

## ประสิทธิผลของขมิ้นชันร่วมกับยา Omeprazole เปรียบเทียบกับสูตรมาตรฐาน (Triple Therapy) ในการรักษาโรคแผลเป็บติกและการกำจัดเชื้อ *Helicobacter pylori*

พิสิษฐ์ เวชกามา, ปิยะธิดา ทองรอง, ชุเล็กร ลาวงศ์เกิด, ธีรยุทธ จันทรราช, ศิริลักษณ์ เหมือนชาติ, นวรัตน์ สิงห์คำ, อนุสรณ์ บุญทรง

โรงพยาบาลบุณฑริก อ.บุณฑริก จ.อุบลราชธานี

### Combination of *Curcuma Longa* and Omeprazole in the Treatment of Peptic-Ulcer Disease and *H. pylori* Eradication in Comparison to the Triple Therapy: A Controlled Clinical Trial

Phisitt Vejakama, Piyathida Thongrong, Chuleekorn Larvongkerd, Theerayuth Juntharaj, Sirilak Muanchart, Nauvarut Singkum, Anusorn Boonsong  
Bundarik Hospital, Bundarik district, Ubonrajathanee province

**หลักการและเหตุผล:** เชื้อ *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ได้รับการพิสูจน์ว่าเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดโรคแผลเป็บติก ขมิ้นชันมีศักยภาพยับยั้งการเติบโตของ *H. pylori* และเป็นยาสมุนไพร สามารถนำมาใช้ในการรักษาและบรรเทาโรคแผลกระเพาะอาหารได้

**วัตถุประสงค์:** การศึกษานี้ต้องการทราบว่าเมื่อนำขมิ้นชัน มาร่วมกับยา omeprazole (ยากดกรด proton pump inhibitor) จะมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคแผลเป็บติก ลดอาการปวดแสบท้อง และสามารถกำจัดเชื้อ *H. pylori* ได้ดีเท่ากับยา สูตรมาตรฐาน

**วิธีการศึกษา:** ผู้ป่วย 50 คนที่มีแผลเป็บติก (gastric ulcer, duodenal ulcer, diffuse erosive, hemorrhagic gastritis) โดยตรวจด้วยกล้องตรวจในกระเพาะ ร่วมกับมีการติดเชื้อ *H. pylori* ถูกสุ่มออกเป็น 2 กลุ่ม โดยกลุ่มแรกมี 24 คนได้รับยา omeprazole 20 มก. amoxicillin 1000 มก. และ metronidazole 400 มก. เข้า-เย็น เป็นเวลา 1 สัปดาห์ และต่อกด้วย omeprazole 20 มก. วันละครั้งต่ออีก 3 สัปดาห์ และกลุ่มที่สองมี 26 คนได้รับ omeprazole 20 มก. เข้า-เย็น เป็นเวลา 1 สัปดาห์ และต่อกด้วย วันละครั้งต่ออีกเป็นเวลา 3 สัปดาห์ ได้ร่วมกับ ขมิ้นชัน แคปซูล 1000 มก. วันละ 4 เวลา เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ผู้ป่วย ได้รับการส่องกล้องตรวจอีกครั้งในเดือนที่สอง (1 เดือนหลัง

**Background:** Overwhelming evidences have linked *H. pylori* to the etiology of peptic ulcer diseases. *Curcuma longa* has the potential to inhibit *H. pylori* in vitro but relatively few studies have demonstrated anti-ulcer activity of curcuma longa in man.

**Objectives:** To assess the anti-ulcer, anti-*H. pylori* activity of combination of *curcuma longa* and omeprazole in comparison to the standard triple therapy.

**Methods:** Fifty endoscopically proved peptic-ulcer patients were randomly assigned into 2 groups. Group 1 (24 patients) were assigned to receive amoxicillin (1 g bid for 1 week), metronidazole (400 mg bid for 1 week) and omeprazole (20 mg bid for 1 week, and followed by 20 mg OD. for another 3 weeks). Group 2 (26 patients) were assigned to receive *curcuma longa* capsule (1 g qid for 4 weeks) plus omeprazole capsule (20 mg bid for 1 week, and followed by 20 mg OD. for another 3 weeks). All were re-examined by endocscopy at 4 weeks after the completion of treatment. Ulcer healing, *H. pylori* status, were re-assessed.

**Results:** The ulcer healing rate and *H. pylori* eradication rate for group 1 and group 2 were 58% and 73% (p-value = 0.373), and 63% and 8% (p-value < 0.001) repectively.

