

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF PEPTIC ULCER : ERADICATION OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION

Sukij Roong-apinan, M.D.

Clinical Pharmacology Unit, Department of Pharmacology,
Faculty of Medicine, Chiangmai University. Chiangmai 50002, THAILAND

ABSTRACT

Because of the widespread arousing interest in Helicobacter pylori infection, pharmacological treatment for peptic ulcer faces great changes. Although several controversial aspects about this infection are still suspended in medical profession. There are a lot of evidences which have proven the benefits of eradication H. pylori from the gut of peptic patients. Moreover, NIH consensus conference has approved eradication H. pylori in every peptic patient who is infected with this spiral organism. This article is hoped to be useful for catching up pharmacological management on this catchy name, H. pylori in peptic disease. It reviews about importance, basic clinical studies, and gastric pharmacology. Various regimens of treatment are summarized. Some of general considerations in drug therapy are also discussed.

Keywords: *Helicobacter pylori*, peptic ulcer, pharmacological treatment

การใช้ยารักษาแผลเปปติกที่มีการติดเชื้อ

Helicobacter pylori

สุกิจ รุ่งอนันต์, พบ.

หน่วยเภสัชวิทยาคลินิก ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทนำ

ความตื่นตัวเกี่ยวกับเชื้อ *Helicobacter pylori* ในการก่อโรกระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคแผลเปปติกในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงอย่างมากในการให้การรักษแผลเปปติก วงการบริษัทยาทั่วโลกผู้ผลิตยาขับยั้งการหลั่งกรดที่มีมูลค่าในแต่ละปีประมาณ 4 พันล้านเหรียญสหรัฐได้เปลี่ยนทิศทางการศึกษาค้นคว้าโดยที่ต้องพยายามพิสูจน์ให้ได้ว่าประสิทธิภาพยาของบริษัทตนใช้ได้ผลในการกำจัดเชื้อชนิดนี้ และมีการกล่าวกันว่าหากมุ่งประเด็นการรักษแผลเปปติกไปที่การกำจัดเชื้อ *H. pylori* ในไม่ช้าแผลเปปติกจะหายไปจากวงการแพทย์ในที่สุด

แผลเปปติกเป็นโรคติดเชื้อจริงหรือไม่?

พยาธิ สรีระวิทยาการก่อโรคแผลเปปติก โดยทั่วไปนั้นเชื่อว่า แผลเปปติก เกิดจาก ปริมาณกรดที่มากเกินไปและเยื่อเมือกบุผนังกระเพาะอาหารที่อ่อนแอไป⁽¹⁾ การรักษาจึงมุ่งไปที่การหา ยาที่สามารถทำให้ ค่าความเป็น กรด-ด่างภายใน

กระเพาะสูงขึ้น หรือยาลดการหลั่งกรดจากเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหาร หรือยาที่มีคุณสมบัติปกป้องกระเพาะอาหาร (cytoprotective drugs) เป็นต้น แม้ว่าจะยังไม่สามารถแสดงกลไกการก่อโรคโดยเชื้อ *H. pylori* ได้อย่างชัดเจน แต่ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันอย่างกว้างขวางว่า *H. pylori* เป็นปัจจัยสำคัญอันหนึ่งในการก่อโรคแผลเปปติก ถึงแม้ว่าอาจมีผู้ป่วยอีกจำนวนหนึ่งที่เป็นแผลเปปติก โดยที่เชื้อชนิดนี้ไม่ได้มีส่วนเกี่ยวข้องกับเลขก็ตาม

เหตุที่ทำให้เกิดการยอมรับว่าเชื้อ *H. pylori* มีส่วนในการก่อโรคแผลเปปติกนั้น ได้แก่ การพบว่าร้อยละ 90-100 ของผู้ป่วยที่เป็นแผลที่ดูโอดินัม (duodenal ulcer) จะมีการติดเชื้อชนิดนี้อยู่ ขณะที่ร้อยละ 70-80 ของผู้ป่วยแผลที่กระเพาะอาหาร (gastric ulcer) จะมีการติดเชื้อนี้^(2,3,4) นอกจากเหตุผลดังกล่าวแล้ว การศึกษาทางคลินิกหลายครั้งได้แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ต่อการหายของแผลเปปติก อันเกิดจากการใช้ ยากำจัด (eradicate) เชื้อ *H. pylori*

การศึกษาทางคลินิก

กำจัดเชื้อ *H. pylori* แล้วเป็นแผลเปปติก กลับซ้ำลดลง

ในปี 1985 Marshall ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย duodenal ulcer ที่มีเชื้อ *H. pylori* 100 ราย โดยเปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วย cimetidine กับยาต้านจุลชีพ (bismuth compounds และ tinidazole) ได้ผลสรุปว่า ในผู้ป่วยกลุ่มที่ยังคงมีเชื้อ *H. pylori* (ซึ่งส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาต้านจุลชีพ) จะมีการเป็นกลับซ้ำอีกภายใน 1 ปี ถึง 84% ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับการรักษาจนไม่มีเชื้อแล้วจะมีการเป็นกลับซ้ำอีก ภายใน 1 ปี เพียง 21% ($P < 0.001$)⁽⁵⁾ แสดงให้เห็นว่าการกำจัดเชื้อนี้ได้ช่วยลดอัตราการเป็นกลับซ้ำของแผลเปปติก ซึ่งภายหลังได้มีการศึกษาที่ให้ผลยืนยันเช่นเดียวกัน^(6,7)

