

ประสิทธิภาพการรักษาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ด้วยสูตรยามาตรฐาน PPI based triple therapy เปรียบเทียบกับ Concomitant therapy ในผู้ป่วยที่มาด้วยปัญหาปวดจุกแน่นท้องบริเวณลิ้นปี่หรือแผลเป็บติคในโรงพยาบาลบ้านบึง จังหวัดชลบุรี

วุฒิชัย เอกจิรตระกูล พ.บ.*

บทคัดย่อ

บทนำ ภาวะดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อ Helicobacter pylori เป็นปัญหาที่สำคัญ สูตรยาในการรักษาลำดับแรกพบว่ามีประสิทธิภาพลดลงในการกำจัดเชื้อ การศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิภาพการกำจัดเชื้อของ สูตรยามาตรฐาน PPI based triple therapy เปรียบเทียบกับสูตรทางเลือก Concomitant therapy

วัสดุและวิธีการ การศึกษานี้เป็นการวิจัยแบบเดินไปข้างหน้าแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุม ดำเนินการในช่วงตั้งแต่เดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2561 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2564 ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ H.pylori ถูกสุ่มให้ได้รับการรักษาด้วยสูตร PPI based triple therapy (omeprazole 20 mg bid, clarithromycin 500 mg bid, amoxycillin 1000 mg bid) หรือ สูตรconcomitant therapy (omeprazole 20 mg bid, clarithromycin 500 mg bid, amoxycillin 1000 mg bid, metronidazole 500 mg bid) สูตรใดสูตรหนึ่ง เป็นเวลานาน 14 วัน หลังรักษาครบ 4 สัปดาห์ จะได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นและทำการตัดชิ้นเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารซ้ำเพื่อตรวจหาเชื้อ H.pylori

ผลลัพธ์ ผู้ป่วยจำนวน 118 ราย ถูกนำมาวิเคราะห์อัตราการกำจัดเชื้อ โดยพบว่าในกลุ่ม PPI based triple therapy มีอัตราการกำจัดเชื้อ 72% (43/60) ขณะที่กลุ่ม Concomitant therapy มีอัตราการกำจัดเชื้อ 69% (40/58) ค่า P-value เท่ากับ 0.748 อาการไม่พึงประสงค์พบในกลุ่ม Concomitant therapy มากกว่ากลุ่ม PPI based triple therapy แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป สูตรการรักษา Concomitant therapy ไม่ได้มีประสิทธิภาพสูงกว่าสูตรมาตรฐาน PPI based triple therapy และอัตราการกำจัดเชื้อของทั้ง 2 สูตรต่ำกว่า 80% มีความจำเป็นจะต้องเลือกสูตรการรักษาในลำดับแรกที่มีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อ H.pylori มากกว่านี้

คำสำคัญ : เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร, สูตรยามาตรฐาน PPI based triple therapy, สูตรทางเลือก Concomitant therapy, อัตราการกำจัดเชื้อ

Efficacy of Helicobacter pylori Eradication between PPI based Triple Therapy compared with Concomitant Therapy in patients presenting with Dyspepsia or Peptic ulcer in Banbung Hospital, Chonburi province

Wuttichai Ekjitrakul M.D.*

Abstract

Background : Drug resistance of organisms were important problem. The first line regimen less efficacy in eradicated Helicobacter pylori infection. This study was designed to evaluated efficacy of PPI based triple therapy compared with alternative drug regimen ; concomitant therapy.

Material & methods : This prospective randomized control study was performed during February 2018 to December 2021. H.pylori infected patients were randomized to received 14 day PPI based triple therapy (omeprazole

* อายุรกรรมทั่วไป โรงพยาบาลบ้านบึง

* Internal Medicine, Banbung Hospital

20 mg bid, clarithromycin 500 mg bid, amoxicillin 1000 mg bid) or concomitant therapy (omeprazole 20 mg bid, clarithromycin 500 mg bid, amoxicillin 1000 mg bid, metronidazole 500 mg bid). Repeated Esophagogastroduodenoscopy with gastric biopsy was performed at 4 weeks after completely 14 day of each regimen.

Results : A total 118 patients were analyzed for eradication rate. Outcomes was 72% (43/60) with PPI based triple therapy and 69% (40/58) with concomitant therapy (72% VS 69% ; P-value = 0.748). Adverse reactions were revealed in concomitant therapy more than PPI based triple therapy but no statistic significance.

Conclusions : The concomitant therapy not superior to PPI based triple therapy and eradication rate of both regimens under 80%. Choosing new, more effective first line drug regimen for H.pylori eradication was essential in the future.