หยุดได้รับยา) เพื่อตรวจการหายของแผลเป็บติค และตรวจ biopsy urease test เพื่อตรวจการติดเชื้อ *H. pylori* อาการก่อนและหลังได้รับการรักษาได้รับการประเมินโดย Symptom rating scale (symptom score) โดยมีคะแนนจาก 0-10 (จากน้อยที่สุดถึงมากที่สุด)

**ผลการศึกษา:** อัตราการหายของแผลเป็บติคในกลุ่มที่ได้ขมิ้นชันร่วมกับ omeprazole ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้ triple therapy คือ ร้อยละ 73 และร้อยละ 58 ตามลำดับ (p-value = .373) แต่ผู้ป่วยที่ได้ triple therapy มีอัตราการหายจากการติดเชื้อ *H. pylori* สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 63 และร้อยละ 8, p-value < .001) ยาทั้งสองสูตรสามารถลดอาการปวดแสบท้องจากแผลเป็บติคได้ไม่แตกต่างกัน ผลข้างเคียงต่างๆ รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีในเลือดก็ไม่แตกต่างกัน

**สรุป:** ขมิ้นชันเมื่อใช้ร่วมกับยา omeprazole สามารถรักษาแผลเป็บติค ลดอาการปวดแสบท้องจากแผลเป็บติค และมีความปลอดภัย ไม่แพ้ยามาตรฐาน triple therapy แต่ไม่สามารถกำจัดเชื้อ *H. pylori* ได้เท่าเทียม

**คำสำคัญ:** Peptic ulcer disease, Triple therapy, *H. pylori*, Turmeric, Curcumin, *Curcuma longa*

ศรีนครินทร์เวชสาร 2551; 23(1): 100-6 • Srinagarind Med J 2008; 23(1): 100-6

## บทนำ

Marshall และ Warren<sup>1</sup> ได้พบความสัมพันธ์ของโรคแผลเป็บติคกับเชื้อ *H.pylori* เมื่อ 20 กว่าปีที่แล้ว หลังจากนั้นนักวิทยาศาสตร์ทั่วโลกก็ได้ศึกษาเกี่ยวกับ *H.pylori* อย่างกว้างขวาง จนเป็นที่ยอมรับกันว่า *H.pylori* เป็นสาเหตุสำคัญของโรคแผลเป็บติค จนกระทั่งในปี 2548 แพทย์ทั้ง 2 ท่านนี้ได้รับรางวัลโนเบลทางการแพทย์สำหรับการค้นพบที่สำคัญนี้ ผลของการค้นพบนี้ทำให้การรักษาโรคแผลเป็บติคได้เปลี่ยนไปอย่างสิ้นเชิง โดยในปัจจุบันการรักษาโรคแผลเป็บติคเสมือนเป็นโรคติดเชื้อชนิดหนึ่ง และการกำจัดเชื้อ *H.pylori* ถือว่าเป็นข้อบ่งชี้ในการรักษาโรค<sup>2-7</sup>

ขมิ้นชันเป็นพืชสมุนไพรที่สามารถนำมาใช้ในการรักษาและบรรเทาโรคแผลเป็บติคได้ ถึงแม้จะมีข้อมูลเป็นจำนวนมากในห้องทดลองที่แสดงให้เห็นว่าสาร Curcumin ซึ่งเป็นสารที่สำคัญในขมิ้นชันมีฤทธิ์ต้านและยับยั้งเชื้อ *H.pylori*<sup>8-11</sup> และสามารถรักษาแผลในกระเพาะอาหารของสัตว์ทดลอง<sup>12-14</sup> แต่ยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิผลในการยับยั้งเชื้อ *H.pylori* ในคน มีเพียงการศึกษาเล็กๆ จากประเทศไทยรายงานว่า

**Conclusions:** Combination of *Curcuma longa* and omeprazole showed no difference in peptic ulcer healing effect compared with the standard triple therapy. However, the former regimen had significant lower *H.pylori* eradication rate.

**Key words:** Peptic ulcer disease, Triple therapy, *H. pylori*, Turmeric, Curcumin, *Curcuma longa*

ขมิ้นชันทำให้แผลเป็บติคในคนหายได้<sup>15</sup> แต่ประสิทธิภาพในการรักษาแผลเป็บติคยังคงต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับยาสูตรมาตรฐาน<sup>7,15</sup> ที่ประกอบไปด้วยยา กลุ่ม proton pump inhibitor ร่วมกับยาปฏิชีวนะอีก 2 ชนิด หรือที่เรียกว่า triple therapy นอกจากนี้การศึกษาดังกล่าวก็ไม่ได้ถูกออกแบบมาเพื่อศึกษาการรักษาแผลเป็บติคที่สัมพันธ์กับเชื้อ *H.pylori*

คณะผู้วิจัยได้ทำการศึกษาประสิทธิผลของขมิ้นชันมาบวกกับยา omeprazole ซึ่งเป็นยากกลุ่ม proton pump inhibitor ในการรักษาแผลเป็บติค และยังได้ศึกษาผลของการกำจัดเชื้อ *H.pylori* รวมถึงการบรรเทาอาการของแผลเป็บติคและผลข้างเคียงต่างๆ ในผู้เข้าร่วมการวิจัย เปรียบเทียบกับ triple therapy

