

1.3 Ulcer-healing drugs and drugs used in variceal bleeding

Bismuth subsalicylate รูปแบบ tablet

บัญชี

- เงื่อนไข 1. ใช้เป็น second-line drug ในการกำจัด *H. pylori*
2. ห้ามใช้ในเด็กอายุน้อยกว่า 12 ปี

Ranitidine bismuth citrate รูปแบบ film coated tablet

ไม่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

ส่วนที่ 1 ข้อมูลโดยสรุป

ข้อมูลทั่วไป

Helicobacter pylori เป็นเชื้อแบคทีเรียที่พบได้ในกระเพาะอาหาร เชื้อนี้ทำให้เกิดแผลในกระเพาะอาหารหรือในลำไส้ส่วนต้นได้ และที่สำคัญที่สุด *H. pylori* จัดเป็นเชื้อก่อโรคมะเร็งกระเพาะอาหารที่สำคัญอันดับหนึ่งในคน⁽¹⁾

แนวทางการรักษา⁽²⁾ สำหรับการรักษาเริ่มต้นแนะนำให้ใช้ triple therapy ซึ่งประกอบด้วย proton pump inhibitor (PPI), amoxicillin และ clarithromycin ส่วน quadruple therapy ควรใช้เมื่อจำเป็นต้องรักษาซ้ำ ซึ่งสูตรการรักษาประกอบด้วย PPI, bismuth, metronidazole, tetracycline เป็นเวลา 10-14 วัน

ประสิทธิภาพและความปลอดภัย

Ranitidine bismuth citrate และ Bismuth subsalicylate มีประสิทธิภาพในการรักษาการติดเชื้อ *H. pylori* ได้เช่นเดียวกัน^(3, 4) โดยยา Ranitidine bismuth citrate ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ คือ ท้องเสีย การรับรสเปลี่ยนแปลงไป (dysgeusia) ปัญหาเกี่ยวกับนรีเวช (gynecological) ปวดหัว คลื่นไส้/อาเจียน คันที่ผิวหนัง (pruritus) โรคเกี่ยวกับการนอน (sleep disorder) และยา Bismuth subsalicylate พบว่าอาการไม่พึงประสงค์มักจะสัมพันธ์กับการได้รับยาในขนาดที่มากเกินไป ทำให้เกิด salicylate toxicity และ bismuth encephalopathy และยาทั้งสองตัวมีผลข้างเคียงที่เหมือนกัน คือทำให้อุจจาระและลิ้นเปลี่ยนสี⁽⁵⁾

ค่าใช้จ่าย

เมื่อเปรียบเทียบค่าใช้จ่ายต่อ 1 course การรักษาพบว่าค่าใช้จ่ายต่อ 1 course การรักษาของยา Ranitidine bismuth citrate และ Bismuth subsalicylate คือ 362.5 และ 93.88 บาท ตามลำดับ⁽⁵⁾

ผลการพิจารณาโดยคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ

คณะกรรมการฯ ได้พิจารณาข้อมูลแล้วเห็นว่าการรักษาโรคติดเชื้อ *H. pylori* ยังมียาอื่นในบัญชีที่สามารถใช้ได้ ประกอบกับ ranitidine bismuth citrate ไม่มีจำหน่ายอีกต่อไป คณะกรรมการฯ จึงได้ตัดยา ranitidine bismuth citrate ออกจากบัญชียาหลักแห่งชาติ

ส่วนที่ 2 แนวทางการจัดทำข้อมูล

ยา ranitidine bismuth citrate มีประเด็นการพิจารณาคือ การใช้ในเงื่อนไขการติดเชื้อ *H. pylori* แต่ยานี้ไม่มีจำหน่าย อย่างไรก็ตาม ยังมียาอื่นที่ชี้แทนได้ การจัดทำข้อมูลในครั้งนี้จึงได้ประเมินประสิทธิภาพ ความปลอดภัย ค่าใช้จ่ายของยาอื่นที่จะชี้แทน ranitidine bismuth citrate โดยสืบค้นจากฐานข้อมูล ดังต่อไปนี้ ได้แก่ Uptodate, Micromedex, Clinical pharmacology

