

## การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษาของสูตรยา 10-day modified ginger quadruple therapy กับสูตร 10-day standard concomitant therapy ในการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร

### Comparative Study of Modified Ginger Quadruple Therapy and Standard Concomitant Therapy for Helicobacter Pylori Infection in Banpong Hospital: A Randomized Controlled Trial

นริศ ทิวะตันสกุล พ.บ.,  
ว. อายุรศาสตร์  
กลุ่มงานอายุรกรรม  
โรงพยาบาลบ้านโป่ง  
จังหวัดราชบุรี

Naris Tivatunsakul M.D.,  
Dip., Thai Board of Medicine  
Division Medicine  
Banpong Hospital  
Ratchaburi

#### บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาเปรียบเทียบอัตราการกำจัดเชื้อ ระหว่างยาสูตร 10-day modified ginger quadruple therapy กับ 10-day standard concomitant therapy ในการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร

**วิธีการศึกษา:** เป็นการศึกษาแบบ prospective, open-label, randomized controlled trial, single center study โดยเก็บรวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วยโรงพยาบาลบ้านโป่ง ที่ได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน ระหว่างวันที่ 1 มีนาคม พ.ศ. 2563 ถึงวันที่ 31 มีนาคม พ.ศ. 2564 โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยมีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรจำนวน 161 คน ได้รับการเข้าร่วมการศึกษาโดยแบ่งแบบสุ่มในอัตราส่วน 1:1 กลุ่มแรกเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรยา 10-day modified ginger quadruple (omeprazole 20 mg b.i.d., amoxicillin 1,000 mg b.i.d., clarithromycin 500 mg b.i.d., และ ginger 1,000 mg (t.i.d.) กลุ่มที่สองเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรยา 10-day standard concomitant (omeprazole 20 mg b.i.d., amoxicillin 1,000 mg b.i.d., clarithromycin 500 mg b.i.d., และ metronidazole 400 mg t.i.d.) ใช้การตรวจอุจจาระด้วยวิธี stool antigen test เพื่อประเมินการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร จากนั้นจะเก็บรวบรวมข้อมูลความสำเร็จในการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร ผลข้างเคียงจากการใช้ยา การกินยาได้ครบถ้วนและความสามารถในการลดอาการปวดจุกแน่นท้อง

**ผลการศึกษา:** ในจำนวนกลุ่มประชากร 161 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษา ด้วยสูตรยา 10-day modified ginger quadruple therapy 80 คน มีการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรสำเร็จร้อยละ 96.3 รักษาด้วยสูตร 10-day standard concomitant 81 คน มีการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรสำเร็จร้อยละ 96.3

ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มกินยาได้ครบคิดเป็นร้อยละ 97.5 ผลข้างเคียงที่แตกต่างกันคือ อาการ bitter taste ในกลุ่มที่รักษาด้วยสูตรยา 10-day standard concomitant จะมีอาการ bitter taste ร้อยละ 35.8 กลุ่มที่รักษาด้วย 10-day modified ginger quadruple therapy จะมีอาการ bitter taste ร้อยละ 25 มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = .045$ ) ผู้ป่วยที่รักษาด้วยสูตร 10-day standard concomitant มีอาการ nausea รุนแรง 2 คน (ร้อยละ 2.5), อาการ bitter taste รุนแรง 5 คน (ร้อยละ 6.2), และอาการ dizziness รุนแรง 3 คน (ร้อยละ 3.7) ผู้ป่วยที่รักษาด้วยสูตรยา 10-day modified ginger quadruple therapy มีอาการ fatigue รุนแรง 1 คน (ร้อยละ 1.3)

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น dyspepsia จำนวน 64 คน แบ่งเป็น 44 คน ที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรยา 10-day modified ginger quadruple therapy และ 20 คน ได้รับการรักษาด้วยสูตรยา 10-day standard concomitant therapy ในกลุ่มที่รักษาด้วย 10-day modified ginger quadruple therapy อาการ post prandial fullness, early satiety, epigastrium paining, และ epigastrium burning ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = .003$ ,  $p = .001$ ,  $p = .001$ , และ  $p = .017$  ตามลำดับ) ในกลุ่มที่รักษาด้วยสูตรยา 10-day standard concomitant therapy อาการ postprandial fullness, และ epigastrium paining ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = .039$ ,  $p = .008$  ตามลำดับ) กลุ่มอาการ early satiety และ epigastrium burning มีอาการดีขึ้นบ้างแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = .068$  และ  $p = .180$  ตามลำดับ) แต่เมื่อเปรียบเทียบการรักษาด้วยสูตรยา 10-day modified ginger quadruple therapy และสูตรยา 10-day standard concomitant therapy ไม่พบความแตกต่างของประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย dyspepsia ที่มีอาการ postprandial fullness, early satiety, epigastrium paining, และ epigastrium burning

**สรุป:** ประสิทธิภาพของการรักษาด้วยสูตรยา 10-day modified ginger quadruple therapy ในการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรและรักษาอาการ dyspepsia ไม่ด้อยกว่าการรักษาด้วยสูตรยา 10-day standard concomitant therapy ข้อดี คือ มีอาการ bitter taste น้อยกว่า และไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงด้าน nausea และ dizziness

**คำสำคัญ :** การกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร, การรักษาสูตรยา 10-day modified ginger quadruple therapy การรักษาสูตรยา 10-day standard concomitant therapy

วารสารแพทย์เขต 4-5 2564 ; 40(4) : 497-514.

## Abstract

**Background:** Eradication rates for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) with a standard triple therapy have declined globally including in Thailand due to the rising prevalence of antimicrobial resistance. Concomitant therapy has been recommended to replace standard triple therapy for *H. pylori* eradication in regions with high clarithromycin resistance but the concomitant therapy increases therapy-related side-effects. Ginger has been shown to eradicate *H. pylori* infection and decrease dyspepsia symptom. So, we conducted the study to compare eradication rates between

10-day modified ginger quadruple therapy to 10-day standard concomitant therapy which is another alternative first-line *H. pylori* treatment option in Thailand.

**Objective:** This study was aimed to compare the *H.pylori* eradication rates between 10-day modified ginger quadruple therapy and 10-day standard concomitant therapy.

**Methods:** Patients who underwent upper gastrointestinal endoscopy at Banpong Hospital from March 1, 2020 to March 31, 2021 were included. The patients who had active *H.pylori* infection (N = 161) were enrolled and randomized (1:1) into either 10-day modified ginger quadruple therapy (omeprazole 20 mg b.i.d., amoxicillin 1,000 mg b.i.d., and clarithromycin 500 mg b.i.d., ginger 1,000 mg (t.i.d.) or 10-day standard concomitant therapy (omeprazole 20 mg b.i.d., amoxicillin 1,000 mg b.i.d., and clarithromycin 500 mg b.i.d., metronidazole 400 mg t.i.d.). Stool antigen tests were performed for evaluation of *H. pylori* eradication at least 4 weeks after treatment. Eradication rates, side effects, patient compliance, and improvement of pain symptoms of dyspepsia were recorded.

