptic ulcer (ตารางที่ 1) ความสัมพันธ์ระหว่างองค์ประกอบต่าง ๆ แสดงให้เห็นในรูปที่ 1

การรักษา peptic ulcer

เมื่อดูตาม pathogenesis แล้วการรักษา peptic ulcer สามารถทำได้โดย 1. ลด acid และ pepsin 2. เพิ่ม mucosal defence 3. โดยการเพิ่ม mucosal defence ร่วมกับการลดกรด นอกจากนี้ การขจัดองค์ประกอบอื่นเช่น NSAID การสูบบุหรี่ มีประโยชน์ในการรักษา peptic ulcer ส่วนการขจัด Helicobacter pylori อาจจะมีประโยชน์

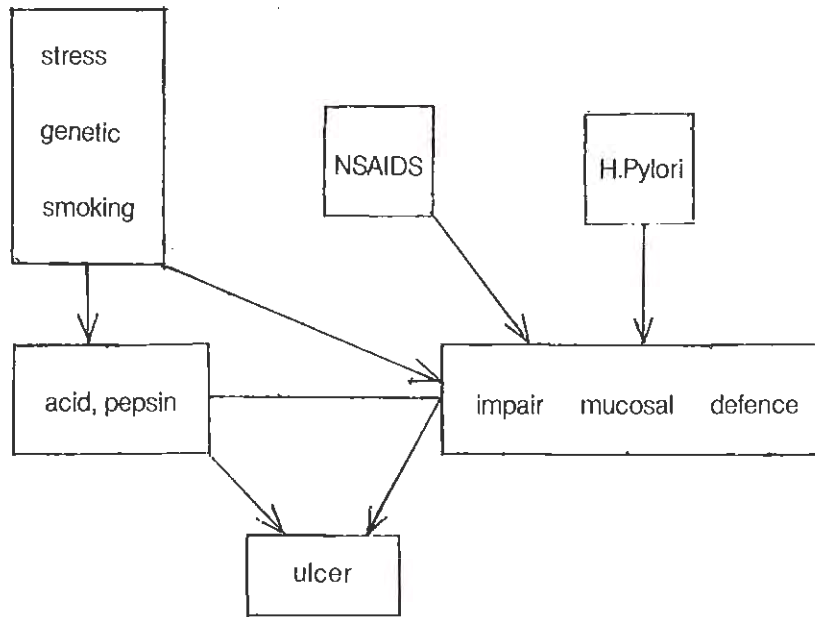
การลดกรด

การลดกรดในกระเพาะลงนั้น เมื่อดูตามกลไกที่ควบคุมการหลั่งกรด (รูปที่ 2) จะเห็นว่าการลดกรดสามารถทำได้หลายทางคือ 1. ใช้ต่างไป neutralized acid ใน lumen 2. block acetylcholine 3. block histamine₂ receptor 4. block gastrin 5. block H⁺ - K⁺ ATPase pump

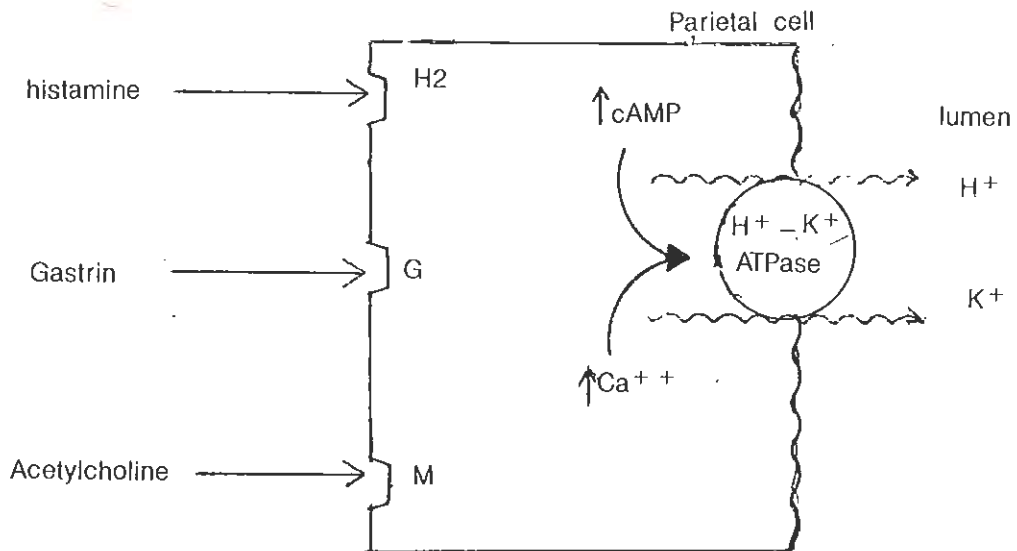
ยาที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันเพื่อลดกรดนั้นมี antacid, anticholinergic H₂ antagonist และ H⁺ - K⁺ ATPase pump inhibitor

