



การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณของการใช้ยายับยั้ง การหลั่งกรดกลุ่มแย่งจับกับตัวรับฮีสตามีนชนิดที่ 2 ร่วมกับกลุ่มยับยั้งโปรตอนปั๊ม ที่ส่งผลต่อการเกิดกรดไหลย้อนกำเริบเวลากลางคืน

สโนชา วงศ์ทางประเสริฐ¹, วิรินทร์ อันล้ำเลิศ², วาน จู ลี³ และปิยะเมธ ดิลกธรสกุล^{4*}

A systematic review and meta-analysis of the effects of histamine-2 receptor antagonists combined with proton pump inhibitors on nocturnal acid breakthrough

Sanocha Wongtangprasert¹, Wirin Anlamert², Wan-Ju Lee³ and Piyameth Dilokthornsakul^{4*}

¹ B.Pharm., คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร จังหวัดพิษณุโลก 65000

² Pharm.D., BCPS., BCP., อาจารย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร จังหวัดพิษณุโลก 65000

³ MS., Ph.D., AbbVie, Inc., North Chicago, IL, USA, 60064

⁴ Pharm.D., Ph.D., อาจารย์ ศูนย์วิจัยผลลัพธ์ทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร จังหวัดพิษณุโลก 65000

¹ B.Pharm., Faculty of Pharmaceutical sciences, Naresuan University, Phitsanulok, 65000

² Pharm.D., BCPS., BCP., Lecture, Faculty of Pharmaceutical sciences, Naresuan University, Phitsanulok, 65000

³ MS., Ph.D., AbbVie, Inc., North Chicago, IL, USA, 60064

⁴ Pharm.D., Ph.D., Lecture, Center of Pharmaceutical Outcomes Research, Faculty of Pharmaceutical sciences, Naresuan University, Phitsanulok, 65000

*Corresponding author. E-mail: piyamethd@nu.ac.th

บทคัดย่อ

บทนำ อาการกรดไหลย้อนกำเริบเวลากลางคืน (Nocturnal gastric acid breakthrough; NAB) เป็นอาการที่สำคัญของโรคกรดไหลย้อน ซึ่งสามารถรักษาด้วยยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่มยับยั้งโปรตอนปั๊ม (proton pump inhibitors; PPIs) แต่พบว่าผู้ป่วยบางรายยังคงเกิดกรดไหลย้อนกำเริบเวลากลางคืนได้ ปัจจุบันนี้มีการสั่งใช้ยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่มแย่งจับกับตัวรับฮีสตามีนชนิดที่ 2 (Histamine-2-receptor antagonists: H₂RAs) ร่วมกับ PPIs ในการบรรเทาอาการในผู้ป่วยกลุ่มนี้ หลักฐานทางวิชาการที่ผ่านมายังมีข้อขัดแย้งเรื่องประสิทธิภาพของการใช้ยา H₂RAs ร่วมกับ PPIs **วัตถุประสงค์** เพื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิภาพของการใช้ยากลับ H₂RAs ร่วมกับกลุ่ม PPIs ต่อการเกิดกรดไหลย้อนกำเริบเวลากลางคืน **วิธีดำเนินการวิจัย** สืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลทางการแพทย์ ได้แก่ PubMed, EMBASE, Cochrane CENTRAL, IPA และ CINAHL ตั้งแต่เริ่มตั้งฐานข้อมูลจนถึงเดือนมีนาคม พ.ศ. 2560 และงานวิจัยที่ไม่ได้ตีพิมพ์จาก OpenGrey, ClinicalTrials.gov, เอกสารประกอบการประชุมของ American Gastroenterological Association (AGA) ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2006-2016 และเอกสารอ้างอิงของงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง และทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณด้วย random-effects model **ผลการวิจัย** จากการสืบค้นข้อมูลอย่างเป็นระบบ พบงานวิจัยที่สอดคล้องและเข้าเกณฑ์ทั้งหมด 15 งานวิจัย แบ่งเป็นการวิจัยแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial; RCT) 10 งานวิจัย และไม่ใช่การวิจัยแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (non-RCT) 5 งานวิจัย แต่มีงานวิจัยรูปแบบ RCT จำนวน 2 งานวิจัยที่มีความแตกต่างด้านคลินิกอย่างชัดเจนจากวิจัยอื่นจึงไม่นำมารวมผลวิเคราะห์ห่อภิมาณ การเกิดกรดไหลย้อนกำเริบเวลากลางคืนของการใช้ยากลับ PPIs ร่วมกับ H₂RAs น้อยกว่าการใช้ยากลับ PPIs อย่างเดียว ทั้งการศึกษาแบบ RCT [Relative risk (RR) = 0.52; 95% CI 0.33 - 0.82] และ non-RCT (RR = 0.58; 95% CI 0.42 - 0.79) **สรุปผลการวิจัย** ผลจากการศึกษานี้แสดงถึงแนวโน้มการใช้ยากลับ H₂RAs ร่วมกับ PPIs ว่ามีประสิทธิภาพป้องกันกรดไหลย้อนกำเริบเวลากลางคืนได้ดีกว่าการใช้ PPIs อย่างเดียว