ส่วนที่ 3 รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ

(ข้อมูลประกอบการพิจารณาเรียงเรียงตาม HTA core model)

1. ปัญหาด้านสุขภาพและวิธีการรักษาที่ใช้ในปัจจุบัน (Health problem and current use of technology)

Helicobacter pylori เป็นเชื้อแบคทีเรียที่พบได้ในกระเพาะอาหารของประชากรทั่วโลกมากถึง 50% เชื้อสามารถอยู่ในร่างกายมนุษย์ได้นานหลายสิบปี *H. pylori* ทำให้เกิดแผลในกระเพาะอาหารหรือในลำไส้ส่วนต้นได้ โดยพบว่ากว่า 80-90% ของผู้ป่วยที่มีแผลในกระเพาะอาหารหรือลำไส้จะมีการติดเชื้อนี้ และผู้ป่วยด้วยโรค Helicobacteriosis อาจเกิดโรค peptic ulcer, chronic gastritis และที่สำคัญที่สุด *H. pylori* จัดเป็นเชื้อก่อโรคมะเร็งกระเพาะอาหารที่สำคัญอันดับหนึ่งในคน⁽¹⁾

แนวทางการรักษา⁽²⁾ คือ initial therapy แนะนำให้ใช้ triple therapy ซึ่งประกอบด้วย PPI, amoxicillin และ clarithromycin และให้ใช้ metronidazole แทน amoxicillin ในกรณี initial therapy ที่ผู้ป่วยแพ้ penicillin เท่านั้น เนื่องจากพบการดื้อต่อยา metronidazole ได้บ่อยทำให้ลดประสิทธิภาพในการรักษาลง ถึงแม้ว่า quadruple therapy จะสามารถใช้เป็น initial therapy ได้ แต่ก็แนะนำว่าควรใช้เป็น retreatment โดย quadruple therapy จะประกอบด้วย PPI ร่วมกับ bismuth (525 mg four times daily) และยาปฏิชีวนะ 2 รายการ (metronidazole และ tetracycline) เป็นเวลา 10-14 วัน

2. คุณลักษณะของยาที่เสนอ (Description and technical characteristics of the technology)

2.1 Ranitidine bismuth citrate

ออกฤทธิ์โดยจับกับ H_2 receptor ที่ parietal cell แบบ competitive ดังนั้นจึงลดการหลั่ง gastric acid ได้ ในโรค peptic ulcer และ bismuth มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ *H. pylori* โดย bismuth complexes จะพบอยู่ในบริเวณ external surface และได้ cell wall ของเชื้อ ทำให้เชื้อเกาะติดกับ antral epithelium ได้หลวม จึงเกิด distortion และ vacuolization ของเซลล์แบคทีเรีย⁽³⁾

วิธีการใช้ยา

Triple therapy: ranitidine bismuth citrate 400 mg, amoxicillin 1 g, clarithromycin 500 mg วันละ 2 ครั้ง นาน 2 สัปดาห์ (RAC regimen) ซึ่งให้ผลการรักษาสูงมากกว่า 90% และการให้ยานาน 1 สัปดาห์จะให้ผลการรักษา 62% (Vakil & Cutler, 1999)⁽⁴⁾

2.2 Bismuth subsalicylate

ออกฤทธิ์โดยรบกวน integrity ของเซลล์ของเชื้อ *H. pylori* และขัดขวางการเกาะติดของเชื้อกับ gastric epithelium กลไกอื่นๆ คือยับยั้งเอนไซม์ urease, phospholipase และ proteolytic activity (Walsh & Peterson, 1995b)⁽⁴⁾