## วิธีการศึกษา

### ผู้ป่วย

คณะผู้วิจัยได้คัดเลือก ผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 20 ปีบริบูรณ์ ที่มีภูมิลาเนาในเขตอำเภอหนองขริก อำเภอนาจะหวาย อำเภอเดชอุดม จังหวัดอุบลราชธานี ที่มีอาการของโรคแผลกระเพาะ

อาหาร และไม่เคยได้รับการรักษากำจัดเชื้อ *H. pylori* มาก่อน ไม่เคยได้รับยาที่อาจมีผลต่อการศึกษาในรอบ 4 สัปดาห์ ก่อนการศึกษา เช่น ยาปฏิชีวนะต่าง ๆ ยาากลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่ steroid (NSAIDs) ยา กลุ่ม glucocorticoids ยาากลุ่ม proton pump inhibitors ยาากลุ่ม H<sub>2</sub>-blocker รวมถึงยาสมุนไพรชนิดต่าง ๆ เข้าร่วมศึกษาวิจัยระหว่างเดือนพฤษภาคม 2548 ถึง เดือนสิงหาคม 2549

เกณฑ์การคัดออกได้แก่ผู้ป่วยที่มีโรคที่อาจทำให้อายุของผู้เข้าร่วมวิจัยสั้นหรือเพิ่มความเสี่ยงต่อการร่วมการวิจัย เช่น โรคมะเร็ง โรคติดเชื้อ (HIV, วัณโรคระยะติดต่อ) โรคหัวใจ โรคปอดที่มีอาการรุนแรง โรคความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้ โรคไตที่มีค่า serum creatinine มากกว่า 2 mg% โรคทางเดินอาหาร เช่น โรคตับอักเสบเรื้อรัง ตับแข็ง หรือมีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการดังต่อไปนี้คือ serum AST  $\geq$  66U/L โรค alcoholic hepatitis, alcoholic pancreatitis, inflammatory bowel disease รวมทั้งผู้ที่ไม่สามารถ หรือไม่ยินยอมที่จะเข้าร่วมการศึกษาร่วมกับผู้ที่ไม่สามารถสื่อสารกับผู้ทำการวิจัยได้ (ไม่ว่าจากสาเหตุใด) ผู้ที่มีสมาชิกในครอบครัวเป็นผู้ทำการวิจัย กำลังเข้าร่วมการวิจัย หรือกำลังเข้าร่วมกับโครงการศึกษาวิจัยอื่นที่อาจมีผลรบกวนการศึกษาร่วมกันนี้ ผู้ที่ไม่ยินยอมที่จะได้รับการศึกษาวิจัยโดยใช้วิธีสุ่ม (randomization) ผู้ที่กำลังตั้งครรภ์ หรือหลังคลอดน้อยกว่า 3 เดือน หรืออยู่ในช่วงการวางแผนที่จะมีบุตร และผู้ที่มีโรคทางจิตเวชที่อาการยังไม่สงบ

การศึกษาโครงการนี้ได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนด้านการแพทย์แผนไทยการแพทย์ทางเลือกกระทรวงสาธารณสุข ผู้เข้าร่วมวิจัยได้ให้ความยินยอมเป็นเอกสารลงนาม

### การออกแบบการศึกษา การศึกษาแบบ randomized double blind control

ผู้ป่วยได้รับการตรวจโดยการส่องกล้อง (endoscopy) ถ้าพบว่ามีแผลเป็บติก (gastric ulcer, duodenal ulcer และ diffuse erosive, hemorrhagic gastritis) ผู้วิจัยจะทำการตัดชิ้นเนื้อ 2-3 ชิ้น จากบริเวณ antrum และ body ของกระเพาะอาหาร เพื่อทำการตรวจหาการติดเชื้อ *H. pylori* (Pronto Dry, Medical Instrument Corporation, Switzerland) ซึ่งให้ผลบวกเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงสีของชุดทดสอบใน 1 ชั่วโมง และคงอยู่เป็นเวลาอย่างน้อย 1 ชั่วโมง ผู้ป่วยที่เป็นแผลเป็บติก และผลการตรวจ *H. pylori* เป็นบวก จะได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นพื้นฐานไว้ และประเมินอาการก่อนการรักษา โดยใช้ symptom rating scale (symptom score) ซึ่งมีคะแนนจาก 0 - 10 ก่อนที่จะส่งผู้ป่วยไปพบเภสัชกรเพื่อรับการรักษา

คณะเภสัชกรจะทำการสุ่ม (simple random sampling) ผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม โดย