สำหรับเรื่องนี้ถือเป็นเรื่องสำคัญเพราะปัญหาหนึ่งในการรักษาแผลเปปติก ที่ผ่านมามีคือ เมื่อหยุดยาที่ใช้รักษา ประมาณ 2 ใน 3 ของผู้ป่วย แผลเปปติกจะกลับมาเป็นอีกในช่วงชีวิตที่เหลืออยู่ ซึ่งส่วนใหญ่เกิดขึ้นภายใน 6 เดือนหลังจากหยุดยา⁽⁸⁾ Miilo รายงานไว้ว่าในการรักษาแผลเปปติก ด้วยยาลดกรด (antacid) จะพบว่าผู้ป่วย 50% จะกลับมาเป็นซ้ำอีกภายใน 6 เดือน ผู้ป่วย 80% จะกลับมาเป็นซ้ำอีกภายใน 1 ปี และผู้ป่วย 95% จะกลับมาเป็นซ้ำอีกภายใน 2 ปี⁽⁹⁾ Dobrilla ได้ทำการศึกษาว่า หลังจากได้รับยาผู้ป่วยแผลเปปติกแล้ว เมื่อหยุดยา อัตราการเป็นกลับซ้ำมีประมาณ 40-90% ภายในเวลา 1 ปี ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับวิธีการรักษา⁽¹⁰⁾ ดังนั้นการรักษาแผลเปปติกด้วย

การกำจัดเชื้อ *H. pylori* จึงเป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้ป่วยแผลเปปติก

การกำจัดเชื้อ *H. pylori* ทำให้ duodenal ulcer หายเร็วขึ้น

Graham และคณะ (1991)⁽¹¹⁾ ได้ศึกษาผู้ป่วย 105 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยแผลดูโอเดนิ้มที่ติดเชื้อ *H. pylori* เป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกได้รับยา bismuth compound, metronidazole และ tetracycline ในช่วง 2 สัปดาห์แรก ร่วมกับ ranitidine เป็นเวลา 8 สัปดาห์ อีกกลุ่มให้ ranitidine อย่างเดียว 8 สัปดาห์ พบว่าแม้ เพียงสัปดาห์ที่ 2 หลังจากได้รับการรักษาผู้ป่วยกลุ่มแรกมีอัตราการหายของแผล 37% ขณะที่กลุ่มหลังมีการหายของแผลเพียง 18% ($P < 0.01$) นอกจากนี้ที่ 8 สัปดาห์หลังให้การรักษาผู้ป่วยกลุ่มแรกมีอัตราการหายของแผล 84% และกลุ่มที่ได้รับ ranitidine อย่างเดียวมีอัตราการหายของแผล 68% ($P < 0.01$) จึงเห็นได้ว่าการรักษาแผลดูโอเดนิ้มด้วยการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ทำให้มีอัตราการหายของแผลเร็วขึ้นและดีขึ้นกว่าการได้รับ ranitidine อย่างเดียว

การกำจัดเชื้อ *H. Pylori* ร่วมกับการให้ยาที่ยับยั้ง กรดทำให้อัตราการหายของแผลเปปติกเร็วขึ้น

Hosking และคณะ (1992)⁽¹²⁾ ได้ทดลองรักษาผู้ป่วย duodenal ulcer 155 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มแรกให้กิน bismuth subcitrate, tetracycline, metronidazole และ omeprazole เป็นเวลา 1 สัปดาห์ อีกกลุ่มให้ omeprazole เพียงอย่างเดียว 1 สัปดาห์ หลังจากนั้นทั้งสองกลุ่มได้รับ

omeprazole ต่ออีก 3 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มแรกยังตรวจพบแผลอยู่ 5% (95% CI, 2-12%) และกลุ่มหลังตรวจพบแผลอยู่ 22% (95% CI, 14-32%)

การกำจัดเชื้อ *H. pylori* เพียงอย่างเดียวทำให้ อัตราการหายของแผลเปปติกสูงได้

Hosking และคณะ (1994)⁽¹³⁾ ได้ทำการศึกษาอีกในผู้ป่วย duodenal ulcer 153 ราย โดยกลุ่มแรกให้ omeprazole 4 สัปดาห์ อีกกลุ่มให้ placebo (และกิน antacid ได้เมื่อต้องการ) 4 สัปดาห์ โดยที่ทั้งสองกลุ่มให้ bismuth subcitrate, tetracycline และ metronidazole ในช่วงสัปดาห์แรก เมื่อสิ้นสุดการศึกษาผลปรากฏว่าทั้งสองกลุ่มมีอัตราการหายของแผลใกล้เคียงกันคือ 93% และ 92% ตามลำดับ และนอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยกลุ่มแรกมีอาการปวดท้องในช่วงสัปดาห์แรกน้อยกว่ากลุ่มหลัง การวิจัยนี้แสดงให้เห็นว่าการให้ยากำจัดเชื้อ *H. pylori* เพียงอย่างเดียวก็ให้ผลการรักษาแผลเปปติกได้สูงและยับยั้งการหลังกรดนั้นจำเป็นในเฉพาะสัปดาห์แรกเท่านั้นเพื่อช่วยลดอาการปวดท้อง ไม่ได้ให้เพื่อช่วยเพิ่ม healing rate

