

เภสัชบำบัดของ โรคแผลเยื่อเย็บติง

มยุรี ตันติสิระ

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps>



Part of the [Pharmacology Commons](#)



เภสัชบำบัดของ โรคแผลเปื่อยเปปติก

มยุรี ดันตีสิริระ

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ 10330

บทคัดย่อ : รูปแบบของเภสัชบำบัดสำหรับแผลเปื่อยเปปติกซึ่งแต่เดิมเป็นการรักษาแผลโดยการให้ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร หรือการให้ยาที่ออกฤทธิ์ปกป้องต่อเยื่อบุทางเดินอาหารกลุ่มต่างๆ ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างกันได้เปลี่ยนเข้าสู่รูปแบบของการรักษาที่สาเหตุโดยการให้ยาเพื่อขจัดเชื้อ *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ซึ่งเป็นที่ยอมรับกันในปัจจุบันนี้ว่าเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดแผลเปื่อยเปปติก แม้จะยังไม่เป็นที่ทราบกันโดยแน่ชัดถึงกลไกในการก่อพยาธิสภาพของเชื้อชนิดนี้ แต่มีหลักฐานทางคลินิกมากมายที่แสดงให้เห็นว่าการขจัดเชื้อ *H. pylori* ในผู้ป่วยแผลเปื่อยเปปติกจะช่วยให้แผลหายเร็วและลดอุบัติการณ์ของการกลับเป็นซ้ำของแผล รูปแบบของการให้ยาเพื่อขจัดเชื้อ *H. pylori* มีอยู่หลายรูปแบบแต่โดยหลักการแล้วก็คือ การเลือกให้ยาด้านจุลชีพซึ่งมักจะใช้อย่างน้อยสองชนิดร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดติดต่อกันเป็นเวลาอย่างน้อยหนึ่งสัปดาห์ ส่วนการรักษาแผลเปื่อยเปปติกในผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อ *H. pylori* ร่วมด้วยก็ยังคงมีแนวทางการรักษาในรูปแบบเดิม นั่นคือการเลือกให้ยาในกลุ่มที่มีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรด ยาที่ออกฤทธิ์ปกป้องต่อเยื่อบุทางเดินอาหาร รวมทั้ง ยาลดกรดติดต่อกันเป็นเวลานาน 6-8 สัปดาห์

กุญแจคำ : เภสัชบำบัด แผลเปื่อยเปปติก *H. pylori* ยาด้านการอักเสบที่มีไซโตเดयरอยด์

บทนำ

โรคแผลเปื่อยเปปติก (peptic ulcer disease) เป็นโรคของระบบทางเดินอาหารส่วนต้นที่มีสาเหตุการเกิดจากการเสียสมดุลระหว่างปัจจัยที่ทำหน้าที่ปกป้อง (defensive factors) กับปัจจัยที่ทำลาย (aggressive factors) ต่อผนังเยื่อบุทางเดินอาหาร ดังนั้นไม่ว่าจะเป็นภาวะการณที่มีการหลั่งกรดซึ่งถือเป็น aggressive factor จากกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้น หรือการที่ผนังเยื่อบุทางเดินอาหารอ่อนแอลงด้วยสาเหตุต่างๆ เช่น การใช้ยาด้านการอักเสบที่มีไซโตเดयरอยด์ (NSAIDs) ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างสารพรอสตาแกลนดินส์ของเซลล์ผนังเยื่อบุทางเดินอาหาร ส่งผลทำให้ชั้นของเมือก (mucus) ที่เคลือบและปกป้องเยื่อบุทางเดินอาหารบางลง เป็นต้น ล้วนแต่เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดแผลเปื่อยเปปติกได้ทั้งสิ้น นอกเหนือจากปัจจัยต่างๆ ดังกล่าวมาแล้ว ปัจจุบันนี้เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่าโรคแผลเปื่อยเปปติก มีสาเหตุส่วนใหญ่มาจากการติด

เชื้อแบคทีเรียที่ชื่อว่า *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ข้อสนับสนุนในเรื่องนี้มาจากการที่พบว่า 58-96 % ของผู้ป่วยที่เป็น gastric ulcer (GU) และ 85-100 % ของผู้ป่วยที่เป็น duodenal ulcer (DU) จะมีการติดเชื้อ *H. pylori* ร่วมด้วย (1,2) ประกอบกับผลของการรักษาที่แสดงให้เห็นว่า การกำจัดเชื้อ *H. pylori* ในผู้ป่วยที่เป็นแผลเปื่อยเปปติกจะช่วยให้แผลหายเร็วและลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของทั้ง GU และ DU ซึ่งปกติแล้วเกิดได้สูงกว่า 80 % ให้เหลือเพียง 10-20 % เท่านั้น (3) ดังนั้นการรักษาแผลเปื่อยเปปติกที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อ *H. pylori* ร่วมด้วย จึงมุ่งเข้าสู่การให้ยาด้านจุลชีพเพื่อขจัดเชื้อควบคู่ไปกับการให้ยาที่ใช้รักษาแผลโดยการลดการหลั่งกรด ซึ่งเป็นแนวทางการรักษาที่แตกต่างไปจากการรักษาแผลเปื่อยเปปติกที่ไม่มีการติดเชื้อ *H. pylori* หรือมีสาเหตุมาจากการใช้ ยาด้านการอักเสบที่มีไซโตเดयरอยด์ อย่างไรก็ตามยาที่ใช้ที่ใช้รักษาแผลเปปติกมีหลายชนิดและ

