



วารสาร ไทยโภชัชยนิพนธ์

ปีที่ 7 เดือนมกราคม – ธันวาคม 2555

บทความเป็นวิทยาทาน สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



**ภาวะการหลังกรดมากผิดปกติหลังจากหยุดยา: อาการแทรกซ้อนหลังจากการรักษาด้วยยายับยั้งโปรตอนปั๊มเป็นระยะเวลา**

**(Rebound Acid Hypersecretion: the Complication after Long-term Treatment with Proton Pump Inhibitors)**

เกสัชกร ชาวลิต มณฑล

Sino-Thai Traditional Medicine Research Center คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต จังหวัดปทุมธานี

Corresponding author: chaowalit@rsu.ac.th

รหัส 1-000-SPU-000-1212-05

จำนวนหน่วยกิต 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 13 ธันวาคม 2555

วันที่หมดอายุ: 13 ธันวาคม 2557

### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. สามารถบอกวิธีประเมินภาวะการหลังกรดมากผิดปกติได้
2. สามารถบอกกลไกการเกิดภาวะการหลังกรดมากผิดปกติได้
3. สามารถบอกปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะการหลังกรดมากผิดปกติได้
4. สามารถบอกวิธีการแก้ไขหรือป้องกันภาวะการหลังกรดมากผิดปกติได้

### บทคัดย่อ

โรคแผลในทางเดินอาหาร เป็นปัญหาทางการแพทย์ที่พบได้ค่อนข้างบ่อย ยากลุ่มยับยั้งโปรตอนปั๊มเป็นยาที่มีบทบาทสำคัญในการรักษาโรคนี้ เนื่องจากเป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในการยับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร และออกฤทธิ์ได้ค่อนข้างยาวนาน เมื่อเปรียบเทียบกับยากลุ่มอื่นๆ แต่การใช้ยานี้ต่อเนื่องกันเป็นระยะเวลาเวลานานมากกว่า 8 สัปดาห์แล้วหยุดยาแบบทันทีทันใด จะทำให้เกิดภาวะการหลังกรดมากผิดปกติ โดยมีสมมติฐานการเกิดหลายประการ ได้แก่ ระดับแกสทรินในเลือดที่เพิ่มขึ้น การเพิ่มขึ้นของ Parietal cell mass และ Enterochromaffin-like (ECL) cell mass และการเกิด Upregulation ของโปรตอนปั๊ม ซึ่งสามารถประเมินการเกิดภาวะการหลังกรดมากผิดปกติหลังจากหยุดยา ได้ 3 วิธี ได้แก่ การวัด

ปริมาณการหลังกรด การวัดความเป็นกรดในกระเพาะอาหารใน 24 ชั่วโมงหรือวัดความเป็นกรดในช่วงกลางคืน และการติดตามความเป็นกรด-ด่างของกระเพาะอาหาร ปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดภาวะนี้ได้แก่ ระยะเวลาที่ได้รับยา ชนิดของยาที่ได้รับ และเชื้อ *Helicobacter pylori* โดยสามารถป้องกันภาวะนี้ได้โดยการค่อยๆปรับลดขนาดยาลง ไม่หยุดยาแบบทันทีทันใด

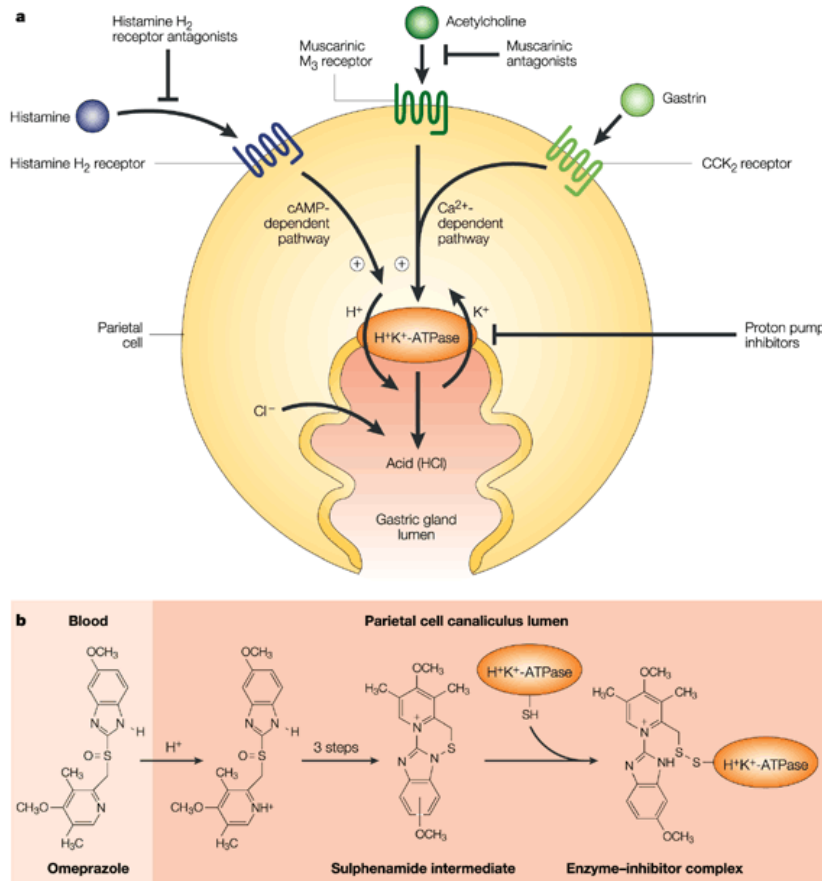
**คำสำคัญ:** ภาวะการหลังกรดมากผิดปกติ, ยายับยั้งโปรตอนปั๊ม, ยายับยั้งการหลังกรด