เภสัชวิทยาสำหรับกระเพาะอาหาร (gastric pharmacology)

การแพร่ผ่านเซลล์บุกระเพาะอาหารนั้นเป็นไปตาม Fick's law of diffusion⁽¹⁴⁾ ซึ่งปัจจัยที่มีอิทธิพลได้แก่ ความแตกต่างของความเข้มข้น (concentration gradient) และความไร้ประจุ

(nonpolarity) หรือการไม่แตกตัว (unionization) ของอนุภาค การที่ยาจะแตกตัวอย่างไรในกระเพาะอาหารนั้น ก็ขึ้นกับค่ากรด-ด่างในกระเพาะอาหารและค่า pK_a ของยาซึ่งเป็นไปตามสมการของ Henderson-Hasselbach ส่วนค่าความเป็นกรด-ด่างในกระเพาะอาหารนั้นมีความแตกต่างกันไปในแต่ละชั้น โดยในช่อง lumen จะมี pH ประมาณ 1.82-3.52 ในเยื่อเมือก (gastric mucus) จนถึงชั้นเซลล์บุผนังกระเพาะอาหาร (gastric mucosa) มี pH ประมาณ 5.42-5.5⁽¹⁵⁾ ดังนั้นจึงอาจเห็นได้ว่า การเปลี่ยนแปลงค่ากรด-ด่างในกระเพาะอาหารจะมีผลต่อการแพร่ผ่านของยา รวมถึงระดับความเข้มข้นของยาในกระเพาะอาหารด้วย

Goddard และคณะ (1996)⁽¹⁶⁾ พบว่า omeprazole ช่วยเปลี่ยนแปลงกลไกของจุลินทรีย์ในกระเพาะอาหารบางประการ โดยให้อาสาสมัครรับประทาน omeprazole และได้รับการฉีดยาต้านจุลชีพต่างๆ เข้าไปทางหลอดเลือด พบว่ายา omeprazole ไปลดปริมาณของน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร จึงทำให้ความเข้มข้นของยา amoxicillin ในน้ำย่อยกระเพาะอาหารสูงขึ้นมาก และเกินค่า MIC ของยา amoxicillin ต่อเชื้อ *H. pylori* อย่างมากดังนั้นจึงกล่าวได้ว่า omeprazole ช่วยเสริมฤทธิ์ของ amoxicillin และอีกทางหนึ่งคือ omeprazole ทำให้ค่าความเป็นกรด-ด่างในกระเพาะไม่ต่ำเกินไปจนทำให้ประสิทธิภาพของ amoxicillin ลดลง ในขณะที่ omeprazole ทำให้ระดับความเข้มข้นของ metronidazole ในน้ำย่อยกระเพาะอาหารลดลง

เนื่องจากการเกิด trapping ของ metronidazole ไว้ในชั้นได้เยื่อกระเพาะอาหาร อย่างไรก็ตามความเข้มข้นดังกล่าวยังสูงกว่าค่า MIC ของเชื้อยู่ดี ส่วน clarithromycin นั้น omeprazole ไม่ได้มีผลในการเปลี่ยนแปลงระดับความเข้มข้นของยาในน้ำย่อยแต่อย่างใด

ยาที่ใช้ในการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ในกระเพาะอาหาร

ปัจจุบันมีการนำยาต้านจุลชีพมาใช้ในการกำจัด *H. pylori* ได้แก่ amoxicillin, tetracycline, bismuth compounds, clarithromycin, azithromycin และ metronidazole ส่วนยาที่นิยมใช้ร่วมเพื่อลดการหลั่งกรดคือ กลุ่ม proton pump inhibitors ซึ่งได้แก่ omeprazole และ lansoprazole หรือ กลุ่ม H_2 antagonist เช่น ranitidine

AMOXICILLIN

ยานี้สามารถยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของเชื้อ *H. pylori* ได้โดยออกฤทธิ์ทั้งแบบเฉพาะที่ภายใน lumen และถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือดแล้วหลั่งออกมาในน้ำย่อยของกระเพาะอาหาร ยานี้แม้จะทนต่อกรดได้ดี แต่จะมีประสิทธิภาพสูงสุดเมื่ออยู่ในสถานะที่ค่ากรด-ด่างเป็นกลาง (neutral pH) ยังไม่พบว่ามีรายงานถึงการดื้อยาของเชื้อมีต่อ amoxicillin

TETRACYCLINE

ยาออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างโปรตีนของเชื้อแบคทีเรีย มีประสิทธิภาพสูงสุดในสถานะที่ค่ากรด-ด่างมีค่าต่ำ ยังไม่พบรายงานการที่เชื้อ *H. pylori* ดื้อต่อยานี้

