



บทที่ 1

บทนำ

โรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น (gastric ulcer และ duodenal ulcer) ในปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจน แต่เชื่อว่าเกิดจากความไม่สมดุลระหว่างปัจจัยเสริมของการหลั่งกรด (aggressive factors) และกลไกการปกป้องผิวของเยื่อกระเพาะอาหาร (mucosal defensive mechanism) ยังพบว่าเชื้อ *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) เป็นปัจจัยเสริมของการหลั่งกรดที่สำคัญ โรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นที่มีการติดเชื้อ *H. pylori* สามารถเกิดขึ้นได้กับประชากรแทบทุกภูมิภาคของโลก โดยปกติพบว่าจะเป็นๆหายๆ ทำให้สูญเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาเป็นจำนวนมาก โรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นจึงมีความสำคัญเช่นเดียวกับโรคที่รุนแรงอื่นๆ ซึ่งจะต้องตระหนักถึงการรักษาเพื่อให้ได้ผลหายขาดหรือทำให้อัตราการกลับเป็นซ้ำน้อยลง การรักษาโรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นที่เกิดจากเชื้อ *H. pylori* มีแนวทางการรักษาที่แตกต่างไปจากโรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นที่เกิดจากสาเหตุอื่น โดยจะขอกกล่าวถึงเชื้อและการรักษาด้วยยาในรายละเอียดต่อไป

Helicobacter pylori

H. pylori เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ มีรูปร่างเป็นเกลียวถูกค้นพบครั้งแรกโดย Barry Marshall และ Robin Warren เมื่อปี ค.ศ. 1983 (อ้างถึงใน Blaser, 1989) โดยสามารถเพาะเชื้อจากเยื่อกระเพาะอาหารของคน เดิมมีชื่อว่า *Campylobacter pylori* ต่อมาพบว่ามีลักษณะแตกต่างจาก *Campylobacter* จึงจัดไว้ในจีนัสใหม่ คือ *Helicobacter* เปลี่ยนชื่อใหม่เป็น *Helicobacter pylori* เมื่อปี ค.ศ. 1992 ซึ่งต่อมาพบว่าเชื้อนี้เป็นสาเหตุสำคัญของโรคทางเดินอาหาร จะกล่าวรายละเอียดของเชื้อนี้โดยการรวบรวมของ Lambert, Lin, และ Aranda-Michel (1995) ได้ศึกษาเชื้อนี้ไว้ค่อนข้างละเอียด ดังนี้

1. ลักษณะทางจุลชีววิทยา

H. pylori มีรูปร่างเป็นเกลียวหรือ S-shaped เมื่ออยู่ในสภาวะที่มีก๊าซออกซิเจน หรือเมื่อเพาะเชื้อเป็นเวลานานๆจะเปลี่ยนรูปร่างไปเป็นรูปตัววีหรือ coccoidal form เพื่อความอยู่รอดของเชื้อในสภาวะที่ไม่เหมาะสม และสามารถเปลี่ยนกลับมาเป็นแบบเดิมได้อีกเมื่ออยู่ในสภาวะที่เหมาะสม แต่ต้องใช้เวลานานประมาณ 4-6 สัปดาห์

เชือนี้จะเจริญพันธุ์ได้ดีเมื่ออยู่ในอาหารเลี้ยงเชื้อที่มี pH ประมาณ 7.0 แต่จะตายอย่างรวดเร็วเมื่ออยู่ในอาหารเลี้ยงเชื้อที่มี pH เท่ากับ 3.0

H. pylori อาศัยอยู่บนชั้นเยื่อเมือก(mucosa)ของกระเพาะอาหารของคนเท่านั้น โดยส่วนใหญ่จะพบบริเวณกระเพาะอาหารส่วน antrum หรือพบที่ corpus และ fundus ได้บ้าง และอาจพบได้ใน duodenum ส่วนที่เป็น gastric metaplasia สำหรับบริเวณอื่นในทางเดินอาหารอาจพบได้บ้าง เช่น ใน esophagus (Barrett's esophagus) Meckel's diverticula และ rectum เชื้อนี้จะไม่อยู่ในบริเวณที่มีลักษณะของเซลล์เยื่อเมือกที่มีการเปลี่ยนแปลงกลายเป็นแบบ intestinal metaplasia

ปัจจัยที่มีผลต่อการเจริญพันธุ์ของเชื้อในเยื่อกระเพาะอาหาร

1. รูปลักษณะของเชื้อ เชื้อมีรูปร่างเป็นเกลียวและมี flagella ด้วยรูปลักษณะเช่นนี้เป็นส่วนสำคัญที่ใช้ในการเคลื่อนที่ผ่านชั้นเยื่อเมือก เพื่อแทรกเข้าไปอยู่บนชั้นของเยื่อกระเพาะอาหาร

2. เอ็นซัยม์ยูรีเอส เชื้อนี้สามารถผลิตเอ็นซัยมยูรีเอสเพื่อสลายยูเรียในน้ำย่อยของกระเพาะอาหารให้ได้ แอมโมเนีย น้ำ และ ก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ เพื่อใช้เป็นเกราะคุ้มตัวเชื้อจากการทำลายของกรดในกระเพาะอาหาร ทำให้เชื้อสามารถเคลื่อนที่ไปยังบริเวณที่เหมาะสมได้ เอ็นซัยมยูรีเอสยังจำเป็นต้องใช้ในกระบวนการเมตาบอลิซึมในเซลล์ด้วย

3. adhesins เชื้อนี้จะผลิต adhesins ที่เฉพาะเจาะจงต่อเซลล์เยื่อกระเพาะอาหาร ทำให้เชื้อสามารถเกาะอยู่ได้ เป็นเหตุผลที่ใช้อธิบายได้ว่าเหตุใดจึงพบเชื้อ *H. pylori* เฉพาะในเยื่อกระเพาะอาหารเท่านั้น มีรายงานการศึกษาอื่นกล่าวว่าเชื้อ *H. pylori* จะยึดเกาะกับเนื้อเยื่อชนิด gastric metaplasia เท่านั้น โดยจะไม่ยึดเกาะกับเนื้อเยื่อชนิด intestinal metaplasia (Lee, 1994)

2. ลักษณะทางพยาธิวิทยา

ปัจจุบันนี้เป็นที่ทราบกันดีว่า *H. pylori* เป็นสาเหตุสำคัญทำให้เกิดภาวะ type B gastritis ซึ่งภาวะนี้มีบทบาทสำคัญต่อการเกิด peptic ulcer หรือแม้กระทั่ง gastric carcinoma และ mucosa associated lymphoid tissue lymphoma(MALT lymphoma) พบว่าหลังจากที่เชื้อเข้าไป

เจริญพันธุ์ในชั้นเยื่อบุกระเพาะอาหาร(gastric epithelium) จะผลิตสารสำคัญหลายชนิดที่มีผลต่อเซลล์ในร่างกายคน ซึ่งอาจจะเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งได้ โดยสรุปได้จากการรวบรวมของ Dixon (1994) และ Lambert และคณะ (1995) มีดังนี้

2.1 เอ็นไซม์ยูรีเอส

เป็นเอ็นไซม์ที่ผลิตโดย *H. pylori* ประกอบด้วยโปรตีนที่มีขนาด 500-600 kDa มีความจำเพาะต่อสับสเตรทสูง โดยเอ็นไซม์นี้จะเปลี่ยนยูเรียให้ได้แอมโมเนีย และก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ เพื่อป้องกันกรดในกระเพาะอาหารและยังทำให้กรดไหลย้อนกลับเข้า parietal cell ทำให้บริเวณนั้นเกิดภาวะ hypochlorhydria นอกจากนี้ผลการสลายยูเรียของเอ็นไซม์ยูรีเอสยังทำให้ชั้นเยื่อบุกระเพาะอาหารมี pH เพิ่มขึ้นซึ่งจะกระตุ้นการหลั่งของ gastrin gastrin ในซีรัมจึงเพิ่มขึ้น มีผลทำให้กรดในกระเพาะอาหารหลังมากขึ้น จากการศึกษาในคนพบว่าระดับแอมโมเนียในกระเพาะอาหารไม่มีผลต่อระดับ gastrin ในซีรัม อาจกล่าวได้ว่าการเพิ่มระดับ gastrin ในซีรัมจากเชื้อนี้ อาจจะมาจากการที่ถูกกระตุ้นโดยอาหาร ยังพบว่าแอมโมเนียมีพิษต่อเซลล์ของสิ่งมีชีวิตทั่วไป ดังนั้นอาจมีผลต่อเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารทำให้รูปร่างและการทำงานผิดปกติได้ เช่น ลดความแตกต่างของศักย์ไฟฟ้าของผนังเซลล์ เพิ่มการย้อนกลับของกรดเข้าเซลล์ เพิ่มการยึดเกาะของแบคทีเรีย และยับยั้งการทำงานของ complement นอกจากนี้แอมโมเนียอาจจะรวมกับ neutrophils ผลิต hypochlorous acid (HOCl) ซึ่งเป็นตัวกลางในการผลิตสารที่เป็นพิษต่อเซลล์ชนิดอื่นๆ ได้แก่ monochloramine และ hydroxylamine เอ็นไซม์ยูรีเอสที่พบอยู่ใน macrophages ในชั้น lamina propria อาจจะมีผลสำคัญในการทำให้เกิดโรคมะเร็ง

