

อัตราการจัด เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ระหว่างชนิดที่ไวกับชนิดที่ดื้อต่อ
เมโทรนิดาโซลด้วยสุรยาที่มีเมโทรนิดาโซลในผู้ป่วยไทยที่มีโรคแผลเปปติก



นายพงษ์สิทธิ์ วงศ์กุลธรรม

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2540

ISBN 974-638-775-8

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ERADICATION RATES OF *Helicobacter pylori* BETWEEN METRONIDAZOLE-SENSITIVE AND
METRONIDAZOLE-RESISTANT STRAINS WITH METRONIDAZOLE CONTAINING REGIMEN IN
THE THAI PATIENTS WITH PEPTIC ULCER DISEASE**

Mr. Pongsith Wongkusoltham

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine**

Department of Medicine

Graduate School

Chulalongkorn University

Academic year 1997

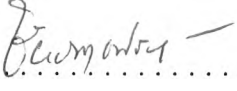
ISBN 974-638-775-8

หัวข้อวิทยานิพนธ์ : อัตราการกำจัด เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ระหว่างชนิดที่ไวกับชนิด
ที่ดื้อต่อเมโทรนิดาโซลด้วยสูตรยาที่มีเมโทรนิดาโซลในผู้ป่วยไทย
ที่มีโรคแผลเปปติก
โดย : นายพงษ์สิทธิ์ วงศ์กุลธรรม
ภาควิชา : อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา : รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงวโรชา มหาชัย
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม : รองศาสตราจารย์นายแพทย์พินิจ กุลละวณิชย์

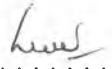
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

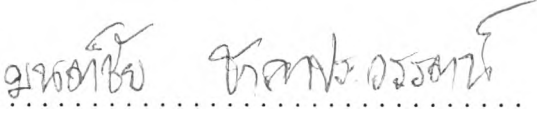

..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย
(ศาสตราจารย์นายแพทย์ศุภวัฒน์ ชุตินวงศ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์


..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์นายแพทย์ชัยเวช นุชประยูร)


..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงวโรชา มหาชัย)


..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(รองศาสตราจารย์นายแพทย์พินิจ กุลละวณิชย์)


..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์มนต์ชัย ชลาประวรัตน์)

พงษ์สิทธิ์ วงศ์กุลธรรม : อัตราการกำจัด เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ระหว่างชนิดที่ไวกับชนิดที่ดื้อต่อเมโทรนิดาโซล ด้วยสูตรยาที่มีเมโทรนิดาโซลในผู้ป่วยไทยที่มีโรคแผลเปปติก (Eradication Rates of *Helicobacter pylori* between Metronidazole-sensitive and Metronidazole-resistant Strains with Metronidazole Containing Regimen in the Thai Patients with Peptic Ulcer Disease) อ. ที่ปรึกษา : รศ.พญ. วโรชา มหาชัย อ.ที่ปรึกษา ร่วม : รศ.นพ. พินิจ กุลละวณิช, 56 หน้า. ISBN 974-638-775-8

ที่มาและวัตถุประสงค์ ปัจจุบันพบว่า เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ซึ่งสัมพันธ์กับการเกิดโรคแผลเปปติกทั้งแผลในกระเพาะอาหาร (gastric ulcer: GU) และแผลในลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenal ulcer: DU) มีการดื้อต่อเมโทรนิดาโซลในหลอดทดลอง ซึ่งพบมากน้อยแตกต่างกันในแต่ละประเทศ ในประเทศไทยมีการศึกษาน้อยมากเพียงรายงานเดียวซึ่งพบสูงถึงร้อยละ 51 แต่การดื้อยานี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่ามีผลต่อการรักษาจริงหรือไม่ การศึกษานี้จึงมุ่งวิเคราะห์ถึงอัตราการกำจัด เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยเปรียบเทียบระหว่างชนิดที่ไวกับชนิดที่ดื้อต่อเมโทรนิดาโซลด้วยสูตรยาที่มีเมโทรนิดาโซลในผู้ป่วยไทยที่มีโรคแผลเปปติก

