

การใช้ยารักษาโรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้ ที่เกิดจากการติดเชื้อ *Helicobacter pylori*

ณัฐนิภา วรรณชัย*

วโรชา มหาชัย**

สุพีชา วิทยเลิศปัญญา*

Wannachai N, Mahachai V, Wittayalertpanya S. Pharmacotherapy of *Helicobacter pylori* associated peptic ulcer disease. Chula Med J 1996 Jun; 40(6): 441-449

It has recently been accepted that Helicobacter pylori plays a causal role in peptic ulcer pathogenesis. Antisecretory drugs, cytoprotective agents or antacid can not eradicate H. pylori and does not alter the natural history of the disease since ulcer recurrence occurs after cessation of any of these treatments. Although the use of any antibiotics that have invitro sensitivity to H. pylori could suppress the infection, recurrence still occurs. Bismuth compound, a cytoprotective agent that has some antimicrobial effects has been combined with antibiotics to treat H. pylori. Bismuth compound combined with two antibiotics, e.g. amoxicillin or tetracycline and metronidazole, known as standard triple therapy, has a high eradication rate of more than 90 % with the low recurrence. However, its efficacy is often reduced to 33.3% due to poor patients compliance, numerous side effects and metronidazole resistance. Therefore, dual therapy has been used to overcome these problems. However, the eradication rate of the dual therapy, consisting of amoxicillin or clarithromycin plus omeprazole, is less than that of the standard triple therapy. Newer regimens such as low dose, one week or one day triple therapies have been developed to solve the problems of side effects, compliance and cost of the treatment but metronidazole resistance is still an important problem in eradication therapy.

* ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

*To date, there is no single best regimen recommended for **H. pylori** eradication in spite of the large numbers of clinical studies that have been conducted. It is first necessary to clearly understand the pathogenesis of peptic ulcer disease and the mechanisms of combined-drug actions in order to design the best regimen for **H. pylori** eradication.*

Key words: *Pharmacotherapy, Helicobacter pylori, Peptic ulcer.*

Reprint request: Wannachai N, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine,
Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. April 15, 1996.

เมื่อ ค.ศ. 1983 Marshall และ Warren ได้แยกเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่มีรูปร่างเป็นเกลียวจากกระเพาะอาหารของมนุษย์ คือ เชื้อ *Campylobacter pylori* ต่อมาได้เปลี่ยนชื่อเป็น *Helicobacter pylori* จากนั้นมีผู้ให้ความสนใจและทำการศึกษาค้นคว้ากันมาก โดยคิดว่าเชื่อนี้อาจจะเป็นสาเหตุของโรคกระเพาะอาหาร^(1,2) Sipponen และคณะ(1989) พบว่า Duodenal ulcer มีความสัมพันธ์อย่างมากกับ type B chronic gastritis⁽³⁾ และ type B chronic gastritis มีความสัมพันธ์อย่างมากกับการพบเชื้อ *H.pylori* ใน gastric mucosa⁽⁴⁾ มีผู้ทำการศึกษากลายท่านเชื่อว่า *H.pylori* เป็นสาเหตุสำคัญสาเหตุหนึ่งของการเกิดโรค peptic ulcer⁽⁵⁻⁸⁾ โดยเฉพาะ duodenal ulcer ซึ่งพบเชื่อนี้มากกว่า 95% ส่วน gastric ulcer พบได้น้อยกว่าประมาณ 70-80 % บางรายงานพบ 93%⁽⁹⁾ การกำจัดเชื้อ *H.pylori* อาจจะไปเปลี่ยนแปลง natural history ของโรค^(6,10,11) ทำให้อัตราการเกิด recurrence ต่ำ และยังอาจกล่าวได้ว่าภาวะ Gastritis เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิด gastric cancer^(10,12,13) จึงทำให้แนวทางในการรักษาโรค peptic ulcer ได้เปลี่ยนไป

