

สูตรยาสำหรับใช้รักษาการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรในปัจจุบัน

Current Drug Regimens for *Helicobacter pylori* Treatment

การศึกษาต่อเนื่อง

สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-002-08-2566

จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 สิงหาคม 2566

วันที่หมดอายุ : 31 กรกฎาคม 2567

สุวิชา สเวกกุลชล, ภ.บ.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

e-mail: dsb35833@gmail.com

Suwittha Sawekkulchol, B.Sc. in Pharm.

Pharmacy Department,

King Chulalongkorn Memorial Hospital

e-mail: dsb35833@gmail.com

บทคัดย่อ

เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคกระเพาะอาหารอักเสบและมะเร็งกระเพาะอาหาร ซึ่งสามารถให้การรักษาได้ ในปัจจุบันมีสูตรยาให้เลือกใช้หลากหลายสูตรซึ่งแตกต่างกันตามแนวทางเวชปฏิบัติของแต่ละประเทศ โดยส่วนใหญ่ขึ้นอยู่กับนโยบายทางสาธารณสุขและการเข้าถึงยาในการรักษาของแต่ละประเทศ สำหรับประเทศไทยสูตรยาที่ใช้ยังคงเป็นไปตามแนวทางเวชปฏิบัติในการวินิจฉัยและการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร (*Helicobacter pylori*) ในประเทศไทย พ.ศ. 2558 โดย first-line therapy ได้แก่ standard triple therapy, sequential therapy, concomitant quadruple therapy และ second-line therapy ได้แก่ quadruple therapy, levofloxacin based triple therapy ต่อมาในปี พ.ศ. 2561 ได้มีการนำ vonoprazan จากประเทศญี่ปุ่นเข้ามาใช้ในประเทศไทย จึงมีการสั่งใช้ vonoprazan แทนยาในกลุ่ม proton pump inhibitors เพิ่มขึ้นในสูตรยาหลัก รวมทั้งยังมีการใช้สูตรยาทางเลือก คือ vonoprazan-amoxicillin dual therapy ด้วย ดังนั้นการรวบรวมข้อมูลสูตรยาที่มีใช้ทั้งหมดในปัจจุบันจึงมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งเพื่อให้สามารถหาสูตรยาที่กำจัด

Abstract

Helicobacter pylori is the cause of gastritis and gastric cancer. Treatment with various drug regimens is currently adopted and drug regimens are varied from country to country. Each country has its own clinical practice which largely depends on public health policy and access to medicines. For drug regimens used in Thailand, they still adhere to the Thailand Consensus on *Helicobacter pylori* Management 2015. The first-line therapy consists of standard triple therapy, sequential therapy, concomitant quadruple therapy, while the second-line therapy includes quadruple therapy and levofloxacin-based triple therapy. In 2018, vonoprazan from Japan was introduced in Thailand. Consequently, vonoprazan is increasingly prescribed as a substitute for proton pump inhibitors in the mainstream regimen, as well as an alternative regimen known as vonoprazan-amoxicillin dual therapy. Therefore, collecting information on all currently available drug regimens is very impor-

รับบทความ: 31 ธันวาคม 2565

แก้ไข: 26 มิถุนายน 2566

ตอบรับ: 5 กรกฎาคม 2566

เชื่อได้อย่างมีประสิทธิภาพ แต่เนื่องจากสูตรยาที่ใช้ส่วน-ใหญ่จะประกอบด้วยยาปฏิชีวนะอย่างน้อย 2 ชนิดขึ้นไปจึงอาจส่งผลกระทบต่อตามมาภายหลัง ได้แก่ การทำให้เกิดเชื้อดื้อยาและความไม่สมดุลของแบคทีเรียในลำไส้ โดยความไม่สมดุลของแบคทีเรียในลำไส้จะนำไปสู่โรคเกี่ยวกับระบบย่อยในทางเดินอาหารได้อีกด้วย สูตรยาที่นำมาใช้รักษาในอนาคตจึงต้องสามารถกำจัดเชื้อได้อย่างมีประสิทธิภาพ ใช้ระยะเวลาในการรักษาไม่นาน ผู้ป่วยทุกคนสามารถเข้าถึงได้ รวมทั้งสิ่งที่ต้องคำนึงถึงมากที่สุดคือไม่ทำให้เกิดเชื้อดื้อยา และส่งผลกระทบต่อความสมดุลของแบคทีเรียในลำไส้น้อยที่สุด

tant in order to find effective drug regimens. However, since most regimens contain at least 2 antibiotics, *Helicobacter pylori* treatment may cause development of antibiotic resistance and imbalance of bacteria in the gut. The latter situation can also lead to gastrointestinal disease. Drug regimens that should be developed in the future must contain properties of effectively eradicating the infection with shortening course of treatment, and being accessible by all patients. Lastly, the two important things to be aware are the drug-resistant bacteria and the imbalance of bacteria in the gut should not occur.

คำสำคัญ: เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร; สูตรยาสำหรับใช้รักษา

Keyword: *Helicobacter pylori*; drug regimens

การอ้างอิงบทความ:

สุวิชา สเวกุลชล. สูตรยาสำหรับใช้รักษาการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรในปัจจุบัน. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(2):258-66.