วิธีดำเนินการ ผู้ป่วยไทยที่มีโรคแผลเปปติกและเพาะเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ขึ้นมีทั้งหมด 52 ราย ทุกราย rapid urease test (CLO test, Delta West, Australia) ได้ผลบวกจากชิ้นเนื้อที่ antrum และ body ที่ละ 1 ชิ้นจากการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนบนขณะที่พบว่ามีแผลเปปติก การทดสอบถึงความไวต่อเมโทรนิดาโซลใช้ Epsilometer test (AB Biodisk, Solna, Sweden) ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการรักษาด้วย สูตรยา 3 ตัวนาน 1 สัปดาห์ ประกอบด้วย โอมิพราโซล 20 มก., คลาริโรรมัยซิน 500 มก. และเมโทรนิดาโซล 500 มก. ทุกตัวรับประทานก่อนอาหารเช้าและเย็น จากนั้นจะรับประทาน โอมิพราโซล 20 มก. ต่ออีก 5 สัปดาห์สำหรับแผลในกระเพาะอาหาร และอีก 3 สัปดาห์สำหรับแผลในลำไส้เล็กส่วนต้น จากนั้น 4 สัปดาห์หลังจากรับประทานยาครบ จะทำการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนบนซ้ำ และตัดชิ้นเนื้อที่ antrum 3 ชิ้นและที่ body 2 ชิ้น เพื่อส่งตรวจหา เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ด้วยวิธี CLO test, การตรวจทางพยาธิ และการเพาะเชื้อ ทุกการทดสอบจะต้องได้ผลลบเพื่อยืนยันว่าการกำจัดเชื้อนี้ได้สำเร็จ

ผลการศึกษา เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่ดื้อต่อเมโทรนิดาโซล กำหนดที่ MIC₉₀ > 32 มก./ล. พบในผู้ป่วย 27 ราย จากทั้งหมด 52 ราย (ร้อยละ 51.92) ขณะที่ชนิดที่ไวต่อเมโทรนิดาโซล พบในผู้ป่วย 25 ราย (ร้อยละ 48.08) มีผู้ป่วย 5 รายไม่มาติดตามการรักษาและไม่สามารถติดตามมาได้ มี 1 รายเกิดผื่นแพ้ยา กำจัดเชื้อนี้ได้สำเร็จ (ซึ่งกำหนดว่าต้องได้ผลลบทั้งจาก CLO test, การตรวจทางพยาธิ และการเพาะเชื้อ) 13 จาก 23 ราย (ร้อยละ 56.52) ในกลุ่มที่ไวต่อเมโทรนิดาโซล (GU = 9, DU = 12, GU and DU 2) และ 12 จาก 23 ราย (ร้อยละ 52.17) ในกลุ่มที่ดื้อต่อเมโทรนิดาโซล (GU = 6, DU = 16, GU and DU 1) (p > 0.05) ส่วนผลการรักษาแผลพบว่ารักษาหายในอัตราที่สูงทั้ง 2 กลุ่ม คือ ร้อยละ 95.65 ในกลุ่มที่ไวต่อเมโทรนิดาโซล และ ร้อยละ 91.30 ในกลุ่มที่ดื้อต่อเมโทรนิดาโซล

สรุป แม้ว่า การดื้อต่อเมโทรนิดาโซลของ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในผู้ป่วยไทยที่มีโรคแผลเปปติกจะพบสูงถึง ร้อยละ 51.92 ก็ตามซึ่งใกล้เคียงกับที่เคยมีรายงาน การดื้อยาในหลอดทดลองนี้ก็ไม่มีผลต่อการกำจัด เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ด้วยสูตรยาที่มีเมโทรนิดาโซล

ภาควิชา
อาจารย์
สาขาวิชา
ปีการศึกษา

ลายมือชื่อนิติ
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา

#397 11033 30 MAJOR MEDICINE (GASTROENTEROLOGY)