หลายรูปแบบการใช้ยา บทความนี้จะจึงได้รวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับยาและรูปแบบของการใช้ยาดังกล่าวเพื่อเป็นประโยชน์ต่อแพทย์เภสัชกรและผู้ที่เกี่ยวข้องโดยทั่วไป

เภสัชบำบัด (Pharmacotherapy)

1. ยานี้ใช้ขจัดเชื้อ *Helicobacter pylori*

H. pylori เป็นเชื้อกรัมลบชนิดแท่งที่มีรายงานเป็นครั้งแรกในปี พ.ศ. 2526 ว่าอาจเป็นสาเหตุของโรคกระเพาะอาหารอักเสบที่ได้รับความสนใจศึกษากันอย่างกว้างขวางทั่วโลก มาจนถึงปัจจุบันนี้ (4) *H. pylori* เป็นเชื้อที่มีจำนวนของผู้ติดเชื้อสูงที่สุดในโลกประมาณกันว่าประชากรโลกที่ติดเชื้อนี้มีสูงถึง 50 % สามารถตรวจพบเชื้อนี้ได้ ใน น้ำลาย น้ำย่อยจากกระเพาะอาหารและอุจจาระของผู้ที่ติดเชื้อ การติดต่อจึงเป็นไปได้ทั้งจากปากสู่ปาก (oral to oral) หรือ จากทวารหนักสู่ปาก (anal to oral) การติดเชื้อนี้จะทำให้มีการสร้าง antibody ซึ่งสามารถตรวจพบได้ในเลือด ดังนั้นในการตรวจวินิจฉัยจึงอาจทำได้หลายวิธี (1, 5) เช่น การตรวจวัดอย่างขึ้นเนื่องจากกระเพาะอาหาร การตรวจหา antibody ในเลือด หรือการใช้ Urea Breath Tests (UBTs) ซึ่งเป็นวิธีการที่ทันสมัย แม่นยำ แต่ราคาสูงและปัจจุบันนี้ยังไม่มีเครื่องมือตรวจชนิดนี้ใน

ประเทศไทย

วัตถุประสงค์ของการรักษาโรคแผลเปื่อยเป็ดปกติที่มีการติดเชื้อ *H. pylori* ร่วมด้วย คือ การขจัดเชื้อเพื่อช่วยให้แผลหายเร็วและป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค อย่างไรก็ตามเนื่องจากเชื้อ *H. pylori* เป็นเชื้อที่โดยธรรมชาติแล้วสามารถต้านยาได้หลายชนิด (6) ดังนั้นเพื่อที่จะให้ได้ผลการรักษาที่ดีจึงต้องใช้ยาด้านจุลชีพลสองชนิดร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดหรือยาที่มีบิสมัทเป็นส่วนประกอบ รูปแบบของเภสัชบำบัดที่ใช้ในการขจัดเชื้อ *H. pylori* มีมากมาย ถึงแม้ว่ายาที่ใช้เพื่อวัตถุประสงค์นี้จะมีจำกัดอยู่เพียงไม่กี่ชนิด แต่การเลือกชนิดของยาที่จะใช้ร่วมกัน ขนาดของยาแต่ละชนิด รวมทั้งความถี่ของการให้ยาต่อวันและระยะเวลาโดยรวมของการรักษาจะแตกต่างกัน อีกทั้งแม้จะเป็นการใช้เภสัชบำบัดรูปแบบเดียวกันแต่โดยผู้หรือคณะผู้วิจัยต่างกลุ่มกันก็อาจมีประสิทธิผลในการรักษาแตกต่างกัน ทั้งนี้ด้วยเหตุผลหลาย ๆ ประการ เช่น รูปแบบของงานวิจัยที่ต่างกัน การดื้อยาของเชื้อ *H. pylori* และ ความร่วมมือในการใช้ยา (drug compliance) ของผู้ป่วยที่แตกต่างกัน ตัวอย่างของ ยาและรูปแบบของเภสัชบำบัดที่ใช้ในการขจัดเชื้อ *H. pylori* ที่ รวบรวมโดย Soll (3) ได้ แสดงไว้ในตารางที่ 1-4