Keywords : Helicobacter pylori, PPI based triple therapy, Concomitant therapy, Eradication rate

บทนำ

ภาวะ dyspepsia เป็นอาการนำที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ ที่นำให้คนไข้มาพบแพทย์ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการเรื้อรัง เป็นเวลานาน ก่อให้เกิดความรำคาญและลดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ในปัจจุบันทางการแพทย์ได้พัฒนาไปมากและมีความเข้าใจในกลไกการเกิดภาวะ dyspepsia มากขึ้น โดยเฉพาะกลุ่มอาการกระเพาะอาหารอักเสบ และ แผลเป็บติค รวมถึงมะเร็งกระเพาะอาหาร ได้พบว่ามีความสัมพันธ์กับเชื้อโรคที่ทราบกันดี คือ เชื้อ Helicobacter pylori เชื้อนี้เป็นเชื้อแบคทีเรียที่พบ ได้ทั่วไปในสิ่งแวดล้อม ผู้ป่วยได้รับเชื้อโดยการกินเมื่อเชื้อเข้าสู่ร่างกายส่วนใหญ่เชื้อมักอยู่ที่บริเวณ antrum ของกระเพาะอาหาร โดยจะอยู่ในชั้นเมือกที่ปกคลุมเยื่อบุกระเพาะอาหาร ตามปกติ pH ที่เป็นกรดในกระเพาะอาหารจะทำลายแบคทีเรียต่าง ๆ ได้ แต่ H.pylori สามารถรอดอยู่ได้เนื่องจากสามารถสร้างเอนไซม์ยูรีเอส (urease) ได้จำนวนมากซึ่งจะเปลี่ยนยูเรียให้เป็นแอมโมเนียทำให้เกิดภาวะสมดุลของกรดต่างรอบตัวเชื้อ เนื่องจากความเข้าใจในเรื่องผลที่ตามมาจากการติดเชื้อ H.pylori เป็นเวลานาน ที่ทำให้เกิดภาวะกระเพาะอาหารอักเสบที่เรื้อรัง จนกลายเป็น atrophic gastritis รวมถึง มะเร็งกระเพาะอาหาร ในช่วงที่ผ่านมาจึงได้มีการพัฒนายาที่จะใช้ในการกำจัดเชื้อ H.pylori ให้ได้ โดยเป็นยาสูตรรวม 3 ชนิด ซึ่งเรียกว่า Triple therapy ประกอบด้วย ยากลุ่ม Proton pump inhibitor (PPI) 1 ชนิดร่วมกับยาปฏิชีวนะอีก 2 ชนิด

ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา มีรายงานจากทั่วโลกตรงกันว่า ประสิทธิภาพของ PPI based triple therapy ลดลงมากโดยพบว่าสูตร PPI based triple therapy นาน 7 วัน มีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อ น้อยกว่า 80% จากข้อมูลในประเทศไทยปี พ.ศ. 2558 แม้ว่าในปัจจุบันจะขยายสูตรยาการรักษาของ triple therapy เป็น 10-14 วัน แล้ว ผลการกำจัดเชื้ออยู่ที่ 85%¹ แต่จากผลการศึกษา meta analysis ในต่างประเทศ พบว่าล่าสุดมีอัตราการกำจัดเชื้อเพียง 68-85% เท่านั้น ขณะที่สูตรการรักษาอื่น ๆ เช่น concomitant therapy ได้ผล 75-87%, sequential therapy ได้ผล 82-86%, bismuth based quadruple therapy ได้ผล 79-90%, levofloxacin based triple therapy ได้

ผล 70-91%² จากข้อมูลการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อ H.pylori ในเอเชีย พบมีการดื้อยา metronidazole 30-60%, ดื้อยา clarithromycin 5-13% โดยถ้าดื้อยา metronidazole ทำให้ประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อลดลง 25% ขณะที่การดื้อยา clarithromycin ประสิทธิภาพจะลดลงถึง 50-70%³

วัตถุประสงค์

เพื่อทราบประสิทธิผลของสูตรยา PPI based triple therapy (สูตรOCA) ในผู้ป่วยที่มารักษาด้วย ภาวะ chronic dyspepsia หรือแผลเป็บติค ที่ได้รับการส่องกล้องกระเพาะอาหาร และตรวจพบเชื้อ H.pylori รวมถึงการเปรียบเทียบกับ สูตรการรักษา concomitant therapy

วัสดุและวิธีการวิจัย

ประชากรที่เข้ารับการศึกษา

จำนวนประชากร

การคำนวณจำนวนประชากรที่ต้องการในการศึกษาของแต่ละกลุ่ม เพื่อให้เพียงพอต่อการที่จะแสดงให้เห็นความแตกต่างของประสิทธิภาพของสูตรยาในประชากร 2 กลุ่ม โดยอาศัยข้อมูลจากงานวิจัยก่อน ๆ พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรยา OCA ซึ่งเป็นสูตรมาตรฐานในการรักษา (กลุ่มควบคุม) มีอัตราการกำจัดเชื้อ เท่ากับ 76.2% และกลุ่มที่ได้ concomitant therapy มีอัตราการกำจัดเชื้อ เท่ากับ 94.4% ตามลำดับ⁴ ที่ระดับนัย สำคัญ 0.05 และ power เท่ากับ 0.8 จะต้องใช้ขนาดกลุ่มตัวอย่าง กลุ่มละ 61 คน และเพิ่มจำนวนขนาดกลุ่มตัวอย่างสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยที่ไม่มาตามนัด รวมเป็นใช้ขนาดกลุ่มตัวอย่าง กลุ่มละ 72 คน โดยการคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างคำนวณจากโปรแกรมสำเร็จรูป n4studies การวิจัยดำเนินการที่แผนกส่องกล้องระบบทางเดินอาหาร รพ.บ้านบึง จ.ชลบุรี ระยะเวลาดำเนินการวิจัยตั้งแต่เดือนกุมภาพันธ์ 2561 ถึง เดือนธันวาคม 2564 รวมระยะเวลา 3 ปี 11 เดือน โดยผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นผู้ป่วยโรค chronic dyspepsia หรือภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นที่ให้ความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย ที่เข้าเกณฑ์การคัดเลือก