METRONIDAZOLE

หลังจากรับประทาน metronidazole เข้าไปยาจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดและจะถูกหลั่งออกมาสู่ลำน้ำย่อยกระเพาะอาหาร ประสิทธิภาพการทำงานของยานี้ไม่ขึ้นกับค่ากรด-ด่างมากนัก ปัญหาที่สำคัญในการใช้ยาคือกำจัด *H. pylori* คือการดื้อยา การดื้อยาส่วนใหญ่พบว่าเชื้อแบคทีเรียมีกิจกรรมของ nitro-reductase activity ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญในการเกิดขบวนการ reduction เพื่อเปลี่ยนยาให้เป็นรูปที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (active form) แม้จะมีการรายงานว่า *H. pylori* มีการดื้อต่อ metronidazole มากขึ้นแต่ยังไม่จำเป็นถึงขนาดที่จะตัดยานี้ออกจาก regimen การรักษาในปัจจุบัน⁽¹⁷⁾

CLARITHROMYCIN

ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างโปรตีนของแบคทีเรีย มีขอบข่าย (spectrum) การออกฤทธิ์เช่นเดียวกับ erythromycin แต่ข้อดีคือสามารถทนต่อกรดได้ดีกว่า ถูกดูดซึมได้ดีกว่า และที่สำคัญมีประสิทธิภาพสูงกว่าในการใช้รักษา *H. pylori* clarithromycin ถือเป็นยาที่ใช้แทน metronidazole ในกรณีที่เชื้อ *H. pylori* มีการดื้อต่อยา metronidazole ข้อเสียของยานี้ได้แก่การทำให้การ

รับสคิปกติซึ่งอาจจะมากจนถึงขนาดต้องหยุดยา อีกทั้งยานี้มีราคาค่อนข้างแพง

AZITHROMYCIN

มีข้อบ่งชี้ในการออกฤทธิ์เช่นเดียวกับ clarithromycin แต่มีข้อดีคือมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวมาก เมื่อให้รับประทานเพียงครั้งเดียวระดับความเข้มข้นของยาในน้ำย่อยกระเพาะอาหารมีค่าสูงกว่า MIC ของเชื้อ *H. pylori* เป็นเวลาอย่างน้อย 5 วันหลังจากรับประทานยา⁽¹⁸⁾

BISMUTH COMPOUNDS

สารประกอบนี้ออกฤทธิ์เป็น topical antimicrobial drug โดยจะทำให้ผนังเซลล์ของแบคทีเรียเสียความแข็งแรงลง (integrity of cell wall)⁽¹⁹⁾ นอกจากนี้สารประกอบ bismuth มีความสามารถในการจับกับ necrotic tissue ที่กั้นแผลจึงเสมือนเป็น barrier ปกป้องแผลจากการติดเชื้อในกระเพาะอาหาร⁽²⁰⁾ นอกจากนี้ยังป้องกันไม่ให้เชื้อ *H. pylori* สามารถเกาะติดกับเซลล์เยื่อเมือกกระเพาะอาหาร และเชื่อว่าสามารถยับยั้งเอ็นไซม์ของเชื้อ *H. pylori* หลายชนิดได้ เช่น urease, phospholipase เป็นต้น⁽²¹⁾ กลไกอื่นที่มีการกล่าวถึงได้แก่ ยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์เปปซิน⁽²²⁾ จับกับ epidermal growth factor⁽²³⁾ ช่วยกระตุ้นให้มีการสร้างพอลิเอสตาแรนและกระตุ้นให้มีการหลั่งไบคาร์บอเนตในกระเพาะอาหาร^(24,25) นอกจากนี้ยังจับกับเยื่อเมือกกระเพาะอาหารด้วย⁽²⁶⁾ พบว่ายานี้เมื่อใช้ร่วมกับ metronidazole สามารถช่วยลดอัตราการติดเชื้อ *H. pylori* ลงได้⁽²⁷⁾

ผลข้างเคียงเมื่อใช้ในขนาดสูงมากอาจทำให้เกิด encephalopathy ได้ สารประกอบ bismuth มีสองชนิดได้แก่ bismuth subsalicylate และ tripotassium dicitrate bismuthate ซึ่งชนิดหลังเป็นชนิดที่ใช้กันอยู่ในประเทศไทย ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงความแตกต่างระหว่างยาทั้งสองชนิดกับผลของการรักษา