คำสำคัญ ยากลุ่มยับยั้งโปรตอนปั๊ม ยากลุ่มแย่งจับกับตัวรับฮีสตามีนชนิดที่ 2 กรดไหลย้อนกำเริบเวลากลางคืน การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ การวิเคราะห์ห่อภิมาณ

Abstract

Introduction Nocturnal gastric acid breakthrough (NAB) is an important symptom for patients with gastroesophageal reflux disease (GERD). It is usually treated by proton pump inhibitors (PPIs). However, some patients still have the symptom even treated by PPIs. To date, PPIs in a combination with histamine-2 receptor antagonists (H₂RAs) have been increasingly used to treat the patients with NAB. However, evidence on the effect of the combination is still controversial. **Objective** This study aimed to determine the effects of the use of H₂RAs combined with PPIs on NAB using systematic review and meta-analysis approach. **Methods** Electronic databases were systematically searched. They included PubMed, EMBASE, Cochrane CENTRAL, IPA and CINAHL from inception to March 2017. Grey literature were also searched from OpenGrey, ClinicalTrials.gov, a proceeding of American Gastroenterological Association (AGA) (Year 2006–2016) and citations of related this research. Meta-analysis was performed using random-effects model. **Results** A total of 15 studies met inclusion criteria and were divided into 2 groups follow to study design, 10 RCTs and 5 non-RCTs. The 2 RCTs were not eligible for the quantitative meta-analysis because of clinical difference. Our meta-analyses indicated that a combination of PPI and H₂RA could reduce the occurrence of NAB compared to PPI alone in both RCT-only meta-analysis and non-RCT only meta-analysis (RR = 0.52; 95% CI 0.33 - 0.82 and RR = 0.58; 95% CI 0.42 - 0.79, respectively).

Conclusions Our findings reveals a trend that the use of H₂RAs in a combination with PPIs is more effective than PPIs alone for preventing NAB.

Keyword proton pump inhibitor, histamine-2 receptor antagonist, nocturnal gastric acid breakthrough, systematic review, meta-analysis

บทนำ

โรคที่มีความสัมพันธ์กับการหลังกรดในทางเดินอาหารส่งผลกระทบต่อหลอดอาหาร กระเพาะอาหาร และลำไส้เล็กส่วนต้น (Mejia & Kraft, 2009, pp. 295-314) เช่น แผลในทางเดินอาหาร (peptic ulcer : PU) แผลในทางเดินอาหารเนื่องจากภาวะเครียดของร่างกาย (stress-related mucosal disease : SRMD) โรคกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux disease : GERD) อาจทำให้เกิดอาการดิสเปปเซีย (dyspepsia) ซึ่งเป็นอาการปวดท้องหรือไม่สบายท้องที่อาจมีสาเหตุจากความผิดปกติของกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนต้น (กลุ่มวิจัยโรคกระเพาะอาหาร, 2553, น. 3-4) และอาจพบอาการที่มักเกิดขึ้นในเวลากลางคืนที่ส่งผลรบกวนการนอนหลับและคุณภาพชีวิต เช่น อาการกรดไหลย้อนที่เกิดขึ้นในเวลากลางคืน เป็นต้น อุบัติการณ์ของโรคกรดไหลย้อนของคนเอเชียเพิ่มขึ้น ในประเทศแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ และเอเชียตะวันตก ค.ศ. 2005-2010 พบร้อยละ 6.3-18.3 ในประเทศสิงคโปร์พบอุบัติการณ์สูงขึ้นจากเดิมประมาณร้อยละ 5.5 เป็นร้อยละ 10.5 ภายใน 5 ปี (Jung, 2011, pp. 14-27) และในประเทศไทยเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 5 เป็นร้อยละ 10 ภายใน 2-3 ปี (ปารยะ อาศนะเสน, 2556) ทำให้กลายเป็นปัญหาทางด้านสาธารณสุขที่พบได้บ่อย