ตารางที่ 1 ขนาดใช้ และวิธีใช้ของยาแต่ละชนิดในกรณีที่ใช้ตัวยานหลักเป็นยาที่มีบิสมัทเป็นส่วนประกอบ

Bismuth Subsalicylate (B)	Tetracycline not Doxycycline (T)	Metronidazole (M)	Clarithromycin (C)	Amoxycillin not Ampicillin (A)	Omeprazole (O)
2 tabs QID with meal and at bed time	500 mg QID with meal and at bed time	250 mg QID with meal and at bed time	500mg BID or TID with meal	500 mg QID with meal and at bed time	20 mg BID before meal

ตารางที่ 2 รูปแบบของการเลือกใช้ยาจากตารางที่ 1 ร่วมกันและประสิทธิผลในการขจัดเชื้อ *H. pylori*

Drug combination (Duration of treatment)		Efficacy range (%)
BMT	(1 wk)	86 - 90
BMT	(2 wk)	88 - 90
BMTO	(1 wk)	94 - 98
BMA	(1 wk)	75 - 81
BMA	(2 wk)	80 - 86

ตารางที่ 3 ขนาดใช้ และวิธีใช้ของยาแต่ละชนิด ในกรณีที่ใช้ตัวยาหลักเป็นยาในกลุ่มที่ยับยั้งการทำงานของ proton pump (PPIs)

Omeprazole (O)	Metronidazole (M)	Clarithromycin (C)	Amoxicillin (A)
20 mg BID before meal	500 mg BID with meal	500 mg BID with meal	1000 mg BID with meal

ตารางที่ 4 รูปแบบของการเลือกใช้ยาจากตารางที่ 3 ร่วมกันและประสิทธิผลในการกำจัดเชื้อ *H. pylori*

Drug combination (Duration of treatment)	Efficacy range (%)
MOC (1 wk)	87 - 91
AOC (1 wk)	86 - 91
MOA (1-2 wk)	77 - 83

นอกจากการใช้ triple therapy ดังที่แสดงในตารางแล้วยังมีการใช้ dual หรือ double therapy ด้วย omeprazole (40 mg OD) หรือ ranitidine bismuth citrate (RBC, 400 mg BID) ร่วมกับ clarithromycin (500 mg TID) ซึ่งให้ผลการรักษาประมาณ 70- 90 % (7) จากการวิเคราะห์รูปแบบการใช้ยาแบบต่างๆพบว่าเมื่อพิจารณาถึงประสิทธิผลและความคุ้มค่า (cost-effectiveness) แล้ว combination ที่เหมาะสมเพราะสามารถกำจัดเชื้อ *H. pylori* ได้กว่า 90 % คือ triple therapy ที่ใช้ omeprazole ร่วมกับยาปฏิชีวนะสองชนิดเป็นเวลาหนึ่งสัปดาห์ (8) อย่างไรก็ตาม การดื้อยาของเชื้อในแต่ละท้องถิ่นก็เป็นปัจจัยที่มีส่วนกำหนดการเลือกรูปแบบของยาที่จะใช้ด้วยเช่นกัน ดังตัวอย่างที่ Tytgat (2) ได้รวบรวมไว้ในตารางที่ 5 สำหรับกรณีที่ใช้ triple therapy ไม่ได้ผลก็ต้องใช้ quadruple therapy (BMTO) ดังแสดงไว้ในตารางที่ 2 เป็นลำดับต่อไป

ตารางที่ 5 การเลือกใช้ยาเพื่อขจัดเชื้อ *H. pylori* ในกรณีที่เชื้อมีการดื้อยา

Primary resistance	Regimen	Efficacy range (%)
Metronidazole < 30 % Clarithromycin < 15 %	PPI-C-A PPI-C-M RBC/B-C-M	85 - 95
Metronidazole > 30 % Clarithromycin < 15 %	PPI-C-A RBC/B-C-A	85 - 95
Metronidazole > 30 % Clarithromycin > 15 %	PPI-B-M-T	50 - 95