**Results:** Total 161 *H. pylori*-infected participants were randomized to receive 10-day modified ginger quadruple therapy ( $n = 80$ ) or 10-day standard concomitant therapy ( $n = 81$ ). The eradication rates were 96.3% and 96.3 % respectively ( $p > .999$ ). Bitter taste was the most commonly reported adverse effect in both groups (25% in the 10-day modified ginger quadruple therapy vs. 35.8% in the 10-day standard concomitant therapy;  $p = .045$ ). 10-day standard concomitant therapy experienced major adverse events from nausea of two patients (2.5%), bitter taste of five patients (6.2%), and dizziness of three patients (3.7%). 10-day modified ginger quadruple therapy experienced major adverse events from fatigue of one patient (1.3%). Other side effects were not significantly different between 2 groups. Of total 64 patients diagnosed with dyspepsia, 44 were treated with 10-day modified ginger quadruple therapy and the remaining 20 were treated with 10-day standard concomitant therapy. In the 10-day modified ginger quadruple therapy group, postprandial fullness, early satiety, epigastric pain, and epigastric burning were showed to have a statistically significant improvement ( $p = .003$ ,  $p = .001$ ,  $p = .001$ ,  $p = .017$  respectively) In the group treated with 10-day standard concomitant therapy, postprandial fullness and epigastric pain had a statistically significant improvement ( $p = .039$ ,  $p = .008$  respectively). The symptoms of early satiety and epigastric burning also had some improvement, but this was not statistically significant ( $p = .068$ ,  $p = .180$  respectively). However, when comparing 10-day modified ginger quadruple therapy and 10-day standard concomitant therapy, there was no difference in treatment efficacy in patients with dyspepsia with postprandial fullness, early satiety, epigastric pain, and epigastric burning.

**Conclusion:** The efficacy of *H. pylori* eradication of 10-day modified ginger quadruple therapy is not inferior to that of 10-day standard concomitant therapy. There is no difference in

effectiveness for the treatment of dyspepsia between the two regimens. The advantages of 10-day modified ginger quadruple therapy are fewer bitter tastes and absence of severe adverse effect, i.e. , nausea and dizziness.

**Keywords :** *Helicobacter pylori* eradication, 10-day modified ginger quadruple therapy, 10-day concomitant therapy

Received ; Jun 12, 2021; Revised : Jul 16, 2021; Accepted : Sep 19, 2021

Reg 4-5 Med J 2021 ; 40(4) : 497–514.

## บทนำ

การติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร (*Helicobacter pylori*, *H. Pylori*) ส่งผลให้เกิดกระเพาะอาหารอักเสบเรื้อรัง แผลในกระเพาะอาหาร และลำไส้เล็ก อีกทั้งเป็นสาเหตุหนึ่งของมะเร็งกระเพาะอาหาร<sup>1-2</sup> โดยพบว่า มากกว่าร้อยละ 50 ของประชากรทั่วโลก มีการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดนี้<sup>3</sup> ส่วนในประเทศไทย มีการเก็บข้อมูลความชุกของการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรโดยเก็บรวบรวมข้อมูลตั้งแต่ พ.ศ. 2547–2555 พบอุบัติการณ์การติดเชื้อโดยรวมร้อยละ 34.1 และพบว่า มีความแตกต่างกันไปในแต่ละภูมิภาค<sup>4</sup> และยังมีหลักฐานชัดเจนว่า การกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรสามารถลดอัตราการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารได้<sup>5-7</sup>

ปัจจุบันการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรประสบความสำเร็จลดลง เนื่องจากปัญหาการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร การตอบสนองต่อยากลุ่ม proton pump inhibitor (PPI) ในผู้ป่วยแต่ละราย และความร่วมมือของผู้ป่วยในการรับประทานยา สาเหตุสำคัญที่ทำให้ประสิทธิภาพของยาสูตร triple therapy นั้นลดลงคือ อัตราการดื้อยา clarithromycin และ metronidazole ซึ่งมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ซึ่งเป็นยาที่ใช้ในสูตร triple therapy จากแนวทางเวชปฏิบัติในการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรโดยสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทยใน พ.ศ. 2558 แนะนำให้ใช้สูตรการรักษามาตรฐานลำดับแรก (first line therapy) ด้วยยา 3 ชนิดที่มียา PPI เป็นหลัก (standard PPI-based triple therapy)<sup>8</sup> ระยะเวลา 14 วัน

โดยมีอัตราการกำจัดเชื้อร้อยละ 85 แต่ปัจจุบันเกิดปัญหาเชื้อดื้อยามากขึ้น ทำให้อัตราการประสบความสำเร็จจากสูตรยานี้ลดน้อยลง โดยอัตราการดื้อยา clarithromycin ในประเทศไทยจากโรงเรียนแพทย์ 5 แห่ง มีค่าอยู่ระหว่างร้อยละ 5–29.2 (ค่ากลางร้อยละ 13.8)<sup>9</sup> และยา metronidazole อยู่ระหว่างร้อยละ 30.0–51.9 ของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อจากแนวทางเวชปฏิบัติจากที่ประชุม Maastricht V ใน พ.ศ. 2559 แนะนำว่า หากอัตราเชื้อดื้อยา clarithromycin มากกว่าร้อยละ 15 ไม่ควรใช้สูตรการรักษามาตรฐานด้วยยา 3 ชนิด ที่มียา PPI เป็นหลัก โดยแนะนำให้ใช้สูตรยาทางเลือกอื่นแทนและสูตรยาทางเลือกที่ใช้ควรให้ผลกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรอย่างมีประสิทธิภาพ คือ มีอัตราการกำจัดเชื้อมากกว่าร้อยละ 90 โดยการวิเคราะห์แบบ intention-to-treat<sup>10</sup>

วิธีการเพิ่มอัตราการกำจัดเชื้อสามารถทำได้หลายวิธี อาทิเช่น การเลือกใช้ยาปฏิชีวนะหลายชนิดร่วมกัน แต่ก็ส่งผลอาจทำให้อัตราการเกิดเชื้อดื้อยาเพิ่มมากขึ้น การเพิ่มขนาดยา PPI การเพิ่มระยะเวลาการรักษา การเพิ่มยาบิสมัทหรือโปรไบโอติก จากแนวทางเวชปฏิบัติในการวินิจฉัยและการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรในประเทศไทย พ.ศ. 2558 แนะนำสูตรยาทางเลือกในการรักษาลำดับแรก (alternative first-line) ในการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรในประเทศไทยเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา คือ sequential therapy 10 วัน หรือ concomitant therapy 10 วัน โดยสูตรยา sequential ประกอบด้วย ยา lansoprazole ร่วมกับยา amoxicillin ขนาด 1 กรัม

วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน แล้วต่อด้วยยา PPI ร่วมกับยา metronidazole ขนาด 500 มิลลิกรัม และยา clarithromycin 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง อีก 5 วัน ต่อมาให้้อตราการกำจัดเชื้อสูงมากกว่าร้อยละ 90<sup>11,12</sup> สูตรยา concomitant therapy ในการกำจัดเชื้อ เฮลิโคแบคทีเรียไพโลไรประกอบด้วยยา rabeprazole ร่วมกับยา amoxicillin 1 กรัม วันละ 2 ครั้ง ยา metronidazole 400 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง และ ยา clarithromycin 1 กรัมต่อวัน เป็นเวลานาน 10 วัน ให้้อตราการกำจัดเชื้อสูงถึงร้อยละ 96.4 (95% CI 87.4–99.5%)<sup>13</sup> ส่วนสูตรยาทางเลือกลำดับที่สอง (second-line treatment) ที่แนะนำคือ levofloxacin-amoxicillin triple therapy 14 วัน หรือสูตรยา bismuth-containing quadruple therapy 14 วัน<sup>14-16</sup>