ยากลุ่มยับยั้งโปรตอนปั๊ม (proton pump inhibitors; PPIs) เป็นยาที่ยับยั้งการหลังกรดได้นานและมีประสิทธิภาพ สามารถยับยั้งการหลังกรดได้ดีกว่ายากลุ่มแย่งจับกับตัวรับฮีสตามีนชนิดที่ 2 (Histamine-2-receptor antagonists: H₂RAs) และถูกเลือกให้ใช้เป็นอันดับแรกในการรักษา peptic ulcer (Dipiro & Schwinghammer, 2009, pp. 314-320) และ GERD (ชมรมโมลิติแห่งประเทศไทย, 2547, น. 6-13) ถึงแม้ว่าการรักษาด้วยยับยั้งการหลังกรดกลุ่ม PPIs เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพ แต่พบว่าผู้ป่วยยังสามารถเกิดอาการกรดไหลย้อนกำเริบเวลากลางคืนได้ในขณะที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มนี้ หรือที่เรียกว่า nocturnal gastric acid breakthrough (NAB) ซึ่งเป็นอาการที่เกิดขึ้นเมื่อค่า



ความเป็นกรด-ต่างในกระเพาะอาหาร (intra-gastric pH) น้อยกว่า 4 เป็นเวลาอย่างน้อย 60 นาทีติดต่อกันในช่วงเวลา กลางคืน (Peghini, Katz, Bracy, & Castell, 1998, pp. 763-767)

ยากกลุ่ม PPIs ต้องใช้เวลานานประมาณ 3 วันกว่าจะได้รับผลในการยับยั้งการหลั่งกรดอย่างเต็มที่ (Mejia & Kraft, 2009, pp. 295-314) ในขณะที่ยากกลุ่ม H₂RAs ออกฤทธิ์เร็วกว่า ซึ่งได้รับผลในการยับยั้งการหลั่งกรดภายใน 2-3 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา (Arnestad, Kleveland, & Waldum, 1997, pp. 355-358) จากข้อมูลทางเภสัชวิทยา เกี่ยวกับข้อดีของยาที่ยับยั้งการหลั่งกรดทั้งสองกลุ่มทำให้เกิดแนวคิดว่าให้นำเอายากกลุ่ม H₂RAs มาใช้ร่วมกับ PPIs การศึกษาการใช้ยา ranitidine (H₂RAs) ร่วมกับยา omeprazole (PPIs) พบว่าสามารถลดการหลั่งกรดได้ดีกว่าเมื่อ เปรียบเทียบกับการใช้ยาทั้งสองตัวนี้เดี่ยว ๆ (Abdul-Hussein, Freeman, & Castell, 2015, pp. 1124-1129) แต่มี รายงานว่ายากกลุ่ม PPIs จะออกฤทธิ์ได้ไม่ดีถ้าใช้ในผู้ป่วยที่อดอาหารหรือใช้ร่วมกับยาที่ยับยั้งการหลั่งกรดกลุ่มอื่น (Vakil, 2016) เนื่องจากยาที่ยับยั้งการหลั่งกรดกลุ่มอื่นจะไปลดความเป็นกรดและทำให้ค่า pH เพิ่มขึ้นที่บริเวณช่องว่างที่ ยากกลุ่ม PPIs จับกับเอนไซม์ H⁺/K⁺-ATPase เรียกช่องว่างนี้ว่า คานาลิคูลิ (canaliculi) อยู่ที่บริเวณ parietal cells อาจ ส่งผลให้ยากกลุ่ม PPIs ถูกกระตุ้นให้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ได้ลดลง ซึ่งมีความขัดแย้งกันของผลการศึกษาที่เกิดขึ้น