ในปัจจุบันนี้เชื่อว่า *H.pylori* เป็นสาเหตุสำคัญของโรค peptic ulcer แม้ว่าสาเหตุที่แท้จริงยังไม่ทราบก็ตาม แต่น่าจะเกิดจากหลายสาเหตุร่วมกัน⁽¹⁴⁾ การรักษาโดยใช้ยาลดกรดเช่นเดมินั้นสามารถรักษาแผลให้หายได้ แต่ไม่สามารถกำจัดเชื้อ *H.pylori* ได้ทำให้เกิด recurrence ตามมาในที่สุด⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ และการรักษาโดยใช้ยาด้านจุลชีพเพียงชนิดเดียวไม่สามารถกำจัดเชื้อได้อย่างสมบูรณ์เช่นกัน^(17,18) ดังนั้นจึงมีผู้สนใจทำการศึกษาค้นคว้าวิจัยกันมากขึ้นเพื่อที่จะหาวิธีหรือรูปแบบในการรักษา peptic ulcer ที่มีการติดเชื้อ *H.pylori* อย่างมีประสิทธิภาพ โดยสามารถเปลี่ยนแปลง natural history ของโรค ทำให้อัตราการเกิด recurrence ต่ำ^(6,18) ซึ่งรูปแบบในการให้ยามีผู้ได้ทำการวิจัยไว้มาก แม้ว่าจะมีความแตกต่างกันบ้าง ในการรวบรวมครั้งนี้ได้จัดรูปแบบในการรักษาโรค peptic ulcer ที่มีการติดเชื้อ *H.pylori* โดยแยกกล่าวเป็น

กลุ่มๆ ตามจำนวนยาที่ใช้รักษาร่วมกัน ทั้งที่น่าสนใจและมีใช้กันอยู่ในปัจจุบัน

1) MONOTHERAPY

เป็นการรักษาโดยใช้ยาที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ *H.pylori* เพียงชนิดเดียว ส่วนใหญ่ใน in vitro จะได้ผลดีแต่เมื่อนำมาใช้ในผู้ป่วยแล้วไม่สามารถกำจัดเชื้อได้ พบอัตราการเกิด recurrence สูง จึงไม่นิยมใช้ในปัจจุบัน ซึ่งได้แก่

Amoxicillin

เป็นยาด้านจุลชีพในกลุ่ม penicillin ให้ผลในการฆ่าเชื้อ *H.pylori* in vitro ค่อนข้างดี มีค่า MIC50 ประมาณ 0.12 µg/ml⁽¹⁸⁾ โดยขนาดที่ใช้คือ 500 mg tid จนกระทั่งถึง 1000 mg tid แต่ในทางคลินิกเมื่อกำหนดให้ยาเพียงชนิดเดียวไม่สามารถกำจัดเชื้อได้ เพียงยับยั้งการเจริญพันธุ์ของเชื้อเท่านั้น ทำให้เกิด recurrence ได้สูง⁽¹⁸⁾ สาเหตุพบว่ามีผลสัมพันธ์กับระดับยาใน gastric mucosa ที่ต่ำ⁽¹⁹⁾ อาจเป็นผลมาจากยาละลายน้ำได้น้อย ซึ่งต้องใช้น้ำถึง 370 ml เพื่อละลาย amoxicillin 1 g⁽⁹⁾ หรืออาจเป็นเพราะว่ายาคงตัวในกระเพาะอาหาร เนื่องจาก amoxicillin จะคงตัวที่ pH ประมาณ 7 แต่ในกระเพาะอาหารมี pH<3 ดังนั้นจึงนิยมให้ amoxicillin ร่วมกับยาคงตัวอื่นๆ เช่น proton pump inhibitor หรือ bismuth compounds เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อ และ amoxicillin ยังไม่มีรายงานการดื้อยา⁽²⁰⁾

Metronidazole

เป็นยาด้านโปรโตซัวในกลุ่ม nitroimidazole พบว่ามีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ *H.pylori* in vitro ค่อนข้างดี พบเชื้อดื้อต่อยาค่อนข้างน้อย เนื่องจากเป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย ปกติถ้าเชื้อไม่ดื้อต่อยา MIC90 มีค่าประมาณ 2.0 µg/ml⁽¹⁸⁾ ยังพบผลข้างเคียงจาก metronidazole ได้เช่น metallic taste, furry tongue และ diarrhea⁽²¹⁾ ในทางคลินิกนิยมให้ร่วมกับยาคงตัวอื่นๆ

Tetracycline

เป็นยาต้านจุลชีพให้ผลในการฆ่าเชื้อ *H.pylori* in vitro ได้ดีมาก มีค่า MIC50 ประมาณ 0.12-1.2 µg/ml และยังไม่มียาต้านจุลชีพชนิดเดียวไม่สามารถกำจัดเชื้อได้ ดังนั้นจึงให้ยาชนิดนี้ร่วมกับยาตัวอื่นๆ⁽¹⁸⁾