อย่างไรก็ตามได้มีการศึกษาโดยใช้ยา สมุนไพรไทยมาใช้ในการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโลไรโดยพบว่า การใช้ขิง (ginger) 3 กรัม/วัน เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ สามารถกำจัดเชื้อได้มากถึงร้อยละ 53.3 และสามารถลดอาการ dyspepsia ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>17</sup>

ได้มีการทำงานวิจัยในประเทศไทยโดยศึกษาจากสมุนไพรพื้นบ้านโดยคณะเภสัชกรรม มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ พบว่า ในห้องทดลองมีการใช้ตัวขิง (ginger) สามารถยับยั้งเฮลิโคแบคทีเรียไพโลไรได้มาก inhibition zone มากกว่าเท่ากับ 12 มิลลิเมตร<sup>18</sup> ร่วมกับตัวสมุนไพรขิงยังมีคุณสมบัติในการลดอาการ จุกแน่นท้องร่วมด้วย

จากข้อดีของสมุนไพรไทยคือ ขิงซึ่งมีประโยชน์ ใช้ในการรักษาเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโลไรได้และมีประโยชน์ช่วยลดอาการ dyspepsia และมีผลข้างเคียงที่น้อยเมื่อเทียบกับการรักษาปัจจุบันที่ใช้การรักษาด้วย สูตรยา sequential therapy หรือ concomitant therapy ซึ่งมีตัวยาที่มี metronidazole กินแล้ว มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน มีอาการขมคอ อาการอ่อนเพลีย ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถรับประทานยาได้ครบตามเกณฑ์

ที่กำหนด ทำให้การรักษาไม่ประสบความสำเร็จ จึงได้นำสูตรยาเดิมที่เป็น amoxicillin, clarithromycin, omeprazole ร่วมกับการทานขิงร่วมเพื่อลดผลข้างเคียงของตัวยา metronidazole และตัวขิงเองยังช่วยในเรื่องการจุกแน่นท้องและมีข้อมูลช่วยในการรักษาเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโลไรซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยทานยาได้ครบตามกำหนดเพื่อให้การรักษาประสบความสำเร็จมากยิ่งขึ้นโดยยาขิงที่นำมาใช้เป็น Zingiber officinale Roscoe. วงศ์: Zingiberaceae ใน 1 capsule มีขนาด 500 มิลลิกรัม

ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาเปรียบเทียบการรักษาโดยนำขิงร่วมกับการรักษาเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโลไรเพื่อนำข้อมูลที่ได้นำมาใช้ประโยชน์ด้านการรักษาพยาบาล รวมถึงหน่วยงานที่เกี่ยวข้องนำข้อมูลที่ได้จากการศึกษาเพื่อไปพัฒนาและเกิดประโยชน์สูงสุดกับผู้ป่วย

## วัตถุประสงค์

**วัตถุประสงค์หลัก** (primary objective)

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบอัตรการกำจัดเชื้อสำเร็จ ระหว่างยาสูตร 10-day modified ginger quadruple therapy กับ 10-day standard concomitant therapy ในการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโลไร (*Helicobacter pylori*)

**วัตถุประสงค์รอง** (secondary objective)

1. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบอาการข้างเคียงจากการใช้ยา 10-day modified ginger quadruple therapy กับ 10-day standard concomitant therapy ในการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโลไร (*Helicobacter pylori*)
2. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบการลดอาการ dyspepsia จากการใช้ยา 10-day modified ginger quadruple therapy กับ 10-day standard concomitant therapy



## วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบ randomized controlled trial, single center study โดยเก็บรวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วยโรงพยาบาลบ้านโป่ง เก็บรวบรวมข้อมูลระหว่างวันที่ 1 มีนาคม พ.ศ. 2563 ถึงวันที่ 31 มีนาคม พ.ศ. 2564 อาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัยจะถูกสุ่มแบบกลุ่มย่อย (block randomization) โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มย่อยให้แต่ละกลุ่ม มีจำนวนผู้ป่วยเป็น 20 คน โดยแบ่งเป็น 8 กลุ่ม รวมกันประมาณ 160 คน และแบ่งสัดส่วนให้กลุ่มทดลองแต่ละกลุ่มเป็น 1:1 หลังจากนั้นผู้วิจัยจะทำการสุ่มหยิบสลากขึ้นมาว่าอาสาสมัครจะได้รับการรักษาด้วยยา 10-day modified ginger quadruple therapy หรือ 10-day standard concomitant therapy หลังจากหยิบจับสลากสลากนั้นจะนำออกไปไม่นำมาจับอีกครั้ง โดยมีสถานที่ทำการทดลองและเก็บข้อมูลที่โรงพยาบาลบ้านโป่ง

### วิธีการดำเนินการวิจัยอย่างละเอียด

1. คัดเลือกผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรตามข้อบ่งชี้ โดยได้รับการส่งกล้องตรวจกระเพาะอาหารแล้วพบว่า ผล rapid urease test หรือ histology เป็นบวก ที่มารับการตรวจที่โรงพยาบาลบ้านโป่ง โดยจะทำการตรวจในอาสาสมัครตามข้อบ่งชี้จากแนวทางเวชปฏิบัติในการวินิจฉัยและการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรในประเทศไทย พ.ศ. 2558

2. อธิบายอาสาสมัครเกี่ยวกับขบวนการศึกษา และเซ็นยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย จากนั้นอาสาสมัครจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับวิธีรับประทานยาและผลข้างเคียงที่มีโอกาสเกิดขึ้นอย่างละเอียด

3. อาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัยจะถูกสุ่มแบบกลุ่มย่อย (block randomization) โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มย่อยให้แต่ละกลุ่ม มีจำนวนผู้ป่วยเป็น 20 คน โดยแบ่งเป็น 8 กลุ่ม รวมกันประมาณ 160 คน และแบ่งสัดส่วนแต่ละกลุ่มให้กลุ่มทดลองแต่ละกลุ่มเป็น 1:1 หลังจากนั้น ผู้วิจัยจะทำการสุ่มหยิบสลากขึ้นมา

ว่าอาสาสมัครจะได้รับการรักษาด้วยยาสูตร 10-day modified ginger quadruple therapy หรือ 10-day standard concomitant therapy หลังจากหยิบจับสลากสลากนั้นจะนำออกไปไม่นำมาจับอีกครั้ง

4. เน้นย้ำให้อาสาสมัครเห็นความสำคัญของการทานยาให้ครบตามสูตรยา และห้ามใช้ยากลุ่ม PPI/NSAID/ยาปฏิชีวนะชนิดอื่นอีกหลังรักษาครบ จนกว่าจะถึงวันนัดตรวจติดตาม

4.1 ผู้วิจัยจะโทรติดตามความสม่ำเสมอในการกินยา และผลข้างเคียงของยาภายหลังการรักษาไป 3 วัน