PROTON PUMP INHIBITORS

ยาในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ยับยั้งกรดอย่างมีประสิทธิภาพ โดยออกฤทธิ์ยับยั้งที่ $H^+ / K^+ ATPase$ ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ omeprazole และ lansoprazole ยาที่สำคัญและมีการศึกษาอย่างมากคือ omeprazole ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์ที่สนใจหลายประการ คือไม่เพียงแต่ช่วยระงับการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารเท่านั้น omeprazole ยังทำให้ค่าความเป็นกรด-ด่างในทางเดินอาหารไม่ต่ำจนเกินไปซึ่งจะทำให้ยาด้านจุลชีพบางชนิดไม่สามารถทำงานได้ นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ต้านจุลชีพต่อเชื้อ *H. pylori* โดยตรง⁽²⁸⁾ ทำให้เกิดการทำลายตัวเอง (auto-toxicity) ของเชื้อ *H. pylori*⁽²⁹⁾ อีกทั้งยังทำให้แบคทีเรียบางชนิดเติบโตได้ดีขึ้น⁽³⁰⁾ และช่วยให้ความเข้มข้นของ amoxicillin ในน้ำย่อยกระเพาะอาหารเข้มข้นขึ้นดังได้กล่าวมาข้างต้น ส่วน lansoprazole เป็นยาตัวใหม่ในกลุ่มนี้ที่มีการศึกษาถึงการใช้ร่วมกับยาด้านจุลชีพเพื่อกำจัดเชื้อ *H. pylori* เช่นกัน⁽³¹⁾

การรักษา

ถึงแม้ว่าองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ยังไม่ได้ประกาศยอมรับการใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อใช้กำจัดการติดเชื้อ *H. pylori* ในผู้ป่วยแผลเปปติก แต่ National Institute Of Health Consensus Conference ได้แนะนำให้การรักษาผู้ป่วยแผลเปปติกทุกรายที่พบว่ามี การติดเชื้อ *H. pylori* ด้วยยาต้านจุลชีพร่วมกับยาขับยั้งการหลั่งกรด⁽³²⁾

Regimens การกำจัดเชื้อ *H. pylori*

Walsh⁽²¹⁾ ได้รวบรวม regimen การรักษาการติดเชื้อ *H. pylori* ไว้ตามตารางที่ 1 Soll⁽³³⁾ ได้รวบรวมการรักษาขึ้นมามากภายหลัง ซึ่งทำขึ้นภายหลังจากการศึกษา ในด้านการลดระยะเวลาการรักษามากขึ้น (ตารางที่ 2 และ 3) ซึ่งพอจะแยกเป็นกลุ่มๆ ได้ดังนี้

TRIPLE THERAPY

การรักษาขนานนี้ถือเป็นมาตรฐานการรักษาการติดเชื้อ *H. pylori* ในปัจจุบัน สำหรับการรักษาโดยใช้ยาต้านจุลชีพสามชนิดใน regimen ที่ประกอบด้วย bismuth, metronidazole, tetracycline (BMT) นั้นพบว่าหากเพิ่มระยะเวลานานขึ้นเป็น 28 วันก็ไม่ได้ช่วยให้ผลการรักษาดีขึ้น ส่วนการลดระยะเวลาเหลือเพียง 7 วันนั้นทำได้ แต่จะมีอัตราการกำจัดเชื้อน้อยลงไป 5% มีการศึกษาพบว่าหากให้ omeprazole ร่วมด้วยในขนาด 20 มก. วันละสองครั้งนาน 7 วัน ร่วมกับสูตรยาต้านจุลชีพ BMT นาน 7 วัน จะทำให้การกำจัดเชื้อเพิ่มขึ้นเป็น 98% และใน regimen ดังกล่าวนี้นี้สามารถใช้ amoxicillin แทน tetracycline

และใช้ clarithromycin แทน metronidazole แต่อาจจะทำให้ประสิทธิภาพการรักษาลดลงไปบ้าง

การใช้ยาต้านจุลชีพสองตัวร่วมกับการให้ยาระงับการหลั่งกรด ใน regimen ที่ประกอบไปด้วย metronidazole, amoxicillin, ranitidine สามารถลดระยะเวลาการให้ ranitidine ลงเหลือ 30 วันได้โดยยังมีอัตราการกำจัดเชื้อ 89% อยู่ ในสูตรดังกล่าวนี้สามารถให้ clarithromycin แทน metronidazole ได้โดยที่ให้ผลไม่แตกต่างกัน ส่วนการให้ยา omeprazole ร่วมกับ amoxicillin, clarithromycin ให้ผลการกำจัดเชื้อได้มากกว่า 90%

DUAL THERAPY

การใช้ยาต้านจุลชีพเพียงตัวเดียวร่วมกับ proton pump inhibitor ที่มีการศึกษากันมากที่สุดที่ผ่านมาคือ omeprazole ร่วมกับ amoxicillin จะพบว่าให้ผลการกำจัดเชื้อได้ไม่ดี แต่หากให้ในขนาดสูงมากเช่น ให้ omeprazole 40 มก. วันละ 3 ครั้ง ร่วมกับ amoxicillin 750 มก. วันละ 3 ครั้ง จะทำให้ผลการรักษาดีขึ้นแต่ในเวชปฏิบัติคงไม่ได้นำมาใช้จริง ส่วนการให้ omeprazole วันละ 40 มก. ร่วมกับ clarithromycin 500 มก. วันละ 3 ครั้ง ให้ผลกำจัดเชื้อได้ 80% อย่างไรก็ตามมีการศึกษาภายหลังเปรียบเทียบการรักษาโดย BMT 1 สัปดาห์ และอีกกลุ่มได้รับ omeprazole 40 มก./วันร่วมกับ amoxicillin 2 กรัม/วัน นาน 2 สัปดาห์ พบว่ามี อัตราการหายของแผลใกล้เคียงกัน (89.8% และ 83%, NS) แต่กลุ่มหลังมีผลข้างเคียงจากการรับประทานยาน้อยกว่า⁽³⁴⁾