Bismuth subsalicylate ใช้ใน quadruple drug therapy ที่ประกอบด้วย bismuth subsalicylate ร่วมกับ ยาต้านจุลชีพ 2 รายการ และ H2 antagonist หรือ proton pump inhibitors ในการรักษา *H. pylori*⁽³⁾ โดยขนาดยาที่แนะนำคือ metronidazole 250 mg, bismuth subsalicylate 525 mg, tetracycline 500 mg วันละ 4 ครั้ง + ranitidine 150 mg หรือ standard-dose proton pump inhibitors (lansoprazole 30 mg วันละ 2 ครั้ง, omeprazole 20 mg วันละ 2 ครั้ง, pantoprazole 40 mg วันละ 2 ครั้ง, rabeprazole 20 mg วันละ 2 ครั้ง หรือ esomeprazole 40 mg วันละครั้ง) นาน 10 ถึง 14 วัน (Chey & Wong, 2007; Prod Info HELIDAC(R) Therapy oral chewable tablets, tablets, capsules, 2007)⁽⁴⁾

3. ความปลอดภัย (Safety)

3.1 Ranitidine bismuth citrate

อาการไม่พึงประสงค์จะเพิ่มมากขึ้นหากให้ร่วมกับ clarithromycin อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยเมื่อใช้เดี่ยวๆ คือท้องผูก ท้องเสีย ปวดหัว และอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยเมื่อใช้ร่วมกับ Clarithromycin คือท้องเสีย การรับรสเปลี่ยนแปลงไป (dysgeusia) ปัญหาเกี่ยวกับนรีเวช (gynecological) ปวดหัว คลื่นไส้/อาเจียน คันที่ผิวหนัง (pruritus) โรคเกี่ยวกับการนอน (sleep disorder) และการใช้ยานี้จะทำให้อุจจาระเปลี่ยนสี โดยเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลดำหรือสีดำจาก bismuth sulfide ซึ่งเป็นเรื่องปกติในระหว่างการใช้นี้ นอกจากนี้อาจทำให้ลิ้นเปลี่ยนสีได้ด้วยเช่นกัน และเนื่องจากยานี้ทำให้ gastric pH สูงขึ้น จึงทำให้ติดเชื้อระบบทางเดินหายใจได้ง่ายขึ้น⁽³⁾

3.2 Bismuth subsalicylate

- อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ bismuth subsalicylate มักจะพบว่าสัมพันธ์กับการได้รับยาในขนาดที่มากเกินไป ในขนาดยาที่แนะนำอาการไม่พึงประสงค์จะพบได้ไม่บ่อย โดยทั่วไป ได้แก่ อุจจาระเป็นสีน้ำตาลดำจาก bismuth sulfide ลิ้นเป็นสีดำ รวมถึงอาจทำให้เกิดอาการท้องผูกได้

- Bismuth subsalicylate จะถูก hydrolysed ด้วย gastric acid ได้เป็น bismuth oxychloride และ salicylic acid โดยที่ salicylate acid จะถูกดูดซึมเข้าทาง systemic ดังนั้นการได้รับ bismuth subsalicylate ในขนาดที่มากเกินไป หรือมีการใช้ร่วมกับยา salicylate อื่น ๆ (เช่น aspirin) อาจทำให้เกิด salicylate toxicity โดยเฉพาะในเด็กเล็ก, ผู้สูงอายุ หรือผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติ (renal impairment). อาการของ salicylate toxicity ได้แก่ abdominal pain, diaphoresis, dizziness, drowsiness, headache, hearing loss, polydipsia, nausea/vomiting, and tinnitus

- การได้รับ bismuth subsalicylate ในขนาดที่มากเกินไปสามารถทำให้เกิดอาการ bismuth encephalopathy ได้แก่ anxiety, confusion, severe headache, lethargy, myasthenia, tremor or uncontrollable body movements⁽³⁾

4. ประสิทธิภาพ (Effectiveness)

4.1 Ranitidine bismuth citrate

Quadruple therapy จะใช้เป็นการรักษาเบื้องต้นในพื้นที่ที่พบอุบัติการณ์การติดเชื้อ clarithromycin หรือ metronidazole มากกว่า 20% หรือในผู้ป่วยที่มีประวัติเคยได้รับ clarithromycin หรือ metronidazole มาก่อน การศึกษาแบบ meta-analysis 93 การศึกษา แสดงให้เห็นว่า การใช้ quadruple therapy ในกลุ่มประชากรที่มีการติดเชื้อ clarithromycin หรือ metronidazole จะให้ผลการกำจัดเชื้อที่สูงกว่าการใช้ triple therapy⁽²⁾