4.2 ผู้วิจัยจะนัดอาสาสมัครมาตรวจที่ 10 วัน หลังเริ่มทานยา เพื่อประเมินความร่วมมือในการทานยา และเฝ้าระวังเรื่องผลข้างเคียงของยา ผู้วิจัยจะซักถามถึงความสม่ำเสมอของการใช้ยา โดยให้ผู้ป่วยนำจำนวนยาที่เหลือมาทุกครั้งที่มารับการตรวจ โดยจะนับว่าคนไข้กินยาสม่ำเสมอเมื่อทานยามากกว่าร้อยละ 90 ของจำนวนเม็ดยาทั้งหมด และในส่วนของผลข้างเคียงของยา จะมีการสอบถามโดยใช้แบบสอบถาม ซึ่งจะนับว่ามีผลข้างเคียงของยาที่รุนแรงเมื่ออาการข้างเคียงนั้นมีผลต่อการดำเนินชีวิตประจำวัน หากผู้ป่วยรายใดไม่มาตรวจตามนัดจะมีการติดต่อสอบถามทางโทรศัพท์ดังกล่าวข้างต้นทุกราย เพื่อสอบถามอาการและเหตุผลที่ไม่มาติดตาม

4.3. เนื่องจากงานวิจัยชิ้นนี้เป็นงานวิจัยที่ทำตามข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ ตามมาตรฐานของสมาคมระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ซึ่งผลการรักษาเป็นมาตรฐานและผลข้างเคียงน้อย กรณีเกิดผลข้างเคียงจากการรักษาผู้ป่วยจะได้รับการรักษาที่เป็นมาตรฐานจากโรงพยาบาลตามสิทธิการรักษา

4.4 ถ้าอาสาสมัครมีผลข้างเคียงจากการรักษาที่รุนแรงหรือทานยาไม่ครบตามกำหนด อาสาสมัครสามารถมาติดตามการรักษาก่อนนัดได้ โดยจะมีการปรับสูตรยาเพื่อการรักษา โดยเป็นยาที่ผู้ป่วยไม่มีการแพ้ยาหรือมีผลข้างเคียงรุนแรงจากการรักษาในครั้งแรก

และหากต้องการออกจากการศึกษาสามารถออกจากการศึกษาได้ตลอดเวลา

5. นิตอาสาสมัครเพื่อติดตามผลการรักษาที่ 4-6 สัปดาห์หลังสิ้นสุดการรักษาที่โรงพยาบาลบ้านโป่ง โดยวิธีการตรวจสอบยืนยันเพื่อหาว่าสามารถกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร สำเร็จจะใช้ stool antigen test เพื่อยืนยันการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร (ในอาสาสมัครที่มีข้อบ่งชี้ที่ต้องใช้การส่องกล้องช่วยในการวินิจฉัย จะทำการตรวจด้วยวิธี rapid urease test หรือ histology ตามการตรวจมาตรฐาน ร่วมกับการใช้ stool antigen test ซึ่งจะถือว่ากำจัดเชื้อได้เมื่อผลการตรวจเป็นลบทั้งหมด) และในกลุ่มอาสาสมัครที่มีแผลในทางเดินอาหาร ส่วนต้นจะเลื่อนการทดสอบไปจนกระทั่งแผลหายสมบูรณ์ (โดยเฉลี่ยประมาณ 4 ถึง 6 สัปดาห์หลังกำจัดเชื้อ) และจะหยุดยา PPI อย่างน้อย 2 สัปดาห์ ก่อนนัดตรวจ โดยอาจให้ยาในกลุ่ม H2RA หรือ ยา antacid แทน PPI

6. วิธีการตรวจ stool antigen test คือ โดยให้ผู้ป่วยเตรียมตัวมาก่อนดังนี้

1. งดยา sucralfate, PPI, ranitidine อย่างน้อย 2 สัปดาห์

2. งดยาปฏิชีวนะอย่างน้อย 4 สัปดาห์ และมีขั้นตอนการตรวจดังต่อไปนี้

ให้ผู้ป่วนำกระปุกเก็บอุจจาระที่ได้จากโรงพยาบาล ในวันที่ทานยารักษาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรครบนำไปเก็บในช่วงเช้าวันที่มีการนัดหมายและนำมาตรวจ หรือเก็บในช่วงกลางคืนก่อนการนัดหมาย 1 วัน หลังจากเก็บอุจจาระเสร็จให้นำไปไว้ที่ตู้เย็นช่องธรรมดา โดยเก็บอุจจาระหลังทานยาครบ 4-6 สัปดาห์ หลังจากการรักษาเพื่อนำมาส่งที่ห้องแล็บโรงพยาบาลบ้านโป่งในช่วงเช้าของวันที่ได้มีการนัดหมาย โดยการเก็บอุจจาระไม่ต้องงดน้ำงดอาหารในการตรวจ

7. ข้อมูลของผู้ป่วยทั้งหมด ทั้งข้อมูลพื้นฐาน และผลของการรักษาจะถูกเก็บรักษาไว้ โดยไม่มีการเปิดเผยจนสิ้นสุดการศึกษาจึงนำข้อมูลทั้งหมด

มาวิเคราะห์เพื่อป้องกันการลำเอียงระหว่างที่มีการประเมินผล เมื่อสิ้นสุดการเก็บข้อมูลจะทำการวัดผลลัพธ์การรักษาโดยประเมิน primary outcome คือศึกษาถึงประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรของยาสูตร 10-day modified ginger quadruple therapy และยาสูตร 10-day standard concomitant therapy ในรูปแบบของอัตราการกำจัดเชื้อสำเร็จ (eradication rate) และประเมิน secondary outcome เปรียบเทียบอาการข้างเคียงจากการใช้ยาและการลดอาการ dyspepsia ของสูตรยา 10-day modified ginger quadruple therapy กับ 10-day standard concomitant therapy ในการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร

เกณฑ์คัดเข้า (inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
2. ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรโดยการตรวจ rapid urease test หรือ histology ให้ผลบวก

3. ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

เกณฑ์คัดออก (exclusion criteria)

1. มีประวัติแพ้ยา PPI, penicillin, clarithromycin, metronidazole, และ ginger
2. เคยได้รับการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรมาก่อน
3. เคยได้รับยา bismuth หรือ ยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์กำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรมาก่อนภายในระยะเวลา 1 เดือน
4. เป็นมะเร็งกระเพาะอาหารหรือเคยผ่าตัดกระเพาะอาหาร
5. มีโรคประจำตัวที่ควบคุมไม่ได้ เช่น โรคตับ โรคไต โรคปอด หัวใจมะเร็ง
6. กำลังตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร
7. ผู้ป่วยกำลังติดสุราหรือยาเสพติด

### เกณฑ์การยุติการวิจัย

1. ผู้ป่วยมีอาการแพ้ยา PPI, amoxicillin, clarithromycin, และ ginger
  2. ผู้ป่วยไม่ได้รับประทานยาที่ต่อเนื่องและรับประทานยาได้ไม่ครบตามกำหนด
- การคำนวณกลุ่มตัวอย่าง (sample size)  
ขนาดตัวอย่าง

ในการวิจัยนี้คำนวณหาขนาดตัวอย่างโดยใช้สูตรเปรียบเทียบค่าสัดส่วนของ 2 กลุ่ม<sup>19</sup>

$$n = \frac{\{Z_{\alpha/2}\sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + Z_{\beta}\sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