PPI = Proton pump inhibitor,
M= Metronidazole,
T= Tetracycline

C = Clarithromycin,
B = Bismuth compound

A= Amoxycillin,
RBC= Ranitidine bismuth citrate

ในการเลือกใช้ยาเพื่อขจัดเชื้อ *H. pylori* ควรเลือกใช้รูปแบบของยาที่มีประสิทธิผลในการขจัดเชื้อไม่ต่ำกว่า 80-90% มีวิธีการใช้ที่ไม่ยุ่งยากสำหรับผู้ไข้และมีฤทธิ์อันไม่พึงประสงค์ต่ำ (9) ซึ่งประเทศหรือกลุ่มประเทศต่าง ๆ ก็ได้มีการประชุมร่วมกันเพื่อหาข้อตกลงและจัดทำแนวทางของการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ *H. pylori* ของตนเอง ตัวอย่างเช่น ข้อแนะนำขององค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (7) The Maastricht Consensus ของกลุ่มประเทศในทวีปยุโรป (10) หรือ Asia Pacific Consensus ของกลุ่มประเทศในทวีปเอเชีย (11) สำหรับประเทศไทยก็ได้มีการประชุมดังกล่าวโดยกลุ่มวิจัยโรคกระเพาะอาหาร สมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทยเมื่อต้นปี พ.ศ. 2542 และเห็นควรให้เลือกใช้ยาในกลุ่มของ PPI (omeprazole 20 mg หรือ lansoprazole 30 mg) หรือ RBC (400 mg) ร่วมกับยาด้านจุลชีพอีกสองชนิดซึ่งอาจเป็น clarithromycin (500 mg) หรือ amoxicillin (1000 mg) หรือ metronidazole (400 mg) วันละสองเวลา ติดต่อกันเป็นเวลาหนึ่งสัปดาห์เพื่อขจัดเชื้อ *H. pylori* ในผู้ป่วยแผลเปื่อยเป็บติกที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อนี้ร่วมด้วย (12)

2. ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรด

บนด้าน basolateral membrane ของ parietal cell ซึ่งทำหน้าที่ในการหลั่งกรดมีตัวรับ (receptor) สำหรับตัวกระตุ้นอยู่ 3 ชนิดได้แก่ ตัวรับฮิสตามีนชนิด H_2 (H_2 receptor) ตัวรับโคลิเนอร์จิกชนิด M3 (muscarinic cholinergic receptor) และตัวรับสำหรับแกสตรินซึ่งก็คือ CCK-B receptor เมื่อฮิสตามีน หรืออะเซทิลโคลีน หรือแกสตริน เข้าจับกับตัวรับดังกล่าวจะทำให้เกิดการหลั่งกรดโดยอาศัยการทำงานของ proton pump ซึ่งจะทำหน้าที่หลั่งกรดจาก apical membrane ของ parietal cell เข้าสู่ lumen (13) ยาซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดอาจออกฤทธิ์โดยการปิดกั้นตัวรับชนิดใดชนิดหนึ่งบน basolateral membrane ของ parietal cell หรือ ยับยั้งการทำงานของ proton pump โดยตรง ยาที่ใช้กันมากในกลุ่มนี้

ได้แก่ ยาด้านตัวรับฮิสตามีนชนิด H_2 และ ยายับยั้งการทำงานของ proton pump (14-16)

2.1 ยาด้านตัวรับฮิสตามีนชนิด H_2 (H_2 receptor antagonist)

ยาในกลุ่มนี้จะเข้าจับกับตัวรับฮิสตามีนบน basolateral membrane ของ parietal cell ป้องกันตัวรับจากการถูกกระตุ้นด้วยฮิสตามีนซึ่งถูกหลั่งออกมาจาก enterochromaffin-like cell ส่งผลให้การหลั่งกรดลดลง pH ในกระเพาะอาหารจึงสูงขึ้น ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ cimetidine, ranitidine, famotidine, nizatidine และ roxatidine ซึ่งในขนาดที่กำหนดให้ใช้ (ตารางที่ 6) จะมีประสิทธิภาพในการรักษาทั้ง GU และ DU ได้ใกล้เคียงกัน นั่นคือประมาณ 70-90 % ของผู้ป่วย DU จะหายหลังจากใช้ยาในกลุ่มนี้ติดต่อกันประมาณ 4-6 สัปดาห์ สำหรับผู้ป่วย GU ซึ่งแผลจะหายช้ากว่าอาจต้องใช้เวลามากถึง 8 สัปดาห์ (14,16) ยาในกลุ่มนี้จะมีผลแตกต่างกันอยู่บ้างในด้านคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ ซึ่งก็ไม่มีปรากฏว่ามีผลต่อรูปแบบการใช้หรือประสิทธิภาพของยาแต่ประการใด ความแตกต่างอีกประการหนึ่งซึ่งอาจมีผลต่อการเลือกใช้ยาก็คือ ฤทธิ์อันไม่พึงประสงค์ กล่าวคือ นอกเหนือจากผลข้างเคียงต่อสมอง เช่น ปวดศีรษะ มึนงง สับสน หงุดหงิด หรือ นอนไม่หลับ ซึ่งมีโอกาสเกิดขึ้นจากการใช้ยาในกลุ่มนี้ทุกตัวแล้ว cimetidine ยังอาจจะก่อให้เกิดอันตรายจากการที่ยาตัวนี้มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 ซึ่งทำหน้าที่ทำลายฤทธิ์ยาหลายตัวที่มีขอบเขตความปลอดภัยในการใช้แคบๆ เช่น phenytoin, warfarin, lidocaine และ theophylline รวมทั้งมีรายงานถึงการเกิดเต้านมโต (gynecomastia) หรือการเสื่อมสมรรถภาพทางเพศของผู้ชายที่ใช้ cimetidine ในขนาดสูงๆ ติดต่อกันเป็นเวลานาน เนื่องจากฤทธิ์ antiandrogen ของ cimetidine ในขณะที่ยาตัวอื่นๆ (ยกเว้น ranitidine ซึ่งมีความสามารถในการจับกับ cytochrome P450 ประมาณ 10 % ของ cimetidine) ไม่มีฤทธิ์อันไม่พึงประสงค์ดังกล่าว (16-18)