จำนวน 144 คน ที่เข้ามารับการรักษาที่แผนกส่องกล้องทางเดินอาหารของ รพ.บ้านบึง โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกและคัดออกดังนี้

เกณฑ์การคัดเลือกประชากร (Inclusion criteria)

- อายุ 18 ปีขึ้นไป
- ผู้ป่วย dyspepsia ที่มีอาการ มากกว่า 2 สัปดาห์ หรือมาด้วยภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นจากแผลเป็บติค/กระเพาะอาหารอักเสบ
- ได้รับการส่องกล้องกระเพาะอาหารเพื่อตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อ H. pylori ด้วยวิธีการตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิวิทยาและผลการตรวจชิ้นเนื้อ พบเชื้อ H.pylori

เกณฑ์การคัดออกประชากร (Exclusion criteria)

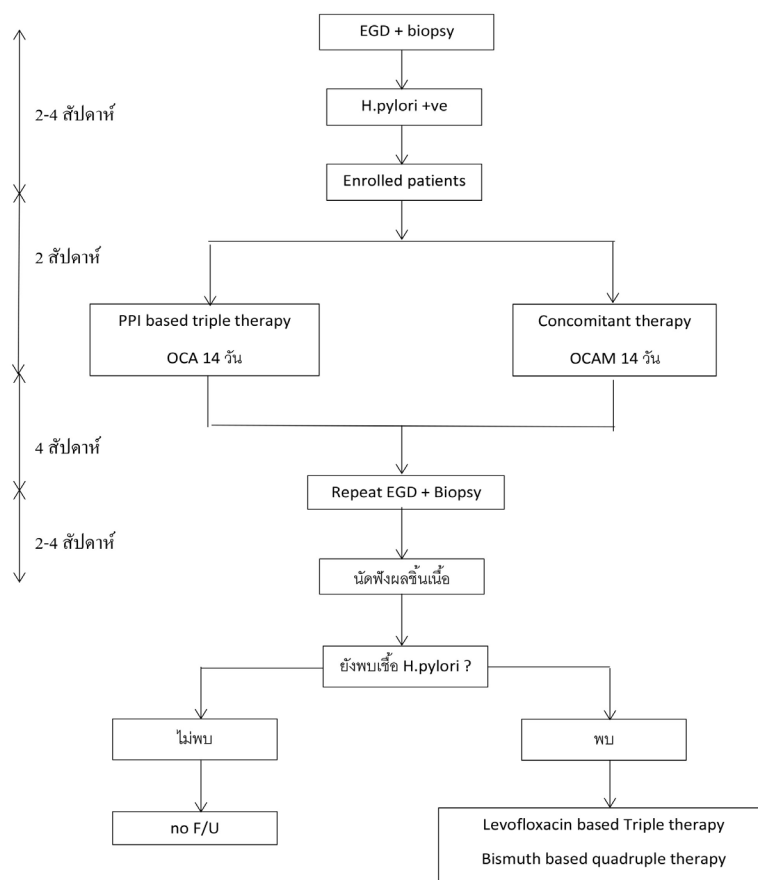
- ผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างการตั้งครุภหรือการให้นมบุตร
- ผู้ป่วยที่มีอาการจิตเวชที่ยังควบคุมอาการไม่ได้
- ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา penicillin, clarithromycin, metronidazole
- ผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือในการตรวจและรับประทานยา
- ผู้ป่วยต่างด้าวที่มีปัญหาด้านการติดต่อสื่อสาร

รูปแบบการศึกษาวิจัย

เป็นการวิจัยแบบเดินไปข้างหน้าแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุม (prospective randomized control trial) โดยแบ่งผู้เข้าร่วมวิจัยออกเป็น 2 กลุ่มโดยผู้เข้าร่วมวิจัยจะถูกสุ่มโดยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ให้รับประทานยาสูตรมาตรฐานสูตรใดสูตรหนึ่ง เป็น PPI based triple therapy (omeprazole 20 mg bid, clarithromycin 500 mg bid, amoxicillin 1000 mg bid) หรือ concomitant therapy (omeprazole 20 mg bid, clarithromycin 500 mg bid, amoxicillin 1000 mg bid, metronidazole 500 mg bid) นาน 14 วัน หลังจากนั้นอีก 4 สัปดาห์ จะได้รับการส่องกล้องระบบทางเดินอาหารส่วนต้นอีกครั้งเพื่อตัดชิ้นเนื้อตรวจชิ้นตอนกระบวนการวิจัยแสดงดังรูปที่ 1