ตารางที่ 1 องค์ประกอบที่อาจจะทำให้เกิด peptic ulcer

กลไกการป้องกัน	กลไกที่ทำให้เกิดแผล	องค์ประกอบภายนอก
Mucous	acid	NSIADS
Mucosal barrier	pepsin	smoking
Bicarbonate		stress
Blood flow		Helicobacter pylori
Prostaglandin		genetic



รูปที่ 1 ความสัมพันธ์ขององค์ประกอบที่ทำให้เกิด peptic ulcer



รูปที่ 2 diagram แสดง parietal cell และ mediators ที่เกี่ยวข้องกับ acid secretion H₂ = histamine receptor, G = gastrin receptor และ M = muscarinic receptor.

Antacids⁽⁵⁻⁸⁾

antacid ถูกนำมาใช้เป็นเวลานานโดยที่ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยาในการรักษาจนกระทั่งในปี พ.ศ.2520 Peterson ได้ทำการทดลอง พบว่า antacid ขนาดสูง โดยมี neutralizing capacity 1008 mmol ต่อวัน แบ่งให้วันละ 7 ครั้ง สามารถทำให้ duodenal ulcer (DU) หายได้ดีกว่า placebo แต่พบผลข้างเคียงได้บ่อยและการกินยาไม่สะดวกสำหรับผู้ป่วย การศึกษาเพิ่มเติมในระยะต่อมา พบว่าการใช้ antacid ขนาดน้อย 175-200 mmol ให้วันละ 7 ครั้ง ก็สามารถทำให้ duodenal ulcer หายได้ดีกว่า placebo นอกจากนี้ มีการศึกษาพบว่าการใช้ antacid tablet 120 mmol ต่อวัน แบ่งให้ 4 ครั้ง ก็สามารถทำให้แผล duodenal ulcer หายได้ การศึกษาโดยใช้ antacid 88 mmol ต่อวัน เปรียบเทียบกับ cimetidine 800 mg ต่อวัน⁽⁷⁾ พบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษา duodenal ulcer ใกล้เคียงกัน Hunter⁽⁸⁾ พบว่าการใช้ antacid tablet (Maalox TC) 3 X4 หลังอาหารและก่อนนอน มีประสิทธิภาพในการรักษา DU เท่ากับ ranitidine 150 mg วันละ 2 ครั้ง การรักษา gastric ulcer ด้วย antacid นั้น ประสิทธิภาพไม่ดีเท่ากับใน DU รายงานส่วนใหญ่ พบว่า ไม่แตกต่างจาก placebo บางรายงานพบว่า ดีกว่า placebo

side effects⁵ ผลข้างเคียงของ antacid ในขนาดสูงคือท้องผูกและท้องเสีย ลดการดูดซึมของยาบางตัว ทำให้ระดับของ aluminium, magnesium ในเลือดสูงขึ้น ระดับของ phosphate ลดลง ส่วนผลข้างเคียงในขนาดน้อยๆ มีการศึกษาไม่มาก อาการท้องเสียและอาการท้องผูกอาจจะพบได้ ระดับของ aluminium สูงขึ้นได้

H2 antagonist^(2, 9, 10)

Histamine2 antagonist ที่มีใช้ขณะนี้ได้แก่ cimetidine, ranitidine, nizatidine, famotidine และ roxatidine โดยที่ 4 ตัวแรกเป็นยาซึ่งได้รับการ approve จาก FDA ของสหรัฐอเมริกา ส่วน roxatidine มีใช้กันทางประเทศยุโรป