Citation:

Sawekkulchol S. Current drug regimens for *Helicobacter pylori* treatment. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(2):258-66.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายเกี่ยวกับสูตรยาสำหรับใช้รักษาการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรได้
2. พิจารณาสูตรยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายได้

บทนำ

Helicobacter pylori (*H. pylori*) เป็นเชื้อแบคทีเรียกรัมลบที่อาศัยอยู่ในเยื่อบุกระเพาะอาหารของมนุษย์ ในประเทศไทยมีการเก็บรวบรวมข้อมูลความชุกของการติดเชื้อ *H. pylori* ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2547-2555 พบอุบัติการณ์การติดเชื้อโดยรวมร้อยละ 34.1 และพบว่ามี ความแตกต่างกันไปในแต่ละภูมิภาค¹ การตรวจหาเชื้อ *H. pylori* ทำได้โดยการส่องกล้องทางเดินอาหาร การตรวจผ่านลมหายใจ (urea breath test) การตรวจอุจจาระ

และการเจาะเลือด ผู้ที่ติดเชื้อส่วนมากจะเกิดภาวะกระเพาะอาหารอักเสบเรื้อรังแต่ไม่แสดงอาการ การติดเชื้อ *H. pylori* มีความเสี่ยงที่จะเกิดกระเพาะอาหารอักเสบ แผลในกระเพาะอาหารและมะเร็งกระเพาะอาหาร ซึ่งการกำจัดเชื้อ *H. pylori* สามารถลดอัตราการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารได้²

สูตรยาสำหรับใช้รักษา *H. pylori* ทั่วโลกนั้นค่อนข้างมีความหลากหลาย โดยสูตรการรักษาที่ใช้ในแต่ละประเทศนั้นขึ้นอยู่กับการเข้าถึงยา และการดื้อยาของเชื้อ

H. pylori นอกจากนั้นการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ยังมีปัญหาที่ตามมาภายหลัง กล่าวคือ เมื่อรักษาตามสูตรยาที่ใช้แล้วอาจทำให้มีการเปลี่ยนแปลงการทำงานของลำไส้และแบคทีเรียในทางเดินอาหาร ซึ่งทำให้เกิดโรคเกี่ยวกับระบบย่อยในทางเดินอาหารได้² ดังนั้นการทบทวนสูตรยาที่มีใช้ในปัจจุบันของแต่ละประเทศ จะทำให้สามารถกำหนดทิศทางและแบบแผนการรักษาได้ดีขึ้น เพื่อให้ผู้ป่วยมีอัตราการหายจากโรคที่สูงขึ้น ลดการเปลี่ยนแปลงของแบคทีเรียในทางเดินอาหาร และช่วยลดปัญหาเกี่ยวกับอาการต่าง ๆ ในทางเดินอาหารได้

สูตรยามาตรฐานสำหรับใช้รักษา *H. pylori* ในปัจจุบัน

จากการรวบรวมแนวทางเวชปฏิบัติจากประเทศต่าง ๆ ซึ่งแสดงในตารางที่ 1 และ 2 พบว่า ในประเทศสหรัฐอเมริกา³ ประเทศแถบยุโรป⁴ และประเทศแคนาดา⁵ แนะนำให้ใช้ first-line therapy ที่เป็น bismuth quadruple หรือ nonbismuth concomitant quadruple therapy เป็นระยะเวลา 10-14 วัน สำหรับผู้ป่วยที่อยู่ในพื้นที่ที่มีอัตราการติดเชื้อต่อ clarithromycin สูง โดยสูตร bismuth quadruple therapy จะประกอบด้วย proton pump inhibitor (PPI), bismuth และ antibiotic อีก 2 ชนิด ซึ่งแต่ก่อนคือ metronidazole และ tetracycline ภายหลังมียาเพิ่มขึ้นมาคือ amoxicillin, clarithromycin และ tinidazole ส่วน concomitant quadruple therapy จะประกอบด้วย PPI และ antibiotic อีก 3 ชนิด ซึ่งคือ amoxicillin, clarithromycin และ metronidazole จากผลการศึกษาทางคลินิกขนาดใหญ่ในยุโรปพบว่า ผลลัพธ์ในการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ของทั้ง 2 สูตรนั้นมีความเหมาะสม กล่าวคือ สามารถกำจัดเชื้อ *H. pylori* ได้มากกว่าร้อยละ 90 นอกจากนี้แนวทางการรักษาที่ผ่านมาแนะนำให้ใช้ clarithromycin เป็นตัวหลักใน triple therapy เฉพาะในพื้นที่ที่มีอัตราการติดเชื้อต่อ clarithromycin ต่ำและในผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติการใช้ยาในกลุ่ม macrolide มาก่อน

ส่วนในประเทศแถบเอเชีย นั้น ประเทศจีน⁶ แนะนำให้ใช้ bismuth quadruple therapy นาน 10-14

วัน เป็น empiric treatment ประเทศเกาหลีใต้⁷ แนะนำให้ใช้ standard triple therapy นาน 14 วัน รวมทั้ง sequential therapy หรือ concomitant therapy นาน 10 วัน ให้เป็น first-line therapy

สำหรับประเทศญี่ปุ่น⁸ มีการใช้ยาลดกรดตัวใหม่ที่ออกฤทธิ์ได้รวดเร็วและยาวนานคือ vonoprazan ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม potassium-competitive acid blocker (P-CAB) โดยเริ่มใช้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2558 และใช้เป็นยาหลักใน triple therapy แทนยาในกลุ่ม PPI ส่วน antibiotic อีก 2 ชนิดคือ amoxicillin และ clarithromycin โดยสูตรนี้ใช้เป็น first-line therapy และใช้ระยะเวลารักษาเพียง 7 วัน¹⁰ จากผลการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมพบว่า vonoprazan-based triple therapy มีอัตราการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ได้ถึงร้อยละ 89-93¹¹ รวมทั้งยังมีอัตราการกำจัดเชื้อ *H. pylori* สำเร็จมากกว่าร้อยละ 80 ในสายพันธุ์ที่ดื้อต่อ clarithromycin¹²