ตารางที่ 6 ขนาดและวิธีการใช้ของ ยาด้านตัวรับฮีสตามีนชนิด H₂

Cimetidine	Ranitidine	Famotidine	Nizatidine	Roxatidine
400 mg BID หรือ 800 mg at bed time	150 mg BID หรือ 300 mg at bed time	20 mg BID หรือ 40 mg at bed time	150 mg BID หรือ 300 mg at bed time	75 mg BID หรือ 150 mg at bed time

2.2 ยาที่ยับยั้งการทำงานของ proton pump (Proton pump inhibitors)

การกระตุ้นตัวรับ บน basolateral membrane ของ parietal cell จะทำให้ระดับของแคลเซียมหรือ cAMP ภายในเซลล์เพิ่ม และในที่สุดก็จะทำให้เกิดการหลั่งกรดโดยการทำงานของ proton pump (H^+/K^+ -ATPase) เป็นขั้นตอนสุดท้าย ยาในกลุ่มนี้จะเข้าจับกับ proton pump เฉพาะส่วนที่มีการหลั่งกรดอยู่เท่านั้น ดังนั้นเพื่อที่จะให้ได้ผลการรักษาที่ดี ควรให้ยาในกลุ่มนี้ก่อนอาหารครึ่งชั่วโมงและไม่ควรให้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดชนิดอื่น ยาในกลุ่มนี้เป็นยาที่มีฤทธิ์แรงที่สุดในการยับยั้งการหลั่งกรด สามารถออกฤทธิ์ได้เร็วและแรงกว่ายาด้านตัวรับฮีสตามีนชนิด H₂ นอกจากนั้นยังมีฤทธิ์ต้านเชื้อ *H. pylori* และสามารถเสริมฤทธิ์กับยาปฏิชีวนะในการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ในหลอดทดลอง จึงถูกนำมาใช้ร่วมกับยาอื่นในการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ดังกล่าวมาแล้ว ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ omeprazole (20 mg) lansoprazole (30 mg) pantoprazole (40 mg) และ rabeprazole (20 mg) โดยให้เพียงวันละครั้งเดียวติดต่อกัน 4 - 6 สัปดาห์สำหรับ DU และ 8 สัปดาห์สำหรับ GU ที่ไม่มีการติดเชื้อ *H. pylori* เช่นเดียวกับยาด้านตัวรับฮีสตามีนชนิด H₂ ยาในกลุ่มนี้มีอุบัติการณ์ของฤทธิ์อื่นไม่พึงประสงค์ค่อนข้างต่ำ (ประมาณ 3 %) ที่พบบ่อยได้แก่ ผื่น ปวดศีรษะ ท้องเสียหรือปวดท้อง omeprazole ถูกเปลี่ยนแปลงโดย เอนไซม์ cytochrome P450 ดังนั้นเมื่อให้ร่วมกับ diazepam, phenytoin และ warfarin จะทำให้ยาเหล่านั้นออกฤทธิ์ได้นานขึ้น ในขณะที่ยาชนิดอื่นในกลุ่มเดียวกันนี้จะมีผลดังกล่าวน้อยกว่า omeprazole (15,16,19)

ในระยะไม่นานมานี้ มีรายงานว่า omeprazole สามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิดแผลเปื่อยเป็ดในผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านอักเสบที่มีไซส์เตียรอยด์ (NSAIDs) ได้เช่นเดียวกับ misoprostol ซึ่งเป็นยาชนิดเดียวที่ องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกายอมรับว่ามีประสิทธิภาพในการป้องกัน gastro-pathy จาก ยาด้านการอักเสบที่มีไซส์เตียรอยด์ (3,20,21)