Clarithromycin

เป็นยาต้านจุลชีพในกลุ่ม macrolides ก่อนข้างคงตัวในสภาวะกรด จึงถูกทำลายในกระเพาะอาหาร ได้น้อย พบว่ามีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ *H.pylori* in vitro ได้ดี มีค่า MIC90 ประมาณ 0.03 µg/ml⁽¹⁸⁾ ในทางคลินิก ถ้าให้เพียงชนิดเดียวพบว่ากำจัดเชื้อได้ต่ำ จึงนิยมให้ร่วมกับยา omeprazole หรือ ให้ร่วมใน triple therapy ที่มี metronidazole และ proton pump inhibitor ร่วมด้วย โดยขนาดที่ให้คือ 500 mg bid-tid

Proton pump inhibitors (เช่น omeprazole หรือ lansoprazole)

ยาในกลุ่ม proton pump inhibitors มีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดอย่างมีประสิทธิภาพมาก โดยออกฤทธิ์ยับยั้งที่ H⁺/K⁺ ATPase บางรายงานกล่าวว่า omeprazole มีฤทธิ์ต้านจุลชีพต่อเชื้อ *H.pylori* โดยค่า MIC90 ประมาณ 50-120 µg/ml⁽¹⁸⁾ แต่ในทางคลินิกถ้าให้ omeprazole เพียงชนิดเดียวไม่สามารถกำจัดเชื้อได้ ทำให้เกิด recurrence สูง^(18,22) ถ้าดูจากค่า MIC90 เมื่อต้องการฤทธิ์ต้านจุลชีพจำเป็นต้องใช้ยาขนาดสูงมากๆ จึงนิยมให้ยาร่วมกับยาตัวอื่นๆ เช่น ยา amoxicillin หรือยา clarithromycin และอาจจะให้ metronidazole ร่วมด้วย ซึ่งการให้ proton pump inhibitor ก็เพื่อต้องการไปเพิ่มฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพ โดยเฉพาะยาที่ถูกทำลายด้วยกรดในกระเพาะอาหาร⁽⁹⁾

Bismuth

เป็น cytoprotective agents ที่มีฤทธิ์ปกคลุม mucosa และกระตุ้นการหลั่ง mucus และ prostag-

landin bismuth compounds มี 2 รูปแบบ คือ tripotassium dicitrato bismuthate (colloidal bismuth subcitrate) และ bismuth subsalicylate มีรายงานว่า bismuth มีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย *H.pylori* in vitro โดยค่า MIC90 < 25 µg/ml⁽¹⁸⁾ ในทางคลินิก ถ้าให้ bismuth เพียงชนิดเดียวจะยับยั้งการเจริญพันธุ์ แต่ไม่สามารถกำจัดเชื้อได้ อัตราการเกิด recurrence สูง พบผลข้างเคียงได้มาก เช่น อุดจากระดำ ถ้าเป็นชนิดเคี้ยวจะทำให้ฟันดำรสชาติไม่ดี แต่มีชนิดเคลือบทำให้รสชาติดีขึ้น อาจพบพิษจาก bismuth ได้ ซึ่งพบในกรณี renal failure หรือได้รับยาเป็นเวลานาน ระดับยาในพลาสมาไม่ควรเกิน 50-100 µg/ml⁽¹⁸⁾ อย่างไรก็ตามนิยมให้ bismuth ร่วมใน triple therapy

2) DUAL THERAPY

เนื่องจากการให้ยาที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อเพียงชนิดเดียวให้ผลในการกำจัดเชื้อไม่ดี ทำให้เกิด recurrence และการให้ standard triple therapy มีปัญหาเกี่ยวกับความร่วมมือของผู้ป่วย ผลข้างเคียงสูง และเชื้อดื้อต่อยา metronidazole จึงได้ทำการศึกษารูปแบบการให้ยารูปแบบใหม่ เพื่อให้การรักษา peptic ulcer จากการติดเชื้อ *H.pylori* เป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ โดยได้นำยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ *H.pylori* in vitro ก่อนข้างดีมาให้ร่วมกับยายับยั้งการหลั่งกรดที่มีประสิทธิภาพสูงอย่างเช่น proton pump inhibitor กลไกในการเสริมฤทธิ์กันนั้นยังไม่ทราบแน่นอน อาจเป็นไปได้ว่า proton pump inhibitor ไปช่วยเพิ่มฤทธิ์ในการกำจัดเชื้อของยาปฏิชีวนะ⁽⁹⁾ หรืออาจจะช่วยทำให้ pH ในกระเพาะอาหารเหมาะสมทำให้ยาปฏิชีวนะถูกทำลายได้น้อยลง ระดับยาใน gastric mucosa เพิ่มขึ้น ซึ่งกลไกที่แน่นอนนั้นจำเป็นต้องทำการศึกษาต่อไป จากการรวบรวมครั้งนี้จะกล่าวถึงการให้ยา 2 ชนิดร่วมกันซึ่งเป็นที่นิยมอยู่มี 2 รูปแบบดังต่อไปนี้