ประเทศไทย⁹ ยังคงใช้แนวทางเวชปฏิบัติในการวินิจฉัยและการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ *H. pylori* พ.ศ. 2558 ซึ่งแนะนำสูตร first-line therapy คือ standard triple therapy, sequential therapy และ concomitant quadruple ในส่วนของสูตร second-line therapy คือ quadruple therapy และ levofloxacin based triple therapy พบอัตราการติดเชื้อต่อ clarithromycin ในประเทศไทยจากโรงเรียนแพทย์ 5 แห่งมีค่าอยู่ระหว่างร้อยละ 5-29.2 (ค่ากลางร้อยละ 13.8) ในปัจจุบันได้มีการนำ vonoprazan มาใช้เพิ่มมากขึ้น โดยยาได้รับการขึ้นทะเบียนจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศไทยตั้งแต่วันที่ 6 กรกฎาคม พ.ศ. 2561 สำหรับรักษาโรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น โรคหลอดอาหารอักเสบจากกรดไหลย้อน ป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหาร รวมทั้งใช้ร่วมกับยาอื่นเพื่อรักษาแผลในทางเดินอาหารที่เกิดจากการติดเชื้อ *H. pylori* แต่ยังคงติดตามความปลอดภัยของยาใหม่ (Safety Monitoring Program: SMP) อย่างไรก็ดีตาม vonoprazan ได้รับการปลดจาก SMP ตั้งแต่วันที่ 20 ตุลาคม พ.ศ. 2564¹³

ตารางที่ 1 สูตรยาสำหรับใช้รักษา *H. pylori* ในปัจจุบัน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 3-9)

แนวทางเวชปฏิบัติ	สูตรยา	ระยะเวลา
ACG Clinical Guideline ³	• ในพื้นที่ที่มีเชื้อดื้อยา CLA ต่ำ คือ น้อยกว่าร้อยละ 15 หรือผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาในกลุ่ม macrolide มาก่อน Standard triple therapy (PPI + CLA + AMO/MET)	14 วัน
	• ในพื้นที่ที่มีเชื้อดื้อยา CLA สูง คือ มากกว่าร้อยละ 15 หรือผู้ป่วยที่เคยได้รับยาในกลุ่ม macrolide มาก่อน Bismuth quadruple therapy (PPI + bismuth + TET + MET)	10-14 วัน
	Concomitant quadruple therapy (PPI + CLA + AMO + MET)	10-14 วัน
Maastricht V/Florence Consensus Report ⁴	• ในพื้นที่ที่มีเชื้อดื้อยา CLA ต่ำ คือ น้อยกว่าร้อยละ 15 (PPI + CLA + AMO/MET)	14 วัน
	• ในพื้นที่ที่มีเชื้อดื้อยา CLA สูง คือ มากกว่า ร้อยละ 15 Bismuth quadruple therapy (PPI + bismuth + ATB 2 ชนิด)	14 วัน
	Concomitant quadruple therapy (PPI + CLA + AMO + MET/TIN)	14 วัน
Toronto Consensus ⁵	• ในพื้นที่ที่มีเชื้อดื้อยา CLA ต่ำ คือ น้อยกว่าร้อยละ 15 Standard triple therapy (PPI + CLA + AMO/MET)	14 วัน
	• ในพื้นที่ที่มีเชื้อดื้อยา CLA สูง คือ มากกว่า ร้อยละ 15 Bismuth quadruple therapy (PPI + bismuth + TET + MET)	14 วัน
	Concomitant quadruple therapy (PPI + CLA + AMO + MET)	14 วัน
Fifth Chinese National Consensus Report ⁶	Bismuth quadruple therapy (PPI + bismuth + ATB 2 ชนิด)	10-14 วัน
Korean Guideline 2020 ⁷	Standard triple therapy (PPI + CLA + AMO)	14 วัน
	Sequential therapy (PPI + AMO นาน 5 วัน ตามด้วย PPI + CLA + MET นาน 5 วัน)	10 วัน
	Concomitant quadruple therapy (PPI + CLA + AMO + MET)	10 วัน
Japanese Guideline 2016 ⁸	Standard therapy (PPI + AMO + CLA/MET) หรือ Vonoprazan triple therapy (P-CAB + AMO + CLA/MET)	7 วัน 7
Thailand Consensus 2015 ⁹	• First line Standard triple therapy (PPI + CLA + AMO/MET)	10-14 วัน
	Sequential therapy (PPI + AMO นาน 5 วัน ตามด้วย PPI + CLA + MET นาน 5 วัน)	10 วัน
	Concomitant quadruple therapy (PPI + CLA + AMO + MET)	10 วัน
	• Second line Quadruple therapy (PPI + bismuth + ATB 2 ชนิด)	14 วัน
	Levofloxacin based triple therapy (PPI + LVFX + AMO)	14 วัน

ACG = American College of Gastroenterology

ATB = antibiotic

MET = metronidazole

PPI = proton pump inhibitor

TET = tetracycline

AMO = amoxicillin

CLA = clarithromycin

P-CAB = potassium-competitive acid blocker (vonoprazan)

TIN = tinidazole

LVFX = levofloxacin

ตารางที่ 2 สูตรยาสำหรับใช้รักษา *H. pylori* และอัตราการกำจัดการติดเชื้อ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 2)