3. ยาที่ออกฤทธิ์ปกป้องเยื่อบุทางเดินอาหาร

โดยธรรมชาติแล้วเยื่อบุทางเดินอาหารจะถูกป้องกันอันตรายจากกรดในกระเพาะอาหาร โดยอาศัยคุณสมบัติของเยื่อบุทางเดินอาหารที่ประกอบด้วยเซลล์หลายชนิด บางชนิดจะสร้างเมือกขึ้นมาเคลือบพื้นผิวของเยื่อบุเพื่อมิให้สัมผัสกับกรดโดยตรง บางชนิดจะสร้างอนุโมลไบคาร์บอเนตซึ่งจะค่อยๆซึมและกระจายตัวอยู่ในชั้นของเมือกเพื่อทำลายฤทธิ์กรดที่อาจซึมผ่านเมือกเข้าสัมผัสกับเยื่อบุทางเดินอาหารหรือการที่เซลล์ของเยื่อบุทางเดินอาหารสามารถสร้างสารพรอสตาแกลนดินส์ ซึ่งมีฤทธิ์ในทางเสริมสร้างต่อเยื่อบุทางเดินอาหารหลายๆอย่าง (22) อาทิ เพิ่มการสร้างเมือก อนุโมลไบคาร์บอเนตรวมและกระตุ้นการไหลเวียนของเลือดที่นำอาหารและออกซิเจนมาเลี้ยงเซลล์ของเยื่อบุทางเดินอาหารที่มีการแบ่งตัวอยู่ตลอดเวลา ทำให้สามารถซ่อมแซมตัวเองได้เมื่อเกิดแผล ยาในกลุ่มนี้อาจออกฤทธิ์โดยการเข้าไปปิดคลุมบริเวณปากแผล เร่งการสร้างเมือก อนุโมลไบคาร์บอเนตและสารพรอสตาแกลนดินส์ รวมทั้งกระตุ้นการซ่อมแซมตัวเองของเซลล์เยื่อบุทางเดินอาหารที่ถูกทำลาย หรือแม้แต่ลดการสร้างอนุโมลอิสระที่มีฤทธิ์ทำลายเยื่อบุระบบทางเดินอาหาร ยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์ดังกล่าวได้แก่ sucralfate (1000 mg QID ในขณะท้องว่าง) plaunotol (80 mg TID) rebamipide (100 mg TID) teprenone (50 mg TID) และ ยาในกลุ่มที่มีบิสมัท เป็นส่วนประกอบ เช่น bismuth subsalicylate หรือ bismuth subcitrate (14, 22-25)

ปัจจุบันมียาหลายชนิดที่มีฤทธิ์ปกป้องเยื่อบุทางเดินอาหารควบคู่กันไปกับฤทธิ์อื่นๆ ตัวอย่างเช่น ranitidine bismuth citrate ซึ่งนอกจากจะมีฤทธิ์ปกป้องเยื่อบุทางเดินอาหารแล้ว ยังมีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ pepsin และ ยับยั้งการหลั่งกรด (26,27) หรือ ebrotidine ซึ่งมีฤทธิ์เป็นทั้ง H₂ receptor antagonist และ gastroprotective ควบคู่กันไป (28)

4. ยาในกลุ่มพรอสตาแกลนดินส์

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่า สารพรอสตาแกลนดินส์ที่ถูกสร้างขึ้นจากเซลล์ของเยื่อบุทางเดินอาหารมีฤทธิ์เป็น muco-protective เนื่องจากยาต้านการอักเสบที่มีไซโคลอ็อกซีจีเนสยับยั้งการสร้างสารพรอสตาแกลนดินส์ การใช้ยาในกลุ่มนี้จึงเป็นสาเหตุของการเกิดแผลเปื่อยเป็ดิก รองจากการติดเชื้อ *H. pylori* (2) และฤทธิ์อื่นไม่พึงประสงค์ดังกล่าวสามารถป้องกันด้วยการให้ ยาต้านการอักเสบที่มีไซโคลอ็อกซีจีเนส ร่วมกับ misoprostol ซึ่งเป็น prostaglandin analog ที่มีฤทธิ์เป็น mucoprotective และสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดได้ในขนาดที่สูง ขนาดของยาที่ใช้คือ 200 mcg QID มีรายงาน ที่กล่าวว่า misoprostol ที่ให้เพียงวันละสองหรือสามครั้งพร้อมกับ ยาต้านการอักเสบที่มีไซโคลอ็อกซีจีเนส หรือ การให้ fixed combination ของ ยาต้านการอักเสบที่มีไซโคลอ็อกซีจีเนส เช่น diclofenac ร่วมกับ misoprostol (30) ก็ใช้ได้ผลดีเช่นกัน misoprostol อาจทำให้เกิดฤทธิ์อื่นไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง หรือ ท้องเสีย ซึ่งจะพบบ่อยขึ้นในขนาดใช้ที่สูงขึ้น และห้ามใช้ยานี้กับหญิงมีครรภ์เพราะอาจทำให้เกิดการแท้งได้ (14,16) Champion และคณะ (31) ได้รวบรวมผลของการใช้ยาในกลุ่มต่างๆในการป้องกัน gastropathy จาก ยาต้านการอักเสบที่มีไซโคลอ็อกซีจีเนส ดังแสดงไว้ในตารางที่ 7

5. ยาลดกรด

ยาในกลุ่มนี้เป็นยาที่มีราคาถูกและมีฤทธิ์ข้างเคียงต่ำที่ใช้กันมานานแล้ว จากข้อจำกัดในเรื่องของการใช้ยาที่ต้องให้บ่อยถึงวันละ 4 ครั้ง (หลังอาหาร 1 ชั่วโมงและก่อนนอน)