2.2 Cytotoxin/Cag A protien

cytotoxin ที่เชื้อผลิตขึ้นมีขนาด 100 kDa ทนความร้อนได้ประมาณ 60 °C มีผลบวกต่อการทดสอบเอ็นไซม์โปรตีเอส จากการศึกษาพบว่าเชื้อ *H. pylori* แต่ละสายพันธุ์มีความแตกต่างกันทั้งการเคลื่อนที่และการผลิต cytotoxin พบว่าการเคลื่อนที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเป็นอย่างยิ่ง ส่วนการผลิต cytotoxin สัมพันธ์กันไม่ชัดเจน แต่จากการศึกษาในผู้ป่วย peptic ulcer พบเชื้ออยู่ในสายพันธุ์ที่ผลิต cytotoxin เป็นส่วนใหญ่ ส่วนผู้ป่วย non ulcer dyspepsia พบเชื้อในสายพันธุ์ที่ไม่ได้มีการผลิต cytotoxin

2.3 โปรตีนยับยั้งการหลั่งกรด

จากการศึกษาพบว่า *H. pylori* สามารถผลิตโปรตีนที่ยับยั้งการหลั่งกรดได้ มีรายงานว่าประกอบด้วยโปรตีน 2 ชนิด คือ ชนิดที่มีขนาดใหญ่กว่า 12 kDa และขนาด 1-2 kDa

2.4 โปรตีนชนิดอื่นๆ

โปรตีนชนิดอื่นที่ *H. pylori* ผลิตขึ้นมาได้แก่ เอ็นซัยม์โปรตีเอส เอ็นซัยม์ไลเปส และ เอ็นซัยม์ฟอสโฟไลเปส ทำให้ชั้นของเยื่อเมือก (mucous) ถูกทำลายได้ง่ายและมีความเป็น hydrophobic น้อยลงจึงถูกทำลายด้วยกรดและเปปซินง่ายขึ้น เอ็นซัยม์เหล่านี้ยังทำลาย lecithin ของเซลล์เยื่อบุผิว และสร้าง lysolecithin มากขึ้น

2.5 Bacterial adherence

H. pylori เมื่อแทรกผ่านชั้นเยื่อเมือกเข้าไปยึดเกาะกับเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหาร โดยใช้ adhesin ซึ่งมีลักษณะคล้ายกับเชื้อ *E. coli* จากการศึกษาพบว่า adhesin ของเชื้อนี้เป็นโปรตีนที่มีลักษณะคล้ายกับเอ็นซัยม์ยูรีเอส

2.6 ปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันวิทยา

เมื่อเชื้อเข้าสู่ร่างกายทำให้ร่างกายตอบสนองต่อเชื้อทั้งระบบ specific humoral และ cell-mediated immunity ซึ่งแตกต่างจากการติดเชื้อโรคทางเดินอาหารอื่นๆในระยะเฉียบพลันหรือการติดเชื้อเรื้อรังของโรคลำไส้

2.6.1 Specific humoral responses

เมื่อมีการติดเชื้อ *H. pylori* ในกระเพาะอาหารเรื้อรัง พบว่าร่างกายจะสร้าง immunoglobulin ต่อเชื้อนี้ทั้งในระบบไหลเวียนและในเยื่อบุกระเพาะอาหาร โดยมีการสร้าง IgG และ IgA มากกว่า IgM การตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อนี้ในชั้นเยื่อบุกระเพาะอาหารให้ผลการตอบสนองดีกว่าในซีรัม โดยเฉพาะการตรวจโดยวิธี Western blot เนื่องจากระดับแอนติบอดีในซีรัมของผู้ป่วยแต่ละคนไม่เท่ากัน แต่การตรวจหาแอนติเจนที่ผิวของเยื่อบุกระเพาะอาหารของผู้ป่วยแต่ละคนให้ผลใกล้เคียงกัน

2.6.2 Cytokines และ Cell-mediated immunity

หลังจากเชื้อเข้าสู่ร่างกายทำให้เกิดกระบวนการอักเสบ และกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ *H. pylori* โดยเฉพาะที่เนื้อเยื่อกระเพาะอาหารมีผลลดความแข็งแรงของ gastric barrier ส่วน mediators ที่สำคัญในกระบวนการอักเสบมีหลายชนิดได้แก่ 1) การหลั่ง cytokine IL-8 ซึ่งจะกระตุ้น neutrophils มารวมตัวกันบริเวณเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหาร และยังมี cytokine อื่นๆ เช่น IL-1, IL-6 และ TNF α ซึ่งอาจมีผลรบกวนการทำงานของเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารได้เช่นกัน 2) การกระตุ้น T-cell ยังไม่ทราบแน่ชัดแต่เชื่อว่า class II HLA antigen อาจเป็นตัวกระตุ้นทำให้ T-cell ทำงานมากขึ้น

ปัจจุบันกลไกในการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อ *H. pylori* ยังไม่ทราบแน่ชัด พบว่ามีการอักเสบเป็นเวลานาน โดยที่ร่างกายไม่สามารถยุติกระบวนการนั้นได้ถึงแม้ว่ามีการกระตุ้นภูมิคุ้มกันทั้งเฉพาะที่และในระบบไหลเวียนก็ตาม จึงทำให้พบอาการทางคลินิกที่แตกต่างกันไป ตั้งแต่ไม่มีอาการแสดง มีภาวะ non ulcer dyspepsia, gastric ulcer, duodenal ulcer จนกระทั่งถึง MALT lymphoma และ gastric carcinoma โดยมีการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญ ได้แก่ เปลี่ยนแปลงโครงสร้างและการทำงานของเยื่อเมือก ทำลายเซลล์เยื่อกระเพาะอาหาร เพิ่มเลือดไปเลี้ยงเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหาร และรบกวนการหลั่ง gastrin และ somatostatin ทำให้การทำงานของเซลล์เปลี่ยนไป อาการแสดงที่แตกต่างกันอาจมาจากการตอบสนองของร่างกาย สิ่งแวดล้อม หรือจากเชื้อ *H. pylori* แต่ละสายพันธุ์ที่มีความแตกต่างกัน จากการศึกษาพบว่า adhesin ของแต่ละสายพันธุ์มีความแตกต่างกัน โดยพบว่าผู้ป่วย duodenal ulcer และ gastric ulcer จะติดเชื้อจาก สายพันธุ์ที่มีการสร้างสารพิษที่เก็บไว้ในถุงภายในเซลล์มากกว่าผู้ป่วย non-ulcer dyspepsia นอกจากนั้นยังพบแอนติบอดีต่อสารพิษนั้นด้วย จึงอาจกล่าวได้ว่าการผลิต cytotoxin มีบทบาทสำคัญทำให้เกิดโรค peptic ulcer สำหรับความสัมพันธ์ระหว่างการผลิตสารที่มีผลให้เซลล์เม็ดเลือดขาวมารวมกันในกระบวนการอักเสบ และโปรตีนที่ขับยั้งการหลังกรคกับการเกิดโรคยังอยู่ในระหว่างการศึกษา

3. ระบาดวิทยาของเชื้อ *H. pylori*

3.1 ความสัมพันธ์ระหว่างความชุกของการติดเชื้อ *H. pylori* กับอายุและเพศ

จากการศึกษาพบว่า การติดเชื้อ *H. pylori* มีความสัมพันธ์กับอายุ เมื่ออายุเพิ่มขึ้น อัตราการติดเชื้อเพิ่มขึ้นประมาณ 0.5-1 % ต่อปี เช่น ในสหรัฐอเมริกา กลุ่มอายุ 30 ปีมีการติดเชื้อประมาณ 15 % แต่ถ้าอายุ 50 ปีมีการติดเชื้อสูงถึง 40 % เช่นเดียวกับในออสเตรเลีย ในกลุ่มคนปัญญาอ่อนที่อยู่ร่วมกันพบการติดเชื้อสูงถึง 70 % ที่สำคัญพบว่าการติดเชื้อในเด็กได้เช่นกัน สำหรับอัตราการติดเชื้อในเพศหญิงและชาย ไม่มีความแตกต่างกัน