สูตรยา	PPI/P-CAB	Antibiotics	ระยะเวลา รักษา	อัตราการกำจัดการติดเชื้อ	
				ITT	PP
Bismuth quadruple therapy	Lansoprazole (30 mg bid)	MET (500 mg tid) TET (500 mg bid) Bismuth (300 mg bid)	10 วัน	ร้อยละ 74	ร้อยละ 93
Concomitant quadruple therapy	Esomeprazole (20 mg bid)	AMO (1000 mg bid) CLA (500 mg bid) MET (500 mg bid)	14 วัน	ร้อยละ 87	ร้อยละ 94
Sequential therapy	Rabeprazole (20 mg bid)	AMO (1000 mg bid) นาน 5 วัน ตามด้วย CLA (500 mg bid) นาน 5 วัน TIN (500 mg bid) นาน 5 วัน	10 วัน	ร้อยละ 82	ร้อยละ 95
Hybrid therapy	Esomeprazole (40 mg bid)	AMO (1000 mg bid) นาน 14 วัน CLA (500 mg bid) สำหรับ 7 วันสุดท้าย MET (500 mg bid) สำหรับ 7 วันสุดท้าย	14 วัน	ร้อยละ 83	ร้อยละ 95
Reverse hybrid therapy	Dexlansoprazole (30 mg bid)	AMO (1000 mg bid) นาน 14 วัน CLA (500 mg bid) สำหรับ 7 วันแรก MET (500 mg bid) สำหรับ 7 วันแรก	14 วัน	ร้อยละ 95	ร้อยละ 96
PPI-based standard triple therapy	Lansoprazole (30 mg bid)	AMO (1000 mg bid) CLA (500 mg bid)	14 วัน	ร้อยละ 56	ร้อยละ 63
High-dose PPI-amoxicillin dual therapy	Esomeprazole (20 mg qid)	AMO (750 mg qid)	14 วัน	ร้อยละ 87	ร้อยละ 92
Vonoprazan-based triple therapy	Vonoprazan (20 mg bid)	AMO (750 mg bid) CLA (200 mg bid)	7 วัน	ร้อยละ 89	ร้อยละ 90
Vonoprazan-amoxicillin dual therapy	Vonoprazan (20 mg bid)	AMO (750 mg bid)	7 วัน	ร้อยละ 85	ร้อยละ 87

AMO = amoxicillin
CLA = clarithromycin
MET = metronidazole
PP = per protocol
qd = once daily
TET = tetracycline
TIN = tinidazole.

bid = twice daily
ITT = intention to treat
P-CAB = potassium-competitive acid blocker (vonoprazan)
PPI = proton pump inhibitor
qid = 4 times daily
tid = 3 times daily

สูตรยาสำหรับใช้รักษา *H. pylori* นั้นอาจนำมาเปรียบเทียบกันโดยตรงค่อนข้างยากเนื่องจาก ความแตกต่างกันในแต่ละพื้นที่ที่มีสายพันธุ์ที่ดื้อต่อ clarithromycin การเข้าถึงยา รวมทั้งนโยบายด้านหลักประกันสุขภาพของแต่ละประเทศ

สูตรการรักษา *H. pylori* มาตรฐานในปัจจุบัน รวมทั้งสูตร vonoprazan-based triple therapy และ nonbismuth quadruple therapy ยังมีข้อจำกัดบางอย่าง ถึงแม้ว่าจะมีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อได้ แต่สิ่งที่ต้องคำนึงถึงเป็นหลักคือ การรักษา *H. pylori* ด้วย antibiotic หลากหลายชนิดอาจเพิ่มปริมาณของเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อยาได้ การใช้ antibiotic เพื่อการรักษาโรคและใช้ทางปศุสัตว์ซึ่งขาดการพิจารณาในเรื่องเชื้อดื้อยานั้นมีอยู่ทั่วโลก โดยการใช้ antibiotic ที่เป็น broad spectrum จะทำให้เกิดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาหลากหลายสายพันธุ์ ซึ่งรวมถึงเชื้อ *H. pylori* ด้วย องค์การอนามัยโลกได้จัดระดับเชื้อแบคทีเรียดื้อยากลุ่ม priority pathogen ที่สามารถก่อโรคได้รุนแรงที่สุดต่อมนุษย์ ซึ่งแบ่งได้เป็น 3 ระดับคือ ระดับวิกฤต ระดับสูง และระดับปานกลาง โดยเชื้อ *H. pylori* สายพันธุ์ที่ดื้อต่อ clarithromycin จัดอยู่ในระดับสูง¹⁴ นอกจากนี้ เชื้อ *H. pylori* สายพันธุ์ที่ดื้อต่อ metronidazole และยาในกลุ่ม fluoroquinolones ที่ใช้ทั่วไปในสูตรการรักษา *H. pylori* ยังเพิ่มระดับการแจ้งเตือนในหลายพื้นที่ทั่วโลกเกินร้อยละ 15

สูตร triple therapy และ quadruple therapy ที่ใช้ในปัจจุบันจะประกอบด้วย antibiotic 2 หรือ 3 ชนิด ซึ่ง vonoprazan-based triple therapy และ nonbismuth quadruple therapy จะมี clarithromycin และ/หรือ metronidazole รวมอยู่ด้วย ซึ่งปัญหาหลักที่พบคือ การเพิ่มจำนวนของเชื้อดื้อยา นอกจากนี้ การใช้ antibiotic หลายชนิดใน empiric treatment ก็ทำให้เกิดความเสี่ยงของเชื้อดื้อยาได้ ดังนั้นควรมีการพิจารณาใช้ antibiotic อย่างเหมาะสม การตรวจความไวของเชื้อต่อ antibiotic จึงเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพที่สุดสำหรับการเลือกใช้ยาในการรักษา *H. pylori* สูตรการ

รักษาแบบ tailored therapy ซึ่งมีการตรวจความไวของเชื้อต่อ antibiotic พบว่า สามารถเพิ่มอัตราการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ได้เป็นอย่างมาก² อย่างไรก็ตามการตรวจความไวของเชื้อต่อ antibiotic ยังไม่ใช่แนวทางปฏิบัติทางคลินิกปกติเนื่องจากจำเป็นต้องมีการส่งกล้องเพื่อตรวจ รวมทั้งใช้เวลานานและค่าใช้จ่ายที่สูง นอกจากนี้ สิ่งที่ต้องคำนึงถึงอีกเรื่องคือ ความไม่สมดุลของแบคทีเรียในลำไส้ (gut microbiota dysbiosis) ที่เกิดจากการรักษา *H. pylori* โดยแบคทีเรียในลำไส้มีส่วนช่วยป้องกันแบคทีเรียก่อโรค ช่วยในกระบวนการย่อยอาหาร ระบบการเผาผลาญ ระบบขับถ่าย รวมทั้งเสริมสร้างภูมิคุ้มกันของร่างกาย

สูตรการรักษา *H. pylori* มีทั้งยาลดกรดกลุ่ม PPI และ antibiotic ซึ่งส่งผลกระทบต่อความสมดุลของแบคทีเรียในลำไส้เนื่องจาก ผลของการลดความเป็นกรดในกระเพาะอาหารจากยาในกลุ่ม PPI และฤทธิ์ต้านแบคทีเรียจาก antibiotic ดังนั้นการรักษา *H. pylori* สามารถทำให้เกิดความไม่สมดุลของแบคทีเรียในลำไส้ซึ่งจะทำให้เกิดโรคที่เกี่ยวข้องกับระบบการย่อยอาหาร และการเปลี่ยนแปลงของระบบเผาผลาญทำให้เกิดโรคอ้วนและภาวะดื้อต่ออินซูลินได้¹⁵ ความไม่สมดุลของแบคทีเรียในลำไส้จะแตกต่างกันขึ้นอยู่กับสูตรยาในการรักษา *H. pylori* เนื่องจากความแตกต่างกันของยาลดกรดกลุ่ม PPI และ antibiotic โดยจากการศึกษาที่เปรียบเทียบผลของสูตรยาในการรักษา *H. pylori* 3 สูตร (triple therapy, concomitant quadruple therapy และ bismuth quadruple therapy) ต่อการเปลี่ยนแปลงในระยะยาวของแบคทีเรียในลำไส้ โดยเก็บตัวอย่างจากอุจจาระ¹⁶ พบว่า การตรวจวัดความหลากหลายของแบคทีเรียในลำไส้ เมื่อให้การรักษา *H. pylori* ครบแล้วทั้ง 3 สูตร มีค่า alpha diversity ต่ำกว่าที่ 2 สัปดาห์ แต่มีเพียงผู้ป่วยที่ได้รับสูตร triple therapy เท่านั้นที่ alpha diversity กลับสู่ค่าพื้นฐานที่ 8 สัปดาห์ ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับสูตร concomitant quadruple therapy และ bismuth quadruple therapy นั้น alpha diversity ไม่กลับสู่ค่าพื้นฐานถึงแม้ว่าจะรักษาไปครบ 1 ปีแล้ว นอกจากนั้นยังมีการศึกษาจำนวน

มากที่สุดศึกษาผลกระทบของสูตร vonoprazan-based triple therapy ต่อความสมดุลของแบคทีเรียในลำไส้¹⁷ โดยมี 1 การศึกษาพบว่า alpha diversity ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และ beta diversity แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญที่สัปดาห์ที่ 1 และ 8 โดยเปรียบเทียบหลังจากเมื่อให้การรักษากรบแล้วเทียบกับค่าพื้นฐาน และจากอีก 1 การศึกษาพบว่า การรักษาด้วย vonoprazan-based triple therapy นั้นการเปลี่ยนแปลงของความสมดุลของแบคทีเรียในลำไส้จะคงอยู่นาน 2 เดือนในผู้ป่วยหลายราย¹⁸ ถึงแม้ว่าจะมี diversity indexes กลับมาสู่ระดับพื้นฐาน ดังนั้นจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาสูตรการรักษา *H. pylori* ที่ส่งผลกระทบต่อความสมดุลของแบคทีเรียในลำไส้ให้น้อยที่สุด และยังมีประสิทธิภาพเพียงพอในการกำจัดเชื้อ *H. pylori*

ปัจจัยในการเลือกใช้สูตรการรักษา

1. การดื้อยาในพื้นที่ที่มีเชื้อดื้อต่อ clarithromycin ต่ำ คือ น้อยกว่าร้อยละ 15 ให้เลือกใช้สูตร standard triple therapy (PPI + clarithromycin + amoxicillin/metronidazole) ส่วนในพื้นที่ที่มีเชื้อดื้อต่อ clarithromycin สูงคือ มากกว่าร้อยละ 15 ให้เลือกใช้สูตร bismuth quadruple therapy (PPI + bismuth + antibiotic 2 ชนิด) และ concomitant quadruple therapy (PPI + clarithromycin + amoxicillin + metronidazole/tinidazole)⁴