KEY WORD: *Helicobacter pylori* / Metronidazole

PONGSITH WONGKUSOLTHAM : ERADICATION RATES OF *HELICOBACTER PYLORI* BETWEEN METRONIDAZOLE-SENSITIVE AND METRONIDAZOLE-RESISTANT STRAINS WITH METRONIDAZOLE CONTAINING REGIMEN IN THE THAI PATIENTS WITH PEPTIC ULCER DISEASE. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. VAROCHA MAHACHAI, MD. THESIS CO-ADVISOR : ASSOC. PROF. PINIT KULLAVANIJAYA, MD. 56 pp. ISBN 974-638-775-8

Background & Aim The results of the in vitro metronidazole resistance on *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication have been inconclusive. Metronidazole resistance varies among different geographical locations and previous study from Thailand reported an in vitro metronidazole resistance of *H. pylori* of 51%. This study was designed to investigate further the effect of the in vitro metronidazole resistance on the outcome of eradication of *H. pylori* in the Thai population.

Method Fifty two patients with active gastric ulcer (GU) and duodenal ulcer (DU) who had positive culture for *H. pylori* were studied. All of these patients had positive rapid urease test (CLO test, Delta West, Australia) using gastric biopsy specimens from antrum and body taken at the time of initial upper endoscopy. In vitro sensitivity was performed using Epsilometer test (AB Biodisk, Solna, Sweden). All patients received a one-week triple regimen consisting of omeprazole 20 mg po bid, clarithromycin 500 mg po bid, metronidazole 500 mg po bid. Patients with GU continued with another five weeks of omeprazole 20 mg po od and patients with DU received another three weeks of omeprazole 20 mg po od. Upper endoscopy was repeated at four weeks after the end of treatment. Three antral and two body biopsy specimens were obtained for identification of *H. pylori* using CLO test, histology (modified Giemsa stain) and culture. All of these tests must be negative to confirm a successful eradication.

Results Metronidazole-resistant (MR) strains with MIC₉₀ > 32 mg./l. were identified in 27 out of the 52 patients (51.92%) whereas metronidazole-sensitive (MS) strains were isolated from 25 patients (48.08%). Five patients were lost to follow up and one patient had drug allergy. Successful eradication as defined by negative CLO test, histology and culture was attained in 12/23 (52.17%) patients (GU = 6, DU = 1, GU and DU = 1) with MR strains. 13 out of 23 (56.52%) patients (GU = 9, DU = 12, GU and DU = 2) who had MS strains were successfully eradicated (p > 0.05). The ulcer healing was however highly achieved in both groups (MS = 95.65%, MR = 91.30%).

Conclusion In vitro metronidazole resistance is high in this population group although this does not predict the outcome of eradication in patients with GU and DU.

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์

สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์/โรคทางเดินอาหาร

ปีการศึกษา.....๒๕๕๐

ลายมือชื่อนิสิต.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษาครั้งนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยความกรุณาจากบุคคลหลายฝ่าย
ผู้ทำวิจัยขอกราบขอบพระคุณ ขอบคุณทุกท่านที่มีรายนามดังต่อไปนี้

รองศาสตราจารย์นายแพทย์พินิจ กุลละวณิชย์

รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงวโรชา มหาชัย

อาจารย์กำธร เผ่าสวัสดิ์

รองศาสตราจารย์นายแพทย์พิเชษฐ สัมปทานกุล

คณะกรรมการบัณฑิตศึกษาทุกท่าน

คุณวารีทิพย์ และเจ้าหน้าที่ห้องส่งกล้องตรวจทางเดินอาหารทุกท่าน

คุณเสาร์ และเจ้าหน้าที่ห้องแบคทีเรียโรงพยาบาลวิชัยยุทธทุกท่าน

สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

บริษัท Astra ประเทศไทย

บริษัท Abbott ประเทศไทย

และที่สำคัญที่สุดคือ ผู้ป่วยโรคแผลเปปติกที่เข้าร่วมในการวิจัยนี้ทุกท่าน

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ	ฉ
สารบัญ	ช
สารบัญตาราง	ซ
สารบัญภาพ	ญ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	ฎ
บทที่	
1 บทนำ	1
2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	8
3 วิธีการดำเนินการวิจัย	27
4 ผลการศึกษา	35
5 อภิปรายผลการศึกษา	43
6 สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ	47
รายการอ้างอิง	48
ภาคผนวก	54
ประวัติผู้ทำวิทยานิพนธ์	56