Cimetidine เป็น H2 antagonist ตัวแรกที่ใช้ทางเวชปฏิบัติ แล้วพบว่าได้ผลในการรักษาดี ผลข้างเคียงมีน้อย ตามมาด้วย ranitidine ซึ่งก็มีผลการรักษาดีและผลข้างเคียงน้อย ส่วน nizatidine และ famotidine ออกมาใกล้เคียงกัน พบว่าประสิทธิภาพในการรักษาและผลข้างเคียงน้อย สำหรับ roxatidine ผลการศึกษาพบว่าประสิทธิภาพในการรักษาดี ส่วนผลข้างเคียงและความปลอดภัยของยายังต้องการข้อมูลเพิ่มเติม

คุณสมบัติของ H2 antagonist แต่ละตัวได้แสดงไว้ในตารางที่ 2 และตารางที่ 3 จะเห็นว่า potency ในการลดกรดของยาแตกต่างกัน 20-50 เท่า โดยที่ cimetidine มี potency น้อยที่สุด famotidine มากที่สุด ส่วน ranitidine, roxatidine และ nizatidine มี potency ใกล้เคียงกัน ส่วนตารางที่ 4 และ 5 แสดงขนาดของยาที่ใช้ในผู้ป่วยไตพิการ และผู้ป่วยในช่วงอายุต่าง ๆ

ประสิทธิภาพของยา ในการรักษา peptic ulcer^(4, 11, 12)

Duodenal ulcer^(4, 11, 12) ผลการรักษาแผล duodenal ulcer ด้วย H2 antagonist แต่ละตัว ไม่รวม roxatidine โดยใช้ขนาดของยาตามตารางที่ 2 อยู่ในเกณฑ์ดี และประสิทธิภาพของยาแต่ละตัวใกล้เคียงกัน อัตราการหายของแผลประมาณร้อยละ 51,78 และ 92 หลังจากการรักษาด้วยยา 2,4 และ 8 สัปดาห์ตามลำดับ ส่วนประสิทธิภาพของ roxatidine ใกล้เคียงกับของ ranitidine ในบางรายงาน⁽¹⁰⁾

ตารางที่ 2 H2 antagonist ที่มีใช้กันอยู่

ชื่อยา	Cimetidine	Ranitidine	Nizatidine	Famotidine	Roxatidine
Potency*	1	4-10	4-10	20-50	?
ขนาดยา	300 qid	150 bid	150 bid	40 hs	150 hs
(mg)	400 bid	300 hs	300 hs		75 bid
	800 hs				
Maintenance	400 hs	150 hs	150 hs	20 hs	75 hs
Dose (mg)					

* เปรียบเทียบกับ cimetidine

ตารางที่ 3 Pharmacokinetic ของ H2 receptor antagonist

	Cimetidine	Ranitidine	Nizatidine	Famotidine	Roxatidine
Bioavailability (%)	30-80	30-88	75-100	37-45	?
Time to peak concentration (hour)	1-2	1-3	1-3	1-3	3
Protein binding (%)	13-26	15	26-35	16	6-11
Hepatic clearance (%)					
Oral	60	73	22	50-80	?
IV	25-40	30	25	25-30	?
Renal clearance (%)					
Oral	40	27	57-65	25-30	?
IV	50-80	50	75	65-80	?
Half life					
(hr)	1.5-2.3	1.6-2.4	1.1-1.6	2.5-4	?

Gastric ulcer^(4, 9-11) H2 antagonist ที่ใช้กันอยู่มีประสิทธิภาพดีในการรักษา gastric ulcer ให้นาย อัตราการหายเท่ากับร้อยละ 63,75 และ 88 หลังการรักษา 4,6 และ 8 สัปดาห์ตามลำดับ การให้ยาก่อนนอนเพียงครั้งเดียวก็ไ้ผลดี อย่างไรก็ตาม การรักษา gastric ulcer ด้วย H2 antagonist โดยเฉลี่ยแล้วจะหายช้ากว่า duodenal ulcer

Recurrent ulcer แผล peptic ที่เกิดหลังการผ่าตัด vagotomy, partial gastrectomy หรือ vagotomy + partial gastric resection รักษาด้วย H2 antagonist cimetidine หรือ ranitidine อัตราการหายของแผลเท่ากับร้อยละ 58-96 หลังการรักษา 4-6 สัปดาห์