Omeprazole ร่วมกับ Amoxicillin

การให้ยา omeprazole ร่วมกับ amoxicillin

ในทางคลินิกให้ผลในการกำจัดเชื้อก่อนข้างดี ประมาณ 80% ถึง 93%⁽²³⁾ แม้ว่าเปอร์เซ็นต์จะต่ำกว่า standard triple therapy ก็ตาม แต่พบผลข้างเคียงจากยาน้อยกว่า ได้แก่ ท้องเสีย มีผื่น ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการรับประทานยาดีกว่า แต่ให้ผลในการกำจัดเชื้ออาจจะแตกต่างกันได้บ้างตั้งแต่ 50-80% ขึ้นอยู่กับกลุ่มตัวอย่างและขนาดของยาที่ให้ด้วย Bayerdorffer และคณะ ทำการศึกษาในผู้ป่วย duodenal ulcer จำนวน 60 คน กำจัดเชื้อได้ 80% และแผลหาย 100%⁽²⁴⁾ Labenz ทำการศึกษาในผู้ป่วย gastric ulcer จำนวน 70 คน พบว่ากำจัดเชื้อได้ 88.7% พบผลข้างเคียงจากยาเพียง 9% (มีผื่น stomatitis และท้องเสีย)⁽⁹⁾ และพบว่าถ้าให้ metronidazole เพิ่มขึ้นมาอีก 1 ชนิด ให้ผลในการกำจัดเชื้อไม่แตกต่างจากการได้รับยาเพียง 2 ชนิด⁽²⁵⁾ Unge และคณะทำการศึกษาในผู้ป่วย gastritis กำจัดเชื้อได้ 5/8 case เกิดผลข้างเคียงเล็กน้อย ได้แก่ ท้องเสียและปวดศีรษะ⁽²²⁾ ส่วน Bell และคณะได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย peptic ulcer จำนวน 263 ราย โดยเปรียบเทียบรูปแบบการให้ยาต่างๆ คือ 1) amoxicillin ร่วมกับ omeprazole 2) standard triple therapy 3) low-dose triple therapy 4) low-dose one week triple therapy ซึ่งพบว่าการให้ dual therapy ให้ผลในการกำจัดเชื้อก่อนข้างต่ำประมาณ 48.4% ส่วนรูปแบบอื่นๆ กำจัดเชื้อได้ดีกว่า อย่างไรก็ตามรูปแบบที่ให้ metronidazole ร่วมด้วย ถ้าพบการดื้อต่อยาจะทำให้การกำจัดเชื้อลดลง ไม่ว่าจะให้ยาร่วมในรูปแบบใดก็ตาม⁽²¹⁾ ซึ่งจัดว่าเป็นปัญหาสำคัญสำหรับ standard triple therapy จึงทำให้ dual therapy ถูกนำมาเป็น drugs of choice ในการรักษา peptic ulcer ที่มีการติดเชื้อ *H.pylori*⁽²⁶⁾ เนื่องจากให้ผลการรักษาใกล้เคียงกันและยังไม่พบภาวะแทรกซ้อนหรือเกิด relapse ภายใน 4 ปีหลังกำจัดเชื้อ⁽²⁷⁾