ตารางที่ 1 ขนาดและ regimen ในการรักษาแผลเปปติกที่มีการติดเชื้อ *H. pylori*⁽²¹⁾

สูตร	ขนาดยา	ระยะเวลา	อัตราการกำจัดเชื้อ %
Three antimicrobial drugs (Triple Therapy)			
Bismuth ^φ	120 mg qid		
Metronidazole	0.6-1.5 g/day	14-15 วัน	89
Tetracycline	500 mg qid		
Bismuth ^φ	120 mg qid		
Metronidazole	1-1.5 g/day	10-14 วัน	84
Amoxycillin	1.5-2.0 g/day		
Two antimicrobial drugs + antisecretory drug			
Metronidazole	500 mg tid	12 วัน	
Amoxicillin	750 mg tid	12 วัน	89
Ranitidine	300 mg hs	6 สัปดาห์	
Clarithromycin	500 mg tid	10 วัน	
Amoxicillin	750 mg tid	10 วัน	86
Ranitidine	300 mg hs	6 สัปดาห์	
Metronidazole	400 mg tid		
Amoxicillin	500 mg tid	14 วัน	90
Omeprazole	40 mg OD		
Metronidazole	500 mg bid		
Clarithromycin	250 mg bid	14 วัน	88
Omeprazole	20 mg bid		

^φ ถ้าเป็น Bismuth subsalicylate ให้จำนวน 2 เม็ด (เม็ดละ 262 มก.) วันละ 4 ครั้ง ; ถ้าเป็น Tripotassium dicitrato bismuthate ให้ 120 มก. วันละ 4 ครั้ง

ตารางที่ 2 ขนาดและ regimen ในการรักษาแผลเปปติกที่มีการติดเชื้อ *H. pylori*⁽³³⁾

Bismuth Subsalicylate (B)	Tetracycline (T)	Metronidazole (M)	Clarithromycin (C)	Amoxicillin (A)	Omeprazole (O)
2 เม็ด วันละ 4 เวลา หลัง อาหารและ ก่อนนอน	500 มก. วัน ละ 4 ครั้ง หลังอาหาร และก่อนนอน	250 มก. วัน ละ 4 ครั้ง หลังอาหาร และก่อนนอน	500 มก. วัน ละสองหรือ สามครั้ง หลัง อาหาร	500 มก. วัน ละ 4 ครั้ง หลังอาหาร และก่อนนอน	20 มก. วันละ สองครั้งก่อน อาหาร

Regimens และระยะเวลาการรักษา	95% CIs*
BMT (1 สัปดาห์)	86-90
BMT (2 สัปดาห์)	88-90
BMT + omeprazole (1 สัปดาห์)	94-98
BMA (1 สัปดาห์)	75-81
BMA (2 สัปดาห์)	80-86

*ค่า 95% Confidence interval ของอัตราการกำจัดเชื้อ (eradication rate)

ตารางที่ 3 ขนาดและ regimen ในการรักษาแผลเปปติกที่มีการติดเชื้อ *H. pylori*⁽³³⁾

Omeprazole (O)	Metronidazole (M)	Clarithromycin (C)	Amoxicillin (A)
20 มก. วันละสองครั้ง ก่อนอาหาร	500 มก. วันละ 2 ครั้ง หลังอาหาร	500 มก. วันละสอง ครั้งหลังอาหาร	1 กรัม วันละสองครั้ง หลังอาหาร

Regimens และระยะเวลาการรักษา	95% CIs*
MOC (1 สัปดาห์)	87-91
AOC (1 สัปดาห์)	86-91
MOA (1-2 สัปดาห์)	77-83

*ค่า 95% Confidence interval ของอัตราการกำจัดเชื้อ (eradication rate)

REGIMENS อื่นๆ

การใช้ยาต้านจุลชีพเพียงสองตัวในการกำจัดเชื้อนี้ (โดยไม่ใช้ยาระงับการหลั่งกรดร่วมด้วย) จะให้ผลการรักษาที่ต่ำ (50-60%) ไม่ว่าจะ เป็นตัวใดก็ตามในยาต่อไปนี้คือ metronidazole, amoxicillin และ bismuth compounds จากการ ศึกษาของ Bertoni และคณะ⁽³⁵⁾ ที่ให้ผู้ป่วยรับประทาน azithromycin (500 มก./วัน, 3 วัน) ร่วมกับ omeprazole (40 มก./วัน, 2 สัปดาห์) และ amoxicillin (2 กรัม/วัน, 2 สัปดาห์) พบว่ามีอัตราการกำจัดเชื้อสูงถึง 91.6% เปรียบเทียบกับอีกกลุ่มที่ได้รับ omeprazole 40 มก./วัน ร่วมกับ amoxicillin 3 กรัม/วัน นาน 2 สัปดาห์ที่มีอัตราการกำจัดเชื้อเพียง 59.1% ($P < 0.001$) แม้ว่าทั้งสองกลุ่มจะมีอัตราการหายของแผลในสัปดาห์ที่แปดไม่แตกต่างกันก็ตาม