Zollinger Ellison Syndrome (Z-E)⁽¹¹⁾ ยากลุ่ม H2 antagonist อาจจะมีประโยชน์ใน Z-E syndrome อย่างไรก็ตาม ขนาดของยาที่ใช้ค่อนข้างสูง และบางครั้งยาไม่ได้ผล ในปัจจุบันนี้การรักษาผู้ป่วย Z-E ด้วยยา omeprazole มีประสิทธิภาพดีมาก บทบาทของ H2 antagonist จึงลดลงมากใน Z-E

Maintenance therapy⁽¹¹⁻¹³⁾

H2 antagonist ขนาดน้อยๆ มีประสิทธิภาพในการลดอัตราการเป็นกลับมาใหม่ (recurrence) ของ duodenal ulcer ได้ ส่วนประสิทธิภาพในการป้องกันการเป็นกลับมาใหม่ของแผล gastric ulcer นั้น ต่ำกว่าใน duodenal ulcer อย่างไรก็ตาม การป้องกันการเกิดใหม่ของ peptic ulcer นั้น ยังไม่มีข้อมูลว่าสามารถจะลดอัตราการแทรกซ้อนของ peptic ulcer ลง ความเห็นเกี่ยวกับการให้ maintenance therapy โดย H2 antagonist ยังไม่ตกลงกันอย่างชัดเจน ในกรณีที่จะให้ maintenance therapy ได้มีผู้ให้หลักเกณฑ์ไว้คือ^(11, 12) 1) ผู้ป่วยที่มีโรคแทรกซ้อนเกิดขึ้น 2) ผู้ป่วยซึ่งมีการเป็นกลับมาใหม่ของแผล ภายใน 3 เดือนหลังจากที่แผลหายด้วยการรักษา 3) ผู้ป่วยที่มีอาการมากกว่า 2 ครั้งใน 1 ปี 4) ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการผ่าตัด แต่มีโรคอื่นร่วม ทำให้การผ่าตัดมีอัตราการเสี่ยงสูงหรือผู้ป่วยปฏิเสธการผ่าตัด สำหรับยาที่ได้นั้น พบว่า cimetidine และ ranitidine เป็นยาที่ปลอดภัยในการรักษาเป็นเวลานานกว่า 1 ปี ส่วน famotidine และ nizatidine ข้อมูลการใช้ยานานกว่า 1 ปียังมีน้อย สำหรับข้อมูลของการใช้ maintenance ใน 1 ปี พบว่าผลข้างเคียงน้อย

Side effects⁽²⁾ ผลข้างเคียงของยา H2 antagonist มีค่อนข้างน้อย องค์ประกอบที่ส่งเสริมการเกิดผลข้างเคียงคือ multiple medical illness, hepatic หรือ renal dysfunction และอายุมาก ผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ diarrhea (1-3%) headache (2-3%) drowsiness (1-2%) fatigue (2%) muscular pain (2%) constipation (1%) ผลข้างเคียงอื่นที่พบได้น้อยกว่า 1% ได้แก่ mental confusion, dizziness, gynecomastia, impotence, loss of libido, neutropenia, thrombocytopenia, agranulocytosis, elevated liver enzyme, drug fever, allergic reactions, elevated serum creatinine, interstitial nephritis, arthralgia, myalgia, polymyositis, minor หรือ severe skin reaction, bradycardia, tachycardia, hypotension และ cardiac arrhythmia

Drug interaction พบใน cimetidine บ่อยกว่าตัวอื่น (ตารางที่ 6) เป็นสิ่งสำคัญที่ต้องคำนึงถึงในการให้ยา H2 antagonist

side effects ผลข้างเคียง diarrhea พบได้ประมาณ 8% (4-13%) ผลข้างเคียงอื่นพบได้ไม่บ่อย ได้แก่ปวดท้อง dyspepsia เพื่อย คลื่นไส้ ปวดศีรษะ แน่นท้อง ท้องผูกและมึนศีรษะ (light headedness)