การตรวจหาเชื้อ H.pylori จะใช้วิธีตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิวิทยาเป็นมาตรฐาน โดยตัดชิ้นเนื้อบริเวณกระเพาะอาหารส่วน antrum และ body จุดละ 1 ชิ้น รวม 2 ตัวอย่าง

การศึกษานี้ผ่านการรับรองและได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดชลบุรี เมื่อเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2561 หมายเลขวิจัยเลขที่ 8/61 โดยผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกรายได้ลงลายมือชื่อยินยอมเข้าร่วมโครงการ



รูปที่ 1 : แผนผังแสดงขั้นตอนกระบวนการการวิจัย

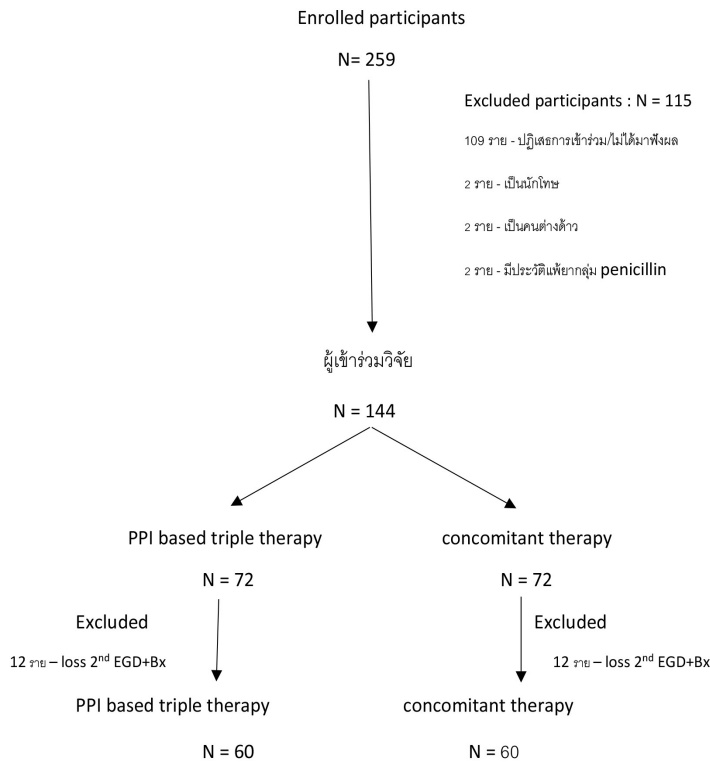
สถิติที่วิเคราะห์

ข้อมูลเชิงคุณภาพแสดงเป็นค่าความถี่และร้อยละ ข้อมูลเชิงปริมาณแสดงเป็นค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน การเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มตัวอย่างทั้ง 2 กลุ่ม ใช้ Chi-squared, Fischer's exact และ student's t-test ค่า 2-sided P-value ที่น้อยกว่า 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ การวิเคราะห์ทางสถิติทั้งหมดด้วยคอมพิวเตอร์โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป

ผลการศึกษาวิจัย

จากจำนวนผู้ป่วยที่ตรวจพบเชื้อ H.pylori ทั้งหมด 259 ราย ได้เข้าร่วมการวิจัยทั้งสิ้น 144 ราย ไม่ได้เข้าร่วมทั้งหมด

115 ราย โดยรายที่ไม่ได้เข้าร่วม มี 6 ราย ถูกตัดออกจากเกณฑ์คัดออก โดยเป็นชาวต่างด้าว 2 ราย เป็นนักโทษ 2 ราย และมีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม penicillin 2 ราย ส่วนที่เหลืออีก 109 ราย เป็นผู้ป่วยที่มาฟังผลขึ้นเนื้อแต่ปฏิเสธการเข้าร่วมวิจัย และผู้ป่วยที่ไม่มาฟังผลตามนัด โดยผู้เข้าร่วมวิจัย 144 ราย แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 72 ราย ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยมาติดตามจนสิ้นสุดกระบวนการวิจัย กลุ่มละ 60 ราย รวม 120 ราย ส่วนที่ไม่ได้มาตามนัดในการส่งกล้องเพื่อตรวจติดตามในครั้งที่ 2 ในช่วง 6 สัปดาห์ หลังให้ยากำจัดเชื้อ H.pylori กลุ่มละ 12 ราย รวมผู้ป่วยที่ต้องคัดออกจากกรวิจัย 24 ราย จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเลือกเข้าโครงการวิจัย ดังแสดงตามรูปที่ 2