ในข้อบ่งใช้ *H. pylori* gastrointestinal tract infection ซึ่งประเมินโดย Micromedex⁽⁴⁾ พบว่าได้รับการอนุมัติข้อบ่งใช้โดย USFDA ว่าเป็นยาที่มีประสิทธิภาพ แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยทุกรายและมีหลักฐานสนับสนุนในระดับ B

FDA approval: yes (adult) ; Efficacy: Effective (adult), Recommendation Class I, Strength of evidence: Category B

ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกจาก Micromedex⁽⁴⁾

การใช้ ranitidine bismuth citrate ร่วมกับ clarithromycin พบว่ามีประสิทธิภาพมากกว่าการใช้ omeprazole ร่วมกับ amoxicillin ในการรักษา duodenal ulcers ที่เกี่ยวข้องกับเชื้อ *H. pylori* จากการศึกษาในผู้ป่วย 122 คน ซึ่งเป็นงานวิจัย randomized เปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับ ranitidine bismuth citrate ร่วมกับ clarithromycin และกลุ่มที่ได้รับ omeprazole ร่วมกับ amoxicillin พบว่ามี cure rate 84% และ 41% ตามลำดับ (Kolkman et al, 1997a)

การใช้ omeprazole 40 mg/วัน ร่วมกับ amoxicillin 1 g และ clarithromycin 500 mg วันละ 2 ครั้ง (OAC) พบว่าให้ผลการรักษาต่ำกว่าสูตรยาที่ประกอบด้วย ranitidine bismuth citrate 400 mg วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 1-5 ร่วมกับ amoxicillin 1 g, clarithromycin 500 mg และ metronidazole 500 mg วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 3-5 (RACM) โดยสูตร OAC และ RACM มี *H. pylori* eradication rate 81.8% และ 94.6% ตามลำดับ (Catalano et al, 2000).

การใช้ Ranitidine bismuth citrate 400 mg ร่วมกับ clarithromycin 500 mg นาน 14 วัน พบว่ามีประสิทธิภาพมากกว่าการใช้ omeprazole ร่วมกับ clarithromycin นาน 14 วัน (Pare et al, 1999).

4.2 Bismuth subsalicylate

4.1.1 คู่มือยาของสหราชอาณาจักร BNF 60, 2011 จัดยา bismuth subsalicylate ไว้ในกลุ่มยา antacid โดยไม่แนะนำการใช้ยา antacid ที่มี Bismuth เป็นส่วนประกอบ เว้นแต่จะอยู่ในรูป chelates เนื่องจาก bismuth ที่ดูดซึมเข้าสู่ร่างกายสามารถทำให้เกิดพิษต่อระบบประสาท ทำให้เกิด encephalopathy และทำให้ท้องผูก⁽⁶⁾

"Bismuth-containing antacids (unless chelates) are not recommended because absorbed bismuth can be neurotoxic, causing encephalopathy; they tend to be constipating."

4.1.2 ข้อมูลจาก Micromedex⁽⁴⁾

ในผู้ป่วยที่พบว่าเป็น peptic ulcer ที่สัมพันธ์กับ *H. pylori* การใช้ bismuth subsalicylate ร่วมกับยาต้านจุลชีพ (เช่น metronidazole และ tetracycline) หรือ proton pump inhibitors พบว่ามี cure rate 85-90%. ในกรณีที่ติดต่อ metronidazole ทางเลือกอื่นในการรักษาคือ การใช้ bismuth ร่วมกับ clarithromycin และ tetracycline หรือ omeprazole (Soll, 1996a; Walsh & Peterson, 1995a). การศึกษาแบบ meta-analysis ในผู้ป่วย 5,996 ราย พบว่า regimen ที่มีสารประกอบ bismuth มีความสอดคล้องว่าผู้ป่วยจะมี dropout rate เนื่องจากผลข้างเคียงของยามากกว่าสูตรการรักษาที่ไม่มี bismuth (Buring et al, 1999)