3.2 การติดเชื้อ *H. pylori* ในกลุ่มประชากรเชื้อชาติต่างกัน

การติดเชื้อ *H. pylori* มีการกระจายไปได้ทั่วทุกภูมิภาคของโลก ประเทศที่พัฒนาแล้ว เช่น สหรัฐอเมริกา และออสเตรเลีย กลุ่มอายุ 20-60 ปีมีอัตราการติดเชื้อประมาณ 40-50 % กลุ่มอายุระหว่าง 40-60 ปี มีอัตราการติดเชื้อประมาณ 30-40 % ส่วนการติดเชื้อในประเทศกำลังพัฒนาพบอัตราการติดเชื้อได้สูงประมาณ 80 % เช่น ประเทศชิลี อัตราการติดเชื้อในเด็กและวัยรุ่น 70 % ประเทศไทย เด็กกลุ่ม 5-9 ปีมีการติดเชื้อ 18 % อายุ 30-50 ปีมีอัตราการ

ติดเชื้อ 55 % และอายุมากกว่า 50 ปีมีอัตราการติดเชื้อ 75 % ประเทศเวียดนาม จีน และอินเดียพบอัตราการติดเชื้อสูงเช่นกัน

การติดเชื้อในประเทศเดียวกันของแต่ละเชื้อชาติพบว่าแตกต่างกัน เช่น ในสหรัฐอเมริกา พบอัตราการติดเชื้อในคนผิวดำประมาณ 70 % ส่วนคนผิวขาวเป็น 34 % ซึ่งปัจจัยที่ทำให้อัตราการติดเชื้อแต่ละเชื้อชาติแตกต่างกันอาจจะมาจาก การรักษาความสะอาด สิ่งแวดล้อม โดยเฉพาะอาหารและน้ำ มาตรฐานการครองชีพ สุขอนามัย สภาพทางเศรษฐกิจและสังคม และมีความสัมพันธ์ผกผันกับรายได้และการศึกษา ส่วนพันธุกรรมไม่มีบทบาทสำคัญต่อการติดเชื้อ *H. pylori*

3.3 ความชุกของการติดเชื้อกับปัจจัยอื่นๆ

ความสัมพันธ์ของการติดเชื้อ *H. pylori* กับการสูบบุหรี่ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ จากการศึกษาในสหรัฐอเมริกาพบว่าไม่มีความสัมพันธ์กัน ส่วนการศึกษาในเดนมาร์ก ออสเตรเลีย และประเทศจีนเชื่อว่าการติดเชื้อมีความสัมพันธ์กับการสูบบุหรี่

การติดเชื้อ *H. pylori* กับการดื่มสุราพบว่าไม่มีความสัมพันธ์กัน

การติดเชื้อ *H. pylori* กับการได้รับยา NSAIDs ไม่มีความสัมพันธ์กัน พบว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ *H. pylori* และเป็น rheumatoid arthritis ได้รับยา NSAIDs 6 เดือนหรือมากกว่านั้น ความรุนแรงของโรค peptic ulcer ไม่ได้เพิ่มขึ้น และยังพบว่าอัตราการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ได้รับยา NSAIDs ใกล้เคียงกับในประชากรทั่วไป

การติดเชื้อ *H. pylori* ไม่มีความสัมพันธ์กับการนอนร่วมกันในวัยเด็ก จำนวนสมาชิกในครอบครัว ห้องดินที่เกิด ชนชั้นของคนในสังคม หมูเลือด และไม่ขึ้นกับฤดูกาล

4. การติดต่อของเชื้อ *H. pylori*

จากการศึกษาในประเทศเปรูและชิลีพบว่าการติดเชื้อ *H. pylori* จากคนหนึ่งไปสู่อีกคนหนึ่งติดต่อกันโดยทางปากหรือทวารหนัก อาจจะมาจากน้ำคั้นหรืออาหาร แต่การศึกษาจากเยอรมันพบว่าการติดเชื้อไม่มีความสัมพันธ์กับน้ำที่คั้น ยังพบการติดเชื้อในกลุ่มแพทย์ที่ทำการตรวจในกระเพาะอาหารและลำไส้ กลุ่มที่ทำงานทันตกรรม ซึ่งสามารถตรวจหาเชื้อในน้ำลาย dental plaque และในอุจจาระ ซึ่งเป็นการยืนยันว่ามีการติดเชื้อจากคนหนึ่งไปสู่อีกคนหนึ่ง และยังไม่มียารายงานว่ามีการติดต่อทางเพศสัมพันธ์

5. วิธีวินิจฉัยแยกโรค (อุคม กชินทร ,2538)

การวินิจฉัยแยกโรคแบ่งเป็น 2 ชนิด ดังนี้

5.1 non invasive tests ได้แก่

5.1.1 Serologic tests ตรวจสอบด้วยวิธี ELISA และ Western blot เป็นการตรวจสอบแอนติบอดีต่อเชื้อ *H. pylori* ในซีรัม

5.1.2 Urea breath tests เป็นการตรวจหาอะตอม ^{14}C หรือ ^{13}C ของก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ซึ่งได้จากลมหายใจของผู้ป่วยที่ดื่มยูเรียที่มีการติดฉลากที่คาร์บอนอะตอมดังกล่าว โดยอาศัยการเปลี่ยนยูเรียให้ได้ แอมโมเนีย น้ำ และ ก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ โดยเอ็นไซม์ยูรีเอสจากเชื้อ *H. pylori*

5.2 Invasive tests ได้แก่

5.2.1 Rapid urease test เป็นการตรวจสอบเอ็นไซม์ยูรีเอสจากเชื้อ *H. pylori* ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร โดยอาศัยการเปลี่ยนยูเรียให้ได้แอมโมเนีย และมีการเปลี่ยนสีของมีเดีย

5.2.2 Histology เป็นการนำเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารบริเวณ antrum มาข้อมสีและทดสอบเชื้อ

5.2.3 Microbiology เป็นการเพาะเลี้ยงเชื้อจากเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร

โรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นที่มีการติดเชื้อ *H. pylori*

ปัจจุบันนี้เป็นที่ยอมรับกันว่าเชื้อ *H. pylori* เป็นสาเหตุสำคัญทำให้เกิดภาวะ Type B gastritis (Blaser, 1990; Wagner et al., 1994; Pajares, 1995) และมีบทบาทสำคัญสำหรับการเกิด peptic ulcer (Graham, 1989; Buck, 1990; Peterson, 1991; Rauws, 1992; Hunt, 1994; Asaka et al., 1994) ทั้ง duodenal ulcer และ gastric ulcer พบการติดเชื้อนี้ในผู้ป่วย duodenal ulcer มากกว่า 90 % ส่วน gastric ulcer พบได้น้อยกว่า และเชื้อ *H. pylori* ยังมีบทบาทสำคัญในการเกิด gastric carcinoma (Pajares, 1995; Marwick, 1990) ทำให้แนวทางในการรักษาโรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นได้เปลี่ยนไป ได้มีการนำยาต้านจุลชีพมาใช้ในการกำจัดเชื้อ *H. pylori* (Gad and Unge, 1994; McKinlay, 1995) การรักษาโดยการกำจัดเชื้ออย่างสมบูรณ์เป็นการไปเปลี่ยนแปลงธรรมชาติของโรค (Rauws and Tytgat, 1990; Seppala et al., 1995) ทำให้อัตราการกลับเป็นซ้ำต่ำ พบอัตราการกลับเป็นซ้ำภายใน 1 ปีประมาณ 4 % แต่ถ้าวินิจฉัยไม่สมบูรณ์พบอัตราการกลับเป็นซ้ำภายใน 1 ปีประมาณ 80 % (Culter and Schubert, 1993; Labenz and Borsch, 1994) การกำจัดเชื้ออย่างสมบูรณ์ทำให้อัตราการหาย

ของแผลภายใน 4 สัปดาห์มากกว่า 90 % ส่วนด้งำจัดเชื้อไม่สมบูรณ์ทำให้อัตราการหายของแผลภายใน 4 สัปดาห์ประมาณ 50 % (Graham et al, 1991; O'Connor et al, 1995) และยังพบภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยที่มีการกำจัดเชื้อไม่สมบูรณ์สูง (Labenz and Borsch, 1994; Rokkas et al., 1995) การกำจัดเชื้ออย่างสมบูรณ์ในผู้ป่วย duodenal ulcer พบว่าสามารถกำจัดเชื้อได้นานถึง 7 ปี (Forbes, 1994)

การรักษาโรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นที่มีการติดเชื้อ *H. pylori*