2. ผลต่อสมดุลแบคทีเรียในลำไส้ การพิจารณาเลือกใช้ vonoprazan แทนยาในกลุ่ม proton pump inhibitors ในสูตรต่าง ๆ ตามแนวทางเวชปฏิบัติ อาจเป็นอีกทางเลือกที่เหมาะสมเนื่องจากส่งผลกระทบต่อความสมดุลของแบคทีเรียในลำไส้ให้น้อย

3. การแพ้ยา การเลือกใช้สูตร standard triple therapy ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม penicillins ให้พิจารณาเลือกใช้ metronidazole แทน amoxicillin ส่วนผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ clarithromycin ให้พิจารณาเลือกใช้สูตร bismuth quadruple therapy หรือ levofloxacin based triple therapy แทน

การพัฒนาสูตรยาในอุดมคติ

แนวคิดในอุดมคติเพื่อหาสูตรสำหรับรักษา *H. pylori* คือ ต้องสามารถกำจัดเชื้อที่ดื้อยาได้ มีผลกระทบต่อความสมดุลของแบคทีเรียในลำไส้ให้น้อย รวมทั้งลดระยะเวลาในการรับประทาน antibiotic เท่าที่จำเป็น ดังนั้นสูตรยาที่น่าจะเหมาะสมคือ dual therapy ซึ่งประกอบด้วย ยาลดกรดกลุ่ม PPIs และ amoxicillin โดยสูตรนี้มีรายงานการใช้ครั้งแรกในปี พ.ศ. 2533 ที่ใช้เป็น first-line therapy โดยให้ amoxicillin มากกว่าหรือเท่ากับ 2.0 กรัมต่อวัน และ PPI อย่างน้อยวันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 14 วัน อย่างไรก็ตามข้อเสียของสูตรนี้คือ ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการรับประทานยาต่ำ เนื่องจากการให้ยาในขนาดที่สูงและให้เป็นระยะเวลานาน ต่อมาได้มีแนวคิดในการเปลี่ยนยาในกลุ่ม PPI เป็น vonoprazan แทน โดยจากหลายการศึกษาพบว่า การให้ vonoprazan 20 mg และ amoxicillin 750 mg วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 7 วัน มีอัตรากำจัดเชื้อ *H. pylori* ถึงร้อยละ 85-93 ซึ่งใกล้เคียงกับสูตร vonoprazan-based triple therapy ในพื้นที่ที่มีเชื้อดื้อต่อ clarithromycin สูง¹⁹ นอกจากนี้ vonoprazan-amoxicillin dual therapy ยังมีผลกระทบต่อความสมดุลของแบคทีเรียในลำไส้ให้น้อยเมื่อเปรียบเทียบกับ vonoprazan-based triple therapy โดยสูตร vonoprazan-amoxicillin dual therapy ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของความหลากหลายและจำนวนแบคทีเรียในลำไส้อย่างมีนัยสำคัญ ในสัปดาห์ที่ 1 และ 8 ที่ให้ยาเมื่อเปรียบเทียบกับค่าพื้นฐาน¹⁷ นอกจากนี้ vonoprazan-amoxicillin dual therapy ยังสามารถปรับขนาดยาและความถี่ในการให้ยาได้ในการกำจัดเชื้อ *H. pylori* การรักษาระดับความเข้มข้นของยา amoxicillin ในเลือดให้อยู่ในระดับที่สามารถฆ่าเชื้อ *H. pylori* ได้นั้นเป็นสิ่งสำคัญสำหรับสูตรยา dual therapy ปัจจัยหลักที่ส่งผลกระทบในการรักษาระดับยาที่ฆ่าเชื้อ *H. pylori* คือ ขนาดและความถี่ในการให้ amoxicillin รวมทั้งขนาดตัวของผู้ป่วย มีการศึกษาสูตรยา dual therapy ที่ประกอบด้วย vonoprazan 20 mg วันละ 2 ครั้ง และ amoxicillin 500 mg วันละ 3 ครั้ง เป็นระยะเวลา 7

วัน มีอัตราการจัดเชื้อ *H. pylori* ถึงร้อยละ 93²⁰ และมีอีก 1 การศึกษาพบว่า ในผู้ป่วยที่มี body mass index และขนาดพื้นที่ผิวน้อยกว่าจะมีอัตราการจัดเชื้อ *H. pylori* ที่สูงกว่าด้วยในสูตร vonoprazan-amoxicillin dual therapy²¹ จากผลของการศึกษาเหล่านี้จึงนำไปสู่สูตร vonoprazan-amoxicillin dual therapy ที่มีการปรับขนาด amoxicillin ให้เหมาะสมกับขนาดตัวของผู้ป่วย ซึ่งสามารถช่วยลดปัญหาเชื้อดื้อยาและความไม่สมดุลของแบคทีเรียในลำไส้ รวมทั้งยังมีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อ *H. pylori* อีกด้วย อย่างไรก็ตามยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมจากอีกหลายพื้นที่ เพื่อยืนยันการใช้สูตร vonoprazan-amoxicillin dual therapy เพื่อให้เป็น first-line therapy

สรุป

จากการรวบรวมข้อมูลแนวทางเวชปฏิบัติในการรักษา *H. pylori* ของแต่ละประเทศพบว่า ส่วนใหญ่แนะนำสูตร standard triple therapy และ nonbismuth quadruple therapy ซึ่งใช้ระยะเวลาการรักษา 14 วัน และ 10-14 วัน ตามลำดับ ส่วนประเทศจีนแนะนำให้ใช้ bismuth quadruple therapy ซึ่งใช้ระยะเวลา