เพื่อที่จะให้ได้ผลการรักษาที่ใกล้เคียงกับยากลุ่มอื่น ทำให้ความนิยมใช้ยากลุ่มนี้ลดลง โดยทั่วไปมักให้ เพื่อลดอาการปวดท้อง กลไกการออกฤทธิ์หลักของยาในกลุ่มนี้ คือ การสะท้อนฤทธิ์กรดด้วยปฏิกิริยาทางเคมี ทำให้ pH ในกระเพาะอาหารสูงขึ้น ส่วนใหญ่ยาในกลุ่มนี้มักเป็นยาที่มีส่วนผสมของอลูมิเนียมและแมกนีเซียมในสัดส่วนต่างๆ กันเพื่อลดอาการข้างเคียงในการทำให้ท้องผูกจากการใช้ยาที่มีอลูมิเนียมเพียงชนิดเดียว หรืออาการท้องเสียจากยาที่มีแมกนีเซียมแต่เพียงอย่างเดียว ในกรณีที่ต้องการให้ยากลุ่มนี้พร้อมกับยาชนิดอื่นควรจะให้ห่างกันประมาณหนึ่งชั่วโมงเพื่อหลีกเลี่ยงอันตรกิริยาระหว่างยาซึ่งอาจส่งผลให้การดูดซึมหรือการแตกตัวของยาอื่นที่ให้ร่วมกับยาลดกรดเปลี่ยนแปลงไป (14,16)

บทสรุป

ในปัจจุบันนี้เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่า เมื่อพิจารณาถึงความคุ้มค่าและคุณภาพชีวิตที่ดีของผู้ป่วยแผลเปื่อยเป็ดิกในระยะยาวแล้ว ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อ *H. pylori* ร่วมอยู่ ด้วยนั้นควรที่จะต้องได้รับการรักษาด้วยการให้ยาด้านจุลชีพร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดเพื่อขจัดเชื้อ *H. pylori* ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของแผลเปื่อยเป็ดิก มากกว่าการที่จะให้การรักษาดูแลด้วยการให้ยาที่มีฤทธิ์ลดกรดหรือปกป้องเยื่อบุทางเดินอาหารเป็นระยะๆเพื่อรักษาแผล หรือเมื่อมีการกลับเป็นซ้ำของโรค ดังที่เคยเป็นมาในอดีต ดังนั้นความสำเร็จของการรักษาจึงขึ้นอยู่กับปัจจัยสองประการ นั่นคือการเลือกให้ยาที่มีประสิทธิผลสูงเหมาะสมกับภาวะการณ์ของผู้ป่วย และวิธีตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อ *H. pylori* ที่แม่นยำแน่นอนและไม่ยุ่งยากจนเกินไป

ตารางที่ 7 ผลการใช้ยากลุ่มต่างๆในการป้องกัน GU และ DU ที่เกิดจาก ยาต้านการอักเสบที่มีไซโคลอ็อกซีจีเนส

Agents	Efficacy in preventing	NSAIDs-induced ulcers
	GU	DU
H ₂ receptor antagonist	No ^a	Yes
Omeprazole	Unproven	Unproven
Sucralfate	No	Unproven
Misoprostol	Yes	Yes