ในปัจจุบันนี้การรักษาโรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นที่มีการติดเชื้อ *H. pylori* อย่างมีประสิทธิภาพ เพื่อลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรค จำเป็นต้องได้รับการรักษาโดยการกำจัดเชื้ออย่างสมบูรณ์ ซึ่งแตกต่างจากการรักษาโรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นแบบเดิมที่ให้ยาลดการหลั่งกรด หรือยากดภูมิ cytoprotective agents พบว่าไม่สามารถกำจัดเชื้อได้สมบูรณ์ พบอัตราการกลับเป็นซ้ำสูง จึงได้นำยาด้านจุลชีพมาใช้ร่วมในการกำจัดเชื้อ พบอัตราการกลับเป็นซ้ำต่ำ ซึ่งรูปแบบในการรักษายังไม่ได้ระบุไว้อย่างชัดเจนมีความแตกต่างกันไป อาจแบ่งรูปแบบการรักษาออกเป็น 3 กลุ่มที่สำคัญ ดังนี้

1. การรักษาโดยใช้ยาชนิดเดียว

ยาที่สำคัญ ได้แก่ สารประกอบบิสมัท โอมิพราโซล อะมอกซิซิลลิน เมโทรนิดาโซล เตตราไซคลิน และคลาริโทรมัยซิน จากการรวบรวมของ Axon (1994) และ Tytgat (1994) รายงานว่าการรักษาโดยใช้ยาที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ *H. pylori* ใน in vitro เพียงชนิดเดียว ส่วนใหญ่การศึกษาใน in vitro ให้ผลในการฆ่าเชื้อค่อนข้างดี แต่เมื่อนำมาใช้ในทางคลินิกพบว่ากำจัดเชื้อไม่สมบูรณ์ อาจเป็นเพียงยับยั้งการเจริญพันธุ์ชั่วคราวเท่านั้น หลังหยุดยาพบอัตราการกลับเป็นซ้ำสูง จึงไม่ได้ใช้ในปัจจุบัน

2. การรักษาโดยใช้ยาร่วมกัน 2 ชนิด

เนื่องจากการรักษาโดยใช้ยาเพียงชนิดเดียว ไม่สามารถกำจัดเชื้อได้อย่างสมบูรณ์ และการรักษาโดยใช้ยาร่วมกัน 3 ชนิดในรูปแบบมาตรฐานซึ่งจะกล่าวต่อไปมีปัญหาผลข้างเคียงจากยาสูง เชื้อคือต่อยาเมโทรนิดาโซล และผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยา ทำให้ผลการรักษาดำ จึงได้ศึกษารูปแบบใหม่ในการรักษา โดยนำยาด้านจุลชีพที่มีประสิทธิภาพใน

การฆ่าเชื้อ *H.pylori* ใน *in vitro* ก่อนข้างดี มาให้ร่วมกับยาที่ยับยั้งการหลั่งกรดที่มีประสิทธิภาพสูงเช่นยาในกลุ่ม proton pump inhibitors ซึ่งจะกล่าวถึงรูปแบบที่น่าสนใจ 2 รูปแบบ ดังนี้

2.1 โอมิพราโซลร่วมกับอะมอกซิซิลลิน

การให้ยาโอมิพราโซลร่วมกับอะมอกซิซิลลิน ในทางคลินิกให้ผลในการกำจัดเชื้อก่อนข้างดีประมาณ 80-93 % (Bayerdorffer, et al., 1992; Adamek et al., 1994) แม้ว่าเปอร์เซ็นต์จะต่ำกว่ารูปแบบมาตรฐานโดยให้ยา 3 ชนิดก็ตาม แต่พบอาการข้างเคียงจากยาน้อยกว่า ได้แก่ ท้องเสีย มีผื่น ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการรับประทานยาดีกว่า ผลในการกำจัดเชื้ออาจจะแตกต่างกันบ้างตั้งแต่ 50 - 80 % ขึ้นอยู่กับกลุ่มตัวอย่างและขนาดของยาที่ให้ด้วย เช่น Bayerdorffer และคณะ(1995) ทำการศึกษาในผู้ป่วย duodenal ulcer จำนวน 60 คน กำจัดเชื้อได้ 80 % และแผลหาย 100 % Labenz และคณะ(1994) ทำการศึกษาในผู้ป่วย gastric ulcer จำนวน 70 คน พบว่ากำจัดเชื้อได้ 88.7 % พบผลข้างเคียงจากยาเพียง 9 % (มีผื่น stomatitis และท้องเสีย) Unge และคณะ(1989) ทำการศึกษาในผู้ป่วย gastritis กำจัดเชื้อได้ 5 รายในจำนวน 8 ราย เกิดผลข้างเคียงเล็กน้อย ได้แก่ ท้องเสีย และปวดศีรษะ ส่วน Bell และคณะ (1993) ทำการศึกษาในผู้ป่วย peptic ulcer จำนวน 263 คน โดยเปรียบเทียบรูปแบบการให้ยา 4 รูปแบบ พบว่ารูปแบบที่ให้โอมิพราโซลร่วมกับอะมอกซิซิลลินให้ผลในการกำจัดเชื้อก่อนข้างดี

2.2 โอมิพราโซล หรือแลนโซพราโซลร่วมกับคลาริโทรมัยซิน

คลาริโทรมัยซินเป็นยาต้านจุลชีพชนิดใหม่อยู่ในกลุ่มแมคลอไลด์ ให้ผลในการกำจัดเชื้อใน *in vitro* ก่อนข้างดี ในทางคลินิกถ้าใช้เพียงชนิดเดียวจะกำจัดเชื้อได้ต่ำ จึงนำมาใช้ร่วมกับโอมิพราโซล ถ้าให้โอมิพราโซล 20 ม.ก. วันละครั้งร่วมกับคลาริโทรมัยซิน 500 ม.ก. วันละ 3 ครั้ง กำจัดเชื้อได้ 76 % แต่ถ้าเพิ่มโอมิพราโซลเป็น 40 ม.ก. กำจัดเชื้อได้ 83 % และอัตราการกลับเป็นซ้ำภายใน 1 ปีประมาณ 6 % (Peterson, et al., 1993) ส่วนการทดลองให้คลาริโทรมัยซินร่วมกับ proton pump inhibitor ตัวใหม่ คือ แลนโซพราโซล 30 ม.ก. วันละครั้งถึง 2 ครั้ง ได้ผลในการกำจัดเชื้อใกล้เคียงกัน อย่างไรก็ตามมีรายงานเชื้อคือต่อยาคลาริโทรมัยซินได้เช่นกัน พบได้ประมาณ 5-21 % แต่มีข้อดีที่การสูบบุหรี่ไม่มีผลต่อการกำจัดเชื้อหรือการกลับเป็นซ้ำของรูปแบบนี้

3. การให้ยาร่วมกัน 3 ชนิด

การให้ยา 3 ชนิดในรูปแบบมาตรฐานมีปัญหาสิ่งที่กล่าวมา จึงได้มีการปรับปรุงรูปแบบการให้ยาบางชนิด เพื่อแก้ปัญหาดังกล่าว เช่น การลดขนาดยาและเพิ่มความถี่ในการ

ให้ยา หรือการให้ยาภายในระยะเวลาสั้นๆ เพื่อลดปัญหาผลข้างเคียงจากยา แต่ก็ยังพบปัญหาเชื้อคือยามเมโทรนิคาโซล มีบางรายงานได้นำคลาโรโทรมัยซิน มาใช้แทนเมโทรนิคาโซล อย่างไรก็ตามมีรายงานเชื้อคือค็อกซากลาโรโทรมัยซินได้เช่นกัน จึงมีการนำรูปแบบที่ให้ยาร่วมกัน 2 ชนิดเพิ่มขนาดานจุลชีพอีก 1 ชนิด พบการกำจัดเชื้อได้ดีขึ้น จะกล่าวถึงรูปแบบต่างๆของการให้ยาร่วมกัน 3 ชนิดต่อไป

3.1 การให้ยาร่วมกัน 3 ชนิดในรูปแบบมาตรฐาน

โดยให้สารประกอบบิสมีท 240 ม.ก.ร่วมกับเตตราไซคลิน 500 ม.ก. หรือ อะม็อกซิซิลลิน 500 ม.ก. และเมโทรนิคาโซล 400 ม.ก. โดยให้วันละ 4 ครั้ง เป็นเวลา 14 วัน พบว่ากำจัดเชื้อได้มากกว่า 90 % แต่ถ้าเชื้อคือค็อกซากลาโรโทรมัยซิน ทำให้การกำจัดเชื้อลดลงเหลือ 33.3 % พบผลข้างเคียงจากยาสูงถึง 54.5 % ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง มีนงง ปวดศีรษะ ลึนขม และอาจมีเชื้อราในปากและช่องคลอดได้ (Bell et al., 1993) ซึ่งอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยรับประทานยาไม่ครบ การกำจัดเชื้อจึงลดลง ถ้าการกำจัดเชื้อได้ผลดี อัตราการกลับเป็นซ้ำต่ำมากประมาณ 3.4 % คอปี (Seppala et al., 1995) เชื้อถูกกำจัดได้นานถึง 7 ปี(Forbes et al., 1994) การให้โอมิพราโซลร่วมกับยามมาตรฐานนี้ให้ผลไม่แตกต่างจากการให้ยามมาตรฐาน 3 ชนิด(Hosking et al.,1994)