กลุ่มที่ 1 จะได้รับยา omeprazole 20 มก. (Berlin Pharmaceutical), amoxycillin 1000 มก. (องค์การเภสัชกรรม), metronidazole 400 มก. (องค์การเภสัชกรรม) วันละ 2 ครั้ง ในสัปดาห์ที่ 1 หลังจากนั้นในสัปดาห์ที่ 2 ถึงสัปดาห์ที่ 4 ผู้ป่วยจะได้รับยา omeprazole 20 มก. วันละ 1 ครั้ง

กลุ่มที่ 2 จะได้รับยา omeprazole 20 มก. (Berlin Pharmaceutical) วันละ 2 ครั้งในสัปดาห์ที่ 1 และวันละ 1 ครั้งในสัปดาห์ที่ 2 ถึงสัปดาห์ที่ 4 ผู้ป่วยได้รับขมิ้นชันแคปซูล (องค์การเภสัชกรรม) 1000 มก. วันละ 4 ครั้ง จากสัปดาห์ที่ 1 ถึงสัปดาห์ที่ 4 ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มยังได้รับยา antacid suspension (V & V) รักษาตามอาการปวดแสบท้อง สูตรยาที่ผู้ป่วยได้รับ จะถูกปิดเป็นความลับโดยเภสัชกร (คณะแพทย์ผู้ทำการตรวจ จะไม่รู้สูตรยาที่คนไข้ได้รับ และคณะเภสัชกรเองก็จะไม่รู้ผลการตรวจโดยแพทย์จนกว่าจะสิ้นสุดการศึกษา) เภสัชกรจะนัดผู้ป่วยเพื่อติดตามอาการตลอดจนผลข้างเคียง ประเมินความสม่ำเสมอของการกินยาทุกสัปดาห์จนถึงสัปดาห์ที่ 4 รวมทั้งเจาะเลือดเพื่อตรวจการทำงานของตับ ไต และความเข้มข้นเลือดในสัปดาห์ที่ 2 และสัปดาห์ที่ 4

หลังจากสิ้นสุดการรักษาได้ 1 เดือน ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจโดยการส่องกล้อง และตัดชิ้นเนื้อซ้ำอีกครั้ง เพื่อประเมินผลของการรักษา การหายของแผลเป็บติกประเมินจากผลการตรวจจากการส่องกล้อง การหายจากการติดเชื้อ *H. pylori* ประเมินจากการตรวจ biopsy urease test และประเมินอาการจากอาการและอาการแสดง symptom rating scale ที่เปลี่ยนแปลงโดยผู้ป่วยเป็นคนให้คะแนน นอกจากนั้นผลข้างเคียงต่าง ๆ รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีในเลือดก็ได้รับการประเมินด้วย ผู้ป่วยที่ยังมีอาการปวดแสบท้องยังสามารถกินยา antacid suspension ตามอาการได้

### การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

คณะผู้วิจัยได้ใช้โปรแกรม SPSS ในการวิเคราะห์ข้อมูลเปรียบเทียบผลของการรักษา คือ การหายของแผลเป็บติก การหายจากการติดเชื้อ *H. pylori* ระหว่างสองกลุ่ม โดยใช้ Chi-square test การเปลี่ยนแปลงของอาการภายในกลุ่มโดยใช้ paired t test และระหว่างกลุ่มโดยใช้ t test ทั้งหมดมีค่า P-value เป็นแบบ 2 tailed เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีในเลือดในแต่ละกลุ่มโดย Multivariate Repeated Measure Analysis

**ผลการศึกษา**

**ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย**

คณะผู้วิจัยได้ทำการตรวจโดยการส่องกล้อง (endoscopy) ในผู้ป่วยที่มีอาการเข้ากันได้กับแผลเป็บติคทั้งหมด 257 คน และพบว่า เป็น normal endoscopic findings ทั้งหมด 88 คน เป็น GU, DU, และ severe gastritis 86 คน แต่ไม่สามารถเข้าร่วมวิจัยได้เนื่องจากเหตุผลต่างๆ ได้แก่ ผล biopsy urease test เป็นลบ ไม่สามารถมาติดตามอาการได้ตามนัด และไม่ยินยอมที่จะเข้าร่วมวิจัยเป็นต้น เป็น mild duodenitis หรือ mild gastritis 31 คน มีผู้ป่วยที่พบว่าเป็นแผลเป็บติค และ/หรือ severe erosive gastritis และมีการติดเชื้อ *H.pylori* ทั้งหมด 52 คน ในจำนวนนี้มี 1 คนที่มีค่า serum creatinine มากกว่า 2 mg% และอีก 1 คน มีผลการทำงานของตับผิดปกติ จึงเหลือผู้ป่วย 50 คน ที่เข้าร่วมศึกษาวิจัยต่อ ในผู้ป่วยทั้ง 50 คน ที่เข้ารับการศึกษาวิจัยนี้ 24 คนได้รับ triple therapy และ 26 คน ได้รับ ขมิ้นชันร่วมกับ omeprazole ทั้ง 2 กลุ่มมี อายุ เพศ ระยะเวลาของอาการ โรคแทรกซ้อน เช่น ภาวะเพาะทะลุ หรือเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ หรือ การสูบบุหรี่ไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 1)