หลักเกณฑ์ในการเลือกใช้ยารักษา peptic ulcer

ในการเลือกใช้ยารักษา peptic ulcer นั้นต้องพิจารณาปัจจัยต่อไปนี้คือ

1. ประสิทธิภาพของยา ยาที่กล่าวมาทั้งหมดมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน
2. วิธีการใช้ยา ยาที่สามารถให้วันละครั้งได้ ได้แก่ omeprazole และ H2 antagonist จึงเป็นข้อได้เปรียบเมื่อเทียบกับยาตัวอื่น
3. ผลข้างเคียงของยา antacids ขนาดน้อย และ H2 antagonist มีผลข้างเคียงน้อยกว่าตัวอื่น
4. ตัวผู้ป่วย การพิจารณาเลือกยาต้องดูว่าผู้ป่วยเป็นอย่างไร เช่นหญิงตั้งครรภ์ ควรให้ antacids ส่วนยาตัวอื่นควรจะหลีกเลี่ยง ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลายชนิดอยู่แล้วควรเลี่ยงการใช้ cimetidine เนื่องจากมีโอกาสที่จะเกิด drug interaction ผู้ป่วยซึ่งมีอาการผิดปกติทางสมอง เช่น ซึม cimetidine และ ranitidine อาจจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการทางสมองได้ ควรจะหลีกเลี่ยง เพราะอาจจะทำให้เกิดความสับสนได้ว่าอาการที่เป็นเกิดจากยาหรือว่าโรคเอง ผู้ป่วยที่มีไตพิการควรจะหลีกเลี่ยงการใช้ antacids ขนาดสูง หรือ sucralfate เพราะอาจจะทำให้เกิดอาการของพิษจาก aluminium ได้
5. ราคา ยา เป็นปัจจัยที่ต้องนำมาพิจารณา เช่น omeprazole เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีมาก แต่ราคาแพง การให้ยาตัวนี้จึงควรมีปัจจัยอื่นประกอบเช่น เศรษฐฐานะของผู้ป่วย ประวัติการใช้ยาอื่นแล้วไม่ได้ผล หรือมีอาการรุนแรงมากต้องการลดอาการเร็ว
6. ประวัติการรักษา ถ้าเคยรักษาแล้วไม่ได้ผลด้วยยามาก่อน ต้องพิจารณาใช้ยากกลุ่มใหม่หรือใช้ยาตัวอื่น

เมื่อดูภาพรวมทั้งหมดแล้วจะเห็นว่า การรักษา peptic ulcer ส่วนใหญ่ ยาที่มีประโยชน์และน่าใช้คือ H2 antagonist เพราะว่า ราคาพอประมาณ ประสิทธิภาพดี สะดวกในการใช้เพราะให้ครั้งเดียวได้ ผลข้างเคียงต่ำและความปลอดภัยของยาสูง ผู้ป่วยจำนวนน้อย ที่มีปัจจัยที่ทำให้การใช้ยา H2 antagonist ไม่เหมาะสมดังที่กล่าวมาแล้ว จึงต้องเลือกใช้ยากกลุ่มอื่น

Miscellaneous

สำหรับยาตัวอื่นที่มีรายงานในการรักษา peptic ulcer ซึ่งข้อมูลมีไม่มาก หรือมีผลข้างเคียงมาก^{4, 13, 19, 20, 23, 24} ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ arbaprostil, enprostil, nocloprost (prostaglandin analog), bromocriptine, amantadine (dopamine agonist), acetazolamide (carbonic anhydrase inhibitors), proglumide (antigastrin), carbenoxolone (glycyrrhizic acid derivative), cetrexate และ trimipramine (tricyclic antidepressant) ไม่ได้กล่าวถึงในรายละเอียดในบทความนี้ ส่วนยาที่ไม่ได้กล่าวถึงในที่นี้หาอ่านได้ในบทอื่นของหนังสือเล่มนี้