a = recent data suggest efficacy of famotidine at high dose

เอกสารอ้างอิง

1. J. R. Lambert, S. K. Lin and J. Aranda-Michel. *Helicobacter pylori*. *Scand. J. Gastroenterol.* 30 Suppl: 33-46 (1995).
2. G. N. T. Tytgat. Treatment of peptic ulcer. *Digestion* 59: 446-452 (1998).
3. A. H. Soll. Medical treatment of peptic ulcer disease. Practice guidelines *JAMA* 275 (8): 622-628 (1996).
4. J. R. Warren and B. Marshall. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 4 Jun: 1273-1275 (1983).
5. S. F. Moss, A. M. Fendrick, D. R. Cave and I. M. Modlin. *Helicobacter pylori* -More light, less heat. *Am. J. Gastroenterol.* 93: 306-310 (1998).
6. A. T. R. Axon. The role of acid inhibition in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Scand. J. Gastroenterol.* 29 Suppl: 16-23 (1994).
7. R. J. Hopkins. Current FDA-approved treatment for *Helicobacter pylori* and the FDA approval process. *Gastroenterology* 113: S126-S130 (1997).
8. G. Treiber. The influence of drug dosage on *Helicobacter pylori* eradication: A cost-effectiveness analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 91: 246-257 (1996).
9. M. B. Fennerty. What are the treatment goals for *Helicobacter pylori* infection? *Gastroenterology* 113: S120-S125 (1997).
10. The European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPSG). Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht Consensus Report. *GUT* 41: 8-13 (1997).
11. S. K. Lam. and N. J. Tally. *Helicobacter Pylori* Consensus Report of the 1997 Asia Pacific consensus conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 13: 1-12 (1998).
12. กลุ่มวิจัยโรคกระเพาะอาหาร สมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วย Dyspepsia และผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* ในประเทศไทย. บริษัทจิงร็อค จำกัด, กรุงเทพมหานคร 2542, หน้า 9-10.
13. S. J. Hersey and G. Sachs. Gastric acid secretion. *Pharmacol. Rev.* 47: 155-189 (1995).
14. M. Abramowicz. Drugs for treatment of peptic ulcer. *Med. Lett. Drugs Ther.* 36: 65-67 (1994)
15. G. Sachs, J. M. Shin, C. Briving, B. Wallmark and S. Hersey. The pharmacology of the gastric proton pump: the H⁺,K⁺ ATPase. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 35: 277-305 (1995).
16. D. J. Cada, D. A. Hussar, T. R. Covington, L. Iasagna, S. K. Hebel, B. R. Olin, J. R. Seleven, D. S. Tatro, R. W. Sloan and T. L. Whitsett. (eds), *Drug Facts and Comparisons, Facts and Comparisons*, St. Louis (MO), 1999, pp 2030-2105.
17. Y. Kawanishi, S. Ishihara, K. Takahashi, T. Tsushima, S. Hagishita, M. Ishikawa and Y. Ishihara. Synthesis and biological evaluation of a new reversely linked type of dual histamine H₂ and gastrin receptor antagonist. *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo) 45: 116-124 (1997).
18. K. Parent. Acid reduction in peptic ulcer disease. *Postgrad. Med.* 96: 53-59 (1994).
19. P. Richardson, C. J. Hawkey and W. A. Stack. Proton pump inhibitors: Pharmacology and rationale for use in gastrointestinal disorders. *Drugs* 56 : 30-335 (1998).
20. N. D. Yeoman, Z. Tulassay, L. Juhasz, I. Racz, J. M. Howard, C. J. R. Rensburg, A. J. Swannell and C. J. Hawkey. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N. Engl. Med.* 338: 719-726 (1998).
21. C. J. Hawkey, D. M. Jeffrey, J. A. Karrasch, L. Szczepanski, D. G. Walker, A. Barkun, A. J. Swannell and N. D. Yeoman. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N. Engl. Med.* 338: 727-734 (1998).
22. B. M. Peskar and N. Maricic. Role of prostaglandins in gastroprotection. *Dig. Dis. Sci.* 43: 23S-29S (1998).

23. T. Oga, H. Kawada, Y. Utsui, H. Domom, C. Ishii and H. Yasuda. Bactericidal effect of plaunotol, a cytoprotective antiulcer agent, against *Helicobacter pylori*. *J. Antimicrob. Chemother.* 38: 387-397 (1996).
24. A. Hachiya, M. Bessho, T. Iwasaki, K. Iida and S. Otsuka. Protective effect of teprenone on blood flow and incidence of histologic lesion in rat gastric mucosa after haemorrhage and retransfusion. *Scand. J. Gastroenterol.* 31: 326-333 (1996).
25. T. Arakawa, K. Kobayashi, T. Yoshikawa and A. Tarnawski. Rebamipide: Overview of its mechanisms of action and efficacy in mucosal protection and ulcer healing. *Dig. Dis. Sci.* 43: 5S-13S (1998).
26. R. Stables, C. J. Campbell, N. M. Clayton, J.W. Clitherow, C. J. Grinham, A. A. McColm, A. McLaren and M. A. Trevethick. Gastric anti-secretory, mucosal protective and anti-*Helicobacter* properties of ranitidine bismuth citrate. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 7: 237-246 (1993).
27. A. Graham and J. R. Wood. Ranitidine bismuth citrate. *Drugs Today* 33: 431-451 (1997).
28. S. Patel and M. I. Wilde. Ebrotidine. *Drugs* 51 : 974-980 (1996).
29. F. E. Silverstein. Improving the gastrointestinal safety of NSAIDs: The development of Misoprostol-From hypothesis to clinical practice. *Dig. Dis. Sci.* 43: 447-458 (1998).
30. F. McKenna. Diclofenac/misoprostol: the European clinical experience. *J. Rheumatol.* 51: 21-30 (1998).
31. G. D. Champion, P. H. Feng, T. Azuma, D. E. Caughey, K. H. Chan, S. Kashiwazaki, H. C. Liu, A. R. Nasution, M. Nobunaga, S. Prichanond, T. P. Torralba, V. Udom, D. Utis, S. R. Wang, W. S. Wong, D. J. Yang and M. C. Yoo. NSAID-induced gastrointestinal damage. Epidemiology, risk and prevention, with an evaluation of the role of misoprostol: An Asia-Pacific perspective consensus. *Drugs* 53 : 6-19 (1997).