**ประสิทธิผลในการรักษาแผลเป็บติคและการกำจัดเชื้อ *H. pylori***

จากการวิเคราะห์แบบ Intention-to-treat analysis พบว่าการหายของแผลเป็บติคในกลุ่มที่ได้ triple therapy เป็นร้อยละ 58 (14/24) และในกลุ่มที่ได้ขมิ้นชันบวกกับ omeprazole เป็นร้อยละ 73 (19/26) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = .373) การหายจากการติดเชื้อ *H.pylori* ในกลุ่มที่ได้ triple therapy เป็นร้อยละ 63 (15/24) และในกลุ่มที่ได้ขมิ้นชันบวก omeprazole เป็นร้อยละ 8 (2/26) แตกต่างกันอย่างมี

**ตารางที่ 1** ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย 50 คน ที่ร่วมในการศึกษา

	Omeprazole, Amoxicillin and Metronidazole (N=24)	ขมิ้นชัน, Omeprazole (N=26)
เพศ		
ชาย	10 (41.7%)	14 (58.3%)
หญิง	10 (38.5%)	16(61.5%)
อายุ (ปี)		
20-40	7 (29.2%)	17 (70.8%)
> 40	10 (38.5%)	16 (61.5%)
ระยะเวลาที่มีอาการ (เดือน)		
< 12	7 (33.3)	14 (66.7)
≥ 12	3 (15.0)	17 (85%)
โรคแทรกซ้อน (ภาวะเพาะทะลุ, เลือดออกในทางเดินอาหาร)		
เคย	4 (16.7%)	20 (83.3%)
ไม่เคย	5 (19.2%)	21 (80.8%)
การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์		
ดื่ม	11 (45.9%)	13 (54.1%)
ไม่ดื่ม	9 (34.6%)	17 (65.4%)
การสูบบุหรี่		
สูบ	8 (33.3%)	16 (66.7%)
ไม่สูบ	6 (23.1%)	20 (76.9%)

นัยสำคัญทางสถิติ (p-value<.001) (ตารางที่ 2) การประเมินความสม่ำเสมอของการกินยาพบว่า มีผู้ป่วยเพียง 1 คนในกลุ่มที่ได้ขมิ้นชันบวก omeprazole ที่ได้ยาไป 1 สัปดาห์แล้วไม่มาตามนัดและคณะผู้วิจัยไม่สามารถติดตามได้

**ตารางที่ 2** ประสิทธิภาพในการรักษาแผล และการกำจัดเชื้อ *H.pylori* ในผู้ป่วยที่ได้ triple therapy เปรียบเทียบกับ ผู้ป่วยที่ได้ขมิ้นชันบวก omeprazole

	Omeprazole, Amoxicillin, Metronidazole N = 24 (%)	ขมิ้นชัน, Omeprazole N = 26 (%)	Relative risk (95% CI)	P-value
การหายของแผลเป็บติค	14 (58)	19 (73)	1.25 (0.83, 1.89)	0.423
การกำจัดเชื้อ <i>H. pylori</i>	15 (63)	2 (8)	0.12 (0.03, 0.48)	< .001

### ประสิทธิผลในการลดอาการปวดแสบท้อง

จากการวิเคราะห์ภายในกลุ่มพบว่ายาทั้งสองสูตรสามารถลดอาการปวดท้องได้ดี และเมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบสอง

กลุ่มพบว่ายาทั้งสองสูตร สามารถลดอาการปวดแสบท้องได้ไม่แตกต่างกัน (p-value = .381) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ประสิทธิผลในการลดอาการปวดแสบท้องในทั้งสองกลุ่ม

	Triple therapy	Curcuma / Omeprazole
ก่อนการรักษา (Mean $\pm$ SD)	6.58 $\pm$ 2.04	7.08 $\pm$ 1.61
หลังการรักษา (Mean $\pm$ SD)	1.58 $\pm$ 2.00	2.32 $\pm$ 2.01 <sup>a</sup>
Mean difference	5.00	4.76 <sup>b</sup>
(95%CI)	(3.89-6.11)	(3.55-5.57)

<sup>a</sup> มีความแตกต่างกันทางสถิติระหว่างการรักษาและหลังการรักษา p<0.001

<sup>b</sup> ไม่มีความแตกต่างระหว่างผลการรักษา (Mean difference) ระหว่างกลุ่ม Triple therapy และ Curcuma / Omeprazole p<0.002

### การเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีในเลือด

ไม่พบว่ามีความผิดปกติในการทำงานของตับหลังการได้รับยาทั้งสองสูตร ถึงแม้ค่าเฉลี่ยของ AST ในกลุ่มที่ได้