ถึงแม้จะมีงานวิจัยการวิเคราะห์ห่อภิรมของยากกลุ่ม H₂RAs นำมาใช้ก่อนนอนร่วมกับยากกลุ่ม PPIs (Wang, Pan, Wang, & Guo, 2009, pp. 1-30) พบว่าสามารถรักษาอาการกรดไหลย้อนตอนกลางคืนได้ แต่การศึกษานี้รวบรวม เฉพาะการศึกษาแบบการทดลองแบบสุ่มและควบคุม (randomized controlled trial; RCT) ผู้เข้าร่วมวิจัยส่วนใหญ่ เป็นผู้ป่วย duodenal ulcer (DU) ซึ่งทำการวิเคราะห์ผลรวมกับผู้ป่วย GERD และอาสาสมัครสุขภาพดี (healthy) แต่ใน สถานการณ์การรักษาที่เกิดขึ้นจริงกับผู้ป่วยนั้นไม่ได้ถูกสุ่มและควบคุมเหมือนในการทดลอง ซึ่งการศึกษารูปแบบอื่น นอกเหนือจาก RCT ได้แก่ การศึกษาวิจัยเชิงทดลองแบบ non-RCT และการศึกษาวิจัยเชิงสังเกต (observational study) ที่มีกลุ่มเปรียบเทียบ เป็นรูปแบบที่น่าสนใจที่จะนำมาศึกษาเพิ่มเติม เนื่องจากสถานการณ์ใกล้เคียงกับสภาวะแวดล้อม จริงที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย อาจทำให้ได้การรักษาที่เหมาะสมมาปรับใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการกรดไหลย้อนกำเริบในเวลา กลางคืน

การศึกษานี้มีขอบเขตการศึกษาที่กว้างกว่าการวิเคราะห์ห่อภิรมที่กล่าวมาข้างต้น ทั้งในส่วนของรูปแบบ การศึกษาที่ไม่ได้จำกัดเฉพาะการศึกษารูปแบบ RCT ชื่อยาที่ต้องการศึกษาที่ใช้เป็นคำค้นจะครอบคลุมชื่อยากกลุ่ม PPIs และ H₂RAs ที่เคยค้นพบมาทุกรายการ รูปแบบการได้รับยากกลุ่ม H₂RAs ร่วมกับ PPIs ซึ่งอาจจะเป็นเวลาเดียวกันหรือ ต่างเวลาก็ได้โดยไม่ได้จำกัดเฉพาะการให้ยา H₂RAs เพิ่มเข้าไปในมือก่อนนอนเท่านั้น และทำการวิเคราะห์ผลแยกเป็น กลุ่มผู้ป่วยโรคที่มีความสัมพันธ์กับการหลั่งกรดในทางเดินอาหารในแต่ละกลุ่ม ดังนั้นการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิรมประสิทธิภาพของการใช้ยากกลุ่ม H₂RAs ร่วมกับกลุ่ม PPIs ต่อการ เกิดอาการกรดไหลย้อนกำเริบเวลากลางคืน

วิธีการดำเนินงานวิจัย

เกณฑ์ในการคัดเลือกงานวิจัย

เกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัยมีดังนี้ 1) งานวิจัยทางคลินิกเชิงทดลองหรือเชิงสังเกตที่มีกลุ่มควบคุม เป็น การศึกษาแบบต้นฉบับในมนุษย์ มีเนื้อหาฉบับเต็ม และไม่จำกัดภาษา 2) ผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นโรคที่สัมพันธ์กับการหลั่งกรด ในทางเดินอาหาร ได้แก่ GERD, PU (DU และ gastric ulcer), SRMD และอาสาสมัครสุขภาพดี 3) ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับ ยากกลุ่ม H₂RAs ร่วมกับ PPIs โดยมีกลุ่มควบคุมคือ การได้รับ PPIs อย่างเดียว 4) งานวิจัยที่แสดงผลลัพธ์การเกิด NAB การสืบค้นงานวิจัย

รวบรวมงานวิจัยทั้งที่ตีพิมพ์และไม่ตีพิมพ์เผยแพร่ในฐานข้อมูลทางการแพทย์ ได้แก่ 1) PubMed, EMBASE, Cochrane CENTRAL, International Pharmaceutical Abstracts (IPA) และ Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) ตั้งแตฐานข้อมูลเริ่มก่อตั้งจนถึงเดือนมีนาคม พ.ศ. 2560 2) งานวิจัยที่ไม่ได้ ตีพิมพ์เผยแพร่ (gray literature) ค้นจาก OpenGrey (www.opengrey.eu), ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov)