References

1. Soll AH. Duodenal ulcer and drug therapy. in Sleisenger MH, Fordtran JS. eds. Gastrointestinal disease : pathophysiology ; diagnosis ; management. WB Saunders. Philadelphia. 1989 ; 814-878.
2. Feldman M, Burton ME. Histamine2-receptor antagonists : standard therapy for acid-peptic diseases (First of two parts) New Eng J Med 1990 ; 323 : 1672-80.
3. Soll AH. Pathogenesis of peptic ulcer and implications for therapy. New Eng J Med 1990 ; 322 : 909-16.
4. Emas S. Medical principles for treatment of peptic ulcer. Scand J Gastroenterol 1987 ; 22 (suppl 137) 28-32.
5. Berstad A, Weberg R. Antacids in the treatment of gastroduodenal ulcer. Scand J Gastroenterol 1986 ; 21 : 385-91.
6. Lanza FL, Sibley CM. Role of antacids in the management of disorders of the upper gastrointestinal tract : review of clinical experience 1975-1985. Am J Gastroenterol 1987 ; 82 : 1223-41.
7. Zaterka S, Cordeiro F, Lyra L, et al, Very-low dose antacid in treatment of duodenal ulcer comparison with cimetidine. Dig Dis Sci 1991 ; 36 : 1377-83.
8. Hunter JO, Walker RJ, Crowe J, Gillies RR, Gillies KR, Gough KR, Lorber S. Double-blinded multicenter study comparing Maalox TC Tablets and ranitidine in healing of duodenal ulcers. Dig Dis Sci 1991 ; 36 : 911-16.
9. Morton DM. Pharmacology and toxicology of nizatidine. Scand J Gastroenterol 1986 ; 22 (suppl 136) 1-8.
10. Huttemann W. A comparison of roxatidine acetate and ranitidine in duodenal ulcer healing. Drugs 1988 ; 35 (suppl 3) 90-5.
11. Feldman M, Burton ME. Histamine2-receptor antagonists : standard therapy for acid-peptic diseases (Second of two parts) New Eng J Med 1990 ; 323 : 1749-55.
12. Sontag SJ. Current status of maintenance therapy in peptic ulcer disease. Am J Gastroenterol 1988 ; 83 : 607-17.
13. Berardi RR, Savitsky ME, Nostrant TT. Maintenance therapy for prevention of recurrent peptic ulcers. Drug Intell Clin Pharm 1987 ; 21 : 493-501.
14. Carmine AA, Brogden RN. Pirenzepine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in peptic ulcer disease and other allied diseases. Drugs 1985 ; 30 : 85-126.
15. Giorgi-Conciato M, Daniotti S, Ferrari PA, Gaetani M, Petrin G, Sala P, Valentini P. Efficacy and safety of pirenzepine in peptic ulcer and in nonulcerous gastroduodenal diseases. A multicentre controlled clinical trial. Scand J Gastroenterol 1982 ; 17 (suppl 81) 1-42.
16. Dotevall G. Advance in Gastroenterology with the selective antimuscarinic compound-Pirenzepine. Excerpta Medica Amsterdam 1982 ; 1-256.
17. Jones JB, Bailey RT Jr. Misoprostol : a prostaglandin E1 analog with antisecretory and cytoprotective properties. DICP 1989 ; 23 : 276-82.

18. Rachmilewitz D, Chapman JW, Nicholson PA. A multicenter international controlled comparison of two dosage regimens of misoprostol with cimetidine in treatment of gastric ulcer in outpatients. *Dig Dis Sci* 1986 ; 31 (suppl) 75s-80s.
19. Lauritsen K, Havelund T, Laursen LS, Bytzer P, Kjaergaard J, Rask-Madsen J. Enprostil and ranitidine in prevention of duodenal relapse : one year double blind comparative trial. *BMJ* 1987 ; 294 : 932-34.
20. Euler AR, Bailey RJ, Brandon ML, et al. Arbaprostil 15(R)-15-Methyl prostaglandin E2 in single nighttime dose of either 50 or 100 microgram in acute duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1989 ; 97 : 98-103.
21. Graham DY, Agrawal NM, Roth SH. Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol : multicentre, double blind, placebo controlled trial. *Lancet* 1988 ; 2 : 1277-80.
22. Naurang M, Roth S, Graham DY, et al. Misoprostol compared with sucralfate in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric ulcer. : a randomized, controlled trial. *Ann Int Med* 1991 ; 115 : 195-200.
23. Sikiric P, Rotkvic I, Mise S et al. Dopamine agonists prevent duodenal ulcer relapse. A comparative study with famotidine and cimetidine. *Dig Dis Sci* 1991 ; 36 : 905-10.
24. Konturek SJ, Konturek JW, Kwiecien N, et al. Gastric protection by nocolprost against aspirin damage in humans. *Scand J Gastroenterol* 1991 ; 26 : 231-36.