Omeprazole หรือ Lansoprazole ร่วมกับ Clarithromycin

Clarithromycin เป็นยาปฏิชีวนะชนิดใหม่ที่ให้

ผลในการกำจัดเชื้อ in vitro ก่อนข้างดี ถ้าให้เพียงชนิดเดียวการกำจัดเชื้อต่ำมาก จึงทดลองให้ร่วมกับ omeprazole พบว่ากำจัดเชื้อได้ 76 % โดยให้ omeprazole 20 mg OD แต่ถ้าเพิ่มขนาดของ omeprazole เป็น 40 mg OD 14 วัน จะเพิ่มการกำจัดเชื้อได้ถึง 83% และเกิด recurrence ภายใน 1 ปี เพียง 6%⁽²⁸⁾ การทดลองใช้ clarithromycin ร่วมกับ proton pump inhibitor ตัวใหม่ lansoprazole 30 mg OD-bid ได้ผลในการกำจัดเชื้อใกล้เคียงกัน อย่างไรก็ตาม มีรายงานเชื้อดื้อต่อยา clarithromycin ได้เช่นกันซึ่งอาจพบได้ 5- 21%^(28,29) และยังพบว่า การสูบบุหรี่ไม่มีผลต่อการกำจัดเชื้อหรือการเกิด recurrence⁽²⁹⁾ รูปแบบนี้จัดเป็นรูปแบบหนึ่งที่น่าสนใจ ซึ่งน่าจะมีการศึกษาค้นคว้าและทำวิจัยกันต่อไป

3) TRIPLE THERAPY

การให้ยา triple therapy มีปัญหาดังที่กล่าวมาแล้ว จึงได้มีการปรับรูปแบบการให้ยาบางชนิดเพื่อที่จะแก้ไขปัญหาดังกล่าว เช่น การลดขนาดยาและเพิ่มความถี่ในการให้ยา หรือให้ยาภายในระยะเวลาสั้นๆ เพื่อแก้ไขปัญหาลดผลข้างเคียงจากยา แต่ก็ยังพบปัญหาเกี่ยวกับการดื้อต่อยา metronidazole ซึ่งทำให้การกำจัดเชื้อลดลง มีบางรายงานที่ได้นำ clarithromycin มาใช้แทน metronidazole อย่างไรก็ตาม clarithromycin ก็มีรายงานพบเชื้อดื้อยาได้เช่นกัน จึงจำเป็นต้องทำการศึกษากันต่อไปเพื่อที่จะได้รูปแบบที่เหมาะสม การรวบรวมครั้งนี้จึงได้แยกกล่าว triple therapy ที่ได้ทำการศึกษาและมีใช้กันอยู่ในปัจจุบัน ดังนี้

Standard triple therapy

โดยให้ bismuth compound 240 mg qid ร่วมกับ tetracycline 500 mg qid หรือ amoxicillin 500 mg qid และ metronidazole 400 mg qid เป็นเวลา 14 วัน ซึ่งให้ผลในการกำจัดเชื้อมากกว่า 90% แต่ถ้าพบว่าเชื้อดื้อต่อยา metronidazole จะทำให้การกำจัดเชื้อลดลงเหลือเพียง 33.3%⁽²¹⁾ และพบปัญหา

เกี่ยวกับผลข้างเคียงจากยาถึง 54.5% ซึ่งได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียนปวดท้อง มีนงง ปวดศีรษะ metallic taste และ อาจพบเชื้อราในช่องปากหรือช่องคลอดได้⁽²¹⁾ ซึ่งอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยรับประทานยาไม่ครบและ ทำให้การกำจัดเชื้อลดลง แต่ถ้ามารักษาได้ผลดีจะ พบอัตราการกลับเป็นซ้ำค่อนข้างต่ำประมาณ 3.4% ต่อปี⁽³⁰⁾ ส่วนที่ไม่กลับเป็นซ้ำพบระยะเวลาใน 7 ปี⁽³¹⁾ การให้ omeprazole ร่วมกับ standard triple therapy ให้ผลไม่แตกต่างจากการให้ standard triple therapy เพียงอย่างเดียว⁽³²⁾

จากปัญหาดังกล่าวทำให้ standard triple therapy ไม่เป็นที่นิยมในปัจจุบัน จึงได้นำ standard triple therapy มาปรับเปลี่ยนบางส่วนเพื่อแก้ไขปัญหาดังกล่าว ดังจะกล่าวต่อไปนี้

Borody's triple therapy⁽³³⁾

เป็นการปรับ standard triple therapy โดยการเพิ่มความถี่ของการให้ยาและลดขนาดยา โดยให้ bismuth 108 mg, tetracycline 250 mg และ metronidazole 200 mg วันละ 5 ครั้ง เป็นเวลา 14 วัน และได้รับ ranitidine 300 mg ก่อนนอนทุกวัน จนครบ 4 สัปดาห์ พบว่ากำจัดเชื้อได้ไม่แตกต่างจาก standard triple therapy (92%, 96% ตามลำดับ) แต่พบผลข้างเคียงจากยาน้อยกว่าทั้งความถี่และความรุนแรง ซึ่งทำให้ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการรับประทานยาดีขึ้น⁽³³⁾