$n$  = จำนวนขนาดตัวอย่าง

$Z_{\alpha/2}$  = ค่าสถิติภายใต้โค้งมาตรฐาน เมื่อระดับนัยสำคัญทางสถิติ  $\alpha = 0.05$  ในการทดสอบ 2 ทาง คือ 1.96

$Z_{\beta}$  = ค่าสถิติภายใต้โค้งมาตรฐาน เมื่อกำหนดระดับอำนาจในการทดสอบร้อยละ 80 คือ 0.842

$P_1$  = อัตราการกำจัดเชื้อสำเร็จในผู้ป่วยที่ใช้ยาสูตร 10-day modified ginger quadruple therapy คาดว่าเท่ากับร้อยละ 81<sup>20,21</sup>

$P_2$  = อัตราการกำจัดเชื้อสำเร็จในผู้ป่วยที่ใช้ยาสูตร 10-day standard concomitant therapy เท่ากับ 96%<sup>13</sup>

$P = (P_1 + P_2)/2$  ดังนั้น สามารถคำนวณหาจำนวนกลุ่มตัวอย่างดังนี้

$$n = \frac{\{1.96\sqrt{2(0.89)(1-0.89)} + 0.842\sqrt{0.96(1-0.96) + 0.81(1-0.81)}\}^2}{(0.96 - 0.81)^2}$$

$n = 70$  ราย

ดังนั้นในการศึกษาครั้งนี้จะใช้กลุ่มตัวอย่างอย่างน้อยกลุ่มละ 70 คนต่อกลุ่ม + เพิ่มกรณีผู้ป่วยไม่มาติดตามการรักษาตามนัดอีกร้อยละ 10 = 77 รายต่อกลุ่ม รวม 2 กลุ่ม เท่ากับ 154 คน

### สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล (data analysis)

การวิเคราะห์ทางสถิติ ทำโดยใช้โปรแกรม SPSS version 23.0

1. ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) ได้แก่ จำนวน, ร้อยละ, ค่าเฉลี่ย (means), และค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD)

2. ใช้สถิติเชิงวิเคราะห์ (analysis statistics) กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่  $p < .05$

- 2.1 เปรียบเทียบสัดส่วน ข้อมูลเชิงคุณภาพ categorical data เช่น เพศ, smoking, โรคประจำตัว, indication for test HP (*Helicobacter pylori*), eradication HP และ side effects of treatment เป็นต้น ระหว่างกลุ่ม 10-day modified ginger quadruple therapy กับกลุ่ม 10-day standard concomitant therapy โดยใช้สถิติ chi-square test ส่วนกรณีที่มี expected cell น้อยกว่า 5 เกินร้อยละ 25 จะใช้สถิติ Fisher exact test

- 2.2 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของตัวแปรที่เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ continuous data เช่น อายุ, BMI, และ pain score เป็นต้น ระหว่างกลุ่ม 10-day modified ginger quadruple therapy กับกลุ่ม 10-day standard concomitant therapy ในกรณีที่ข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติ ใช้สถิติ independent t test และกรณีที่ข้อมูลมีการแจกแจงแบบไม่เป็นแบบปกติ ใช้สถิติ Mann-Whitney U test

- 2.3 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย pain score ระหว่างก่อนกับหลัง ภายในกลุ่มยาเดียวกัน จะใช้สถิติ paired t test แต่ถ้าข้อมูลแจกแจงไม่เป็นแบบปกติ จะใช้สถิติ Wilcoxon signed ranks test

### เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล

แบบเก็บบันทึกข้อมูล (case report form) ซึ่งประกอบด้วย 4 ส่วน

ส่วนที่ 1 ประกอบด้วยเกณฑ์การคัดเลือก และข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัคร



ส่วนที่ 2 ประกอบด้วย สูตรยาที่อาสาสมัครได้รับ การมาติดตามการรักษา ความร่วมมือในการทานยาและผลข้างเคียงของยา

ส่วนที่ 3 ประกอบด้วย การวัดประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร

ส่วนที่ 4 ประกอบด้วย การลดอาการ dyspepsia จากการรักษาโดยใช้วิธีการ visual analog scale โดยมีคะแนน 0-10 คะแนน เรียงลำดับจากอาการปวดน้อยไปอาการปวดมากตามลำดับ

### ขอบเขตการวิจัย

การศึกษาครั้งนี้ทำการศึกษาในกลุ่มประชากรเป้าหมายที่มารับการตรวจรักษาที่โรงพยาบาลบ้านโป่ง และได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรตามข้อบ่งชี้ โดยได้รับการส่องกล้องตรวจกระเพาะอาหาร แล้วพบว่า ผล rapid urease test หรือ histology เป็นบวก จากนั้นจะเลือกผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ของการศึกษามาแบ่งกลุ่ม โดยกลุ่มทดลองนั้นจะได้รับยาสูตร 10-day

modified ginger quadruple therapy regimen เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา 10-day standard concomitant therapy regimen โดยมีสมมติฐานว่า ทั้งสองกลุ่มจะมีอัตราการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรสำเร็จและอาการข้างเคียงจากการใช้ยาในทั้งสองใกล้เคียงกัน

### ผลการศึกษา

#### Baseline characteristics of patients

จากจำนวนประชากรที่เข้าในการศึกษาทั้งหมด 161 คน โดยเก็บข้อมูลในโรงพยาบาลบ้านโป่งที่ได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน ในช่วงมีนาคม 2563 ถึงช่วงมีนาคม 2564 แบ่งเป็น 80 คน ที่อยู่ในกลุ่ม 10-day modified ginger quadruple therapy และอีก 81 คนอยู่ในกลุ่ม 10-day standard concomitant therapy ลักษณะ baseline characteristic แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 Baseline characteristics of subjects in the two treatment groups (n = 161)

Characteristics	10-day modified ginger quadruple therapy (n = 80)		10-day standard concomitant therapy (n = 81)		P-value
	n	%	n	%	
Gender					.573
Male	34	42.5	38	46.9	
Female	46	57.5	43	53.1	
Age (y)					.285
≤ 39	13	16.3	9	11.1	
40-49	13	16.3	13	16.0	
50-59	21	26.3	18	22.2	
60-69	19	23.8	15	18.5	
70-79	12	15.0	18	22.2	
≥ 80	2	2.5	8	9.9	
Mean ± SD	55.23 ± 14.18		59.49 ± 16.40		.079

ตารางที่ 1 Baseline characteristics of subjects in the two treatment groups (n = 161) (ต่อ)

Characteristics	10-day modified ginger quadruple therapy (n = 80)		10-day standard concomitant therapy (n = 81)		P-value
	n	%	n	%	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )					.958
<18.5	8	10.0	10	12.3	
18.5-24.9	43	53.8	41	50.6	
25-29.9	19	23.8	19	23.5	
≥30	10	12.5	11	13.6	
Mean ± SD	23.63 ± 4.54		23.64 ± 4.88		.988
Smoking	11	13.8	8	9.9	.446
Alcohol	10	12.5	7	8.6	.426
Underlying diseases					.006
Yes	31	38.8	49	60.5	
No	49	61.3	32	39.5	
Cardiovascular disease	4	5.0	4	4.9	> .999
Diabetes mellitus	7	8.8	19	23.5	.011
Hypertension	21	26.3	34	42.0	.035
Dyslipidemia	15	18.8	12	14.8	.504
Cirrhosis	1	1.3	8	9.9	.034
Indication for test HP					< .001
Peptic ulcer	8	10.0	31	38.3	
Hemorrhagic gastritis	27	33.8	28	34.6	
Dyspepsia	44	55.0	20	24.7	
Atrophic gastritis	1	1.3	1	1.2	
Others	0	0	1	1.2	