รูปที่ 2 : แผนภาพแสดงรายละเอียดจำนวนผู้เข้าร่วมงานวิจัย

ผู้เข้าร่วมงานวิจัยกลุ่ม PPI based triple therapy (OCA) มีผู้ชาย 33 คน ผู้หญิง 27 คน อายุเฉลี่ย 56.43 ปี ส่วนกลุ่ม concomitant therapy มีผู้ชาย 32 คน ผู้หญิง 28 คน อายุเฉลี่ย 59.68 ปี ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนข้อมูลพื้นฐานอื่น ๆ ได้แก่ น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย โรคประจำตัว พบว่าไม่มีความแตกต่างเช่นกัน ข้อบ่งชี้ในการตรวจด้วยการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน ส่วนใหญ่เนื่องจากภาวะปวดไม่สบายท้องบริเวณลิ้นปี่ รองลงมา จากภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น และภาวะโลหิตจาง

ตามลำดับ โดยพบว่าทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติรวมถึง ระยะเวลามีอาการในข้อบ่งชี้ไม่สบายท้องและโลหิตจางไม่พบความแตกต่างเช่นกัน แต่พบมีระยะเวลามากกว่าเล็กน้อยในกลุ่มที่มีข้อบ่งชี้จากภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น (P-value 0.042) ส่วนผลการส่องกล้องระบบทางเดินอาหารส่วนต้น พบว่าพบลักษณะของการมีแผลเป็บติค น้อยกว่าแบบไม่มีแผลทั้ง 2 กลุ่ม โดยเปรียบเทียบทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของทั้ง 2 กลุ่ม ดูได้จากตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานทั่วไป ระหว่าง 2 กลุ่ม

ข้อมูลพื้นฐานทั่วไป			
	PPI based triple therapy N = 60	Concomitant therapy N = 60	P-value
เพศ : ราย (%)			0.855
- ผู้ชาย	33 (55%)	32(53.33%)	
- ผู้หญิง	27 (45%)	28(46.67%)	
อายุ : mean ± SD (ปี)	56.43 ± 15.96	59.68 ± 17.81	0.295
น้ำหนัก : mean ± SD (กก.)	61.5 ± 13.27	58.55 ± 12.74	0.212
ส่วนสูง : mean ± SD (ซม.)	161.32 ± 8.70	159.58 ± 9.47	0.299
ดัชนีมวลกาย : mean ± SD	23.52 ± 4.07	23.15 ± 5.35	0.672
โรคประจำตัว : ราย (%)			
- ไม่มีโรคประจำตัว	26(43.33%)	26(43.33%)	1.000
- มีโรคประจำตัว	34(56.67%)	34(56.67%)	1.000
- DM	7	10	0.432
- HT	19	22	0.564
- CAD	0	2	0.496
- CVA	4	7	0.343
- CKD	6	5	0.752
- Gout	2	1	1.000
- Thyroid	1	2	1.000
- Dyslipidemia	6	6	1.000
- BPH	1	2	1.000
- Asthma	1	1	1.000
- COPD	1	2	1.000
- Schizophrenia	0	1	1.000
- Eye disease	0	1	1.000
- Migraine	1	0	1.000
- VHD	1	0	1.000
- CHF	0	1	1.000
- Arrhythmia	2	1	1.000
- HIV	1	0	1.000
- Cirrhosis	4	0	0.119
- Malignancy	1	0	1.000
ข้อบ่งชี้ : ราย (%)			
- Chronic dyspepsia	36(60%)	31(51.67%)	0.362
- UGIH	19(31.67%)	25(41.67%)	0.259
- Anemia	3(5%)	4(6.66%)	0.700
- EGD surveillance	2(3.33%)	0(0%)	0.156
ระยะเวลามีอาการ : mean ± SD (วัน)			
- Chronic dyspepsia	229.47 ± 239.77	357.48 ± 604.68	0.247
- UGIH	1.05 ± 0.23	1.76 ± 1.45	0.042
- Anemia	26 ± 29.87	17.75 ± 4.99	0.599
ผลการส่องกล้อง : ราย (%)			0.083
- No PU	44(73.33%)	35(58.33%)	
- PU	16(26.67%)	25(41.67%)	

ผลการศึกษาเรื่องอัตราการกำจัดเชื้อพบว่า ในกลุ่ม PPI based triple therapy (OCA) ยังคงตรวจพบเชื้อหลังให้การรักษา 17 ราย ไม่พบเชื้อ 43 ราย มีอัตราการกำจัดเชื้ออยู่ที่ 72% (43/60 ราย) ขณะที่กลุ่ม concomitant therapy ยังคงตรวจพบเชื้อ 18 ราย ไม่พบเชื้อ 40 ราย โดยมี 2 ราย

ถูกคัดออกเนื่องจากทนผลข้างเคียงของสูตรยาไม่ไหว จึงไม่ได้รับประทานยา อัตราการกำจัดเชื้อของกลุ่มที่ 2 อยู่ที่ 69% (40/58 ราย) พบว่าค่า P-value ได้ 0.748 ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติในประสิทธิภาพการกำจัดเชื้อ ผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพการกำจัดเชื้อดูได้จากตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบอัตราการกำจัดเชื้อของสูตรยาทั้ง 2 กลุ่ม