ขมิ้นชันบวก omeprazole จะเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในสัปดาห์ที่ 4 ของการรักษาแต่ไม่มีความสำคัญทางคลินิก (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบความผิดปกติในการทำงานของตับหลังการได้รับยาทั้งสองสูตร

	Triple therapy		ขมิ้นชันบวก Omeprazole	
	Mean (n=19)	Std. Deviation	Mean (n=20)	Std. Deviation
AST ก่อนการรักษา	26.74	6.27	30.05	12.01
AST หลังการรักษา 2 สัปดาห์	28.79	9.00	26.65	9.54
AST หลังการรักษา 4 สัปดาห์	26.16	8.02	34.45	11.23
ALT ก่อนการรักษา	39.28	9.65	43.70	13.20
ALT หลังการรักษา 2 สัปดาห์	40.78	18.52	34.30	13.04
ALT หลังการรักษา 4 สัปดาห์	33.61	11.29	39.00	17.61

### วิจารณ์

ขมิ้นชันถูกนำมาใช้เป็นยาสมุนไพรในการรักษาอาการของแผลกระเพาะอาหารมาเป็นเวลานาน และนับเป็นพืชสมุนไพรที่มีการศึกษามากที่สุดตัวหนึ่งในปัจจุบัน แต่การศึกษาถึงประสิทธิผลของขมิ้นชันในการรักษาโรคแผลกระเพาะอาหารในคน ที่มีการออกแบบการศึกษาที่ดียังมีน้อยมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งภายหลังที่ทั่วโลกยอมรับว่าโรคแผลกระเพาะอาหารมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ *H.pylori*<sup>2-7</sup> อีกทั้งประสิทธิผลของสมุนไพรในการรักษาโรคยังต่ำกว่ายาสมัยใหม่<sup>7,15</sup> ทำให้ความนิยมในการใช้ยาสมุนไพรในการรักษาโรคต่ำ ในอดีตที่ผ่านมาไม่เคยมีใครนำเอายาสมุนไพรมาศึกษาเปรียบเทียบกับยาสมัยใหม่เลย โดยเฉพาะยาที่เป็นมาตรฐานในการรักษา

โรค ที่ทั่วโลกยอมรับ คณะผู้วิจัยจึงได้นำเอายา omeprazole ซึ่งเป็นยากดกรด proton pump inhibitor มาบวกกับขมิ้นชันเพื่อทดสอบว่าจะทำให้ประสิทธิผลในการรักษาโรคเพิ่มขึ้นเทียบเท่ากับมาตรฐานหรือไม่

จากผลการศึกษานี้พบว่าขมิ้นชันร่วมกับ omeprazole ทำให้แผลเป็ปติกหายได้ดีกว่ายามาตรฐาน ถึงแม้จะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่ก็ทำให้เกิดความรู้สึกว่าความสำเร็จของสมุนไพรที่น่ายินดี และถึงแม้จะไม่สามารถกำจัดเชื้อ *H.pylori* ได้เท่าเทียม แต่ก็ทำให้เกิดคำถามว่าจริงหรือที่ *H.pylori* เป็นสาเหตุของโรคแผลเป็ปติกทั้งหมด หรือ *H.pylori* เพียงมีบทบาทส่วนหนึ่งในกลไกการเกิดแผลเป็ปติกมีการศึกษาหลายครั้งในสหรัฐอเมริกา ตั้งคำถามว่าความ

สัมพันธ์ระหว่าง *H.pylori* กับแผลเป็บติก เป็นค่ากล่าวที่มากเกินไปจริงหรือไม่<sup>16</sup> และเหตุใดประชากรจำนวนมากที่ติดเชื้อ *H.pylori* จึงไม่เกิดแผลเป็บติก ผลของการศึกษานี้อาจตอบคำถามนี้ และน่าจะกระตุ้นให้นักวิจัยหันมาสนใจวิจัยสมุนไพรมากขึ้น

อัตราการหายจากการติดเชื้อ *H.pylori* ในกลุ่มที่ได้ omeprazole, amoxycillin และ metronidazole ซึ่งเป็นสูตรยาที่สมาคมแพทย์โรคระบบทางเดินอาหารของประเทศไทยแนะนำ เป็นร้อยละ 63 ซึ่งเป็นอัตราที่ลดลง อาจบ่งบอกว่ามีการดื้อยาของเชื้อ *H.pylori* เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว ในเวลาไม่นานอาจต้องเปลี่ยนไปใช้ยาสูตรใหม่ซึ่งอาจมีราคาแพงขึ้นมาก หรือต้องมองหาทางเลือกใหม่ ขมิ้นชันเป็นทางเลือกใหม่ได้หรือไม่ คงต้องใช้เวลา และข้อมูลมากกว่านี้ จึงจะเป็นที่ยอมรับโดยทั่วไป การศึกษานี้ยังเป็นเพียงแค่จุดเริ่มต้นของการแสวงหาคำตอบที่ยังต้องการพิสูจน์อีกยาวนาน