Eradication rates of treatment regimens  
อัตราการกำจัดเชื้อในกลุ่มที่รักษาด้วยสูตรยา  
10-day modified ginger quadruple therapy  
คิดเป็นร้อยละ 96.3 และอัตราการกำจัดเชื้อด้วย

สูตรยา 10-day standard concomitant therapy  
คิดเป็นร้อยละ 96.3 ซึ่งการกำจัดเชื้อไม่แตกต่างกัน  
ระหว่างสองกลุ่ม

Compliance and side effects with therapies การกินยามี drug compliance เท่ากัน ทั้งสองกลุ่ม โดยคิดเป็นร้อยละ 97.5 ผลข้างเคียงจากการรักษาทั้งสองกลุ่ม อาการ bitter taste เป็นอาการที่พบได้บ่อยที่สุด โดยพบในกลุ่มที่รักษาด้วยสูตรยา 10-day modified ginger quadruple therapy คิดเป็นร้อยละ 25 กลุ่มที่รักษาด้วยสูตรยา 10-day

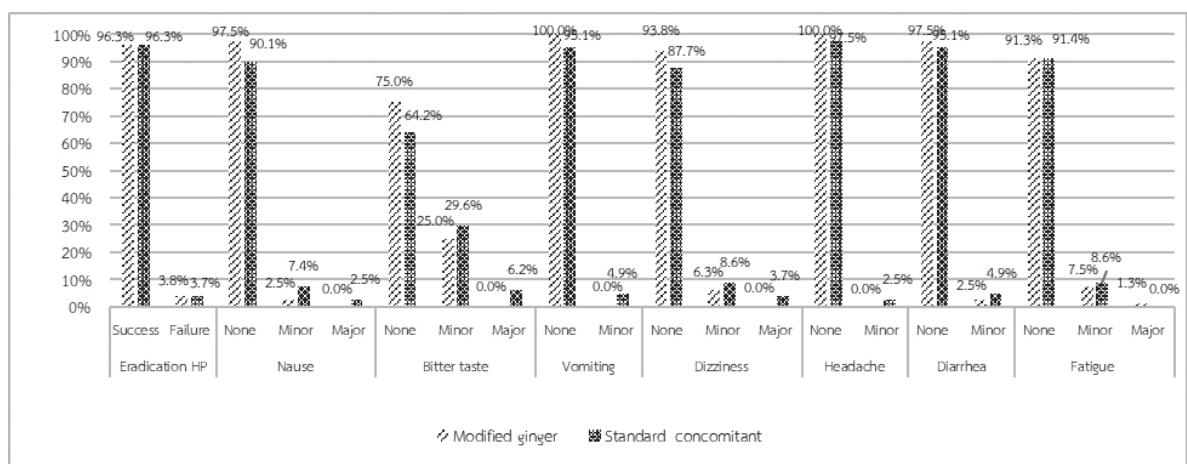
standard concomitant therapy คิดเป็นร้อยละ 35.8 ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = .045$ ) อาการข้างเคียงอื่นๆ เช่น อาการ nausea, vomiting, dizziness, headache, diarrhea, fatigue ไม่พบความแตกต่างกันในการรักษาของทั้งสองสูตรยา ดังแสดงในตารางที่ 2

**ตารางที่ 2** Efficacy and side effects of 10-day modified ginger quadruple therapy and 10-day standard concomitant therapy (N = 161)

	10-day modified ginger quadruple therapy (n = 80)		10-day standard concomitant therapy (n = 81)		P-value
	n	%	n	%	
<b>HP</b>					> . 999
Success	77	96.3	78	96.3	
Failure	3	3.8	3	3.7	
<b>Compliance</b>					> . 999
Good compliance	78	97.5	79	97.5	
Poor compliance	2	2.5	2	2.5	
<b>Side effects of treatment</b>					
<b>Nausea</b>					.114
None	78	97.5	73	90.1	
Minor	2	2.5	6	7.4	
Major	0	0	2	2.5	
<b>Bitter taste</b>					.045
None	60	75.0	52	64.2	
Minor	20	25.0	24	29.6	
Major	0	0	5	6.2	
<b>Bitter taste</b>					.136
None	60	75.0	52	64.2	
Minor+ Major	20	25.0	29	35.8	
<b>Vomiting</b>					.120
None	80	100	77	95.1	
Minor	0	0	4	4.9	

ตารางที่ 2 Efficacy and side effects of 10-day modified ginger quadruple therapy and 10-day standard concomitant therapy (N = 161) (ต่อ)

	10-day modified ginger quadruple therapy (n = 80)		10-day standard concomitant therapy (n = 81)		P-value
	n	%	n	%	
<b>Dizziness</b>					.236
None	75	93.8	71	87.7	
Minor	5	6.3	7	8.6	
Major	0	0	3	3.7	.497
<b>Headache</b>					
None	80	100	79	97.5	
Minor	0	0	2	2.5	
<b>Diarrhea</b>					.682
None	78	97.5	77	95.1	
Minor	2	2.5	4	4.9	
<b>Fatigue</b>					> .999
None	73	91.3	74	91.4	
Minor	6	7.5	7	8.6	
Major	1	1.3	0	0	



Improvement pain symptom of dyspepsia การรักษาด้วยสูตรยา 10-day modified ginger quadruple therapy สามารถรักษากลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการ dyspepsia แล้วมีอาการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มอาการ postprandial fullness ( $p = .003$ ), early satiety ( $p = .011$ ), epigastrium paining ( $p = .001$ ), epigastrium burning ( $p = .017$ )

การรักษาด้วยสูตรยา 10-day standard concomitant therapy สามารถรักษากลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการ dyspepsia แล้วมีอาการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มอาการ postprandial fullness

( $p = .039$ ), epigastrium paining ( $p = .008$ ) ส่วนกลุ่มอาการ early satiety, epigastrium burning มีอาการดีขึ้นบ้างแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = .068, .180$  ตามลำดับ)

เมื่อนำเปรียบการรักษาด้วยสูตรยา 10-day modified ginger quadruple therapy และการรักษาด้วยสูตรยา 10-day standard concomitant therapy พบว่า ไม่พบความแตกต่างกันทางสถิติในกลุ่มอาการ postprandial fullness, early satiety, epigastrium paining, epigastrium burning ดังแสดงในตารางที่ 3

**ตารางที่ 3** Improvement pain symptom of dyspepsia (n=64)

	10-day modified ginger quadruple therapy (n = 44)		10-day standard concomitant therapy (n = 20)		P-value
	Mean	± SD	Mean	± SD	
<b>Postprandial fullness</b>					
Before	2.00	± 3.40	1.75	± 3.31	.823
After	0.48	± 1.49	0.55	± 1.32	.543
p-value	.003		.039		
<b>Early satiety</b>					
Before	1.23	± 2.78	1.65	± 3.39	.741
After	0.41	± 1.06	0.55	± 1.28	.675
p-value	.011		.068		
<b>Epigastrium paining</b>					
Before	2.66	± 3.55	3.40	± 3.62	.419
After	1.16	± 2.26	1.25	± 2.24	.559
p-value	.001		.008		
<b>Epigastrium burning</b>					
Before	1.18	± 2.86	0.45	± 1.39	.443
After	0.39	± 1.08	0.15	± 0.67	.322
p-value	.017		.180		