ปัญหาที่พบและข้อพิจารณาในการรักษาการติดเชื้อ *H. pylori*

การกำจัดเชื้อได้สมบูรณ์จะทำให้อัตราการเป็นซ้ำต่ำ การรักษาด้วยยาต้านจุลชีพเพียงตัวเดียวให้ผลการรักษาไม่สมบูรณ์ การรักษาด้วยการให้ยาต้านจุลชีพถึงสามชนิด (triple therapy) มีส่วนช่วยให้การรักษาดีขึ้น ปัญหาที่พบบ่อยครั้งเป็นการดื้อต่อยาโดยเฉพาะอย่างยิ่ง metronidazole ซึ่งทำให้ผลการรักษาลดลง ดังนั้น ในกรณีที่พบเชื้อมีการดื้อต่อยา metronidazole ให้เล็งมาใช้ regimen ที่ไม่มียาดังกล่าวอยู่ เช่น BCT+O, BCT, หรือ AOC เป็นต้น และในทางกลับกันถ้าพบว่า

มีการดื้อต่อยา clarithromycin ก็ให้เลือกใช้ BMT+O หรือ BMA+O เป็นต้น

ผลข้างเคียงที่พบในการรักษาอาจพบ pseudomembranous colitis ได้ แม้จะพบน้อยมากก็ตาม (0.1-0.5%) ส่วนผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ อาการท้องเสีย การรับรสเปลี่ยนไป และหากรับประทานสารประกอบบิสมีท อาจทำให้เกิดอุจจาระเป็นสีดำ

ความล้มเหลวในการรักษามีสาเหตุหลายประการได้แก่ ผู้ป่วยมักไม่ร่วมมือในการรับประทานยาอย่างดีเนื่องจากมียาหลายชนิดและยังมีผลข้างเคียงด้วย จึงน่าที่จะเลือกใช้ยาต้านจุลชีพร่วมกันสองชนิดร่วมกับยาลดการหลั่งกรด เช่น AOC ซึ่งให้ผลในการกำจัดเชื้อใกล้เคียงกับการให้ยาต้านจุลชีพถึงสามชนิด นอกจากนี้มีส่วนช่วยลดผลข้างเคียงจากยาแล้วยังทำให้ผู้ป่วยให้ความร่วมมือกับการรักษาดีกว่า นอกจากนี้ ผลการรักษาที่น้อยกว่าปกติอาจเป็นผลมาจากตัวผู้ป่วยเองที่ยังคงดำเนินชีวิตแบบเดิม เช่น สูบบุหรี่ ดื่มสุราหรือกาแฟ รับประทานยาในกลุ่ม NSAIDs เป็นประจำ และ มีการอักเสบของกระเพาะอาหารอย่างรุนแรง

ในกรณีที่ผู้ป่วยปวดท้องก่อนข้างรุนแรง ผู้ป่วยที่เป็นแผลเปปติคอย่างเรื้อรัง หรือผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนร่วมด้วย (เช่น มีเลือดออกในทางเดินอาหาร) ควรให้รับประทาน antisecretory drugs เช่น ranitidine หรือยาในกลุ่ม Proton pump inhibitors ร่วมด้วยเสมอ

เอกสารอ้างอิง

1. Soll AH. Pathogenesis of peptic ulcer and implications for therapy. *New Eng J Med*. 1990;322:909-916.
2. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984;1:1311-1315.
3. Zanten S, Sherman PM. *Helicobacter pylori* infection as a cause of gastritis, duodenal ulcer, gastric cancer and non-ulcer dyspepsia: a systemic overview. *Can Med Ass J*. 1994;150(2):177-184.
4. Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *N Eng J Med*. 1991; 324:1043-1048.
5. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, et al. A prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campyrobacter pylori*. *Lancet*. 1988; 2:1437-1442.
6. Hentschel E, Brandstatter G, Dragosics B, et al. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. *New Eng J Med*. 1993; 328:308-312.
7. Graham DY, Lew GM, Klein PD, et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer: a randomized, controlled study. *Ann Intern Med*. 1992; 116:705-708.
8. Morgan A. Ulcer recurrence and maintenance therapy for chronic peptic ulcer (by Morgan A). In: Bouchier, A. Hodgson, K eds. *Gastroenterology Clinical Science and Practice*, 2nd ed. WB Saunders 1993: 265-267.
9. Milo G. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal disease. *J Clin Pharmacol*. 1995;35:647-654.
10. Dobrilla G, Vallaperta P, Amplatz S. Influence of ulcer healing agents on ulcer relapse after discontinuation of acute treatment: a pooled estimate of controlled clinical trials. *Gut*. 1988; 29: 181-187.
11. Graham DY, Lew GM, Enans DG, Klein PD. Effect of triple therapy (antibiotics plus bismuth) on duodenal ulcer healing randomized controlled trials. *Ann Intern Med*. 1991;115:266-269.
12. Hosking SW, Link TK, Yung MY, Cheng A, Chung SCS, Leung JWC, Li AKC. Randomized controlled trial of short-term treatment to eradicate *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer. *Br Med J*. 1992;305:502-504.
13. Hosking SW, Ling TKW, Chung SCS, Yung MY, Cheng AFB, Sung JJY, Li AKC. Duodeanl ulcer healing by eradication of *Helicobacter pylori* without antacid treatment: randomised controlled trial. *Lancet*. 1994;343:508-510.
14. Lambert JR. Pharmacology of the gastric mucosa: a rational approach to *Helicobacter polytherapy*. (editorial) *Gastroenterology*. 1996;111(2):521-523.
15. Quigley EMM, Turnberg LA. pH of the microclimate lining human gastric and duodenal mucosa *in vivo*. Studies in control subjects and in duodenal ulcer patients. *Gastroenterology* 1987;92: 1876-1884.
16. Goddard AF, Jessa MJ, Barrett DA, Shaw PN, Idstrom JP, Cederberg C, Speller RC. Effect of omeprazole on the distribution of metronidazole, amoxi-cillin, and clarithromycin in human gastric juice. *Gastroenterology* 1996; 111:358-367.
17. Walt RP. Metronidazole-resistant strain from ineffective treatment. *Lancet*. 1996;348:489-490.
18. Fould G, Shepard RM, Johnson RB. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J*