4.1.3 ในข้อบ่งใช้ *H. pylori* gastrointestinal tract infection ซึ่งประเมินโดย Micromedex⁽⁴⁾ พบว่าได้รับการอนุมัติข้อบ่งใช้โดย USFDA เป็นยาที่มีประสิทธิภาพ แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยส่วนใหญ่และมีหลักฐานสนับสนุนในระดับ B

FDA approval: yes (adult); Efficacy: Effective (adult), Recommendation Class IIa, Strength of evidence: Category B

4.1.4 Bismuth subsalicylate ใช้สำหรับ quadruple drug therapy ที่ประกอบด้วย bismuth subsalicylate ร่วมกับ ยาต้านจุลชีพ 2 รายการ และ H2 antagonist หรือ proton pump inhibitors ในการรักษา *H. pylori* gastrointestinal infection. สูตรยา bismuth subsalicylate ที่เป็น combination กับ metronidazole และ tetracycline ถูก approved โดย US FDA ในเดือนสิงหาคม ปี 1996 สำหรับการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ที่เป็นสาเหตุให้เกิด duodenal ulcer. ในเดือน เมษายน 2004 US FDA ไม่ให้ใช้ยา bismuth subsalicylate แบบ non-prescription (OTC) ในเด็กอายุน้อยกว่า 12 ปี เนื่องจากมีข้อมูลจำกัดที่สนับสนุนการใช้ยาในกลุ่มอายุนี้นี้⁽³⁾

5. ค่าใช้จ่ายด้านยาและการประเมินทางเศรษฐศาสตร์ (Costs and economic evaluation)⁽⁵⁾

5.1 ข้อมูลเปรียบเทียบราคา ค่าใช้จ่าย

ตารางที่ 1 : เปรียบเทียบราคา ค่าใช้จ่าย

รายการยา	Ranitidine bismuth citrate	Bismuth subsalicylate
รูปแบบ	film coated tablets	tablets
ความแรง	400 mg	524 mg
US FDA approve (Adult/ Pediatric)	yes/no	yes/no
Thai FDA approve	no	yes
ขนาดยา (unit/วัน) เช่น patch, piece, tab/ วัน	2	4
Duration of treatment (วัน)	14	14
จำนวนที่ใช้ / 1 treatment course	28	56
ราคา/ 1 unit(บาท)	12.95*	1.68
ราคา/ 1 treatment course (บาท)	362.5	93.88

* ข้อมูลปี 2006 และปัจจุบัน ranitidine bismuth citrate ไม่มีทะเบียนในประเทศไทย

เอกสารอ้างอิง

1. ปิยะดา หวังรุ่งทรัพย์, วโรชา มหาชัย, รัตติกร ชนะตวีร์รัตน ภัณฑ, ธนิตชัย คำแถลง, ปฐุม สวรรค์ปัญญาเลิศ, กรัณย์ สุทธิวราคม, et al. การสำรวจการติดเชื้อ Helicobacter pylori ในคนปกติของประเทศไทย. วารสารเทคนิคการแพทย์เชียงใหม่. 2554;44:38-44.
2. Crowe SE. Treatment regimens for Helicobacter pylori [online]. Uptodate Inc; 2012 [updated 2012 Apr 2; cited 2012 Nov 15]; Available from: <http://www.uptodate.com>.
3. Clinical Pharmacology (version 3.15) [database on CD-ROM]. Tampa, FL: Gold Standard Inc.; 2012.
4. Micromedex® Healthcare Series, Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado (Vol. 154 expires 12/2012).
5. ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์, กระทรวงสาธารณสุข. ราคาอ้างอิงจัดซื้อปกติ (ยา) [online]. นนทบุรี: ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข; 2012 [updated 2012; cited 2012 Nov 15]; Available from: http://dmsic.moph.go.th/price/price1_1.php?method=drug.
6. Ryan RSM, Jordan B, Martin J, Wagle SMS, Amin S, Clarke SE, et al. British National Formulary [online]. BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2012 [updated 2012; cited 2012 Nov 15]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.