## วิจารณ์

เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดกระเพาะอาหารอักเสบเรื้อรัง รวมทั้งมะเร็งในกระเพาะอาหารโดยมีลักษณะทางสายพันธุ์ที่หลากหลายและองค์ประกอบในการเกิดโรคที่แตกต่างกัน ทำให้มีความสามารถในการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารได้แตกต่างกัน<sup>22</sup> ปัจจุบันการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรมีอัตราการความสำเร็จลดลงในทั่วโลก ในประเทศไทยพบว่า การกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรโดยใช้มาตรฐานเดิม ด้วยสูตร 14-day standard triple therapy ความสำเร็จลดลงมากกว่าร้อยละ 80 ซึ่งเป็นอัตราการรักษาที่ต่ำมากตามมาตรฐานการรักษา<sup>3</sup> สูตรการรักษาต้องการที่มีอัตราการกำจัดเชื้อมากกว่าร้อยละ 90 ขึ้นไป ซึ่งปัจจุบันมีการดื้อยา clarithromycin และ metronidazole มีมากขึ้น ทำให้การรักษาได้ผลลดลง จึงเป็นสาเหตุที่พยายามหาสูตรการรักษาแนวใหม่ เพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพสูงมากขึ้น<sup>23-24</sup>

ตามแนวทางการรักษาของประเทศไทยในการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร สูตรยาการรักษาด้วย 10 days of sequential therapy หรือการใช้สูตรยา 10 days of concomitant therapy แสดงการกำจัดเชื้อที่อัตราการร้อยละ 90 และร้อยละ 96 ตามลำดับ<sup>3</sup> แต่ในสูตรการรักษาด้วยสูตรยา 10 days of concomitant therapy (PPI, amoxicillin, clarithromycin, และ metronidazole) มีผลข้างเคียงค่อนข้างมาก เช่น อาการ bitter taste ได้มีการศึกษา โดยการให้ยาสมุนไพรไทยมาใช้ในการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรโดยพบว่า การใช้ขิง (ginger) 3 กรัม/วัน เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ สามารถกำจัดเชื้อได้มากถึงร้อยละ 53.3 และสามารถลดอาการ dyspepsia ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>17</sup> ได้มีการทำงานวิจัยในประเทศไทย โดยศึกษาจากสมุนไพรพื้นบ้าน โดยคณะเภสัชกรรม มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ พบว่าในห้องทดลองมีการใช้

ตัวขิง (ginger) สามารถยับยั้งเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรได้มาก inhibition zone มากกว่าเท่ากับ 12 มิลลิเมตร<sup>18</sup> และขิงยังมีคุณสมบัติในการลดอาการจุกแน่นท้องร่วมด้วย

กลไกการทำงานของขิงมีสารประกอบฟีนอล มีสูตรโครงสร้างเคมีเป็นวงแหวน มีสารประกอบต่างๆ ดังนี้ (gingerol, shogaol, zingerone, phenolic acids, cinnamic acid)<sup>25-26</sup> ผลการวิจัยของ Nostro และคณะ<sup>27</sup> แสดงว่าการให้ ginger และ clarithromycin เพิ่มความสำเร็จในการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร

สารสกัดจากตัวขิง (ginger) มีฤทธิ์ gastro-protective และมีผลต่อการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร โดยผ่านทางกลไกต่างๆ ดังนี้ 1. antimicrobial effect โดย anti-adhesive effect และยับยั้ง bacterial enzymes และยับยั้ง การเจริญเติบโตของแบคทีเรีย; 2. ยับยั้งการหลั่งกรดโดยผ่านกลไก blocking H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase pump; 3. gastro-protective effect โดยการเพิ่ม mucin secretion; 4. anti-oxidative and anti-inflammatory effects ซึ่งป้องกันการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรซึ่งเป็นสาเหตุทำให้เกิดการอักเสบแบบเฉียบพลันและเรื้อรังในกระเพาะอาหาร.<sup>26-28</sup>

การศึกษาของ Hu และคณะ<sup>29</sup> ได้มีการให้กิน ginger powder 1.2 กรัม พบว่าสามารถลดอาการ functional dyspepsia ได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยเพิ่มการบีบตัวของกระเพาะอาหารบริเวณส่วน antrum และ gastric emptying ได้เร็วขึ้นเมื่อเทียบกับ placebo ginger อาจทำงานผ่านกลไก intestinal 5-hydroxytryptamine (5-HT; serotonin) receptors ซึ่งเพิ่มการบีบตัวของกระเพาะอาหารและลดเวลาในการเคลื่อนที่ของอาหารจากกระเพาะอาหารไปบริเวณลำไส้เล็ก<sup>30-31</sup>

ในการศึกษานี้พบว่า มี baseline characteristics ในกลุ่มโรคประจำตัวที่แตกต่างกัน ในกลุ่ม 10-day modified ginger quadruple therapy มี 31 คน (ร้อยละ 38.8) ในกลุ่ม 10-day

standard concomitant therapy คิดเป็น 49 คน (ร้อยละ 60.5) โดยกลุ่มโรคประจำตัวที่แตกต่างกัน ได้แก่ เบาหวาน ความดัน และภาวะตับแข็ง แต่เมื่อมาทำการวิเคราะห์แล้วการมีโรคประจำตัวที่แตกต่างกันไม่ได้มีผลต่อการรักษาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร

ในการศึกษานี้มี indication for test เฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร ที่แตกต่างกันในกลุ่ม 10-day modified ginger quadruple therapy กับ 10-day standard concomitant therapy เมื่อทำการวิเคราะห์พบว่า อัตราความสำเร็จในการรักษาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรไม่มีความสัมพันธ์กับ indication for test เฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร

ในการศึกษามีคนไข้ poor adherence 4 คน แบ่งเป็น 2 คน ในกลุ่ม 10-day modified ginger quadruple therapy และ 2 คน ในกลุ่ม 10-day standard concomitant therapy เนื่องจากทางคนไข้บางคนเข้าใจผิดว่า อาการดีขึ้นแล้วจึงไม่ได้ทานยา ต่อเนื่องคนไข้บางคนทานยาแล้วมีอาการข้างเคียงจึงได้ทานยาไม่ครบตามข้อกำหนด

ข้อจำกัดในการศึกษาข้อที่หนึ่ง การศึกษาของเราไม่ได้ประเมินความชุกของการติดเชื้อปฏิวินะ ในกลุ่มประชากรทำให้เราไม่สามารถสรุปได้อย่างแน่ชัดว่าสูตรการรักษาทั้งสองสูตรไม่ได้ผลในคนไข้เนื่องจากมีภาวะติดเชื้อ ปฏิวินะ หรือ จากปัจจัยอื่นๆ

ข้อจำกัดในการศึกษาข้อที่สอง การศึกษาเป็นลักษณะ single-center study ซึ่งผู้รับการรักษาเป็นคนอำเภอบ้านโป่ง จังหวัดราชบุรี เป็นส่วนใหญ่ ไม่ได้แสดงภาพรวมของทั้งประเทศ ซึ่งในแต่ละพื้นที่ที่มีการติดเชื้อต่อตัวเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรที่แตกต่างกัน ดังนั้นถ้ามีการศึกษาที่เป็น multicenter studies จะสามารถทำให้เปรียบเทียบการรักษาในแต่ละพื้นที่ได้ ทั้งผลการรักษาและผลข้างเคียงจากการรักษา

สุดท้ายข้อจำกัดในการศึกษา การศึกษานี้เป็น open-label study design ผู้ทำการวิจัยได้ทำการ

randomization ผู้ป่วย เพื่อลดอคติในงานวิจัย และใช้ objective measurement ในการวัดผล primary outcome

## สรุป

การรักษาด้วยสูตรยา 10-day modified ginger quadruple therapy ประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร ไม่ด้อยกว่ากับการรักษาด้วยสูตรยา 10-day standard concomitant therapy การรักษาอาการ dyspepsia ในกลุ่มอาการต่างๆ มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันในระหว่างสูตรยาทั้งสอง ข้อดีของการรักษาด้วยสูตรยา 10-day modified ginger quadruple therapy จะมีอาการ bitter taste น้อยกว่ากลุ่มที่ทานยาด้วยสูตร 10-day standard concomitant therapy และผลข้างเคียงรุนแรงจากการกินยาในด้าน nausea, bitter taste, dizziness ไม่พบในกลุ่มที่รักษาด้วยสูตรยา 10-day modified ginger quadruple therapy

## เอกสารอ้างอิง

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1(8390):1311-5.
2. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, et al. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht Consensus Report. The European Helicobacter Pylori Study Group (EHPSG). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9(1):1-2.

3. Everhart JE. Recent developments in the epidemiology of Helicobacter pylori. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29(3):559–78.
4. Vilaichone R-K, Gumnarai P, Ratanachu-Ek T, et al. Nationwide survey of Helicobacter pylori antibiotic resistance in Thailand. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;77(4):346–9.
5. Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in Korea, 2013 revised edition. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29(7):1371–86.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C, et al. European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61(5):646–64.
7. Zagari RM, Romano M, Ojetti V, et al. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection in Italy: The III Working Group Consensus Report 2015. *Dig Liver Dis* 2015;47(11):903–12.
8. Varocha M, Ratha-Korn V, Rapat P, Jarin R, Somchai L, Chomsri K, et al. Thailand Consensus on Helicobacter pylori Treatment 2015. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17:2351–60.
9. กลุ่มวิจัยโรคกระเพาะอาหาร. แนวทางเวชปฏิบัติในการวินิจฉัยและการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเฮลิคอบัคเตอร์ไพโลไรในประเทศไทย พ.ศ. 2558. กรุงเทพฯ: คอนเซ็ปท์ เมดิคัล. 13–4.
10. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66(1):6–30.
11. Sirimontaporn N, Thong-Ngam D, Tumwasorn S, et al. Ten-day sequential therapy of Helicobacter pylori infection in Thailand. *Am J Gastroenterol* 2010;105(5):1071–5.
12. Mahachai V, Sirimontaporn N, Tumwasorn S, et al. Sequential therapy in clarithromycin-sensitive and -resistant Helicobacter pylori based on polymerase chain reaction molecular test. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(5):825–8.
13. Kongchayanun C, Vilaichone R, Pornthisarn B, et al. Pilot studies to identify the optimum duration of concomitant Helicobacter pylori eradication therapy in Thailand. *Helicobacter* 2012;17(4):282–5.
14. Romano M, Cuomo A, Gravina AG, et al. Empirical levofloxacin-containing versus clarithromycin-containing sequential therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomised trial. *Gut* 2010;59(11):1465–70.
15. Federico A, Nardone G, Gravina AG, et al. Efficacy of 5-day levofloxacin-containing concomitant therapy in eradication of Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology* 2012;143(1):55–61.
16. Chung JW, Lee JH, Jung HY, et al. Second-line Helicobacter pylori eradication: a randomized comparison of 1-week or 2-week bismuth-containing quadruple therapy. *Helicobacter* 2011;16(4):289–94.

17. Attari VE , Somi MH, Jafarabadi MA, et al. The Gastro-protective Effect of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) in *Helicobacter pylori* Positive Functional Dyspepsia. *Adv Pharm Bull* 2019;9(2): 321–4. doi: 10.15171/apb.2019.038
18. ลลิตา วีระเสถียร. ฤทธิ์ต้านเชื้อ *Helicobacter pylori* ของพืชที่ใช้เป็นอาหารท้องถิ่น. กรุงเทพฯ: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ; 2552. 211.
19. Bernard R. Fundamentals of biostatistics. (5<sup>th</sup> ed.). Duxbery: Thomson learning; 2000: 384–5.
20. Zhou L, Song Z, Zhang J, et al. Tailored versus bismuth quadruple versus concomitant therapy for the first- line treatment of *Helicobacter pylori* in chinese patients : a multicentre, open-label, randomized control trial. *Helicobacter* 2014;19:80
21. Wang L, Lin Z, Chen S, et al. Ten-day bismuth-containing quadruple therapy is effective as first-line therapy for *Helicobacter pylori*-related chronic gastritis. *Clin Microbiol Infect* 2017;23(6):391–5.
22. Graham DY, Yamaoka Y. *H. pylori* and cagA: relationships with gastric cancer, duodenal ulcer, and reflux esophagitis and its complications. *Helicobacter* 1998;3:145–51. doi:10.1046/j.1523–5378.1998.08031.
23. Okada M, Nishimura H, Kawashima M, et al. A new quadruple therapy for *Helicobacter pylori*: influence of resistant strains on treatment outcome. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(6):769–74.
24. Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: Four drug, three antibiotic, non-bismuth containing “Concomitant Therapy” vs. Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication. *Helicobacter.* 2009;14(2):109–18.
25. Siddaraju MN, Dharmesh SM. Inhibition of gastric H+, K+-ATPase and *Helicobacter pylori* growth by phenolic antioxidants of *Zingiber officinale*. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:324–32 [PMID:17295419 DOI: 10.1002/mnfr.200600202]
26. Mahady GB, Pendland SL, Yun GS, et al. Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) and the gingerols inhibit the growth of Cag A+ strains of *Helicobacter pylori*. *Anticancer Res* 2003;23:3699–702
27. Nostro A, Cellini L, Di Bartolomeo S, et al. Effects of combining extracts (from propolis or *Zingiber officinale*) with clarithromycin on *Helicobacter pylori*. *Phytother Res* 2006;20:187–90.
28. Zaman SU, Mirje MM, Ramabhimaiah S. Evaluation of the anti-ulcerogenic effect of *Zingiber officinale* (Ginger) root in rats. *Int J Curr Microbiol App Sci* 2014;3:347–354
29. Hu ML, Rayner CK, Wu KL, et al. Effect of ginger on gastric motility and symptoms of functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2011;17:105–10. doi:10.3748/wjg.v17.i1.105
30. Micklefield GH, Redeker Y, Meister V, et al. Effects of ginger on gastroduodenal motility. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999;37:341–6.

31. Wu KL, Rayner CK, Chuah SK, et al. Effects of ginger on gastric emptying and motility in healthy humans. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:436–40.