รักษา 10-14 วัน และในประเทศญี่ปุ่นได้มีการนำ vonoprazan มาใช้เป็น first-line therapy แทนยาลดกรดกลุ่ม PPI ในสูตรยา standard triple therapy เป็น vonoprazan-based triple therapy ซึ่งมีอัตราการจัดเชื้อ *H. pylori* ได้อย่างมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกับสูตรอื่น ๆ และใช้ระยะเวลาการรักษาเพียง 7 วัน รวมทั้งยังส่งผลกระทบต่อแบคทีเรียในลำไส้ต่ำ ดังนั้น เมื่อพิจารณาสูตรยาที่มีในปัจจุบัน สูตรยาที่ใช้ vonoprazan แทนยาในกลุ่ม proton pump inhibitors น่าจะเป็นอีกหนึ่งทางเลือกที่เหมาะสม สำหรับในประเทศไทยนั้น vonoprazan ได้มีการนำมาใช้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2561 แต่ก็ยังไม่มีการใช้อย่างแพร่หลายมากนักเนื่องจาก vonoprazan เป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ รวมทั้งราคายาค่อนข้างสูงเมื่อเปรียบเทียบกับยาลดกรด omeprazole ซึ่งเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ อย่างไรก็ตาม การพิจารณาสูตรยารักษา *H. pylori* ที่ใช้ vonoprazan แทนยาในกลุ่ม proton pump inhibitors ก็เป็นอีกหนึ่งทางเลือกสำหรับผู้ป่วยที่สามารถเข้าถึงยาได้ รวมทั้งยังจำเป็นต้องติดตามข้อมูลการศึกษาใหม่ ๆ และอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ ที่เกี่ยวกับยา vonoprazan เพิ่มเติมด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Vilaichone RK, Gumnarai P, Ratanachu-Ek T, Mahachai V. Nationwide survey of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Thailand. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;77(4):346-9. doi: 10.1016/j.diag-microbio.2013.08.010.
2. Suzuki S, Kusano C, Horii T, Ichijima R, Ikehara H. The ideal *Helicobacter pylori* treatment for the present and the future. *Digestion*. 2022;103:62-8. doi: 10.1159/000519413.
3. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212-39. doi: 10.1038/ajg.2016.563.
4. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Flour-ence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
5. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto Consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology*. 2016;151(1):51-69.e14. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.006.
6. Liu WZ, Xie Y, Lu H, Cheng H, Zeng ZR, Zhou LY, et al. Fifth Chinese national consensus report on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2018;23(2):e12475. doi: 10.1111/hel.12475.
7. Jung HK, Kang SJ, Lee YC, Yang HJ, Park SY, Shin CM, et al. Evidence-based guidelines for the treatment