Logan's triple therapy⁽³⁴⁾

เป็นการนำ standard triple therapy มาปรับเปลี่ยนใหม่โดยให้ยาในระยะเวลาสั้นลง คือให้ bismuth 120 mg qid และ amoxicillin 500 mg qid เป็นเวลา 1 สัปดาห์ และในวันที่ 6-7 ให้ metronidazole 400 mg วันละ 5 ครั้ง พบการกำจัดเชื้อได้เพียง 64 % (พบเชื้อดื้อยา metronidazole ประมาณ 34%) ไม่เกิดกลับเป็นซ้ำภายใน 1 ปี และพบว่าผลหายภายใน 1 เดือนถึง 98% ผลข้างเคียงจากยาดำ⁽³⁴⁾ ส่วน Bell และคณะ ได้ทำการศึกษาโดยเพิ่มยา metronidazole เป็น 3 วัน พบว่ากำจัดเชื้อได้ใกล้เคียงกัน⁽²¹⁾

One-week low-dose triple therapy⁽³⁵⁾

เป็นการให้ omeprazole 20 mg OD ร่วมกับ clarithromycin 250 mg bid และ metronidazole 400 mg bid หรือ tetracycline 500 mg bid เป็นเวลา 1 สัปดาห์ กำจัดเชื้อได้ 95% (รูปแบบที่ได้รับ metronidazole) และ 65% (รูปแบบที่ได้รับ tetracycline) ผลข้างเคียงจากยาในกลุ่มที่ได้รับ tetracycline จะพบมากกว่า และยังคงพบว่าการกำจัดเชื้อได้ผลดี ทำให้ภาวะการอักเสบลดลง^(35,36) อย่างไรก็ตามยังพบปัญหาเชื้อดื้อต่อยา metronidazole และ clarithromycin

One-day quadruple therapy⁽³⁷⁾

Tucci และคณะได้ทำการศึกษาการให้ยาเพียง 1 วัน โดยให้ยา 4 ชนิดด้วยกัน เช่น omeprazole 40 mg OD, bismuth subcitrate 240 mg qid, amoxicillin suspension 2000 mg qid และ metronidazole 500 mg qid พบว่ากำจัดเชื้อได้ถึง 72% ในกลุ่มที่กำจัดเชื้อไม่สมบูรณ์นั้นพบเชื้อดื้อต่อ metronidazole ถึง 67% แต่ไม่พบว่าดื้อต่อ amoxicillin ผลข้างเคียงที่เกิดพบ 19% ได้แก่ ท้องเสีย มีผื่น คลื่นไส้ ลื่นขม ผลทางโลหิตวิทยา และ liver function test ผิดปกติ แต่เนื่องจากให้ยาเพียง 1 วัน ผลข้างเคียงจึงเกิดในระยะเวลาสั้น จากผลการรักษา ความปลอดภัยจากการใช้ยาและค่าใช้จ่าย จึงทำให้รูปแบบนี้น่าสนใจ อย่างไรก็ตามควรจะมีการศึกษาและวิจัยให้มากกว่านี้ เพื่อยืนยันถึงความถูกต้องต่อไป

สรุป

การรักษา peptic ulcer ที่มีการติดเชื้อ *H.pylori* ถ้ากำจัดเชื้อได้สมบูรณ์จะทำให้เกิดอัตราการกลับเป็นซ้ำต่ำ ซึ่งถือว่าเป็นการเปลี่ยนแปลง natural history ของโรค การรักษาโดยใช้ยาปฏิชีวนะ หรือยา กลุ่มยับยั้งการหลั่งกรดเพียงตัวเดียวไม่สามารถกำจัดเชื้อได้อย่างสมบูรณ์ แม้ว่ายานั้นจะให้ผลในการกำจัดเชื้อ in vitro ได้ดีก็ตาม จำเป็นต้องใช้ยาพร้อมกันหลายชนิด การใช้ standard triple therapy มีปัญหาเกี่ยวกับการ