- Antimicrob Chemother.* 1990; 25 (suppl.A): 73-82
19. Van Caekenberghe DL, Breyssens J. *In vitro* synergistic activity between bismuth subcitrate and various antimicrobial agents against *Campylobacter pyloridis* (*C. pyloridis*). *Antimicrob Agents Chemother.* 1987; 31:1429-1430.
 20. Koo J, Ho J, Lam SK, Wong J, Ong GB. Selective coating of gastric ulcer by tripotassium dicitrate bismuthate in the rat. *Gastroenterology.* 1982; 82: 864-870.
 21. Walsh JH, Peterson WL. The treatment of *helicobacter pylori* infection in the management of peptic ulcer disease. *New Eng J Med.* 1995; 333:984-991.
 22. Tay HP, Chaparala RC, Harmon JW, Huesken J, Saini N, Hakki FZ, et al. Bismuth subsalicylate reduces peptic injury of the oesophagus in rabbits. *Gut* 1990;31:11-16.
 23. Slonmiany BL, Nishikawa H, Bilski J, Slonmiany A. Colloidal bismuth subcitrate inhibits peptic degradation of gastric mucus and epidermal growth factor in vitro. *Am J Gastroenterol.* 1990; 85: 390-393.
 24. Konturek SJ, Bilski J, Kwiecien N, Obtulowicz W, Kopp B, Oleksy J., De-Nol stimulates gastric and duodenal alkaline secretion through prostaglandin dependent mechanism. *Gut* 1987;28:1:557-63.
 25. Mertz-Nielsen A, Steenberg P, Neumark T, Bukhave K, Rask-Madsen J. Colloidal bismuth subcitrate caused sustained release of gastric mucosal prostaglandin E2. *Aliment Pharmacol Ther.* 1991;5:127-133.
 26. Lambert JR. Pharmacology of bismuth-containing compounds. *Rev Infect Dis.* 1991; 13 (suppl 8): S691-5.
 27. Goodwin CS, Marshall BJ, Blincow ED, Wilson DH, Blackburn S, Phillips M. Prevention of nitroimidazole resistance in *Campylobacter pylori* by coadministration of colloidal bismuth subcitrate: clinical and *in vitro* studies. *J Clin Pathol.* 1988;407:207-210.
 28. Loo VG, Sherman P, Matlow AG. *Helicobacter pylori* infection in a pediatric population: *in vitro* susceptibilities to omeprazole and eight antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36:1133-1135.
 29. Greig MA, Neithercut WD, Hossack M, MacDonald AMI, Nujumi AM, McColl KEL. Suicidal destruction of *H. pylori* mediated by its urease activity (abstr). *Gut* .1990;31:A600.
 30. Rauws EAJ, Langenberg W, Bosma A, Dankert J, Tytgat GNJ. Lack of eradication of *Helicobacter pylori* after omeprazole. *Lancet.* 1991; 337:1093.
 31. Treiber G. The influence of drug dosage on *Helicobacter pylori* eradication: a cost-effectiveness analysis. *Am J Gastro.* 1996;91:246-254.
 32. NIH Consensus Development Panel. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994;272:65-69.
 33. Soll AH. Medical treatment of peptic ulcer disease, practice guidelines. *JAMA.* 1996;275:622-629.
 34. Sung JY, Chung S, Ling TKW, Suen R, Leung VKS, Lau JYW, Cheng AFB, Li AKC. Dual therapy versus triple therapy for *Helicobacter pylori*-associated duodenal ulcers. *Dig Dis and Sci* 1996;41(3) : 453-357.
 35. Bertoni, et al. Triple therapy in eradication of *H. pylori* : azithromycin plus amoxicillin and omeprazole compared with omeprazole plus amoxicillin. *Am J Gastro* .1996; 91: 258-262.