## บทนำ

โรคแผลในทางเดินอาหาร (Peptic ulcer diseases, PU) เป็นโรคหรือกลุ่มอาการที่มีความผิดปกติของทางเดินอาหารส่วนบน หรือที่รู้จักกันในชื่อโรคกระเพาะหรือโรคแผลในกระเพาะอาหาร เนื่องจากเป็นแผลที่พบในเยื่อบุทางเดินอาหารส่วนที่สัมผัสกับกรดจากกระเพาะอาหาร ซึ่งได้แก่ เยื่อบุหลอดอาหารส่วนล่าง กระเพาะอาหาร และลำไส้เล็กส่วนต้น และเรียกแผลที่พบตามตำแหน่งว่า Esophageal ulcer, Gastric ulcer (GU) และ Duodenal ulcer (DU) นอกจากนี้ยังมีโรคที่พบรายงานแต่ไม่มากนัก เช่น Zollinger-Ellison syndrome บางครั้งการหลังกรดมากบางระยะมีแต่การอักเสบของเยื่อโดยไม่มีแผล จึงรวมการอักเสบในเยื่อบุทางเดินอาหารที่ส่วนต้นที่เกิดจากกรด เช่น Reflux esophagitis, Gastritis และ Duodenitis ไว้ในกลุ่มโรคที่เกี่ยวข้องกับการหลังกรด (Acid related diseases, ARD)<sup>1</sup> อาการของโรคแผลในทางเดินอาหาร มีตั้งแต่อาการเล็กน้อยจนถึงรุนแรง เริ่มตั้งแต่อาหารไม่ย่อย คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้องบริเวณกลางยอดอกหรือใต้ลิ้นปี่ โดยเวลาที่ปวดมักจะสัมพันธ์กับมื้ออาหาร เช่น ปวดก่อนหรือหลังรับประทานอาหารและมักจะปวดท้องในช่วงเวลากลางคืนด้วย แต่ถ้าเป็นแผลในทางเดินอาหารอย่างรุนแรงจะมีเลือดออกในทางเดินอาหารร่วมด้วย

ยากลุ่มยับยั้งโปรตอนปั๊ม (Proton pump inhibitors, PPIs) เป็นยาที่สามารถยับยั้งการหลังกรดในกระเพาะอาหารได้เป็นอย่างดี โดยยับยั้งเอนไซม์ที่มีชื่อเรียกว่า  $H^+/K^+$ -ATPase หรือโปรตอนปั๊ม (Proton pump) แบบผันกลับไม่ได้ (Irreversible) เพราะจับกันด้วยพันธะโควาเลนต์ (Covalent bond) จึงถือเป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในการยับยั้งการหลังกรด<sup>2,3</sup> สามารถยับยั้งการหลังกรดได้นานกว่า  $H_2$  receptor antagonist ( $H_2$ RA) โดย PPIs รักษาความเป็นกรด-ด่าง (pH) ของกระเพาะอาหารให้มีค่ามากกว่า 4 ได้ยาวนานถึง 18-20 ชั่วโมง<sup>4</sup> ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้งการหลังกรดในกระเพาะอาหารทั้งภาวะปกติและภาวะที่ถูกกระตุ้น เมื่ออยู่ในสถานะที่เป็นกรดจะเปลี่ยนเป็น Active metabolites คือ Sulfenamide จับโดยใช้พันธะโควาเลนต์กับกลุ่มซัลไฮดริลของเอนไซม์  $H^+/K^+$  ATPase ที่ Apical membrane และ Tubulovesicles รอบๆ Secretory canaliculi ของ Parietal cell (ดังแสดงในรูปที่ 1) ยาในกลุ่ม PPIs เป็นด่างอ่อน (pKa = 4) จะถูกทำลายอย่างรวดเร็วในสิ่งแวดล้อมที่เป็นกรด ฉะนั้นการให้ยาในกลุ่ม PPIs จะให้ยาในรูปแบบแคปซูลซึ่งบรรจุ Enteric-coated granules จะปลดปล่อยยาเมื่อ pH ในทางเดินอาหารมากกว่า 6 ยาก็จะมีการปลดปล่อยและดูดซึมที่ลำไส้เล็ก และถูกส่งไปที่ Parietal cell โดยเปลี่ยนให้เป็น Active metabolite จับกับเอนไซม์ต่อไป ยาในกลุ่ม PPIs จะถูกดูดซึมได้เร็ว ความ

เข้มข้นสูงสุดภายใน 12-17 นาที เกิด Presystemic metabolism โดยขึ้นกับขนาดของยาที่ให้ ค่าชีวสมมูลเท่ากับร้อยละ 30-50 ค่าปริมาตรการกระจายตัวเท่ากับ 0.31 ลิตรต่อกิโลกรัม จับกับพลาสมาโปรตีนร้อยละ 95 เกิด Metabolism ที่ตับ มีค่าครึ่งชีวิต 1 ชั่วโมง ขับถ่ายทางปัสสาวะร้อยละ 80 และทางอุจจาระร้อยละ 20 ฤทธิ์ในการยับยั้งการหลั่งกรดเกิดนาน จึงสามารถให้ยาวันละ 1 ครั้ง ก่อนอาหารหรือตอนท้องว่าง<sup>1</sup>



Nature Reviews | Drug Discovery

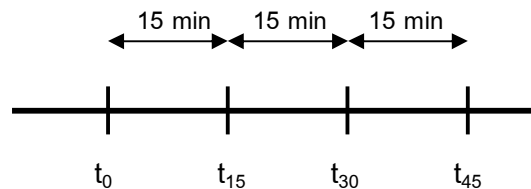
รูปที่ 1 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม PPIs<sup>5</sup>

ภาวะการหลั่งกรดมากผิดปกติหลังจากหยุดยา (Rebound acid hypersecretion, RAHS) คือ ภาวะที่ร่างกายมีการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารเพิ่มมากขึ้นกว่าปกติ หลังจากหยุดยายับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร<sup>6</sup> ภาวะนี้พบได้บ่อยเมื่อใช้ยากลุ่ม H<sub>2</sub>RA<sup>3,7</sup> ได้แก่ Cimetidine, Ranitidine, Nizatidine และ Famotidine พบการเกิด RAHS ในระยะ 1-3 วัน หลังจากหยุดยาที่ใช้มาอย่างต่อเนื่องมากกว่า 2 สัปดาห์<sup>6</sup> แต่ในกรณีของ PPIs ยังมีข้อมูลที่ขัดแย้งกันอยู่ เพราะมีบางการศึกษาที่พบว่าไม่ได้ก่อให้เกิด RAHS แต่อย่างไรก็ตามงานวิจัยส่วนใหญ่ พบว่าการใช้ PPIs ในระยะยาวก่อให้เกิด RAHS จริง<sup>8</sup>

## การประเมินการเกิด RAHS<sup>9</sup>

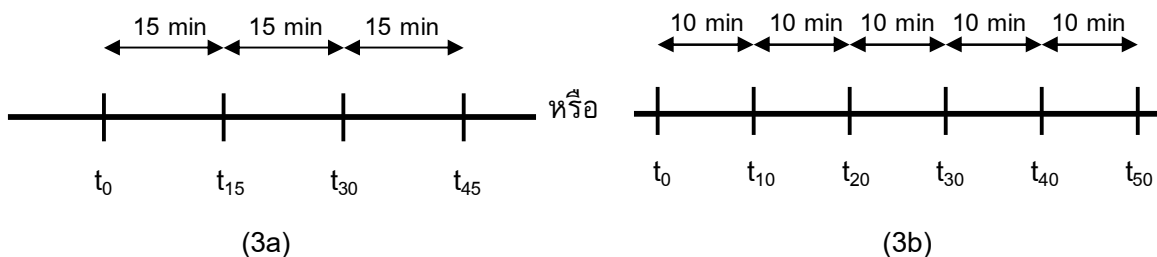
**1. การวัดปริมาณการหลั่งกรด** โดยการเก็บตัวอย่างสารคัดหลั่งในกระเพาะอาหาร โดยใช้ Nasogastric tube ซึ่งความเข้มข้นของไฮโดรเจนไอออน ( $H^+$ ) จากตัวอย่างที่เก็บได้จากกระเพาะอาหารสามารถบ่งบอกถึงปริมาณของกรดในกระเพาะอาหารได้ การวัดปริมาณการหลั่งกรด จะวัดปริมาณการหลั่งกรดต่ำสุด (Basal acid output, BAO) ปริมาณการหลั่งกรดสูงสุด (Maximal acid output, MAO) ซึ่งวิธีการวัดคล้ายคลึงกับ Peak acid output (PAO) จนบางครั้งใช้ปะปนกัน แต่อย่างไรก็ตามยังมีความแตกต่างในรายละเอียดดังจะกล่าวต่อไป

**1.1 การวัด BAO** ทำได้โดยวัดผลบวกของความเข้มข้นของ  $H^+$  ที่ถูกหลั่งออกมาก่อนที่จะได้รับการกระตุ้นใดๆ โดยวัด 4 ครั้ง ห่างกัน 15 นาที ในที่นี้คือผลบวกของความเข้มข้นของ  $H^+$  ที่เวลาเริ่มต้น หลังจากนั้น 15, 30 และ 45 นาที ( $t_0$ ,  $t_{15}$ ,  $t_{30}$  และ  $t_{45}$  ตามลำดับ) โดยวัดในขณะที่ไม่ได้รับการกระตุ้นใดๆ ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 แสดงแผนภาพระยะเวลาในการเก็บตัวอย่างเพื่อคำนวณหา BAO

**1.2 การวัด MAO** ทำได้โดยวัดผลบวกของความเข้มข้นของ  $H^+$  ที่ถูกหลั่งออกมาสูงสุดเมื่อได้รับการกระตุ้น โดยวัด 4 ครั้ง ห่างกัน 15 นาที หรือวัด 6 ครั้ง ห่างกัน 10 นาที ในที่นี้คือผลบวกของความเข้มข้นของ  $H^+$  ที่เวลาเริ่มต้น หลังจากนั้น 15, 30 และ 45 นาที ( $t_0$ ,  $t_{15}$ ,  $t_{30}$  และ  $t_{45}$  ตามลำดับ) หรือผลบวกของความเข้มข้นของ  $H^+$  สูงสุดที่เวลาเริ่มต้น หลังจากนั้น 10, 20, 30, 40 และ 50 นาที ( $t_0$ ,  $t_{10}$ ,  $t_{20}$ ,  $t_{30}$ ,  $t_{40}$  และ  $t_{50}$  ตามลำดับ) โดยวัดในขณะที่ได้รับการกระตุ้น ดังรูปที่ 3



รูปที่ 3 แสดงแผนภาพระยะเวลาในการเก็บตัวอย่างเพื่อคำนวณหา MAO

**1.3 การวัด PAO** ทำได้โดยวัดผลบวกของความเข้มข้นของ  $H^+$  ที่ถูกหลั่งออกมาสูงสุด 2 ครั้ง เมื่อได้รับการกระตุ้น ในเวลา 2 ชั่วโมง คู่กันด้วย 2 (ในกรณีเก็บข้อมูลดังรูป

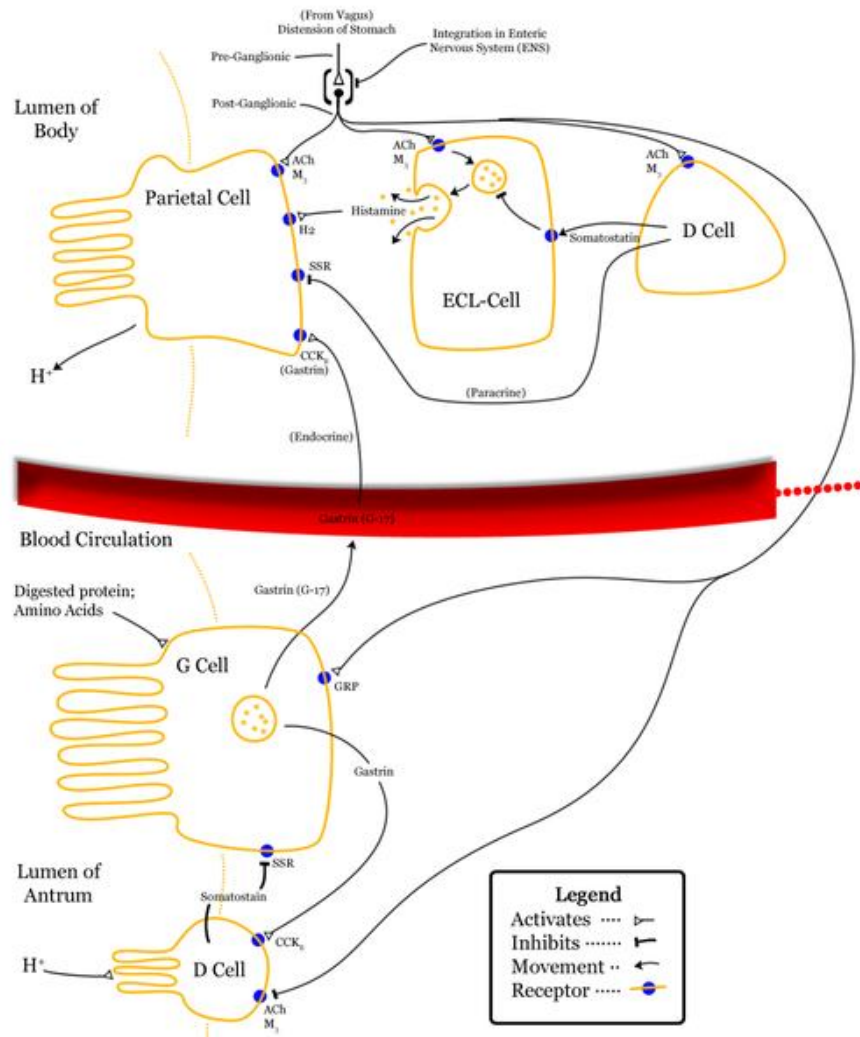
3a) หรือคูณด้วย 3 (ในกรณีเก็บข้อมูลดังรูป 3b) ค่าที่ได้จะมีหน่วยเป็นมิลลิโมลของ  $H^+$  ต่อ ชั่วโมง

**2. การวัดความเป็นกรดในกระเพาะอาหารใน 24 ชั่วโมง (24-h intragastric acidity) หรือวัดความเป็นกรดในช่วงกลางคืน (Integrated nocturnal acidity)** ทำโดยการดูดของเหลวจากกระเพาะอาหาร (Aspiration) เพื่อวัดปริมาณ (Content) ของกรดที่ถูกสร้างขึ้น ซึ่งอาจยืนยันผลด้วยการวัดปริมาณแกสตริน (Gastrin) ในพลาสมา

**3. การติดตามความเป็นกรด-ด่าง (pH) ของกระเพาะอาหาร** ทำได้โดยการใช้สายสวนที่มีอิเล็กโทรดวัดค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH electrode) ผ่านทางจมูกลงไปยังกระเพาะอาหาร สายสวนนี้จะต่อกับคอมพิวเตอร์เพื่อบันทึกการเปลี่ยนแปลงของ pH ของกระเพาะอาหาร

### กลไกการเกิด RAHS

ในสภาวะปกติ ร่างกายจะมีการควบคุมการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารให้อยู่ในภาวะที่เหมาะสม โดยกลไกการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารนั้น เริ่มจากแกสตรินกระตุ้น Cholecystinin-2 receptor ที่อยู่บน Enterochromaffin-like (ECL) cells ส่งผลให้เกิดการหลั่งฮิสตามีน (Histamine) ไปกระตุ้น  $H_2$  receptor บนผิวของ Parietal cells ผลสุดท้ายคือเกิดการหลั่งกรดออกสู่กระเพาะอาหาร โดยผ่าน  $H^+/K^+$ -ATPase<sup>10</sup> เมื่อมีปริมาณกรดในกระเพาะอาหารมากพอ จะเกิดกลไกการยับยั้งการหลั่งกรด โดยกรดในกระเพาะอาหารจะกระตุ้น D cells ให้หลั่งโซมาโตสแตทิน (Somatostatin) ซึ่งจะไปยับยั้ง G cells ให้สร้างแกสตรินน้อยลง<sup>11</sup> ดังแสดงในรูปที่ 4



รูปที่ 4 แสดงกระบวนการหลังกรดในกระเพาะอาหาร<sup>12</sup>

สำหรับกลไกการเกิด RAHS นั้น ได้มีการตั้งสมมติฐานไว้หลายประการ<sup>13</sup> ดังนี้

1. ระดับของแกสทรินในเลือดที่เพิ่มขึ้น (Hypergastrinemia)<sup>14</sup> การยับยั้ง H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase ทำให้ความเป็นกรดในกระเพาะอาหารลดลง ส่งผลให้ร่างกายสร้างแกสทรินมากขึ้น ซึ่งปริมาณของแกสทรินที่มากขึ้นนี้ (โดยปกติค่าแกสทรินในซีรัมน้อยกว่า 90 พิโคกรัม/มิลลิลิตร)<sup>15</sup> สามารถกระตุ้นการหลังกรดได้มากกว่าเดิม หากหยุดยั้งการหลังกรดแบบทันทีทันใด<sup>16</sup>

2. การเพิ่มขึ้นของ Parietal cell mass และ ECL cell mass การเกิด Hypergastrinemia เป็นเวลานาน ทำให้เกิด ECL hyperplasia<sup>15-18</sup> ส่งผลให้เกิดการหลังกรดออกมาผิดปกติ

3. การเกิด Upregulation ของ H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase กล่าวคือ เมื่อร่างกายได้รับยายับยั้งการหลังกรดเป็นระยะเวลานาน ร่างกายจะเกิดกลไกการปรับตัวโดยการเพิ่ม H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase ขึ้น เมื่อหยุดยั้งการหลังกรดแบบทันทีทันใด ร่างกายจะตอบสนองโดยการหลังกรดมากกว่าปกติ ตามปริมาณของ H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase ที่เพิ่มขึ้น ซึ่งกลไกการเกิด Upregulation คล้ายคลึงกับการใช้ H<sub>2</sub>RA เป็นระยะเวลานาน แล้วมีการเพิ่มขึ้นของ H<sub>2</sub> receptor และ Adenylate cyclase<sup>19</sup>

## ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด RAHS

**1. ระยะเวลาที่ได้รับยา** การเกิด RAHS มีความสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ได้รับยา จากการศึกษาของ Fossmark และคณะ<sup>16</sup> ในปี ค.ศ.2005 พบว่า RAHS จะเกิดขึ้นหลังจากการใช้ PPIs เป็นเวลานานมากกว่า 8 สัปดาห์ แต่ไม่เกิน 26 สัปดาห์ เนื่องจากพบว่าความหนาแน่นและการทำงานของ ECL cell จะลดลงอย่างมีนัยสำคัญหลังจากสัปดาห์ที่ 26 จากการศึกษาในเด็กพบว่า การได้รับ PPIs เป็นระยะเวลานานจะพบการเกิด Hypergastrinemia ได้ถึงร้อยละ 73 แต่ความสัมพันธ์ของระดับของแกสทรินกับชนิดของ PPIs ที่ได้รับ ความถี่หรือระยะเวลาการได้รับยา, และขนาดยา ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังพบการเกิด Parietal cell hyperplasia เมื่อมีการใช้ Lansoprazole, Omeprazole, Pantoprazole, Esomeprazole และ Rabeprazole ร้อยละ 16, 16, 13, 0 และ 0 ตามลำดับ<sup>15</sup> มีการทดลองทางคลินิกแบบ Double-blind randomized trial ในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 120 คน ที่ไม่เคยมีประวัติ Heartburn หรือ Dyspepsia โดยเปรียบเทียบ 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ได้รับยาหลอก นาน 12 สัปดาห์ กลุ่มที่ 2 ได้รับ Esoprazole 40 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 12 สัปดาห์ ตามด้วยยาหลอกอีก 4 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า ในช่วง 8 สัปดาห์แรกค่าเฉลี่ยคะแนนของอาการ (Mean symptom scores) ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน แต่ในช่วงสัปดาห์ที่ 9-12 หลังจากเปลี่ยนจากยา Esomeprazole เป็นยาหลอก พบว่า ค่าเฉลี่ยคะแนนของอาการ Heartburn, Regurgitation และ Dyspepsia ของกลุ่มที่ได้รับ Esomeprazole มีค่ามากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ( $p=0.034$ ,  $p=0.13$  และ  $p=0.001$  เมื่อวัดในสัปดาห์ที่ 10, 11 และ 12 ตามลำดับ) นอกจากนี้ในระหว่างสัปดาห์ที่ 9-12 กลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีอาการเพียงร้อยละ 15 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ Esomeprazole เกิดอาการถึงร้อยละ 44<sup>20</sup> สอดคล้องกับการทบทวนวรรณกรรมขององค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาที่รวบรวมงานวิจัยก่อนปี ค.ศ.2000 จำนวน 11 เรื่อง ซึ่งพบว่าการได้รับยา Omeprazole ต่อเนื่องในระยะสั้น (น้อยกว่า 8 สัปดาห์) ไม่ก่อให้เกิด RAHS แต่การได้รับยาต่อเนื่องในระยะยาว (มากกว่า 8 สัปดาห์) ให้ผลการทดลองที่บ่งชี้ไปในทางเดียวกันว่าก่อให้เกิด RAHS โดยเกิดขึ้นภายในสัปดาห์แรกของการหยุดยา แต่ยังไม่มีความชัดเจนว่าการหลังกรดจะเข้าสู่ระดับปกติเมื่อใด โดยภาวะการหลังกรดมากผิดปกติหลังจากหยุดยานี้ ไม่จำเป็นที่จะต้องกังวลหากผู้ป่วยได้รับยาในระยะสั้น<sup>6,21</sup> นอกจากนี้ยังมีบางการศึกษาที่บ่งชี้ว่า ชนิดของยา PPIs มีผลต่อการเกิด RAHS แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่า การหยุดยา PPIs หลังจากได้รับยาอย่างต่อเนื่อง 4 สัปดาห์ ทำให้เกิดอาการเกี่ยวข้องกับระบบทางเดินในสัปดาห์แรกและสัปดาห์ที่ 2 หลังหยุดยา อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 44 และร้อยละ 9 ตามลำดับ) จากการศึกษาที่บ่งบอกได้ว่าการได้รับยา PPIs ในระยะเวลาที่น้อยกว่า 8 สัปดาห์ก็สามารถก่อให้เกิด RAHS ได้เช่นเดียวกัน<sup>22</sup> มีการเก็บข้อมูลในผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนจำนวน 19 ราย ที่ได้รับ Omeprazole 40 มิลลิกรัมต่อวันหรือ Ranitidine 300 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง เมื่ออาการของโรคกรดไหลย้อนดีขึ้นแล้ว จะลดขนาดยา

ลงครึ่งหนึ่ง และให้ผู้ป่วยได้รับยานี้ต่อเนื่องกันเป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่า Omeprazole ลดการหลั่งกรดได้ดีกว่า Ranitidine ( $p < 0.001$ ) ระดับแกสทรินในเลือดในกลุ่มที่ได้รับ Omeprazole สูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับ Ranitidine ( $p < 0.01$ ) แต่อย่างไรก็ตามมีเพียง Omeprazole เท่านั้นที่ไม่เปลี่ยนแปลงความเป็นกรดของกระเพาะอาหารและระดับแกสทรินในเลือดเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนลดขนาดยา<sup>23</sup>

**2. ชนิดของยา PPIs ที่ได้รับ** หากจะเปรียบเทียบชนิดของยาต่อการเพิ่มขึ้นของระดับแกสทริน พบว่า Lansoprazole ทำให้ระดับแกสทรินเพิ่มขึ้นได้มากที่สุด รองลงมาคือ Omeprazole และ Pantoprazole ตามลำดับ นอกจากนี้ Rabeprazole ทำให้ระดับแกสทรินเพิ่มขึ้นได้มากกว่า Omeprazole แต่ยังไม่มีการเปรียบเทียบระหว่างยา Lansoprazole กับ Rabeprazole<sup>24</sup> สามารถเรียงลำดับการเพิ่มขึ้นของระดับแกสทรินจากยา ดังนี้ Lansoprazole, Rabeprazole > Omeprazole > Pantoprazole

**3. เชื้อ *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)** ผู้ที่ตรวจไม่พบ *H. pylori* (*H. pylori*-negative) ได้รับยา Omeprazole 40 มิลลิกรัมต่อวันนาน 8 สัปดาห์ แล้วหยุดยาแบบทันทีทันใด จะเกิด RAHS ได้ ซึ่งการหลั่งกรดที่มากผิดปกติจะเกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของ pH ภายในกระเพาะอาหารในระหว่างการรักษา แต่ในรายที่ตรวจพบ *H. pylori* (*H. pylori*-positive) จะไม่พบการเกิด RAHS ในบางราย เนื่องจากผู้ป่วยที่ตรวจพบ *H. pylori* มีค่า pH ในกระเพาะอาหารที่ต่ำกว่ากลุ่มที่ตรวจไม่พบ *H. pylori* โดยผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อน จะมีอาการแสบหากมีการปรับเปลี่ยนยาจาก PPIs เป็น H<sub>2</sub>RA การค่อยๆลดขนาดยา PPIs ในระยะเวลา 1-3 เดือน จะช่วยลดการเกิด RAHS ได้<sup>21,25</sup> นอกจากนี้มีการศึกษาที่สนับสนุนข้อมูลข้างต้น โดยพบว่า การให้ Omeprazole ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวัน จะลดการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารในรายที่ตรวจพบ *H. pylori* ได้ดีกว่าในผู้ที่ตรวจไม่พบ *H. pylori*<sup>26</sup> แสดงให้เห็นว่าเชื้อ *H. pylori* มีผลต่อค่า pH ของกระเพาะอาหาร ซึ่งจะส่งผลทางอ้อมต่อการเกิด RAHS ได้

### การป้องกันและรักษา RAHS

ในผู้ป่วยที่ได้รับยา PPIs มาอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด RAHS ได้ การค่อยๆลดขนาดยาลง จะช่วยลดการเกิดปัญหานี้ได้ ตัวอย่างการปรับลดขนาดยา เช่น หากใช้ยา Rabeprazole, Pantoprazole หรือ Esomeprazole ให้ปรับลดขนาดยาในขนาดต่ำที่สุด โดยให้วันละ 1 ครั้ง จากนั้นเปลี่ยนเป็นยากลุ่ม PPIs ที่ออกฤทธิ์สั้น ได้แก่ Lansoprazole หรือ Omeprazole หลังจากนั้น 2 สัปดาห์เปลี่ยนมาเป็นยากลุ่ม H<sub>2</sub>RA (ถ้าหากอาการกำเริบ สามารถปรับเปลี่ยนไปใช้ Omeprazole ตามเดิมได้) และหลังจากนั้น 2-4 สัปดาห์พยายามหยุดยา H<sub>2</sub>RA<sup>27</sup> เป็นต้น นอกจากนี้มีคำแนะนำเพิ่มเติมว่า หากผู้ป่วยเคยได้รับยา PPIs วันละ 1 ครั้ง ต้องใช้เวลาในการค่อยๆปรับลดขนาดยามากกว่า 4 สัปดาห์ และผู้ป่วยที่เคยได้รับยา PPIs วันละ 2 ครั้ง ต้องใช้เวลาในการค่อยๆปรับลดขนาดยามากกว่า 8 สัปดาห์<sup>28</sup>



ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดอาการขึ้นแล้วสามารถรักษาอาการ RAHS ตามแนวทางทั่วไปในการรักษาแผลในทางเดินอาหาร เมื่อพิจารณาตามบัญชียาหลักแห่งชาติ มีรายละเอียดชนิดของยาที่ใช้รักษาแผลในทางเดินอาหาร ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงชนิดของยารักษาแผลในทางเดินอาหารและภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารตามบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2555<sup>29</sup>

ลำดับ	ชื่อสามัญ	รูปแบบยา	บัญชียา
1	Omeprazole	Enteric-coated capsule (as base)	ก
2	Ranitidine hydrochloride	Film-coated tablet	ก
3	Omeprazole sodium	Sterile powder for injection	ข
4	Ranitidine hydrochloride	Sterile solution	ข
5	Pantoprazole sodium	Sterile powder for injection	ค
6	Sucralfate	Tablet, suspension	ค
7	Bismuth subsalicylate	Tablet	ง
8	Lauromacrogol 400	Sterile solution	ง
9	Octreotide acetate	Sterile solution ยกเว้นชนิดออกฤทธิ์นาน (เฉพาะ 0.1 มก./มล.)	ง

### บทสรุป

RAHS เป็นภาวะการหลังกรดในกระเพาะอาหารมากผิดปกติหลังจากการหยุดยากลุ่ม PPIs ภายหลังจากการใช้ยามาอย่างต่อเนื่องมาเป็นระยะเวลามากกว่า 8 สัปดาห์ สาเหตุการเกิด RAHS นั้นมีหลายสมมติฐานด้วยกัน และมีปัจจัยหลายอย่างที่เกี่ยวข้อ เช่น ระยะเวลาที่ได้รับยา ชนิดของยา PPIs ที่ได้รับ และเชื้อ *H. pylori* เป็นต้น สามารถป้องกันการเกิด RAHS ในผู้ที่ได้รับยา PPIs มาเป็นระยะเวลานานได้ โดยค่อยๆ ปรับลดขนาดยาลง นอกจากนี้ การเลือกใช้ยา Pantoprazole และลดระยะเวลาการใช้ยา PPIs ลง สามารถป้องกันและลดความเสี่ยงในการเกิด RAHS ได้

### เอกสารอ้างอิง

1. Anonymous. โรคแผลในทางเดินอาหารและการรักษา (online). Available at [http://elearning.su.ac.th/elearninguploads/libs/document/%C2%D2%B7%D5%E8%E3%AA%E9%E3%B9%E2%C3%A4%A2%CD%A7%C3%D0%BA%BA%B7%D2%A7%E0%B4%D4%B9%CD%D2%CB%D2%C3\\_7a11.pdf](http://elearning.su.ac.th/elearninguploads/libs/document/%C2%D2%B7%D5%E8%E3%AA%E9%E3%B9%E2%C3%A4%A2%CD%A7%C3%D0%BA%BA%B7%D2%A7%E0%B4%D4%B9%CD%D2%CB%D2%C3_7a11.pdf) (30 September 2012).

2. Huang JQ, Hunt RH. Pharmacological and pharmacodynamic essentials of H<sub>2</sub>-receptor antagonists and proton pump inhibitors for the practising physician. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15(3):355-70.
3. Brett S. Science review: The use of proton pump inhibitors for gastric acid suppression in critical illness. *Critical Care* 2005;9:45-50.
4. Hunt RH, Armstrong D, James C. Effect on intragastric pH of a PPI with a prolonged plasma half-life: Comparison between tenatoprazole and esomeprazole on the duration of acid suppression in healthy male volunteers. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1949-56.
5. Olbe L, Carlsson E, Lindberg P. A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:132-9.
6. US Food and Drug Administration. Rebound of gastric acid secretion (online). Available at [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3650b1a\\_11.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3650b1a_11.pdf) (30 September 2012).
7. Nwokolo CU, Smith JTL, Sawyerr AM, et al. Rebound intragastric hyperacidity after abrupt withdrawal of histamine H<sub>2</sub> receptor blockade. *Gut* 1991;32:1455-60.
8. Osefo N, Ito T, Jensen RT. Gastric acid hypersecretory states: Recent insights and advances. *Curr Gastroenterol Reports* 2009;11:433-41.
9. Hunfeld NGM, Geus WP, Kuipers EJ. Systematic review: rebound acid hypersecretion after therapy with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(1):39-46.
10. McColl KEL, Gillen D. Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat. *Gastroenterology* 2009;137:20-2.
11. McColl KEL, El-Omar E, Gillen D. *Helicobacter pylori* gastritis and gastric physiology. *Gastroenterol clin North Am* 2000;29(3):687-703.
12. Wikipedia.กรดกระเพาะ (online). Available at <http://th.wikipedia.org/wiki/กรดกระเพาะ> (30 September 2012).
13. Waldum HL, Qvigstad G, Fossmark R, et al. Rebound acid hypersecretion from a physiological, pathophysiological and clinical viewpoint. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:389-94.
14. Bechi P, Bacci S, Cianchi F, et al. Impairment of gastric secretion modulation in duodenal ulcer and in long-term PPI treatment. *Dig Dis Sci* 2001;46(9):1952-9.
15. Tolia V, Boyer K. Long-term proton pump inhibitor use in children: A retrospective review of safety. *Dig Dis Sci* 2008;53:385-93.

16. Fossmark R, Johnsen G, Johannesssen E, et al. Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:149-54.
17. Waldum HL, Arnestad JS, Brenna E, et al. Marked increase in gastric acid secretory capacity after omeprazole treatment. *Gut* 1996;39(5):649-53.
18. Cui G, Waldum HL. Physiological and clinical significance of enterochromaffin-like cell activation in the regulation of gastric acid secretion. *World J Gastroenterol* 2007;13(4):493-6.
19. Takeuchi K, Kajimura M, Kodaira M, et al. Up-regulation of H<sub>2</sub> receptor and adenylate cyclase in rabbit parietal cells during prolonged treatment with H<sub>2</sub>-receptor antagonists. *Digest Dis Sci* 1999;44(8):1703-9.
20. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, et al. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2009;137:80-7.
21. Gillen D, McColl KEL. Problems related to acid rebound and tachyphylaxis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15(3):487-95.
22. Niklasson A. Proton pump inhibitors: Indications and acid rebound. Gothenburg: University of Gothenburg, 2008.
23. Lind T, Cederberg C, Idström JP, et al. 24-Hour intragastric acidity and plasma gastrin during long-term treatment with omeprazole or ranitidine in patients with reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1991;26(6):620-6.
24. Thomson ABR, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol* 2010;16(19):2323-30.
25. Gillen D, Wirz AA, Ardill JE, et al. Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to on-treatment acid suppression and *Helicobacter pylori* status. *Gastroenterol* 1999;116:239-47.
26. Verdú EF, Armstrong D, Fraser R, et al. Effect of *Helicobacter pylori* status on intragastric pH during treatment with omeprazole. *Gut* 1995;36:539-43.
27. Anonymous. Strategy for stopping PPIs (online). Available at <http://im4us.org/dl69> (5 December 2012).
28. Belafsky PC. Laryngopharyngeal reflux: the ENT perspective. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2009;5:485-7.

*wisdom.pharm.su.ac.th*

29. คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ. บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2555 (online). Available at [http://www.nlem.in.th/sites/default/files/essential\\_book.pdf](http://www.nlem.in.th/sites/default/files/essential_book.pdf) (5 December 2012).

### คำถาม

1. ข้อใดต่อไปนี้ ไม่ จัดเป็นโรคในกลุ่มโรคที่เกี่ยวข้องกับการหลั่งกรด (Acid related diseases)
  - 1) Gastric ulcer
  - 2) Duodenal ulcer
  - 3) Zollinger-Ellison syndrome
  - 4) Gastritis
  - 5) ทุกข้อจัดเป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับการหลั่งกรด
2. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับยากลุ่ม PPIs
  - 1) ยับยั้ง  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase
  - 2) ยับยั้งโปรตอนปั๊มแบบผันกลับได้
  - 3) ยาจับกับโปรตอนปั๊มด้วยพันธะไฮโดรเจน

- 4) เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในการยับยั้งการหลั่งกรด
  - 5) เป็นยา Enteric-coated ปลดปล่อยยาที่กระเพาะอาหารโดยตรง
3. ข้อใดกล่าวได้ถูกต้องเกี่ยวกับ RAHS
- 1) พบได้เฉพาะยากลุ่ม PPIs เท่านั้น
  - 2) พบได้เมื่อใช้ยา Ranitidine เป็นเวลานาน
  - 3) พบได้หลังจากหยุดยา H<sub>2</sub>RA ที่ใช้มาเป็นระยะเวลาอันยาวนานมากกว่า 8 สัปดาห์
  - 4) พบได้หลังจากหยุดยา PPIs ที่ใช้มาเป็นระยะเวลาอันยาวนานมากกว่า 2 สัปดาห์
  - 5) การใช้ PPIs ในระยะยาว ไม่ก่อให้เกิดภาวะนี้
4. ข้อใดไม่ใช่การประเมินการเกิด RAHS
- 1) Basal acid output
  - 2) Maximal acid output
  - 3) Peak acid output
  - 4) Area under the curve
  - 5) 24-h intragastric acidity
5. เซลล์ใดไม่เกี่ยวข้องกับการหลั่งกรดในสภาวะปกติ
- 1) Parietal cells
  - 2) ECL cells
  - 3) M cells
  - 4) G cells
  - 5) D cells
6. ข้อใดไม่ใช่กลไกการเกิด RAHS
- 1) Hypergastrinemia
  - 2) Hyperbilirubinemia
  - 3) ECL hyperplasia
  - 4) Upregulation ของ H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase
  - 5) Parietal cell mass เพิ่มขึ้น
7. การได้รับยา PPIs ติดต่อกันนานอย่างน้อยกี่สัปดาห์ ที่อาจทำให้เกิด RAHS ได้หลังจากหยุดยา
- 1) 2 สัปดาห์
  - 2) 4 สัปดาห์
  - 3) 8 สัปดาห์

- 4) 12 สัปดาห์
  - 5) 26 สัปดาห์
8. ยากลุ่ม PPIs ตัวใด ที่เสี่ยงต่อการเกิด RAHS หลังจากหยุดยาน้อยที่สุด
- 1) Lansoprazole
  - 2) Omeprazole
  - 3) Esomeprazole
  - 4) Pantoprazole
  - 5) Rabeprazole
9. เชื้อใดเกี่ยวข้องกับเกิดการเกิด RAHS
- 1) *Helicobacter pylori*
  - 2) *Escherichia coli*
  - 3) *Pseudomonas aeruginosa*
  - 4) *Clostridium botulinum*
  - 5) *Vibrio cholerae*
10. ข้อใดกล่าวถูกต้องที่สุด ในการป้องกันการเกิด RAHS
- 1) หลีกเลี่ยงการใช้ยา PPIs ร่วมกับ H<sub>2</sub>RA
  - 2) ค่อยๆปรับลดขนาดยาลง หลังจากการใช้เป็นระยะเวลานาน
  - 3) การหยุดยาแบบทันทีทันใด ลดการเกิด RAHS ได้
  - 4) ยา Antacid เป็นยาที่ดีที่สุดในการป้องกัน RAHS
  - 5) การใช้ PPIs ร่วมกับ Antacid ลดการเกิด RAHS ได้