3.2 การให้ยาร่วมกัน 3 ชนิดตามวิธีของ Borody

Borody และคณะ(1994) ทำการศึกษาเปรียบเทียบการให้ยา 3 ชนิดในรูปแบบมาตรฐานกับรูปแบบยามาตรฐานที่ได้รับการปรับปรุงโดยการลดขนาดยา และเพิ่มความถี่ของการให้ยา ซึ่งให้สารประกอบบิสมีท 108 ม.ก. ร่วมกับเตตราไซคลิน 250 ม.ก. และ เมโทรนิคาโซล 200 ม.ก. วันละ 5 ครั้ง เป็นเวลา 14 วัน และได้รับรานิทิดีน 300 ม.ก. ก่อนนอนทุกวันจนครบ 4 สัปดาห์ พบว่ากำจัดเชื้อได้ไม่แตกต่างจากรูปแบบมาตรฐาน (92 % และ 96% ตามลำดับ) แต่ผลข้างเคียงจากยาน้อยกว่าทั้งความถี่และความรุนแรง ทำให้ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการรับประทานยาดีขึ้น อย่างไรก็ตามยังพบปัญหาเชื้อคือค็อกซากลาโรโทรมัยซินเช่นกัน ทำให้การกำจัดเชื้อลดลง ส่วน Bell และคณะ(1993)ทำการศึกษาให้ผลคล้ายกัน

3.3 การให้ยาร่วมกัน 3 ชนิดตามวิธีของ Logan

Logan และคณะ(1994) ปรับขนาดยาของรูปแบบมาตรฐาน โดยให้ยาในระยะเวลาสั้นลง ซึ่งเป็นการให้สารประกอบบิสมีท 120 ม.ก. วันละ 4 ครั้ง ร่วมกับอะม็อกซิซิลลิน 500 ม.ก. วันละ 4 ครั้ง เป็นเวลา 1 สัปดาห์ ในวันที่ 6 และ 7 ให้ยามเมโทรนิคาโซล 400 ม.ก. วันละ 5 ครั้ง สามารถกำจัดเชื้อได้เพียง 64 % และถ้าเชื้อคือค็อกเมโทรนิคาโซลการกำจัดเชื้อลดลง

เหลือ 34 % ผลหายภายใน 1 เดือนประมาณ 98 % ผลข้างเคียงจากยาต้าน ส่วน Bell และคณะ (1993) ได้ทำการศึกษา ซึ่งให้เมโทรนิดาโซลเป็น 3 วัน ให้ผลในการกำจัดเชื้อใกล้เคียงกัน

3.4 การให้ยาขนาดต่ำร่วมกัน 3 ชนิดเพียง 1 สัปดาห์

Goddard และ Logan(1995) ได้ให้โอมีพราโซล 20 ม.ก. วันละครั้งร่วมกับ คลาริโทรมักซิน 250 ม.ก. วันละ 2 ครั้ง และเมโทรนิดาโซล 400 ม.ก. วันละ 2 ครั้ง หรือ เตตราไซคลิน 500 ม.ก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 1 สัปดาห์ ในรูปแบบที่ให้เมโทรนิดาโซลร่วมด้วยกำจัดเชื้อได้ 95 % ส่วนรูปแบบที่ให้เตตราไซคลินกำจัดเชื้อได้ 65 % และพบผลข้างเคียงจากยาของกลุ่มที่ได้รับเตตราไซคลินสูงกว่า อย่างไรก็ตามยังพบปัญหาเชื้อคือต่อมเมโทรนิดาโซล และคลาริโทรมักซิน จึงได้มีการนำอะม็อกซิซิลลินมาให้ร่วมกับคลาริโทรมักซินและโอมีพราโซล พบผลกำจัดเชื้อดีกว่ารูปแบบที่ให้ยาาร่วมกัน 2 ชนิด จึงเป็นรูปแบบหนึ่งที่น่าสนใจ (Lamouliatte et al., 1995)

3.5 การให้ยาร่วมกัน 4 ชนิดเพียง 1 วัน

Tucci และคณะ(1993) ได้ทำการศึกษากการให้ยาเพียง 1 วัน โดยให้ยาร่วมกัน 4 ชนิด ได้แก่ โอมีพราโซล 40 ม.ก. 1 ครั้ง สารประกอบบิสมัท 240 ม.ก. 4 ครั้ง ยาน้ำเชื่อม อะม็อกซิซิลลิน 2000 ม.ก. 4 ครั้ง และเมโทรนิดาโซล 500 ม.ก. 4 ครั้ง พบว่ากำจัดเชื้อได้ 72 % พบเชื้อคือต่อมเมโทรนิดาโซล 67 % แต่ไม่พบเชื้อคือต่อมอะม็อกซิซิลลิน พบผลข้างเคียงจากยา 19 % ได้แก่ ท้องเสีย มีผื่น คลื่นไส้ ลื่นขม ผลทางโลหิตวิทยาและผลทดสอบการทำงานของตับผิดปกติ เนื่องจากการให้ยาเพียง 1 วัน ผลข้างเคียงจึงเกิดในระยะสั้น

ผลจากการรักษา ความปลอดภัยจากการใช้ยา และค่าใช้จ่ายในการรักษา ทำให้รูปแบบนี้น่าสนใจ อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาและวิจัยถึงข้อดีและข้อเสีย ตลอดจนยืนยันถึงความถูกต้องก่อนนำไปใช้ในทางคลินิกต่อไป

การรักษาโรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นที่เกิดจากการติดเชื้อ *H. pylori* ที่มีประสิทธิผลจะต้องกำจัดเชื้อได้อย่างสมบูรณ์ การรักษาโดยใช้รูปแบบมาตรฐานพบปัญหาดังกล่าว จึงได้นำรูปแบบการให้ยาร่วมกัน 2 ชนิด โดยให้โอมีพราโซลร่วมกับอะม็อกซิซิลลินมาใช้ พบผลการรักษาแตกต่างกันตั้งแต่ 50-80 % ซึ่งการรักษาโรคติดเชื้อควรเน้นถึงประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อได้สูง และให้ผลที่แน่นอนเพื่อป้องกันภาวะคือยา (Boer and Tytgat, 1995) ทำให้ต้องเพิ่มยาด้านจุลชีพอีก 1 ชนิด ส่วนรูปแบบมาตรฐานหรือการปรับขนาดของยาในรูปแบบมาตรฐานก็ตาม ยังพบปัญหาเชื้อคือต่อมเมโทรนิดาโซลอยู่

อย่างไรก็ตามการรักษาโรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นที่มีการติดเชื้อ *H. pylori* ยังไม่ได้ข้อสรุปที่แน่นอน ต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติมถึงกลไกในการทำให้เกิดโรค และการออกฤทธิ์ของยาที่ถูกต้อง เพื่อเป็นพื้นฐานในการเลือกรูปแบบที่มีประสิทธิภาพในการรักษาต่อไป

การนำเอายาต้านจุลชีพมาให้ร่วมกับยาขับยั้งการหลั่งกรด สามารถกำจัดเชื้อ *H. pylori* ได้อย่างมีประสิทธิภาพ แต่การให้ยาแต่ละชนิดไม่สามารถกำจัดเชื้อได้แม้ว่าจะให้ยาที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อใน *in vitro* เป็นอย่างดีก็ตาม ทำให้เชื่อว่ายาทั้งสองชนิดนี้น่าจะเสริมฤทธิ์กัน ซึ่งผลการเสริมฤทธิ์กันนั้นปัจจุบันยังไม่ทราบแน่นอน คณะวิจัยจึงได้พยายามศึกษาถึงผลของการเสริมฤทธิ์กันของยา 2 กลุ่มได้แก่ ยาต้านจุลชีพคืออะม็อกซิซิลลิน กับยาขับยั้งการหลั่งกรดในกลุ่ม proton pump inhibitors คือโอมีพราโซล ดังจะกล่าวต่อไป

การให้ยาโอมีพราโซลร่วมกับยาอะม็อกซิซิลลิน

จากการศึกษาใน *in vitro* พบว่าอะม็อกซิซิลลินสามารถฆ่าเชื้อ *H. pylori* ใน *in vitro* ได้ค่อนข้างดี มีค่า MIC₅₀ ต่อเชื้อประมาณ 0.12 มก.ก./ม.ล.(Tytgat, 1994) แต่เมื่อนำมาใช้เพียงชนิดเดียวในผู้ป่วยพบว่าไม่สามารถกำจัดเชื้อได้ เพียงขับยั้งการเจริญพันธุ์ของเชื้อเท่านั้น จึงพบอัตราการกลับเป็นซ้ำภายใน 1 ปีค่อนข้างสูง เมื่อนำมาใช้ร่วมกับยาขับยั้งการหลั่งกรดที่มีประสิทธิภาพสูงอย่างเช่นยาในกลุ่ม proton pump inhibitors ได้แก่ โอมีพราโซล พบว่าสามารถกำจัดเชื้อนี้ได้ค่อนข้างดี มีอัตราการกำจัดเชื้อโดยประมาณ 80 %(Bayerdorffer, et al., 1992) ถึงแม้ว่าโอมีพราโซลจะมีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อ *H. pylori* ใน *in vitro* ก็ตามแต่การให้ยาขนาดที่ใช้ในทางคลินิกเป็นขนาดที่ต่ำเกินกว่าที่จะทำให้ออมีพราโซลมีฤทธิ์ด้านจุลชีพ

กลไกในการเสริมฤทธิ์กันของอะม็อกซิซิลลินกับโอมีพราโซลยังไม่มีข้อสรุปชัดเจน มีการศึกษาค้นคว้ากันมากขึ้น แต่มีแนวคิดแตกต่างกันไป เช่น โอมีพราโซลอาจมีผลช่วยให้อะม็อกซิซิลลินถูกดูดซึมเข้าไปในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารมากขึ้น เพื่อเข้าไปฆ่าเชื้อ *H. pylori* ที่อยู่บนผิวเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหาร (Bayerdorffer, Mannes, et al., 1992) หรือยาโอมีพราโซลมีผลทำให้ยาอะม็อกซิซิลลินมีฤทธิ์ด้านจุลชีพเพิ่มขึ้น โดยไปลดค่า MIC₅₀ ของอะม็อกซิซิลลินต่อเชื้อนี้ (Tytgat, 1994) จากการศึกษาของ Cederbrant และคณะ(1994) ใน *in vitro* เมื่อเพิ่มค่า pH จาก 5.5 เป็น 7.2 มีค่า MIC₅₀ ลดลงประมาณ 3 เท่า Goddard และคณะ (1996) ทำการศึกษาในระดับยาอะม็อกซิซิลลินในน้ำย่อยของกระเพาะอาหาร โดยให้โอมีพราโซลหรือยาหลอกร่วมกับอะม็อกซิซิลลิน พบว่าทั้งปริมาณยาอะม็อกซิซิลลินและระดับยาสูงสุดใน

น้ำย่อยของกระเพาะอาหารเมื่อได้รับโอมิพราโซลร่วมด้วยสูงกว่าเมื่อได้รับยาหลอกร่วมด้วย แต่ fraction ของอะมอกซิซิลลินที่ซึมผ่านเยื่อหุ้มกระเพาะอาหารทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน ปริมาณน้ำย่อยในกระเพาะอาหารลดลงมากเมื่อได้รับโอมิพราโซล อาจกล่าวได้ว่าปริมาณอะมอกซิซิลลินหรือระดับยาที่สูงเป็นผลมาจากปริมาณของน้ำย่อยที่ลดลง สำหรับการศึกษานี้ของ Cardaci และคณะ(1995)ให้ผลแตกต่างออกไป กล่าวคือ การให้ยาขับยั้งการหลั่งกรดทั้งรานิทีดีน และโอมิพราโซลเมื่อให้ร่วมกับอะมอกซิซิลลิน ไม่มีผลเพิ่มการดูดซึมอะมอกซิซิลลินเข้าไปในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร การเสริมฤทธิ์กันของอะมอกซิซิลลินและโอมิพราโซลอาจมีผลอื่นๆ ร่วมด้วย

อย่างไรก็ตามข้อมูลที่ได้จากการศึกษาที่ผ่านมายังมีความแตกต่างกันมากซึ่งยังไม่เพียงพอสำหรับผลสรุปที่ชัดเจน จึงควรมีการศึกษาโดยควบคุมตัวแปรต่างๆเพื่อให้ได้ข้อมูลที่ใกล้เคียงกับค่าที่ถูกต้องมากที่สุด

อะมอกซิซิลลิน

อะมอกซิซิลลินเป็นยาต้านจุลชีพ ถูกนำมาใช้ในการรักษาโรค peptic ulcer ที่มีการติดเชื้อ *H. pylori* โดยให้ร่วมกับยาขับยั้งการหลั่งกรด จากการรวบรวมรายละเอียดของยาอะมอกซิซิลลินของ Brogden และคณะ (1975) และ Hardman และคณะ(1996) ดังนี้

1. คุณสมบัติทางฟิสิกส์และเคมี (Budavari, et al., 1996)

1.1 สูตรเคมี คือ [2S-[2 α ,5 α ,6 β (S*)]]-6-[[amino(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid;(-)-6-[2-amino-2-(p-hydroxyphenyl)acetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid

1.2 สูตรโครงสร้าง (The United State Pharmacopeia the National Formulary, 1995)

Amoxicillin trihydrate

$C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$ น้ำหนักโมเลกุล = 419.46

1.3 ลักษณะเป็นผงสีขาว ไม่มีกลิ่น รสขม จุดหลอมเหลวเท่ากับ 194°C

1.4 มีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อน มีค่า pKa มี 3 ค่า ได้แก่ pKa ของ amine มีค่าเท่ากับ 7.49 pKa ของ carboxylic acid มีค่าเท่ากับ 2.68 และ pKa ของ phenolic hydroxyl มีค่าเท่ากับ 9.63 (Goddard et al., 1996)

1.5 ความสามารถในการละลาย อะมอกซิซิลลิน 1 กรัมละลายในน้ำ 370 ม.ล. ละลายในเมทานอล 2000 ม.ล. (Gennaro, 1995) ไม่ละลายในเฮกเซน เบนซีน เอทิลอะซิเตต และอะซิโตรไนไตรล์

1.7 เป็นสารกึ่งสังเคราะห์อยู่ในกลุ่มเพนนิซิลลิน

2. การออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย

อะมอกซิซิลลินเป็นยาต้านจุลชีพอยู่ในกลุ่มเพนนิซิลลิน มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียทั้งกรัมบวกและกรัมลบ โดยทำลายผนังเซลล์ของแบคทีเรีย การคือยาอะมอกซิซิลลินเกิดขึ้นได้โดยแบคทีเรียผลิตเอ็นซัยม์เบต้าแลคแตมเมส มาทำลายยาตรงบริเวณวงแหวนเบต้าแลคแตมของยา ทำให้ยาไม่มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อ อะมอกซิซิลลินมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ *H. pylori* ใน in vitro ก่อนข้างดี มีค่า MIC₅₀ ประมาณ 0.12 มก.ก./ม.ล. และยังไม่มียารักษาการคือยาของเชื้อนี้ (Tygat, 1994) จึงได้มีการนำอะมอกซิซิลลินมาใช้ในการรักษาการคือเชื้อ *H. pylori* โดยให้ร่วมกับยาชนิดอื่นหลายรูปแบบดังที่กล่าวมา

3. เกสัชจลนศาสตร์

3.1 การดูดซึม

อะมอกซิซิลลินเป็นยาที่ทนต่อกรดในกระเพาะอาหาร และถูกดูดซึมในทางเดินอาหารได้ดี แต่พบว่ามีค่าแตกต่างในระหว่างบุคคล ถ้าให้ในรูปแบบรับประทาน ยจะถูกดูดซึมได้ประมาณ 56-62 % (Westphal et al., 1991 ; Loo and Riegelman, 1968 quated in Westphal et al., 1991) อาจเนื่องมาจากยาถูกทำลายในทางเดินอาหาร(Jimenez et al., 1994) หรืออะมอกซิซิลลินละลายในน้ำได้ไม่ดี ต้องใช้น้ำ 370 ม.ล. ในการละลายอะมอกซิซิลลิน 1 กรัม (Hoover, 1975 quated in Westphal et al., 1991) การศึกษาระดับยาสูงสุดในซีรัมของผู้ป่วยแต่ละคนมีความแตกต่างกันมาก เมื่อให้ขนาดยา 1000 ม.ก. พบระดับยาสูงสุดในซีรัมอยู่ระหว่างความเข้มข้น 2.45-15.15 มก.ก./ม.ล. ที่เวลาประมาณ 75 นาที (Cooreman, Krausgrill, and Hengels, 1993) และมีค่า AUC₀₋₈ ประมาณ 29.7 ม.ก./ก.ล. x ชม.(Westphal et al., 1991)

ปัจจัยที่มีผลต่อการดูดซึมยา มีดังนี้

1. อายุ พบว่าในเด็กมีการดูดซึมยาเร็วกว่าในผู้ใหญ่และมีระดับยาในซีรัมยาวนานกว่าในผู้ใหญ่

2. เมื่อให้ยาโพรบิเนนเนซิดร่วมกับอะม็อกซิซิลลิน จะทำให้ระดับยาอะม็อกซิซิลลินในซีรัมสูงขึ้น และค่าครึ่งชีวิตยาวนานขึ้น เนื่องจากโพรบิเนนเนซิดไปลดการขับถ่ายยาที่ไต

3. จากการศึกษาพบว่า อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา แต่อาจพบระดับยาสูงสุดในซีรัมขณะที่ไม่มีอาหารในกระเพาะอาหารสูงกว่าขณะที่มีอาหาร แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่นัยสำคัญเท่ากับ 0.05 เช่น เมื่อให้ยาขนาด 250 ม.ก. พบระดับยาสูงสุดในซีรัมในขณะที่ไม่มีอาหารในกระเพาะเท่ากับ 5.1 มก.ก./ม.ล. ที่เวลา 1 ชั่วโมง แต่ในขณะที่มีอาหารมีค่า 4.3 มก.ก./ม.ล. ที่เวลา 1.5 - 4 ชั่วโมง

3.2 การกระจายตัวของยา

อะม็อกซิซิลลินสามารถกระจายตัวไปในชีวภาพของเหลวต่างๆรวมทั้งเนื้อเยื่อต่างๆได้ค่อนข้างดี ซึ่งสามารถบอกได้ใน น้ำลาย เสมหะ น้ำดี น้ำไขสันหลัง ไชกระดูก ทางเดินหายใจส่วนบนและล่าง น้ำนม น้ำคั่ง น้ำหล่อเลี้ยงลูกตา รวมทั้งในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร จึงได้นำอะม็อกซิซิลลินมาใช้ในการรักษาโรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น ที่มีการติดเชื้อ *H. pylori* แต่ระดับยาอะม็อกซิซิลลินที่บริเวณต่างๆของเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารไม่เท่ากัน พบระดับยาสูงสุดในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารส่วน antrum ประมาณ 0.2-0.6 มก.ก./ม.ก. (Cooreman et al., 1993) ซึ่งสูงกว่าค่า MIC_{50} ของยาต่อเชื้อนี้ ระดับยาสูงอยู่เพียง 30 นาที จากนั้นจะลดลงอย่างรวดเร็วและหมดไปภายในเวลา 1.5 ชั่วโมง จากการศึกษาในสัตว์ทดลองหลังได้รับยา 4 ชั่วโมงจะไม่พบยาในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร (Lozniewski et al., 1995) ซึ่งอาจเป็นเหตุผลหนึ่งที่ทำให้การรักษาโดยใช้อะม็อกซิซิลลินเพียงชนิดเดียวไม่สามารถกำจัดเชื้อได้

อะม็อกซิซิลลินจับกับโปรตีนในพลาสมาประมาณ 17-20 % จึงมีการกระจายยาไปทั่วทุกส่วนของร่างกาย

3.3 การเปลี่ยนแปลงยาและการขับถ่าย

อะม็อกซิซิลลินไม่ถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกาย ถูกขับออกทางไตโดยตรงในรูปของอะม็อกซิซิลลินประมาณ 80 % และอาจแตกตัวถูกขับออกในรูปของกรดเพนนิซิลลอลิกประมาณ 20 % เมื่อให้ยาในรูปรักษาประทุษณ์มีค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยาอยู่ระหว่าง 0.94-1.24 ชั่วโมง (Brogden et al., 1979) สำหรับทารกและผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติจะมีค่าครึ่งชีวิตยาวนานขึ้น พบว่าอาหารไม่มีผลต่อการขับยาอะม็อกซิซิลลินออกจากร่างกาย

4. ประโยชน์ในทางคลินิก

อะม็อกซิซิลลินสามารถฆ่าเชื้อแบคทีเรียทั้งกรัมบวกและกรัมลบ จึงถูกนำมาใช้ในการรักษาภาวะติดเชื้อดังกล่าวได้หลายระบบด้วยกัน ซึ่งให้ผลในการรักษาค่อนข้างดี โรคต่างๆที่นิยมใช้ คือ การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ โรคหนองใน การติดเชื้อระบบทางเดินหายใจ การติดเชื้อในกระเพาะอาหารและลำไส้ และโรคอื่นๆ ได้แก่ การติดเชื้อในทางเดินน้ำดี เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ การติดเชื้อในกระดูก และการติดเชื้อทางนรีเวช

5. อาการข้างเคียงจากยา

อาการข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยาอะม็อกซิซิลลินพบได้น้อย ส่วนใหญ่เป็นอาการที่ไม่รุนแรง ไม่จำเป็นต้องหยุดยา อาการสำคัญที่พบ ได้แก่ มีผื่น พบได้ประมาณ 3 % คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย พบได้ประมาณ 2 % และอาจพบ ช่องคลอดระคายเคือง มีนิงง ผลในปาก และ ลิ้นขม

6. ข้อพึงระวังในการใช้ยา

6.1 ห้ามใช้ยาในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่มเพนนิซิลลิน เนื่องจากอาจเกิดภาวะ anaphylactic reaction ได้

6.2 การใช้ยาด้านจุลชีพ อาจทำให้เชื้อราเจริญพันธุ์ได้ดี หรือเกิดการเจริญพันธุ์ของเชื้อหลายๆ ชนิดพร้อมกัน

6.3 การให้ยาเป็นเวลานานควรมีการทดสอบผลการทำงานของตับและไต

โอมีพราโซล

โอมีพราโซลเป็น prodrug เมื่อรับประทานเข้าไปจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด และกระจายตัวไปยัง parietal cell ในกระเพาะอาหาร ซึ่งจะถูกรวดเปลี่ยนให้เป็นกรดซัลฟีนิกและซัลฟีนามิด เพื่อสร้างพันธะโควาเลนต์กับกลุ่มซัลไฮดริลของเอนไซม์ $H^+/K^+-ATPase$ โอมีพราโซลจึงมีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดแบบถาวร จนกว่าจะมีการสร้างเอนไซม์ใหม่มาทดแทน ซึ่งเป็นเหตุผลหนึ่งที่ทำให้ฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดของโอมีพราโซลยังอยู่ แม้ว่ายาจะถูกขับออกจากร่างกายแล้วก็ตาม รายละเอียดของยาโอมีพราโซลจากการรวบรวมของ McTavish และคณะ(1991) Katzung (1995) และHardman และคณะ(1996) มีดังนี้

1. คุณสมบัติทางกายภาพและเคมี (Budavari, 1996)

1.1 สูตรเคมี : 5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1

H-benzimidazole

1.2 สูตรโครงสร้าง:

Omeprazole

$C_{17}H_{19}N_3O_3S$ น้ำหนักโมเลกุล: 345.42

1.3 ลักษณะเป็นผลึกสีขาว จุดหลอมเหลวเท่ากับ $156^{\circ}C$

1.4 เป็นด่างอ่อน มีค่า pKa 2 ค่า ได้แก่ ค่า pKa ของ pyridine มีค่าเท่ากับ 4.0 และ pKa ของ imidazole มีค่าเท่ากับ 8.7 (Gennaro, 1995)

1.5 โอมิพราโซล 1 กรัมละลายในน้ำ 8000 ม.ล. ละลายในแอลกอฮอล์ 25 ม.ล. (Gennaro, 1995)

2.ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

2.1 โอมิพราโซลมีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารที่มีประสิทธิภาพสูง

2.2 เพิ่มการหลั่ง gastrin จาก antral G-cell ในกระเพาะอาหาร ทำให้ระดับ gastrin ในซีรัมเพิ่มขึ้น เกิดภาวะ hypergastrinemia ได้ในผู้ป่วยที่ได้รับโอมิพราโซล จากการวิจัยในสัตว์ทดลอง พบว่าภาวะ hypergastrinemia สัมพันธ์กับการเกิด gastric ECL cell hyperplasia ซึ่งอาจนำไปสู่การเกิด ECL cell carcinoids ส่วนการศึกษาในคนพบว่าไม่เป็นเช่นนั้นแม้ว่าจะได้รับยาเป็นเวลานานก็ตาม พบว่าผลการยับยั้งการหลั่งกรดทำให้ gastrin หลั่ง gastrin มีหน้าที่ 2 อย่าง คือ 1) ควบคุมการหลั่งกรดจาก parietal cell เพื่อตอบสนองต่ออาหารหรือการเปลี่ยนแปลงของ pH ในกระเพาะอาหาร 2) กระตุ้นการเจริญของเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารบริเวณ oxyntic area ซึ่งเป็นบริเวณที่มีการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร

3. กลไกการออกฤทธิ์

โอมีพราโซลมีผลในการยับยั้งการหลั่งกรดขั้นสุดท้าย โดยไปยับยั้งเอนไซม์ H^+/K^+ ATPase ของ parietal cell ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร ทำให้ไม่มีการหลั่งกรดจาก parietal cell เนื่องจากเป็นการยับยั้งขั้นสุดท้ายในการหลั่งกรด จึงสามารถยับยั้งการหลั่งกรดทั้งสภาวะปกติ และสภาวะที่มีการกระตุ้นการหลั่งกรด

4. เภสัชจลนศาสตร์

4.1 การดูดซึมยา

โอมีพราโซลที่ให้ในรูปแบบรับประทาน จะถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็ว ให้ระดับยาสูงสุดในพลาสมาประมาณ 0.5-3.5 ชั่วโมง ปริมาณยาที่เข้าไปในแต่ละคนมีความแตกต่างกัน มากขึ้นอยู่กับขนาดของยา และค่า pH ในกระเพาะอาหาร โดยเฉลี่ยถูกดูดซึมประมาณ 65 % พบว่าเมื่อมีอาหารในกระเพาะอาหารจะทำให้การดูดซึมช้าลง

4.2 การกระจายตัวของยา

ยาจับกับโปรตีนในพลาสมาประมาณ 95 % จึงมีการกระจายตัวได้น้อย มีค่าการกระจายตัว(Vd)เท่ากับ 0.31 ล./ก.ก.

4.3 การเปลี่ยนแปลงยา และการขับถ่าย

โอมีพราโซลถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ และขับออกทางปัสสาวะมีค่าครึ่งชีวิต($T_{1/2}$) ประมาณ 30-90 นาที ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตผิดปกติ จะทำให้ค่าครึ่งชีวิตยาวนานขึ้น ทำให้ฤทธิ์ในการยับยั้งการหลั่งกรดนานขึ้นเช่นกัน

5. การนำยาไปใช้ในทางคลินิก

โอมีพราโซลถูกใช้เพื่อออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร ซึ่งเชื่อว่าจะทำให้แผลในกระเพาะอาหารหายเร็วขึ้น จึงถูกนำมาใช้ในการรักษาโรค reflux esophagitis และ peptic ulcer ที่รักษาด้วย H_2 receptor antagonist แล้วไม่ได้ผล หรือนำมาใช้ในการรักษา Zollinger Ellison Syndrome ซึ่งต้องใช้เวลาในการรักษานาน นอกจากนี้ยังถูกนำมาใช้ร่วมกับ ยาด้านจุลชีพในการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ในผู้ป่วยโรค peptic ulcer ที่มีการติดเชื้อ *H. pylori*

6. อาการข้างเคียงจากยา

อาการข้างเคียงที่เกิดจากยาพบได้น้อย เนื่องจากผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี พบอาการข้างเคียงประมาณ 1.5 % ได้แก่ คลื่นไส้, อาเจียน, ท้องเสีย, abdominal colic, ปวดศีรษะ, มึนงง และนอนไม่หลับ อาจพบมีผื่น และเอ็นชัชม์ในระดับผิดปกติได้

7. ปฏิกริยาร่วมกันของยา

จากการศึกษาใน *in vitro* พบว่าโอมีพราโซลมีผลยับยั้งการทำงานของเอ็นชัชม์ไซโตโครม P450 ทำให้ไปลดการเปลี่ยนแปลงยาฟิโนโทอิน โคอะซีแพม และวอร์ฟาริน แต่ยังไม่มีการศึกษาโดยการให้ยาร่วมกันในทางคลินิก

8. ขนาดของยาและการให้ยา

8.1 ในผู้ป่วย duodenal ulcer ให้โอมีพราโซล 20 ม.ก. วันละครั้งเป็นเวลา 2-4 สัปดาห์

8.2 ในผู้ป่วย gastric ulcer ให้โอมีพราโซล 20 ม.ก. วันละครั้งเป็นเวลา 4-8 สัปดาห์

8.3 ในผู้ป่วย reflux esophagitis ให้ยาโอมีพราโซล 20 ม.ก. วันละครั้งเป็นเวลา 4-8 สัปดาห์ สำหรับผู้ป่วยที่เคยใช้ H_2 -antagonists แล้วไม่ได้ผล เมื่อเปลี่ยนมาใช้โอมีพราโซล อาจต้องเพิ่มขนาดของโอมีพราโซลเป็น 40 ม.ก. ผู้ป่วยในกลุ่มนี้อาจมีความจำเป็นที่จะต้องใช้ยาโอมีพราโซลเป็นระยะยาวเพื่อป้องกันการเกิดเป็นใหม่(long-term maintenance therapy)

8.4 ในผู้ป่วย Zollinger-Ellison Syndrome ให้เริ่มด้วยโอมีพราโซล 60 ม.ก. วันละครั้ง เพื่อรักษาระดับการหลั่งกรดให้ต่ำกว่า 10 มิลลิโมล/ชั่วโมง ซึ่งต้องเพิ่มขนาดยาขึ้นเรื่อยๆ ประมาณ 4-5 ครั้ง เพื่อให้ได้ขนาด 80 ม.ก./วัน โดยแบ่งให้ทุก 12 ชั่วโมง

สำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตผิดปกติ ทารก และผู้สูงอายุ ไม่จำเป็นต้องลดขนาดของยา

แนวเหตุผลและสมมติฐานในการศึกษา

การรักษาแผลในโรคกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นที่มีการติดเชื้อ *H. pylori* โดยการใช้ยาต้านจุลชีพหรือยับยั้งการหลั่งกรดเพียงชนิดเดียว ไม่สามารถกำจัดเชื้อ *H. pylori* ได้ แต่เมื่อให้ยา 2 ชนิดนี้ร่วมกันสามารถกำจัดเชื้อได้อย่างสมบูรณ์ ทำให้เชื่อว่ายาทั้งสองกลุ่มน่าจะเสริมฤทธิ์กัน คณะวิจัยจึงได้พยายามศึกษาถึงผลการเสริมฤทธิ์กันของยา 2 กลุ่ม ได้แก่ ยาต้านจุลชีพอะม็อกซิซิลลินกับยายับยั้งการหลั่งกรด ในกลุ่ม proton pump inhibitors คือโอมีพราโซล ในทางคลินิกผลของยาทั้งสองชนิดเมื่อให้ร่วมกันสามารถกำจัดเชื้อได้ค่อนข้างดี แต่อัตราการกำจัดเชื้อที่แตกต่างกันบ้างในรายงาน ซึ่งจากการศึกษาค้นคว้าการเสริมฤทธิ์กันของยาดังกล่าวก็มีความแตกต่างกันไป บางรายงานกล่าวว่า การให้ยาโอมีพราโซลไปเพิ่มค่า pH ในกระเพาะอาหาร ทำให้ค่า MIC₅₀ ของยาอะม็อกซิซิลลินต่อเชื้อ *H. pylori* ลดลง (Tygat, 1994) Cederbrant และคณะ (1994) ทำการทดลองใน *in vitro* เมื่อเพิ่ม pH 5.5 เป็น 7.2 ค่า MIC₅₀ ลดลงประมาณ 3 เท่า อาจทำให้ฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อ *H. pylori* ของยาอะม็อกซิซิลลินเพิ่มขึ้น และฤทธิ์เพิ่ม pH ในกระเพาะอาหารของโอมีพราโซล อาจทำให้อะม็อกซิซิลลินถูกทำลายในกระเพาะอาหารน้อยลง ทำให้มียาที่จะไปฆ่าเชื้อ *H. pylori* ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารมากขึ้น (Bayerdorffer, Mannes, et al., 1992) เป็นต้น รายงานทั้งหมดนี้ยังหาข้อสรุปที่แท้จริงไม่ได้ หากได้ข้อมูลที่เชื่อถือได้ก็จะเป็นประโยชน์ต่อการเลือกใช้ยารักษาผู้ป่วยโรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นที่เกิดจากติดเชื้อ *H. pylori*

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาผลการใช้ยาโอมีพราโซลร่วมกับอะม็อกซิซิลลินต่อระดับยาอะม็อกซิซิลลินในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร และในซีรัมของผู้ป่วย non ulcer dyspepsia (NUD)

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. เข้าใจถึงผลของการใช้ยาโอมีพราโซลร่วมกับยาอะม็อกซิซิลลินในผู้ป่วย NUD ต่อระดับยาอะม็อกซิซิลลินในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารและในซีรัม
2. เป็นข้อมูลพื้นฐาน เพื่อใช้เป็นแนวทางในการเลือกใช้ยารักษาผู้ป่วยโรคกระเพาะอาหารได้อย่างมีประสิทธิภาพ อันจะเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยต่อไปในอนาคต