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1	แสดงจำนวนชิ้นเนื้อที่ควรได้เพื่อตรวจหา <i>H. pylori</i> 15
2	แสดงร้อยละผล CLO test บวก ที่เวลาต่าง ๆ กัน 15
3	แสดงร้อยละการลดลงของ <i>H. pylori</i> antibody หลังการรักษาที่ 3, 6, 12 เดือน 17
4	แสดงความไวและความจำเพาะของวิธีการตรวจหา <i>H. pylori</i> 17
5	แสดงการแบ่ง grade of recommendation ตาม level of evidence 18
6	แสดงข้อบ่งชี้ในการรักษา <i>H. pylori</i> ตาม grade of recommendation ของ Asia Pacific consensus 19
7	แสดงข้อบ่งชี้ในการรักษา <i>H. pylori</i> ตาม strength of recommendation ของ Masstricht consensus 20
8	แสดงอัตราการดื้อยาปฏิชีวนะของ <i>H. pylori</i> ในต่างประเทศ 23
9	แสดงอัตราการดื้อยาปฏิชีวนะของ <i>H. pylori</i> ในประเทศไทย 24
10	แสดงผลการศึกษาที่สนับสนุนว่า in vitro metronidazole resistance มีผลต่อ in vivo <i>H. pylori</i> eradication โดยเปรียบเทียบอัตราการกำจัด <i>H. pylori</i> ระหว่างชนิดที่ไวและชนิดที่ดื้อต่อเมโทรนิดาโซล 25
11	แสดงผลการศึกษาที่คัดค้านว่า in vitro metronidazole resistance มีผลต่อ in vivo <i>H. pylori</i> eradication โดยเปรียบเทียบอัตราการกำจัด <i>H. pylori</i> ระหว่างชนิดที่ไวและชนิดที่ดื้อต่อเมโทรนิดาโซล 25
12	แสดงจำนวนผู้ป่วยโรคแผลเปปติกที่มี <i>H. pylori</i> โดยวินิจฉัยจาก ผลบวกของ CLO test ร่วมกับ การตรวจทางพยาธิหรือ การเพาะเชื้อ 76 ราย 36
13	แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคแผลเปปติกที่มี <i>H. pylori</i> 76 ราย 37
14	แสดงผลการเพาะเชื้อ <i>H. pylori</i> และความไวต่อเมโทรนิดาโซลใน ผู้ป่วยที่มีแผลเปปติกร่วมกับ <i>H. pylori</i> 76 ราย 38
15	แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคแผลเปปติก ระหว่างกลุ่มที่มี <i>H. pylori</i> ที่ไวต่อเมโทรนิดาโซล 25 ราย และกลุ่มที่มี <i>H. pylori</i> ที่ดื้อต่อ เมโทรนิดาโซล 27 ราย 39
16	แสดงผลการกำจัด <i>H. pylori</i> ระหว่างกลุ่มที่มี <i>H. pylori</i> ที่ไวต่อ เมโทรนิดาโซล 23 ราย และกลุ่มที่มี <i>H. pylori</i> ที่ดื้อต่อ เมโทรนิดาโซล 23 ราย 40

สารบัญภาพ

ภาพที่		หน้า
1	แสดงหลักการตรวจหา <i>H. pylori</i> โดยอาศัย การพบเชื้อ: การตรวจทาง พยาธิ (histology), การเพาะเชื้อ (culture), in situ hybridization, PCR การสร้าง urease ของ <i>H. pylori</i> : rapid urease test การตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน: antibody	13
2	แสดงสมการการ hydrolyse urea ของ <i>H. pylori</i>	13

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i> เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร
PUD	peptic ulcer disease โรคแผลเปปติก
GU	gastric ulcer แผลในกระเพาะอาหาร
DU	duodenal ulcer แผลในลำไส้เล็กส่วนต้น
PPI	proton pump inhibitor ยาด้านปั๊มโปรตอน
OCM	omeprazole + clarithromycin + metronidazole โอเมปราโซล + คลาริโธรมัยซิน + เมโทรนิดาโซล
OGD	oesophagogastroscope or upper endoscope การส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนบน