

ADVANCING *H. PYLORI* CARE: PRECISION, RESISTANCE AND FUTURE DIRECTIONS

วันที่ 1 พฤศจิกายน 2568 | ณ โรงแรมพูลแมน คิง เพาเวอร์ กรุงเทพฯ



ผู้ดำเนินการบรรยาย
ศ.ดร.พ. รัชกร วิไลขันธ์
หน่วยโรคระบบทางเดินอาหาร สาขาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์



ผู้บรรยาย
Professor Jaw-Town Lin, M.D., Ph.D.
Vice Superintendent, E-DA Hospital, Kaohsiung, Taiwan
Professor Emeritus, National Taiwan University, Taipei, Taiwan



ผู้บรรยาย
ศ.พ. รณศ ชิตพานารักษ์
หน่วยวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Choosing Wisely: Optimal First-Line Therapies for *H. pylori* in Clinical Practice

Professor Jaw-Town Lin

ความชุกของการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* ทั่วโลกในช่วง ค.ศ. 2015-2020 ในผู้ใหญ่และเด็กอยู่ที่ร้อยละ 44 และร้อยละ 34 ของประชากรตามลำดับ แม้ว่าแนวโน้มการติดเชื้อ *H. pylori* ในผู้ใหญ่จะลดลงราวร้อยละ 15.9 ในช่วง 3 ทศวรรษที่ผ่านมา แต่กลับพบว่าความชุกของการติดเชื้อ *H. pylori* ในเด็กและวัยรุ่นไม่ได้ลดลง จากข้อมูลทางระบาดวิทยา ยังแสดงให้เห็นว่า อุบัติการณ์ของมะเร็งกระเพาะอาหาร (gastric cancer) ทั่วโลกก็มีแนวโน้มลดลงเช่นกัน จากร้อยละ 53 เหลือร้อยละ 44

ความล้มเหลวในการกำจัดเชื้อ *H. pylori* เกิดได้จากหลายสาเหตุ ได้แก่ การดื้อยาปฏิชีวนะ ความร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วยต่ำ ระยะเวลาการรักษาน้อยเกินไป หรือประสิทธิภาพของยาในการยับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารไม่เพียงพอ เนื่องจากผลการเพาะเชื้อและการทดสอบการดื้อยาของเชื้อ *H. pylori* ที่มีข้อจำกัด ทำให้ผลการศึกษามากจากแต่ละแหล่งข้อมูลแตกต่างกัน การนำผลการศึกษาเพื่อนำไปประยุกต์ใช้ในทางคลินิกของแต่ละประเทศจึงอาจทำได้ยากในทางปฏิบัติ

จากบทความ Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention โดย Taipei Global Consensus II ที่ตีพิมพ์ในวารสาร *Gut* ปี ค.ศ. 2025¹ ได้กล่าวถึงหลักการ 4 Ds of antibiotic stewardship ในการรักษาการติดเชื้อ *H. pylori* ได้แก่

- **Diagnosis:** การวินิจฉัยการติดเชื้อ *H. pylori* ที่ถูกต้อง
- **Drug selection:** การเลือกยาปฏิชีวนะตามข้อมูลการดื้อยาของเชื้อ *H. pylori*
- **Dose optimization:** การใช้ยาปฏิชีวนะในขนาดที่เหมาะสมเพื่อให้ได้ประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุด
- **Duration:** การใช้ยาปฏิชีวนะในระยะเวลาที่เหมาะสมในการกำจัดเชื้อ *H. pylori*

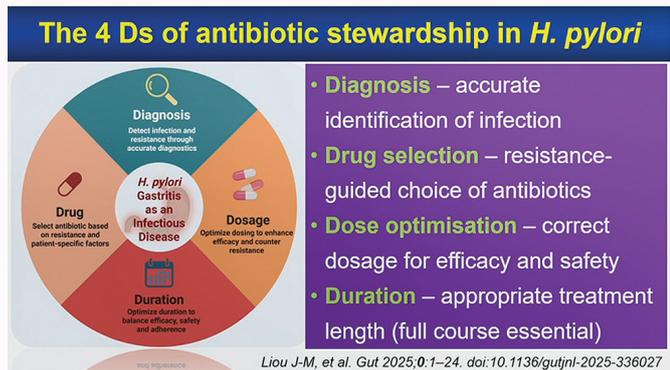
ข้อมูลการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *H. pylori* ในช่วง ค.ศ. 1990 ถึง ค.ศ. 2022 ในกลุ่มประเทศเอเชียแปซิฟิกแสดงให้เห็นถึงแนวโน้มของการดื้อยา metronidazole, levofloxacin และ clarithromycin ที่สูงขึ้นถึงร้อยละ 61, ร้อยละ 35 และร้อยละ 30 ตามลำดับ ขณะที่ amoxicillin และ tetracycline มีอัตราการดื้อยาที่ต่ำกว่าคือ ร้อยละ 6 และร้อยละ 4 ตามลำดับ² เมื่อพิจารณาถึงข้อมูลของการดื้อยาในประเทศไทยพบว่า เชื้อ *H. pylori* มีอัตราการดื้อยา metronidazole, levofloxacin และ clarithromycin เท่ากับร้อยละ 44, ร้อยละ 25 และร้อยละ 7 ตามลำดับ จะเห็นได้ว่าค่าการที่เชื้อ *H. pylori* มีการดื้อยาปฏิชีวนะบางชนิดมากขึ้นและแตกต่างกันไปในแต่ละพื้นที่ จึงจำเป็นต้องมีการพิจารณาถึงความเหมาะสมของการใช้ยาปฏิชีวนะแต่ละชนิดเมื่อให้การรักษา

การเลือกสูตรยาสำหรับ empirical therapy ในการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ให้พิจารณาว่ายาปฏิชีวนะที่มีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อ ร่วมกับการใช้ยาอย่างสมเหตุผล สำหรับสูตรยาในการรักษาลำดับแรก (first-line) ได้แก่ bismuth quadruple therapy (BQT) โดยมี PCAB-based regimen เป็นทางเลือก (level of evidence: moderate-high, strong recommendation) กรณีผู้ป่วยแพ้ penicillin ให้พิจารณาใช้ BQT หรือ PCAB-based regimen ที่ไม่มี amoxicillin ซึ่ง empirical therapy จะพิจารณาการใช้ยาในสูตร BQT หรือ high-dose dual therapy ที่ยังให้ประสิทธิภาพในการรักษาแม้ว่าจะมีการดื้อต่อ levofloxacin และ clarithromycin ที่สูงขึ้น อย่างไรก็ตาม การรักษาแบบ tailored therapy โดยมีข้อมูลการทดสอบความไวของการต้านเชื้อ หรือ antibiotic susceptibility testing (AST) ต่อเชื้อ *H. pylori* จะมี eradication rate ที่สูงกว่า empirical therapy ในพื้นที่ที่มีการดื้อยาปฏิชีวนะสูง

Empirical vs. Tailored Therapy	
Empirical Therapy	Tailored Therapy
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Essential for population-based programs. ✓ Preferred regimens: Bismuth quadruple therapy (BQT), High-dose dual therapy. ✓ Effective despite rising clarithromycin & levofloxacin resistance. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ + Antibiotic Susceptibility Testing (AST) ✓ Higher eradication rates in high-resistance areas. ✓ Lin (2023): TT 86.9% (ITT), 91.5% (PP) ✓ AST-Guided TT (Rokkas 2023, Liou 2018) outperforms empirical therapy.

Liou J-M, et al. *Gut* 2025;0:1-24. doi:10.1136/gutjnl-2025-336027

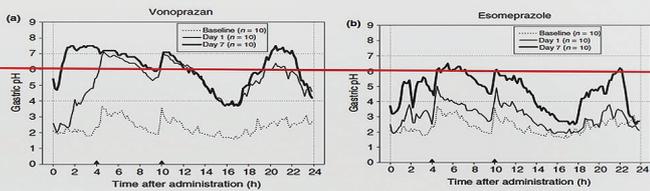
การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ first-line treatment สำหรับการรักษาการติดเชื้อ *H. pylori* ในรูปแบบ network meta-analysis³ ที่ได้รวบรวมข้อมูลจากการศึกษาในรูปแบบ RCT จำนวน 28 การศึกษา พบว่าการใช้ยาในสูตรที่ประกอบด้วยยา 4 ชนิด ได้แก่ bismuth quadruple therapy (OR 1.47, 95% CI: 1.02-2.11), sequential therapy (OR 1.72, 95% CI: 1.37-2.17), non-bismuth quadruple therapy (OR 2.08, 95% CI: 1.45-2.98) มีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อมากกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับ triple therapy



โดยที่ vonoprazan-triple therapy มีประสิทธิภาพสูงสุดในการกำจัดเชื้อ *H. pylori* (OR 3.80, 95% CI: 1.62-8.94) ซึ่งประสิทธิภาพของ PCAB ในการยับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารที่เหนือกว่า PPI มีการยืนยันจากผลการศึกษาใน intragastric pH ที่ภายหลังจากการให้ vonoprazan 20 mg จะสามารถคงสถานะใน gastric pH>6 ได้เหนือกว่า esomeprazole 20 mg⁴

Alternatives: Vonoprazan (PCAB)-Based Regimens

Day 1 & Day 7 Intra-gastric pH of Vonoprazan 20 mg & Esomeprazole 20 mg (in Extensive metabolizer)



Aliment Pharmacol Ther 2015; 42: 719-730

จากการศึกษาประสิทธิภาพของการกำจัดเชื้อ *H. pylori* โดยการใช้ vonoprazan dual therapy (vonoprazan 20 mg วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ amoxicillin 1 g วันละ 3 ครั้ง) เปรียบเทียบกับ vonoprazan triple therapy (vonoprazan 20 mg ร่วมกับ amoxicillin 1 g และ clarithromycin 500 mg วันละ 2 ครั้ง) และ PPI triple therapy (lansoprazole 30 mg ร่วมกับ amoxicillin 1 g และ clarithromycin 500 mg วันละ 2 ครั้ง) เป็นเวลา 14 วัน ในสหรัฐอเมริกาและยุโรป⁵ ผลการศึกษาพบว่า eradication rate ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดจากการให้ vonoprazan dual therapy และ vonoprazan triple therapy อยู่ที่ร้อยละ 77.2 และร้อยละ 80.8 ตามลำดับ ซึ่งสูงกว่า PPI triple therapy (ร้อยละ 68.5) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อพิจารณาเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มีเชื้อ *H. pylori* ที่ติดต่อกับ clarithromycin พบว่า eradication rate ลดลง โดยประสิทธิภาพจากการใช้ vonoprazan dual therapy และ vonoprazan triple therapy อยู่ที่ร้อยละ 69.6 และร้อยละ 65.8 ตามลำดับ แต่ยังคงสูงกว่า PPI triple therapy ซึ่ง eradication rate เท่ากับร้อยละ 31.9 อีกทั้งผลการศึกษาในรูปแบบ meta-analysis ที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ vonoprazan และ PPI ในการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ก็พบว่า vonoprazan-based therapy เหนือกว่า PPI-based therapy ในผู้ป่วยที่มีเชื้อติดต่อกับ clarithromycin เช่นกัน โดย eradication rate อยู่ที่ร้อยละ 76.0 และ 44.1 ตามลำดับ⁶

โดยสรุป first-line therapy สำหรับ empirical therapy ที่แนะนำให้ใช้สำหรับการกำจัดเชื้อ *H. pylori* คือ BQT ซึ่งมีประสิทธิภาพสูง โดยเฉพาะในพื้นที่ที่เชื่อมีการติดต่อกับ clarithromycin สูง และมี PCAB-based dual/triple therapy with amoxicillin เป็นทางเลือกที่มีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อ *H. pylori* โดยหลีกเลี่ยง levofloxacin-based regimens เนื่องจากมีการดื้อยาที่สูงขึ้นและมีอาการไม่พึงประสงค์ ส่วน rescue therapy จะไม่แนะนำให้ reuse clarithromycin หรือ levofloxacin โดยเลือกยาตามประสิทธิภาพของยาในพื้นที่ หรือพิจารณาตามข้อมูลการดื้อยาของเชื้อหรือผลความไวของเชื้อต่อยาส่วนสุดท้ายที่ Taipei Global Consensus II⁷ แนะนำให้ใช้สำหรับการกำจัดเชื้อ *H. pylori* เป็นสูตรแรกกรณีผู้ป่วยแพ้ penicillin คือ BQT ซึ่งประกอบด้วย PPI ร่วมกับ bismuth, tetracycline และ metronidazole โดยมี eradication rate ถึงร้อยละ 90.4-96 และมี PCAB-based regimens without amoxicillin เป็นทางเลือกกรณีผู้ป่วยแพ้ penicillin ซึ่ง vonoprazan ร่วมกับ clarithromycin และ metronidazole มี eradication rate อยู่ที่มากกว่าร้อยละ 90 ส่วน vonoprazan-minocycline dual therapy มี eradication rate อยู่ที่ร้อยละ 90.9 จากการวิเคราะห์แบบ ITT และร้อยละ 95.2 จากการวิเคราะห์แบบ per-protocol และ vonoprazan-tetracycline dual therapy มี eradication rate ประมาณร้อยละ 92-94.5

Conclusion- First-line therapy

Optimizing *H. pylori* Eradication and Preventing Resistance

Preferred
 Alternative
 DO NOT

First line (Empirical)	Penicillin Allergy
<input checked="" type="checkbox"/> Bismuth Quadruple Therapy Especially in regions with high clarithromycin resistance <input type="checkbox"/> PCAB-based therapies	<input checked="" type="checkbox"/> Bismuth Quadruple Therapy <input type="checkbox"/> PCAB-based therapies excluding amoxicillin

Rescue Therapy

DO NOT REUSE Clarithromycin or Levofloxacin
 Based on local effectiveness, resistance patterns or susceptibility testing

Preferred first-line:
- **BQT** (best in high clarithromycin resistance settings)
Alternatives:
- **PCAB-based dual/triple therapy** with amoxicillin
Avoid:
- **Levofloxacin-based regimens** → rising resistance & safety issues

Summary:
✓ **BQT** is the cornerstone first-line therapy.
✓ **PCAB-based regimens** are promising, especially in East Asia.
✓ **Do not re-use Clarithromycin / Levofloxacin**

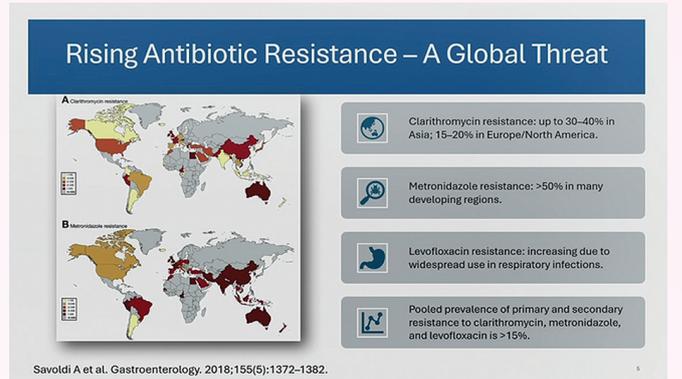
Bismuth-Based Therapy Reimagined: A Powerful Ally in *H. pylori* Eradication

ศ.นพ. ธเนศ ชิตาพานารักษ์

ความชุกของการติดเชื้อ *H. pylori* อยู่ที่ประมาณร้อยละ 40 ของประชากรทั่วโลก จากข้อมูลทางระบาดวิทยาในประเทศเอเชียตะวันออกเฉียงใต้พบความชุกของการติดเชื้อ *H. pylori* ประมาณร้อยละ 35 และสูงถึงร้อยละ 60 ในเด็ก การติดเชื้อ *H. pylori* ก่อให้เกิดโรคทางเดินอาหารและเพิ่มความเสี่ยงของมะเร็งกระเพาะอาหาร จึงมีความจำเป็นที่ต้องให้การรักษาดูแลเชื้อดังกล่าวเพื่อลดภาวะแทรกซ้อนและการติดต่อ จากอดีตจนถึงปัจจุบันแนวโน้มของ success rate ในการใช้ standard triple therapy ในการรักษาการติดเชื้อ *H. pylori* ได้ลดลงจากร้อยละ 90 เหลือเพียงร้อยละ 70 เนื่องจากปัจจุบันเชื้อมีการดื้อต่อยาปฏิชีวนะเพิ่มมากขึ้น ทำให้คำแนะนำในการรักษา *H. pylori* ในปัจจุบันมีการใช้ standard triple therapy ลดลง

H. pylori มีการดื้อต่อยา clarithromycin, metronidazole และ levofloxacin มากขึ้นทั่วโลกในช่วง 2 ทศวรรษที่ผ่านมา โดยมีการดื้อต่อกับ clarithromycin ประมาณร้อยละ 30-40 ในเอเชีย และร้อยละ 15-20 ในสหภาพยุโรปและอเมริกาเหนือ การดื้อยา metronidazole อาจสูงถึงมากกว่าร้อยละ 50 ได้ในกลุ่มประเทศกำลังพัฒนา และการดื้อยา levofloxacin ก็มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นจากการใช้กันอย่างแพร่หลายในการรักษาการติดเชื้อทางเดินหายใจ จากข้อมูลอัตราการดื้อยาในกลุ่มประเทศเอเชียแปซิฟิกตั้งแต่ ค.ศ. 2000 ก็พบว่ามีการดื้อต่อยาปฏิชีวนะทั้ง 3 ชนิด มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นเช่นเดียวกัน ทำให้การรักษาด้วย standard triple therapy มีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ลดลง ซึ่งนอกจากจะส่งผลให้การรักษาล้มเหลวแล้วยังเพิ่มอัตราการรักษาซ้ำ และลดความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย ดังนั้นการพิจารณาสูตรยาทางเลือกในการรักษาจึงเป็นสิ่งจำเป็น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในพื้นที่ที่เชื้อ *H. pylori* มีการดื้อต่อยาปฏิชีวนะสูง

เป้าหมายของการรักษาการติดเชื้อ *H. pylori* คือประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อตั้งแต่ร้อยละ 90 ขึ้นไปเมื่อทำการวิเคราะห์ด้วยวิธี ITT analysis แนวทางการรักษาหลายแห่งแนะนำให้หลีกเลี่ยงยาปฏิชีวนะเมื่อ local resistance rate สูงมากกว่าร้อยละ 15 เนื่องจากประสิทธิภาพจะลดลง ได้แก่ clarithromycin, metronidazole หรือ fluoroquinolones จึงไม่ถูกแนะนำให้ใช้เป็น empirical therapy อีกต่อไป นำมาสู่แนวคิดของการใช้ tailored therapy ที่การพิจารณาสูตรยาในการรักษาตามลักษณะการดื้อยาของแต่ละพื้นที่ ร่วมกับความสามารถในการเข้าถึงยาและปัจจัยที่ขึ้นกับตัวผู้ป่วยเอง



ปัจจุบันมีการปรับกลยุทธ์ในการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ให้มีประสิทธิภาพมากขึ้นโดย

- Use proven combinations: พิจารณาใช้ bismuth-containing quadruple therapy เป็น first-line treatment
 - Optimize treatment duration & regimen: เพิ่มระยะเวลาในการรักษาเป็น 14 วัน
 - Enhance acid suppression: พิจารณาใช้ high-dose PPI หรือ PCAB
 - Adopt advanced treatment approaches: พิจารณา tailored therapy มากกว่าการใช้ empirical therapy
- อย่างไรก็ตาม หลักการรักษา *H. pylori* ในแต่ละพื้นที่อาจมีความแตกต่างกันออกไป ในเอเชียมีอัตราการดื้อยา clarithromycin และ metronidazole สูง จึงอาจพิจารณาเลือกใช้ BQT ในขณะที่ยุโรปมีลักษณะ mixed resistance patterns จึงอาจเลือกยาในการรักษาตามผลความไวของเชื้อต่อยา

BQT เป็นสูตรยาสำหรับกำจัดเชื้อ *H. pylori* ที่มีประสิทธิผลดี โดยเฉพาะอย่างยิ่งในพื้นที่ที่มีการดื้อของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะสูง โดยบิสมัท (Bismuth; Bi) ซึ่งเป็นธาตุที่มีเลขอะตอม 83 จัดเป็นธาตุโลหะหนักที่มีความปลอดภัย ไม่ก่อให้เกิดพิษต่อร่างกายหรือก่อมะเร็ง และยังทำหน้าที่ในการเป็น antibiotic adjuvant ในการช่วยต้านเชื้อจุลินทรีย์ที่มีการดื้อยาหลายชนิด บิสมัทมีการดูดซึมที่ต่ำในกระเพาะอาหาร ทำให้ระดับของบิสมัทในพลาสมาต่ำกว่า toxic threshold (<50 µg/L) แม้ว่าจะมีการบริหารยาด้วยการให้แบบช้าๆ ทำให้การใช้บิสมัทเหมาะสำหรับนำมาใช้ในการรักษาการติดเชื้อ *H. pylori*

ตั้งแต่อดีตมีการใช้ bismuth salts สำหรับรักษา dyspepsia และ diarrhea โดยมีผลิตภัณฑ์ bismuth subsalicylate ในรูปแบบ OTC drug ต่อมาในช่วงปี ค.ศ. 1980 จึงมีการนำบิสมัทมาเป็นส่วนประกอบใน triple therapy และ quadruple therapy สำหรับการรักษาการติดเชื้อ *H. pylori* และในช่วงปี ค.ศ. 2000 ความนิยมในการใช้บิสมัทในข้อบ่งใช้ดังกล่าวลดลงเป็นอย่างมาก อย่างไรก็ตาม จากสถานการณ์การดื้อยาของเชื้อ *H. pylori* ต่อยาปฏิชีวนะที่สูงขึ้น แนวทางการรักษาต่างๆ จึงได้แนะนำให้ใช้ BQT ซึ่งมีส่วนประกอบของบิสมัทเป็นทางเลือกแรกในการรักษาการติดเชื้อ *H. pylori* โดยบิสมัทมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาต่อไปนี้

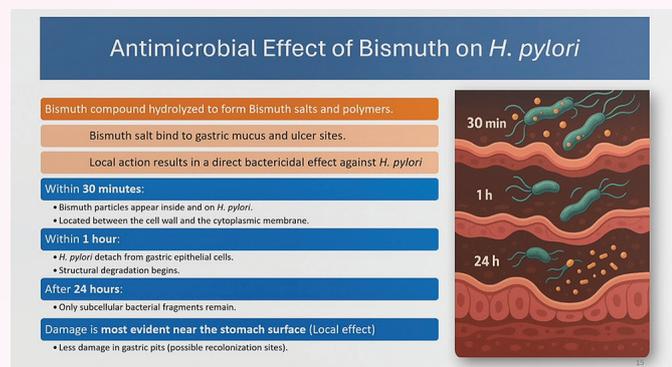
- **Gastroduodenal protective effects:** เพิ่มการผลิต prostaglandin และ bicarbonate ทำให้มีฤทธิ์ปกป้อง gastric mucosa
- **Antibacterial activity:** มีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียทั้งชนิดแกรมบวกและแกรมลบ และเสริมฤทธิ์ของยาปฏิชีวนะเมื่อใช้ร่วมกัน
- **Antifungal activity, antiparasitic activity และ antitumor activity**

Bismuth compounds รูปแบบต่างๆ ที่มีใช้ในการรักษาโรคทางเดินอาหาร แสดงดังตารางที่ 1 โดย bismuth subsalicylate มีข้อบ่งใช้ในการรักษาภาวะ dyspepsia, Traveler's diarrhea และการรักษาการติดเชื้อ *H. pylori*

ตารางที่ 1 Use of bismuth compounds in gastroenterology

Bismuth compounds	Clinical use
Bismuth subnitrate	IBS, gastric disorders, constipation
Colloidal bismuth subcitrate	GU, DU, NUD, <i>H. pylori</i>
Bismuth subsalicylate	Dyspepsia, Traveler's diarrhea, <i>H. pylori</i>
Ranitidine bismuth citrate	GU, DU, <i>H. pylori</i>

กลไกการออกฤทธิ์ของ bismuth compounds ในการต้านเชื้อ *H. pylori* เกิดขึ้นโดย bismuth compounds จะถูก hydrolyze ให้ได้ bismuth salts ซึ่งจะไปจับกับเมือกในกระเพาะอาหารและที่แผลในทางเดินอาหาร ทำให้เกิดฤทธิ์ bactericidal effect โดยตรงต่อเชื้อ *H. pylori* แบบ local effect หรือที่บริเวณ stomach surface บิสมัทจะเข้าสู่เซลล์ของเชื้อ *H. pylori* ภายใน 30 นาที และเชื้อ *H. pylori* จะหลุดออกจาก gastric epithelial cells และเริ่มเกิด structural degradation ภายใน 1 ชั่วโมง ซึ่งหลังจากนั้น 24 ชั่วโมง จะคงเหลือเพียงส่วนของ subcellular bacterial fragments เท่านั้น



การศึกษาในระดับโมเลกุลพบว่า บิสมัทออกฤทธิ์ในการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ได้หลายกลไก ดังนี้

1. Deregulation of key bacterial proteins and enzymes
2. Inhibition of flagellar assembly: ทำให้ FliC, FlaA, FlgD เกิด downregulation เป็นผลให้ลด motility และ colonization ของเชื้อ
3. Suppression of virulence factors: ลดการแสดงออกของ CagA และ VacA ทำให้ pathogenicity ลดลง
4. Disruption of oxidative stress defense: ยับยั้งเอนไซม์ catalase, peroxidase, superoxide dismutase เป็นต้น

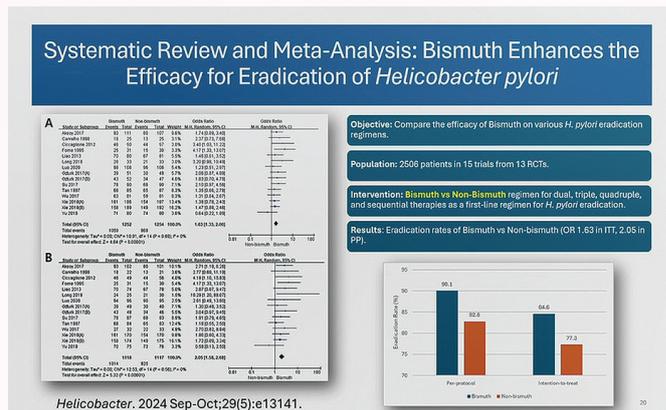
5. Interference with metabolic pathways: ลด purine/pyrimidine biosynthesis หรือ amino acid metabolism และมีผลรบกวนการสังเคราะห์ ribosome และกระบวนการ translation

จากฤทธิ์ **direct antimicrobial action** ของบิสมัทที่หลากหลาย จึงมีผลรบกวน cell wall ของเชื้อ *H. pylori*, ยับยั้งเอนไซม์ urease และทำให้การยึดเกาะของเชื้อลดลง อีกทั้งการออกฤทธิ์ของบิสมัทยังเป็นแบบ **resistance-neutral** กล่าวคือ บิสมัทออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *H. pylori* ได้แม้ว่าเชื้อจะมีการดื้อต่อยาปฏิชีวนะ นอกจากนี้ บิสมัทยังเสริมฤทธิ์ของยาปฏิชีวนะโดยเพิ่ม mucosal penetration และเพิ่มความคงสภาพของยาต่อกรดในกระเพาะอาหาร ทำให้ BQT มีประสิทธิภาพสูงในการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ซึ่งสูตรยาประกอบด้วย PPI, bismuth salt และยาปฏิชีวนะ 2 ชนิด ดังตารางที่ 2 Classical BQT ประกอบด้วย PPI, bismuth salt, tetracycline และ metronidazole สำหรับ modified regimen จะแทนที่ยาปฏิชีวนะด้วย amoxicillin และ clarithromycin โดยมีระยะเวลาในการรักษา 14 วัน เพื่อให้ได้ประสิทธิผลสูงสุด

ตารางที่ 2 Bismuth Quadruple Therapy (BQT)

Classical Bismuth Quadruple Therapy (cBQT)	
Bismuth-Based Quadruple Therapy (BBQT)	
Bismuth-Tet-Met	
PPI	Standard dose, twice daily
Bismuth subsalicylate or bismuth subcitrate	4 times daily
Tetracycline	500 mg 4 times daily
Metronidazole	500 mg, 3 or 4 times daily
Duration	10-14 days (14 days: optimal efficacy)
Modified Bismuth Quadruple Therapy (mBQT)	
PPI	Standard dose, twice daily
Bismuth salt	Twice daily or 4 times daily
Amoxicillin	1 g twice daily
Metronidazole/clarithromycin	500 mg, twice daily
Duration	14 days
Optimized Bismuth Quadruple Therapy	
PPI	twice daily, sometimes high-dose
Bismuth salt	4 times daily
Tetracycline	500 mg 4 times daily
Metronidazole	500 mg, 3 or 4 times daily
Duration	14 days

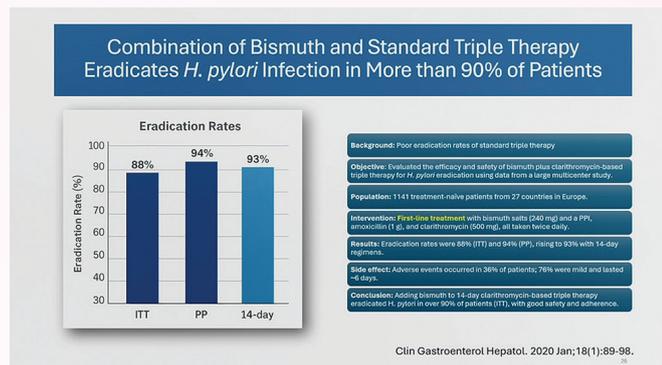
การศึกษาประสิทธิผลของบิสมัทในการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ในรูปแบบ systematic review และ meta-analysis⁷ ที่ได้รับรวมการศึกษาจำนวน 15 การศึกษา และครอบคลุมผู้ป่วยจำนวนถึง 2,506 ราย โดยทำการวิเคราะห์เปรียบเทียบ bismuth regimen และ non-bismuth regimen ทั้งในรูปแบบ dual, triple, quadruple และ sequential therapy ในการรักษาการติดเชื้อ *H. pylori* ผลลัพธ์การศึกษาพบว่า eradication rate ของ bismuth regimen สูงกว่า non-bismuth regimen โดย OR = 1.63 เมื่อทำการวิเคราะห์แบบ ITT analysis และ OR = 2.05 เมื่อทำการวิเคราะห์แบบ per protocol analysis นอกจากนี้ เมื่อทำการเปรียบเทียบ bismuth regimen และ non-bismuth regimen ในรูปแบบ standard triple therapy จาก 10 การศึกษาในรูปแบบ RCTs ก็พบว่าการใช้บิสมัทเพิ่ม eradication rate ได้เท่ากับร้อยละ 85.2 เมื่อทำการวิเคราะห์แบบ ITT analysis และร้อยละ 92.1 เมื่อทำการวิเคราะห์แบบ per protocol analysis ซึ่งเหนือกว่ากลุ่ม non-bismuth regimen โดยผลการศึกษาในพื้นที่ที่มีการดื้อยา clarithromycin สูงก็เห็นผลการศึกษาไปในทิศทางเดียวกัน



BQT มีข้อบ่งใช้เป็น first-line treatment ในการรักษาการติดเชื้อ *H. pylori* เมื่อไม่ทราบความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในพื้นที่ที่มีการติดเชื้อ clarithromycin และ levofloxacin สูง รวมถึงสามารถใช้เป็น empirical therapy ในกลุ่ม naïve patients โดยควรเลือกใช้ BQT มากกว่า clarithromycin-based triple therapy เนื่องจากมี eradication rate สูงกว่า และปัญหาการดื้อยาของ clarithromycin อีกทั้งสามารถพิจารณา BQT เป็น rescue therapy หากมีการล้มเหลวจากการรักษาด้วย regimen อื่น เช่น clarithromycin- หรือ levofloxacin-based therapy อีกทั้งยังสามารถพิจารณาใช้ BQT เป็น non-penicillin-based regimen ในกลุ่มผู้ที่แพ้ penicillin ได้อีกด้วย โดยมีการบรรจุคำแนะนำการใช้ BQT ในแนวทางการรักษาการติดเชื้อ *H. pylori* โดยสมาคมต่างๆ ได้แก่ Maastricht VI Consensus 2022, American College of Gastroenterology (ACG) 2024 และ Taipei Consensus 2025

การศึกษารูปแบบ systematic review และ meta-analysis ที่ได้ศึกษาประสิทธิภาพของ bismuth-based therapy โดยใช้เป็น first-line treatment ในการกำจัดเชื้อ *H. pylori*⁸ ซึ่งการศึกษานี้ได้รวบรวมผลการศึกษารูปแบบ RCT จำนวน 25 การศึกษา ผลจากการวิเคราะห์รูปแบบ per protocol analysis พบว่า eradication rate อยู่ที่ร้อยละ 85.8 (OR 1.83; 95% CI: 1.57-2.13) และจากผลการวิเคราะห์จาก 7 RCT พบว่าประสิทธิภาพสูงที่สุดในกลุ่มที่ได้รับ bismuth add-on therapy (OR 2.81; 95% CI: 2.03-3.89) โดย bismuth regimen มีประสิทธิภาพเหนือกว่า non-bismuth regimen ในพื้นที่ที่มีการติดเชื้อ clarithromycin สูง (>ร้อยละ 15)

การใช้บิสมัทร่วมกับ standard triple therapy สามารถเพิ่ม eradication rate ของเชื้อ *H. pylori* ได้สูงมากกว่าร้อยละ 90 โดยเมื่อใช้ bismuth salts 240 mg เป็น first-line treatment ร่วมกับ PPI, amoxicillin 1 g และ clarithromycin 500 mg วันละ 2 ครั้ง ผลลัพธ์การศึกษาพบว่า eradication rate อยู่ที่ร้อยละ 88 (ITT analysis) และร้อยละ 94 (per protocol analysis) และ eradication rate สูงถึงร้อยละ 93 เมื่อให้ยาเป็นเวลา 14 วัน อีกทั้งยังได้มีการศึกษาในรูปแบบ RCT เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ BQT ในการกำจัดเชื้อ *H. pylori* เป็นเวลา 10 และ 14 วัน ในผู้ป่วย naïve¹⁰ โดยผู้เข้าร่วมการศึกษาคือ vonoprazan 20 mg, bismuth citrate 220 mg, amoxicillin 1,000 mg และ clarithromycin 500 mg วันละ 2 ครั้ง หรือ tetracycline 500 mg วันละ 4 ครั้ง ผลการศึกษาพบว่า 10-day regimen และ 14-day regimen ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย eradication rate เหนือกว่าร้อยละ 90 อย่างไรก็ตาม 10-day regimen เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้น้อยกว่า (ร้อยละ 22) เมื่อเปรียบเทียบกับ 14-day regimen (ร้อยละ 29)



ได้มีการศึกษาประสิทธิภาพของ BQT ต่อเชื้อ *H. pylori* ที่ดื้อต่อ metronidazole, levofloxacin และ clarithromycin โดยการศึกษาที่รวบรวมข้อมูลจาก 8 การศึกษาในรูปแบบ RCT มาวิเคราะห์¹¹ ผลลัพธ์การศึกษาพบว่า 14-day regimen เท่านั้นที่มีประสิทธิภาพสูงขึ้น (p=0.02) โดย bismuth therapy เพิ่ม eradication rate ของเชื้อที่ดื้อต่อ clarithromycin (RR 1.83), เชื้อที่ดื้อต่อ metronidazole (RR 1.39) และ dual-resistant strains (RR 2.75) โดย eradication rate เท่ากับร้อยละ 40, ร้อยละ 26 และร้อยละ 59 ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม ไม่พบว่าการให้บิสมัทที่มีประโยชน์ในกลุ่มที่เชื้อดื้อต่อ levofloxacin นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาประสิทธิภาพของ amoxicillin หรือ tetracycline ใน BQT เมื่อใช้เป็น rescue therapy ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการล้มเหลวจากการรักษาการติดเชื้อ *H. pylori* มาก่อนอย่างน้อย 2 treatment¹² ในการศึกษาผู้ป่วย 312 ราย จะได้รับ lansoprazole 30 mg, bismuth 220 mg

วันละ 2 ครั้ง, metronidazole 400 mg วันละ 4 ครั้ง ร่วมกับ amoxicillin 1 g วันละ 3 ครั้ง (amoxicillin group) หรือ tetracycline 500 mg วันละ 4 ครั้ง (tetracycline group) ผลลัพธ์การศึกษาพบว่า eradication rate เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง amoxicillin group และ tetracycline group อยู่ที่ร้อยละ 88.5 และร้อยละ 87.2 ตามลำดับ เมื่อทำการวิเคราะห์โดย ITT analysis และร้อยละ 93.7 และร้อยละ 95.3 ตามลำดับ เมื่อทำการวิเคราะห์โดย per protocol analysis และพบว่า resistance rate ของ amoxicillin, tetracycline, metronidazole อยู่ที่ร้อยละ 8.3, 1.0 และ 87.8 ตามลำดับ จึงสรุปได้ว่า BQT ที่มี amoxicillin ให้ผลการกำจัดเชื้อที่ใกล้เคียงกับ classical regimen อีกทั้งทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่น้อยกว่า และผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้ยาสูงกว่า

จากการรวบรวมข้อมูลจาก 26 การศึกษา ที่ศึกษา penicillin-free therapy ในเรื่องประสิทธิภาพทั้งการใช้เป็น first-line treatment และ rescue treatment ในการรักษาการติดเชื้อ *H. pylori* ในผู้ที่แพ้ penicillin¹³ ผลการวิเคราะห์พบว่า eradication rate ในผู้ที่ได้รับ non-penicillin regimen ได้แก่ bismuth, doxycycline และ quinolones อยู่ที่ร้อยละ 92.5, ร้อยละ 86 และร้อยละ 87.5 ตามลำดับ โดยสูตรยาที่ประกอบด้วยบิสมัทให้ eradication rate สูงที่สุด โดยมากกว่าร้อยละ 90 นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาในผู้ติดเชื้อ *H. pylori* ที่แพ้ penicillin ที่พบว่า การให้ 14-day sequential therapy และ 10-day BQT ก็มีประสิทธิผล โดยให้ eradication rate ที่สูงกว่าร้อยละ 90 เช่นกัน¹⁴ จึงสามารถพิจารณาให้เป็น first-line treatment ได้ในผู้ที่แพ้ penicillin

หทัยนุช ประพิศไพบูลย์ และคณะ (2015)¹⁵ ได้ศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ levofloxacin-dexlansoprazole-based quadruple therapy ในการรักษาการติดเชื้อ *H. pylori* โดยผู้ป่วยจำนวน 100 ราย จะได้รับ levofloxacin 500 mg วันละ 1 ครั้ง, dexlansoprazole 60 mg วันละ 2 ครั้ง, clarithromycin MR 1,000 mg วันละ 1 ครั้ง ร่วมกับ bismuth subsalicylate 1,048 mg วันละ 2 ครั้ง โดยเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ 7-day regimen และ 14-day regimen ผลลัพธ์การศึกษาพบว่า 14-day regimen ให้ eradication rate ที่สูงกว่าร้อยละ 90 (ร้อยละ 96 เมื่อทำการวิเคราะห์โดย ITT analysis และร้อยละ 98 เมื่อวิเคราะห์โดย per protocol analysis) ขณะที่ 7-day regimen ให้ประสิทธิภาพในการรักษาที่ต่ำกว่า และการให้ 14-day regimen มีประสิทธิภาพดี โดยมี eradication rate เท่ากับร้อยละ 100 ในกลุ่มที่เชื้อมีการติดเชื้อ clarithromycin หรือ clarithromycin-metronidazole dual resistance การใช้ BQT จึงเหมาะสมในการพิจารณาใช้เป็นทางเลือกแรกในการรักษาการติดเชื้อ *H. pylori* ในประเทศไทย

แนวทางการรักษาต่างๆ แนะนำการใช้ BQT เป็นทางเลือกแรกในการรักษาการติดเชื้อ *H. pylori* เนื่องจากมีประสิทธิภาพสูง โดยออกฤทธิ์แบบ broad-spectrum และ BQT ยังออกฤทธิ์ต่อเชื้อ *H. pylori* ที่มีการดื้อยาปฏิชีวนะ หรือ dual-resistant strains ทำให้สามารถหลีกเลี่ยงการใช้ clarithromycin และ levofloxacin ที่มีอัตราของการดื้อยาสูง อีกทั้งยังสามารถพิจารณาใช้ BQT เป็น salvage therapy ในการรักษาการติดเชื้อ *H. pylori* ที่เคยล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาสูตรอื่น นอกจากนี้ BQT ยังมีความคุ้มค่าในด้านต้นทุน-ประสิทธิภาพของการรักษา ปัจจุบันประเทศไทยเองก็มีรูปแบบผลิตภัณฑ์บิสมัทให้เลือกใช้อีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Liou JM, et al. Gut. 2025;74(11):1767-1791.
2. Hong TC, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024;9(1):56-67.
3. Rokkas T, et al. Gastroenterology. 2021;161(2):495-507.e4.
4. Sakurai Y, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42(6):719-730.
5. Chey WD, et al. Gastroenterology. 2022;163(3):608-619.
6. Chen PY, et al. Gut. 2024;73(5):872-874.
7. Reum Choe A, et al. Helicobacter. 2024;29(5):e13141.
8. Ko SW, et al. Helicobacter. 2019;24(2):e12565.
9. McNicholl AG, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(1):89-98.
10. Ding YM, et al. Dig Dis Sci. 2024;69(7):2540-2547.
11. Han Z, et al. Helicobacter. 2022;27(6):e12930.
12. Chen Q, et al. Am J Gastroenterol. 2016;111(12):1736-1742.
13. El Boury K, et al. Antibiotics (Basel). 2025;14(5):476.
14. Liou JM, et al. J Antimicrob Chemother. 2018;73(9):2510-2518.
15. Prapitpaiboon H, et al. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(10):4353-4356.