ผลลัพธ์			
	PPI based triple therapy N = 60	Concomitant therapy N = 58	P-value
จำนวนรายที่ยังตรวจพบเชื้อ(ราย)	17	18	
จำนวนรายที่ตรวจไม่พบเชื้อ(ราย)	43	40	
อัตราการกำจัดเชื้อ H.pylori (%)	72%	69%	0.748

อาการไม่พึงประสงค์พบว่าในกลุ่ม concomitant therapy มีผลข้างเคียงทั้งหมด 12 ราย โดยพบว่ามีอาการคลื่นไส้ 7 ราย ขมในปาก 4 ราย เวียนหัว 1 ราย เพื่อยปวดเมื่อย 2 ราย ใจสั่น 1 ราย ขณะที่ กลุ่ม PPI based triple therapy มีผลข้างเคียง 6 ราย โดยมีอาการคลื่นไส้ 4 ราย ขมปาก 4 ราย ผมร่วง 1 ราย

พบว่าในเรื่องผลข้างเคียงกลุ่ม concomitant therapy พบมากกว่าแต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P value = 0.125) ผลลัพธ์เรื่องอาการไม่พึงประสงค์ แสดงดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบเรื่องอาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์			
	PPI based triple therapy N = 60	Concomitant therapy N = 60	P-value
ไม่มีผลข้างเคียง (ราย)	54 (90%)	48 (80%)	0.125
มีผลข้างเคียง (ราย)	6 (10%)	12 (20%)	
- คลื่นไส้ (ราย)	4	7	
- ขมปาก (ราย)	4	4	
- ผมร่วง (ราย)	1	0	
- เวียนหัว (ราย)	0	1	
- เพื่อย ปวดเมื่อย (ราย)	0	2	
- ใจสั่น (ราย)	0	1	

วิจารณ์

เนื่องจากปัญหาการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อ H.pylori ทั่วโลกทำให้ในช่วงปี ค.ศ. 2013-2015 มีการรวบรวมข้อมูลและประชุมตกลงหาข้อสรุป มีการแนะนำให้ใช้การรักษาขั้นที่หนึ่งด้วยสูตร concomitant therapy หรือ bismuth based quadruple therapy อันเนื่องมาจากการพบการดื้อยา clarithromycin มากขึ้น ทำให้การใช้สูตร PPI + clarithromycin + amoxicillin ล้มเหลว⁵ สำหรับประเทศไทย ในปี ค.ศ. 2001-2002 มีการรวบรวมข้อมูลที่ รพ.จุฬาลงกรณ์ พบอัตราการดื้อยาต่อ

metronidazole 30.4%, clarithromycin 19%, amoxicillin 13.9%⁶ และในปี ค.ศ. 2004-2012 มีการสำรวจการดื้อยาของเชื้อ H.pylori ทั่วประเทศไทย โดยเก็บข้อมูลจากทุกภูมิภาค พบว่าเชื้อมีการดื้อยาต่อ metronidazole 36%, clarithromycin 3.7 %, levofloxacin 7%, amoxicillin 5.2% ซึ่งจะเห็นได้ว่า metronidazole resistance เป็นปัญหาการดื้อยาที่พบมากที่สุดในประเทศไทย นอกจากนี้ยังพบว่ามีปัญหาการดื้อยา clarithromycin เพิ่มขึ้นในคนไทย โดยพบในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 40 ปี เป็นปัจจัยบ่งชี้ว่าอาจดื้อยา clarithromycin⁷

ขณะที่ข้อมูลการดื้อยาในทวีปเอเชีย อัตราคือ metronidazole สูงถึง 30-60%² ซึ่งจนถึงปัจจุบันคาดว่าอาจมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นอีก ซึ่งคงต้องรอการสำรวจต่อไป

ทั้งนี้จากผลการสำรวจจากเนื่องจากในประเทศไทยมีการใช้ยา metronidazole ในการรักษาเชื้อกลุ่มโปรโตซัวมากกว่าทางประเทศฝั่งตะวันตก รวมถึงมีการใช้ยาในกลุ่ม macrolide ในการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินหายใจอย่างแพร่หลาย อาจเป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ในประเทศไทยมีอัตราการดื้อยาของเชื้อ H.pylori ต่อ ยา metronidazole สูงกว่าประเทศในฝั่งตะวันตก ส่วนการดื้อยาต่อ clarithromycin คล้ายคลึงกับในประเทศฝั่งตะวันตก และเริ่มพบแนวโน้มการดื้อยาสูงขึ้นเช่นกัน

จากผลการวิจัยพบว่าอัตราการกำจัดเชื้อ H.pylori โดยใช้สูตร PPI based triple therapy (OCA) เทียบกับการใช้สูตร concomitant therapy ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้ถ้าดูจากสูตรการรักษาจะเห็นว่าสูตร concomitant therapy มีความแตกต่างโดยการเพิ่มยา metronidazole เข้าไปอีกหนึ่งชนิด ซึ่งตามหลักการแล้วก็ควรจะให้ผลการรักษาที่ดีกว่า เหมือนในรายงานต่าง ๆ ที่พบว่าอัตราการกำจัดเชื้ออยู่ที่ 75-87%² หรือบางรายงานสูงถึง 94%⁴ ทั้งนี้อาจอธิบายได้จากเหตุผลที่กล่าวมาแล้วข้างต้น เนื่องจากประเทศไทยมีการดื้อยาต่อ metronidazole ค่อนข้างสูง ทำให้ไม่ค่อยได้ประโยชน์เพิ่มเติม แม้จะเพิ่มยาเข้าไปในสูตรการรักษา

นอกจากนี้จากผลการวิจัยในแง่ผลข้างเคียงพบจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร concomitant therapy มีผลข้างเคียงน้อยกว่าการใช้สูตร PPI based triple therapy (OCA) โดยพบ อาการคลื่นไส้อาเจียนมากกว่าเกือบเท่าตัว อาจเป็นเพราะทั้งยา clarithromycin และ metronidazole มีผลข้างเคียงทำให้คลื่นไส้อาเจียนทั้งคู่ โดยจากในการศึกษามี 2 ราย ที่ทนผลข้างเคียงของสูตร concomitant ไม่ไหว จึงหยุดยา metronidazole เอง หลังจากรับประทานไปได้เพียง 1-2 วัน โดยรับประทานเหลือเพียง omeprazole, clarithromycin, amoxicillin และสามารถใช้ได้จนครบ 14 วันได้ ซึ่งแสดงว่าผู้ป่วยสามารถทนต่อสูตรยา OCA ได้ดีกว่า

ดังนั้นจากการศึกษานี้จะเห็นได้ว่าประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อ H.pylori ของยาทั้ง 2 สูตรไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่กลับพบว่าผลข้างเคียงมากกว่า แม้ว่าจะไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นการใช้ยาสูตร concomitant therapy เป็นยาลำดับแรกในการกำจัดเชื้อ H.pylori ตาม Toronto consensus 2016 อาจไม่ได้ประโยชน์เพิ่มและไม่เหมาะสมกับบริบทในประเทศไทย

ในประเทศไทยทางสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ได้ออกแนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ H. pylori พ.ศ. 2558 ให้ใช้ยาสูตรแรกในการกำจัดเชื้อเป็นสูตร PPI based triple therapy โดยต้องให้นาน 10-14 วัน เพื่อให้ได้ อัตราหาย 85% และใช้ sequential therapy หรือ concomitant therapy เป็นการรักษาทางเลือก ส่วนการรักษาสูตรที่ 2 ให้ใช้เป็น levofloxacin-amoxicillin triple therapy หรือ bismuth containing quadruple therapy⁵

แต่ผลลัพธ์จากการศึกษาวิจัยนี้ พบว่าอัตราการกำจัดเชื้อ H.pylori ในสูตร PPI based triple therapy โดยใช้ยาเป็น omeprazole ร่วมกับ clarithromycin และ amoxicillin นาน 14 วัน ตามคำแนะนำแล้วก็ตาม แต่พบการกำจัดเชื้อได้เพียง 72% ส่วนกลุ่มที่ใช้สูตร concomitant therapy พบอัตราการกำจัดเชื้อเพียง 69% ซึ่งได้ผลใกล้เคียงกัน ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ และอัตราการกำจัดเชื้อไม่ถึง 80% ทั้ง 2 สูตร ทำให้อาจวิเคราะห์ได้ว่าในปัจจุบันอาจมีการดื้อยาเพิ่มมากขึ้นกว่าแต่ก่อนซึ่งคำแนะนำขณะนั้นออกตั้งแต่เมื่อปี พ.ศ. 2558 ซึ่งในปัจจุบันอาจทำให้ต้องพิจารณาสูตรการรักษาลำดับแรกใหม่หรือไม่ โดยสูตรที่เหลือจะเป็นสูตร sequential therapy ซึ่งยาปฏิชีวนะที่ใช้ก็จะเป็น amoxicillin, clarithromycin และ metronidazole อีกเช่นกัน ซึ่งถ้ามีปัญหาอัตราการกำจัดเชื้อต่ำลงจากการที่เชื้อดื้อยาปฏิชีวนะเหล่านี้จริง ก็น่าจะไม่ได้ผลเช่นเดียวกัน แต่ทั้งนี้ทั้งนั้นอาจต้องทำการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยาด้วย sequential therapy ต่อไปในอนาคต ส่วนการเลือกสูตรยาที่จะใช้เป็นลำดับแรกแทนในอนาคตอาจเลือกสูตร bismuth based quadruple therapy แทน ซึ่งจากข้อมูลที่มีให้อัตราการกำจัดเชื้อที่ดีกว่า และ ยังไม่พบข้อมูลการดื้อยาต่อ bismuth ซึ่งใน Toronto consensus ได้แนะนำไว้เช่นกัน ทั้งนี้จะเห็นว่าในอนาคตการดื้อยาของเชื้อจะเป็นปัญหาในการรักษาอย่างมาก จึงจำเป็นต้องมีการคิดค้น พัฒนาสูตรการรักษาใหม่ๆ ที่มีประสิทธิภาพที่ดียิ่งขึ้น ยกตัวอย่างเช่น Levofloxacin dexamprazole based quadruple therapy (levofloxacin 500 mg OD, dexlansoprazole 60 mg bid, clarithromycin MR 1000 mg OD, bismuth subsalicylate 1048 mg bid) นาน 14 วัน ซึ่งทำการศึกษาในประเทศไทย พบว่ามี eradicate rate 100% ทั้งในกลุ่มที่มี clarithromycin และหรือ metronidazole resistance⁶ หรือการศึกษาในต่างประเทศที่มีการนำยากลับ Potassium competitive acid blocker (P-CAB) มาประกอบใช้ในสูตรการรักษา Vonoprazan based triple therapy (Vonoprazan, amoxicillin, clarithromycin) อัตรากำจัดเชื้อประมาณ

90%^{10,11} หรือ Vonoprazan, amoxicillin, metronidazole อัตราหายประมาณ 98% เป็นต้น¹²

บทสรุป

ปัจจุบันการรักษาการติดเชื้อ H.pylori ยังเป็นปัญหาในการรักษาอันเนื่องมาจากการดื้อยาของเชื้อ ทำให้สูตรการรักษาแต่เดิมใช้ไม่ค่อยได้ผล ทำให้มีความจำเป็นต้องเลือกสูตรยาในการรักษาขึ้นแรกให้เหมาะสมกับบริบทและสถานการณ์เวลาที่เปลี่ยนแปลงไป รวมถึงสูตรนั้น ๆ จะต้องไม่มีผลข้างเคียงมากจนเกินไป จนทำให้ผู้ป่วยไม่ร่วมมือในการรับประทานยา ซึ่งอาจจะเป็นผลให้มีการดื้อยาเพิ่มขึ้นและเป็นปัญหาเพิ่มขึ้นตามมาอีกได้

จากการวิจัยนี้สรุปได้ว่าอัตราการกำจัดเชื้อ H.pylori ด้วยยาสูตร PPI based triple therapy (OCA) และ concomitant therapy ไม่มีความแตกต่างกัน และมีแนวโน้มพบผลข้างเคียงมากขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ concomitant therapy และพบว่าอัตราการกำจัดเชื้อของทั้ง 2 สูตร อยู่ในระดับ น้อยกว่า 80% ซึ่งมีความจำเป็นจะต้องเลือกสูตรการรักษาในลำดับแรกสูตรอื่นมาทดแทน

เอกสารอ้างอิง

- Pittayanon R, Vilaichone RK, Lee GH, et al. Influences of duration of treatment, CYP2C19 genotyping, Interleukin-1 polymorphisms and antibiotic resistant strains in Helicobacter pylori eradication rates. *Gastroenterology* 2015 Apr; 148(4):598-9.
- Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for Helicobacter pylori infection. Systemic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ* 2013;347:1-14.
- Megraud F. Helicobacter pylori antibiotic resistance: prevalence importance and advanced in testing. *Gut* 2004;53:1374-84.
- Lee HJ, Kim JI, Lee JS, Jun EJ, Oh JH, Cheung DY, et al. Concomitant therapy achieved the best eradication rate for Helicobacter pylori among various treatment strategies. Randomized control trial, *World J Gastroenterology* 2015;21(1):351-9.
- Carlo AF, Naoki C, Sander VZ, Lori F, Javier PG, Richard HH, et al. The Toronto consensus for the treatment of Helicobacter pylori infection in adults. *Gastroenterology* 2016;151:51-69.
- Tangmankongworakoon N, Mahachai V, Thong-Ngam D, Vilaichone R, Tumwasorn S, Kullavanijaya P. Pattern of drug resistance Helicobacter pylori in dyspeptic patients in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2003 Jun;86 suppl 2:5439-44.
- Vilaichone R, Gumnarai P, Ratanachu-Ek T, Mahachai V. National wide survey of Helicobacter pylori antibiotic resistance in Thailand. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013 Dec;77(4):346-9.
- กลุ่มวิจัยโรคกระเพาะอาหาร สมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติในการวินิจฉัยและการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ เฮลิโคแบคทีเรีย ไพโลไร (Helicobacter pylori) ในประเทศไทย พ.ศ. 2558. กรุงเทพฯ: คอนเซ็ปท์ เมดิคัล; 2559.
- Prapitpaiboon H, Mahachai V, Vilaichone RK. High efficacy of levofloxacin-dexlansoprazole-based quadruple therapy as a first line treatment for Helicobacter pylori eradication in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(10):4353-6.
- Kiyotoki S, Nishikawa J, Sakaida I. Efficacy of vonoprazan for Helicobacter pylori eradication. *Intern Med* 2020 Jan 15;59(2):153-61.
- Graham DY, Dore MP. Update on the use of vonoprazan : a competitive acid blocker. *Gastroenterology* 2018 Feb;154(3):462-6.
- Garnock KP. Vonoprazan : first global approval. *Drugs* 2015 Mar;75(4):439-43.