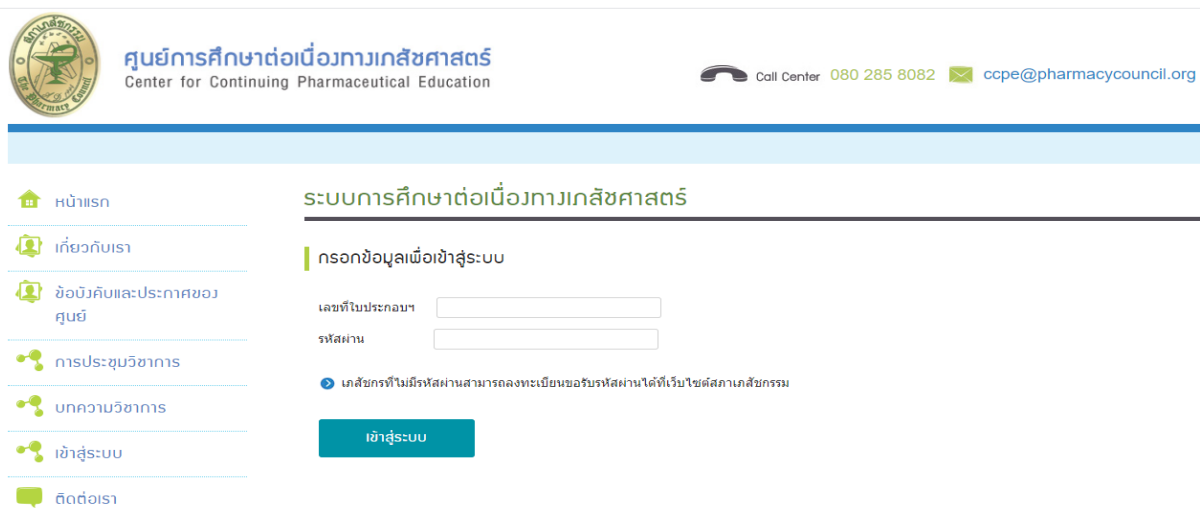
- of *Helicobacter pylori* infection in Korea 2020. Gut Liver. 2021;15(2):168-95. doi: 10.5009/gnl20288.
8. Kato M, Ota H, Okuda M, Kikuchi S, Satoh K, Shimoyama T, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2016 revised edition. Helicobacter. 2019;24(4):e12597. doi: 10.1111/hel.12597.
 9. สมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย. กลุ่มวิจัยโรคกระเพาะอาหาร. แนวทางเวชปฏิบัติในการวินิจฉัยและการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร (*Helicobacter pylori*) ในประเทศไทย พ.ศ. 2558. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: คอนเซ็ปท์ เมดิคัล; 2559. หน้า 13-9.
 10. Suzuki S, Gotoda T, Kusano C, Iwatsuka K, Moriyama M. The efficacy and tolerability of a triple therapy containing a potassium-competitive acid blocker compared with a 7-day PPI-based low-dose clarithromycin triple therapy. Am J Gastroenterol. 2016;111(7):949-56. doi: 10.1038/ajg.2016.182.
 11. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. Gut. 2016;65(9):1439-46. doi: 10.1136/gut-jnl-2015-311304.
 12. Li M, Oshima T, Horikawa T, Tozawa K, Tomita T, Fukui H, et al. Systematic review with meta-analysis: vonoprazan, a potent acid blocker, is superior to proton-pump inhibitors for eradication of clarithromycin-resistant strains of *Helicobacter pylori*. Helicobacter. 2018;23(4):e12495. doi: 10.1111/hel.12495.
 13. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ตรวจสอบการอนุญาต VOCINTI [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2562 [สืบค้นเมื่อ 29 ธ.ค. 2565]. สืบค้นจาก: http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug_ex.aspx?Newcode=U1DR1C1012611505011C
 14. World Health Organization (WHO). Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics [Internet]. Geneva: WHO; 2017 [cited 2022 Dec 29]. Available from: <http://remed.org/wp-content/uploads/2017/03/global-priority-list-of-antibiotic-resistant-bacteria-2017.pdf>
 15. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. BMJ. 2018;361:k2179. doi: 10.1136/bmj.k2179.
 16. Liou JM, Chen CC, Chang CM, Fang YJ, Bair MJ, Chen PY, et al. Long-term changes of gut microbiota, antibiotic resistance, and metabolic parameters after *Helicobacter pylori* eradication: a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet Infect Dis. 2019;19(10):1109-20. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30272-5.
 17. Horii T, Suzuki S, Takano C, Shibuya H, Ichijima R, Kusano C, et al. Lower impact of vonoprazan-amoxicillin dual therapy on gut microbiota for *Helicobacter pylori* eradication. J Gastroenterol Hepatol. 2021;36(12):3314-21. doi: 10.1111/jgh.15572.
 18. Gotoda T, Takano C, Kusano C, Suzuki S, Ikehara H, Hayakawa S, et al. Gut microbiome can be restored without adverse events after *Helicobacter pylori* eradication therapy in teenagers. Helicobacter. 2018;23(6):e12541. doi: 10.1111/hel.12541.
 19. Gotoda T, Kusano C, Suzuki S, Horii T, Ichijima R, Ikehara H. Clinical impact of vonoprazan-based dual therapy with amoxicillin for *H. pylori* infection in a treatment-naïve cohort of junior high school students in Japan. J Gastroenterol. 2020;55(10):969-76. doi: 10.1007/s00535-020-01709-4.
 20. Furuta T, Yamada M, Kagami T, Uotani T, Suzuki T, Higuchi T, et al. Dual therapy with vonoprazan and amoxicillin is as effective as triple therapy with vonoprazan, amoxicillin and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori*. Digestion. 2020;101(6):743-51. doi: 10.1159/000502287.
 21. Eto H, Suzuki S, Kusano C, Ikehara H, Ichijima R, Ito H, et al. Impact of body size on first-line *Helicobacter pylori* eradication success using vonoprazan and amoxicillin dual therapy. Helicobacter. 2021;26(2):e12788. doi: 10.1111/hel.12788.

คำชี้แจง

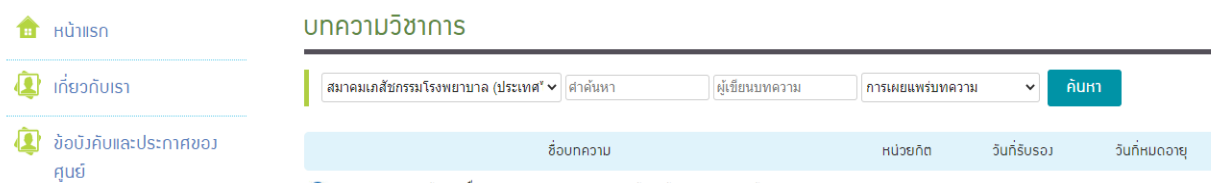
การเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล
ท่านต้องเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

สามารถสมัครสมาชิกได้ที่: <https://www.thaihp.org>

ท่านสามารถเข้าไปทำแบบทดสอบเพื่อเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความวิชาการหัวข้อนี้ได้ที่เว็บไซต์
ของ ศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง สภาเภสัชกรรม www.ccpe.pharmacycouncil.org โดยระบุเลขที่ใบประกอบวิชาชีพ
และ รหัสผ่านที่ได้รับจากสภาเภสัชกรรม (หากท่านจำรหัสผ่านไม่ได้ ให้ติดต่อเจ้าหน้าที่ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทาง
เภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม)



จากนั้นให้เข้าไปในหัวข้อ “บทความวิชาการ” และเลือกชื่อสถาบันหลักเป็น “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)” หรือพิมพ์ชื่อเรื่องบทความในช่องค้นหา



เมื่อพบบทความที่ท่านต้องการ ให้เข้าไปในรายละเอียดของบทความ ซึ่งท่านจะพบปุ่ม “เริ่มทำแบบทดสอบ” ที่
ส่วนล่างของหน้าเว็บไซต์ ให้กดปุ่มดังกล่าวเพื่อเข้าสู่การทำแบบทดสอบต่อไป



ท่านจะต้องตอบคำถามได้ถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป จึงจะได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความ ซึ่งข้อมูลดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้ทันที หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่านเกณฑ์