รับประทานยา ผลข้างเคียงจากยา และเชื้อคือต่อยา metronidazole จึงมีการเปลี่ยนมาใช้แบบ dual therapy (omeprazole + amoxicillin) ซึ่งให้ผลในการกำจัดเชื้อใกล้เคียงกับ standard triple therapy แต่ผลการกำจัดเชื้อมีความแตกต่างกันได้ตั้งแต่ 50-80% ผลข้างเคียงจากยาน้อยกว่า และผู้ป่วยให้ความร่วมมือดีกว่า จึงเป็นรูปแบบหนึ่งที่น่าเลือกใช้ในการกำจัดเชื้อ *H.pylori* การนำ standard triple therapy มาปรับเปลี่ยนเพียงบางส่วน เพื่อแก้ปัญหาดังกล่าวก็ยังคงทำการศึกษากันน้อย และยังคงพบปัญหาเชื้อคือยา metronidazole อยู่เหมือนเดิม แม้ว่าจะให้รูปแบบการให้ยาเพียง 1 วัน อย่างไรก็ตามการรักษา peptic ulcer ที่มีการติดเชื้อ *H.pylori* ก็ยังไม่ได้ข้อสรุปที่แน่นอนยังต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับรูปแบบในการให้ยาร่วมกันต่อไป

อ้างอิง

1. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983 Jun 4; 1 (8336): 1273-5
2. Marshall BJ. *Campylobacter pylori* and gastritis. *J Infect Dis* 1986 Apr; 153 (4): 650-7
3. Sipponen P, Seppala K, Aarynen M, Helske T, Kettunen P. Chronic gastritis and gastroduodenal ulcer: a case control study on risk of coexisting duodenal or gastric ulcer in patients with gastritis. *Gut* 1989 Jul; 30 (7): 922-9
4. Blaser MG. *Helicobacter pylori* and pathogenesis of gastroduodenal inflammation. *J Infect Dis* 1990 Apr; 161(4): 626-33
5. O'Connor HJ. The role of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29 Suppl 201: 11-5
6. Asaka M, Ohtaki T, Kato M, Kuds M, Kimura T, Meguro T, Horita S, Inoue K. Causal role of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer relapse. *J Gastroenterol* 1994 Jul; 29 Suppl 7: 134-8
7. Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1991 Apr 11; 324 (15): 1043-8
8. Buck GE. *Campylobacter pylori* and gastroduodenal disease. *Clin Microbiol Rev* 1990 Jan; 3 (1): 1-12
9. Labenz J, Ruhl GH, Bertrams J, Borsch G. Medium- and high-dose omeprazole plus amoxicillin eradicate *Helicobacter pylori* in gastric ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 1994 Jul; 89 (7): 726-30
10. Graham DY. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1989 Feb; 96 (2 pt 2 Suppl): 615-25
11. Rauws EAJ, Tytgat GNJ. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990 May 26; 335 (8700): 1233-5
12. Marwick C. *Helicobacter pylori*: new name, new hypothesis involving type of gastric cancer. *JAMA* 1990 Dec 5; 264 (21): 2724,2727
13. Sipponen P. Gastric cancer-a long-term consequence of *Helicobacter pylori* infection 7 *Scand J Gastroenterol* 1994;29 Suppl 201: 24-7
14. Ormand JE, Talley NJ. *Helicobacter pylori*: controversies and an approach to management. *Mayo Clin Proc* 1990 Mar; 65 (3):414-26
15. NIH Consensus Conference. *Helicobacter*