รายงานซึ่งลงพิมพ์ในวารสาร New England Journal of Medicine<sup>17</sup> ได้ลงตีพิมพ์กลไกการเกิดแผลเป็บติกที่เกิดจากเชื้อ *H.pylori* จากบทสรุปพบว่า cytokine ที่เกิดจากการกระตุ้นของ *H.pylori* โดยผ่านทาง nuclear factor kappa B (NF-kappa B) ที่มีบทบาทสำคัญที่สุดในการกลไกการก่อโรค คือ interleukine-8 (IL-8) ซึ่งเป็น pro-inflammatory cytokine ที่แรงที่สุด จากการค้นพบในห้องทดลองพบว่า Curcumin ซึ่งเป็นสารประกอบที่สำคัญที่สุดในขมิ้นชัน สามารถยับยั้งการหลั่ง IL-8 ได้อย่างสมบูรณ์ โดยออกฤทธิ์ที่ NF-kappa B<sup>11</sup> ขมิ้นชันอาจออกฤทธิ์รักษาแผลในกระเพาะอาหารโดยผ่านกลไกนี้ โดยไม่ได้กำจัดเชื้อให้หมดไป นอกจากนั้นยังพบว่า Curcumin ยังสามารถยับยั้งเชื้อ *H.pylori* ได้<sup>10</sup> ถึงแม้จะไม่สามารถกำจัดเชื้อให้หมดไปได้ในปริมาณของขมิ้นชันที่ใช้ในการศึกษานี้ (อธิบายจากผลของการกำจัดเชื้อ *H.pylori* ที่ต่ำกว่า triple therapy แต่สูงกว่า placebo ในการศึกษาอื่น) ความสามารถในการรักษาแผลเป็บติกของขมิ้นชันหรือ Curcumin อาจสามารถอธิบายได้โดยกลไกอื่นๆ อีกดังนี้คือ ฤทธิ์ antioxidant<sup>18</sup> โดยอาจออกฤทธิ์ที่ reactive oxygen หรือ nitrogen species ที่เกิดจาก activated neutrophils ซึ่งอาจสามารถลด epithelial damage ได้ ฤทธิ์ anti-inflammatory<sup>13,18-20</sup> การลด apoptosis<sup>12</sup> ที่เกิดจากภาวะ chronic inflammation นอกจากนั้นยังอาจทำให้มี re-epithelialization เร็วขึ้น<sup>12</sup> เป็นต้น

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ จำนวนประชากรที่ศึกษาน้อยเนื่องจากเป็น pilot study ทำให้ไม่สามารถแยกวิเคราะห์เป็น subgroup analysis เช่น กลุ่มที่เป็น GU, DU, หรือ severe erosive gastritis นอกจากนั้นการศึกษาก็ไม่ได้ถูกออกแบบมาเพื่อศึกษาการกลับเป็นซ้ำ ในกรณีที่ยังไม่สามารถกำจัดเชื้อ *H.pylori* ได้ เนื่องจากพบว่าแผลเป็บติกมีการกลับเป็นซ้ำใน

ผู้ป่วยที่ไม่ได้ กำจัดเชื้อ *H.pylori* ในอัตราที่สูง<sup>5,6</sup>

แต่การศึกษานี้ก็กระตุ้นให้เกิดคำถามต่อไปอีกหลายคำถามที่นำหาคำตอบ เช่น

1. ถ้าเพิ่มปริมาณขมิ้นชันขึ้นอีก จะทำให้อัตราการหายของแผลมากขึ้นหรือไม่ และจะสามารถกำจัดเชื้อ *H.pylori* ได้ดีขึ้นหรือไม่
2. แผลที่หายแล้วในกลุ่มที่ได้ขมิ้นชันบวก omeprazole จะกลับมาเป็นซ้ำมากกว่าอีกกลุ่มหรือไม่
3. ถ้าให้ผู้ป่วยกินขมิ้นชันต่อเนื่อง จะสามารถป้องกันไม่ให้เกิดแผลซ้ำได้หรือไม่และควรใช้ขมิ้นชันในปริมาณเท่าใด เป็น prophylactic dosage
4. ขมิ้นชันสามารถทำให้ *H.pylori* เป็นเพียง normal flora โดยไม่ก่อโรคในร่างกายคนได้หรือไม่ ถ้าไม่สามารถกำจัดเชื้อให้หมดไปจากร่างกายได้ เป็นต้น

การศึกษานี้แสดงให้เห็นแนวโน้มว่าขมิ้นชันน่าจะมีศักยภาพในการช่วยให้แผลเป็บติกหายดีขึ้น ลดอาการปวดท้อง และมีความปลอดภัยในการใช้ แต่ยังคงมีคำถามที่ต้องทำการศึกษาต่อไปเพื่ออธิบายปัญหาต่างๆ ที่ยังคงยังตอบไม่ได้ในปัจจุบัน

#### กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ กองทุนภูมิปัญญาการแพทย์แผนไทย สถาบันการแพทย์แผนไทย กรมพัฒนาการแพทย์แผนไทย และการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข ที่ได้ให้ทุนสนับสนุนการวิจัยนี้

ขอขอบพระคุณนายแพทย์วุฒิไกร มุ่งหมาย นายแพทย์สาธารณสุขจังหวัดอุบลราชธานี ที่ปรึกษาในงานวิจัย คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น กองอายุรกรรม และคณาจารย์ในหน่วยโรคทางเดินอาหาร โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยเฉพาะอาจารย์นายแพทย์อนุชิต จุฑะพุทธิ ที่ประสิทธิ์ประสาทวิชาความรู้ทั้งปวง อาจารย์จากหน่วยระบาดวิทยาคลินิก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ให้คำแนะนำ ในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

#### เอกสารอ้างอิง

1. Marshall, BJ, Warren, JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984; 1: 1311-5.
2. NIH Consensus Conference. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in Peptic Ulcer Disease. JAMA 1994; 272: 65-9.

3. Tytgat GNJ. Long-term consequences of *Helicobacter pylori* eradication. Scand J Gastroenterol 1994; 29 (Suppl) 205: 38-44.
4. Smoot DT, Go MF, Cryer B. Peptic ulcer disease. Prim Care 2001; 28: 487-503.
5. Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. Gastroenterology 1996; 110: 1244-52.
6. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, Murray R, Blincow ED, Blackbourn SJ, Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. Lancet 1988; 2: 1437-42.
7. กลุ่มวิจัยโรคกระเพาะอาหารสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย. Clinical practice guideline ทางอายุรกรรม พ.ศ. 2544: โครงการตำราจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ฉบับที่ 18: 49-51.
8. Talalay P, Talalay P. The importance of using scientific principles in the development of medicinal agents from plants. Acad Med 2001; 76: 238-47
9. National Cancer Institute, Chemoprotection Branch and Agent Development Committee. Clinical development plan: curcumin. J Cellular Biochem. 1996; (suppl) 26S: 72-85.
10. Mahady GB, Pendland SL, Yun G, Lu ZZ. Turmeric (*Curcuma longa*) and curcumin inhibit the growth of *Helicobacter pylori*, a group 1 carcinogen. Anticancer Res 2002; 22: 4179-81.
11. Münzenmaier A, Lange C, Glocker E, Covacci A, Moran A, Bereswill S, et al. A secreted/shed product of *Helicobacter pylori* activates transcription factor nuclear factor-kappa B. J Immunol 1997; 159: 6140-7.
12. Sidhu GS, Mani H, Gaddipati JP, Singh AK, Seth P, Banaudha KK, et al. Curcumin enhances wound healing in streptozotocin induced diabetic rats and genetically diabetic mice. Wound Repair Regen 1999; 7: 362-74.
13. Rafatullah S, Tariq M, Al-Yahya MA, Mossa JS, Ageel AM. Evaluation of turmeric (*Curcuma longa*) for gastric and duodenal antiulcer activity in rats. J Ethnopharmacol. 1990; 29: 25-34.
14. จินตนาภรณ์ วัฒมธร และคณะ. การศึกษาฤทธิ์ในการป้องกันและรักษาโรคแผลในกระเพาะอาหารของสารสกัดจากขมิ้นชัน (Anti-peptic ulcer effect of *Curcuma longa* linn). รายงานการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ปี 2534
15. Prucksunand C, Indrasukhsri B, Leethochawalit M, Hungspreugs K. Phase II clinical trial on effect of the long turmeric (*Curcuma longa* linn) on healing of peptic ulcer. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2001; 32: 208-15.
16. Laine L, Hopkins RJ, Girardi LS. Has the impact of *Helicobacter pylori* therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated? A meta-analysis of rigorously designed trials. Am J Gastroenterol 1998; 93: 1409-15.
17. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter Pylori* Infection. A Review Article. N Engl J Med 2002; 347 : 1175-86.
18. Ramsewak RS, DeWitt DL, Nair MG. Cytotoxicity, antioxidant and anti-inflammatory activities of curcumins I-III from *curcuma longa*. Phytomedicine 2000; 7: 30-8
19. Srivastava KC, Bordia A, Verma SK. Curcumin, a major component of food spice turmeric (*Curcuma longa*) inhibits aggregation and alters eicosanoid metabolism in human blood platelets. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1995; 52: 223-7.
20. Ammon HP, Safayhi H, Mack T, Sabieraj J. Mechanism of antiinflammatory actions of curcumin and boswellic acids. J Ethnopharmacol 1993; 38: 113-9.