- pylori in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. JAMA 1994 Jul 6; 272 (1):65-9
16. Axon AT. The role of acid inhibition in the treatment of Helicobacter pylori infection. Scand J Gastroenterol 1994;29 Suppl 201: 16-23
 17. Unge P, Gad A, Gnarpe H, Olsson J. Dose omeprazole improve antimicrobial therapy directed towards gastric campylobacter pylori in patients with antral gastritis? A pilot study. Scand J Gastroenterol 1989; 24 (Suppl 167): 49-54
 18. Tytgat GNJ. Review article: treatment that impact favourably upon the eradication of Helicobacter pylori and ulcer recurrence. Aliment Pharmacol Ther 1994 Aug; 8 (4): 359-68
 19. Cooreman MP, Krausgrill P, Hengels KJ. Local gastric and serum amoxicillin concentrations after different oral application forms Antimicrob Agent Chemother 1993 Jul; 37 (7): 1506-9
 20. Westphal JF, Deslands A, Brogard JM, Carbon C. Reappraisal of amoxicillin absorption kinetics. J Antimicrob Chemother 1991 May; 27 (5): 647-54
 21. Bell GD, Powell KU, Burridge SM, Bowden AN, Ramch B, Bolton G, Purser K, Harrison G, Brown C, Gant PW. Helicobacter pylori eradication: efficacy and side effect profile of a combination of omeprazole, amoxicillin and metronidazole compared with four alternative regimens. Q J Med 1993 Nov; 86 (11): 743-50
 22. Unge P, Eriksson K, Bergman B, Carling L, Ekstrom P, Gad A, Glise H, Gnarpe H, Jansson R, Junghard O, Lindholmer C, Sandzen B, Strandberg L. Omeprazole and amoxicillin in patients with duodenal ulcer: Helicobacter pylori eradication and remission of ulcer and symptom during a 6 month follow-up. A double blind comparative study. Esophageal Gastric Duodenal Disorder 1992, A 183.
 23. Adamek RJ, Wegner M, Labenz J, Freitag M, Opferkuch W, Ruhl GH. Medium term results of oral and intravenous omeprazole amoxicillin Helicobacter pylori eradication therapy. Am J Gastroenterol 1994 Jan; 89 (1): 39-42
 24. Bayerdorffer E, Mannes GA, Sommer A, Hochter W, Weingart J, Hatz R, Lehn N, Ruckdeschel G, Dirschedl P, Stolte M. High dose omeprazole treatment combined with amoxicillin eradicates Helicobacter pylori. Eur J Gastroenterol Hepatol 1992; 4: 697-702
 25. Goh KL, Peh SC, Parasakthi N, Wong NW, Tan KK, Lo YL. Omeprazole 40 mg O.M. combined with amoxicillin alone or with amoxicillin and metronidazole in the eradication of Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol 1994 Oct; 89 (10): 1789-92
 26. Burks TF. Gastrointestinal drugs. In: Brody TM, Lerner J, Minneman KP, Neu HC, eds. Human Pharmacology molecular to clinical international edition 2 nd. NY : Mosby-Year Book, 1994: 801-16
 27. Labenz J, Borsch G. Highly significant change

- of the clinical course of relapsing and complicated peptic ulcer disease after cure of *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Gastroenterol* 1994 Oct; 89 (10): 1785-8
28. Peterson WL, Graham DY, Marshall B, Blaser MJ, Genta RM, Klein PD, Stratton CW, Drence J, Prokocimer P, Siepman N. Clarithromycin as monotherapy for eradication of *Helicobacter pylori*: a randomized, double-blind trials. *Am J Gastroenterol* 1993 Nov; 88 (11): 1860-4
29. Abbott Laboratories. *Helicobacter today*. VII workshop on *Helicobacter pylori* in Houston, September 30-October 1, 1994.
30. Culter AF, Schubert TT. Long-term *Helicobacter pylori* recurrence after successful eradication with triple therapy. *Am J Gastroenterol* 1993 Sep; 88 (9): 1359-61
31. Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJ, Warren JR, Christensen KJ, Marshall BJ, Collins BJ. Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication seven-year follow-up. *Lancet* 1994 Jan 29; 343 (8892): 258-60
32. Hosking SW, Ling TK, Chung SC, Yung MY, Cheng AF, Sung JJ, Li AK. Duodenal ulcer healing by eradication of *Helicobacter pylori* without anti-acid treatment : randomised controlled trails. *Lancet* 1994 Feb 26; 343 (8896): 508-10
33. Borody TJ, Brandl S, Andrews P, Ferch N, Jankiewicz E, Hyland L. Use of high efficacy, low dose triple therapy to reduce side effect of eradication *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994 Jan; 89 (1): 33-8
34. Logan RP, Gummatt PA, Misiewicz JJ, Karim QN, Walker MM, Baron JH. One-week's anti-*Helicobacter pylori* treatment for duodenal ulcer. *Gut* 1994 Jan; 35 (1): 15-8
35. Labenz J, Stotle M, Ruhl GH, Becker T, Tillenburg B, Sollbohrer M, Borsch G. One-week low-dose triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995 Jan; 7 (1): 9-11
36. Goddard A, Logan K. One-week low-dose triple therapy: new standards for *Helicobacter pylori* treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995 Jan; 7 (1): 1-3
37. Tucci A, Corinaldesi R, Stanghellini V, Paparo GF, Gasperoni S, Biasco G, Varoli O, Ricci-Maccarini M, Barbara L. One-day therapy for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Digest Dis Sci* 1993 Sep; 38 (9): 1670-3