เอกสารประกอบการประชุม (proceeding) ของ American Gastroenterological Association (AGA) ย้อนหลัง 11 ปี ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2006-2016 และเอกสารอ้างอิงของงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง โดยกำหนดคำสำคัญที่ใช้ในการสืบค้นซึ่งเป็นคำที่เกี่ยวข้องหรือมีความหมายคล้ายกับคำดังต่อไปนี้ histamine-2 receptor antagonists, proton pump inhibitors, gastroesophageal reflux disease, peptic ulcer, duodenal ulcer, gastric ulcer, stress ulcer และ healthy volunteer โดยใช้คำเชื่อม AND เชื่อมระหว่างกลุ่มคำค้น H₂RAs, PPIs และประเภทของผู้เข้าร่วมวิจัย และใช้คำเชื่อม OR เชื่อมคำค้นภายในกลุ่มเดียวกันซึ่งเป็นคำที่เกี่ยวข้องหรือมีความหมายคล้ายกัน

การคัดย่อข้อมูลสำคัญ

โดยผู้วิจัย 2 คนที่เป็นอิสระต่อกันคัดย่อข้อมูล ผู้วิจัยสร้างแบบการคัดย่อข้อมูลซึ่งมีหัวข้อสำคัญที่คัดย่อได้แก่ รูปแบบงานวิจัย จำนวนและลักษณะของผู้เข้าร่วมวิจัย รูปแบบและวิธีใช้ยาของกลุ่ม H₂RAs ร่วมกับ PPIs และกลุ่มควบคุมที่ได้รับ PPIs อย่างเดียว ผลการศึกษา และข้อมูลทั่วไป เช่น ชื่องานวิจัย ผู้วิจัย ปีที่เผยแพร่งานวิจัย ชื่อวารสาร เป็นต้น โดยงานวิจัยที่ผ่านการคัดเลือกทั้งหมดจะถูกนำมาประเมินคุณภาพด้วยแบบประเมิน Cochrane's risk of bias 2.0 (ROB 2.0) (Higgins JPT, 2016, pp. 29-31) และแบบประเมินของ Jadad และคณะ (Jadad et al., 1996, pp. 1-12) สำหรับงานวิจัยรูปแบบ RCT และแบบประเมิน Risk of bias in non-randomized studies - of Interventions (ROBINS-I) (Sterne et al., 2016) สำหรับงานวิจัยรูปแบบ non-RCT ทั้งเชิงทดลองและเชิงสังเกต

การวิเคราะห์ข้อมูล

ประเมินความแตกต่างของงานวิจัย ด้านรูปแบบและวิธีวิจัย ด้านคลินิก และด้านสถิติ โดยความแตกต่างด้านคลินิกจะประเมินเกี่ยวกับลักษณะของผู้เข้าร่วมวิจัย การได้รับยาในกลุ่ม H₂RAs ร่วมกับ PPIs เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม และผลลัพธ์การเกิด NAB ร่วมกับองค์ความรู้ในเรื่องการชะยั้งการหลั่งกรดในโรคที่สัมพันธ์กับการหลั่งกรดในทางเดินอาหาร ความแตกต่างทางด้านสถิติประเมินโดยใช้ค่า Q-statistic (Higgins, Green, & editors, 2011) ถ้าค่า $p \leq 0.1$ แสดงว่าผลการวิจัยเหล่านั้นมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และประเมินร่วมกับค่า I² statistic (Higgins, Thompson, Deeks, & Altman, 2003, pp. 557-560) ถ้า I² มีค่าเท่ากับ 0% แสดงว่าไม่มีความแตกต่างของงานวิจัย ถ้า I² มีค่าประมาณ 25%, 50%, 75% แสดงว่า ผลจากงานวิจัยมีความแตกต่างระดับต่ำ ปานกลาง และสูง ตามลำดับผลลัพธ์ของการศึกษาเป็นข้อมูลประเภทเป็นไปได้อสองทาง (dichotomous data) คือจำนวนผู้ที่เกิด NAB และ ไม่เกิด NAB การวิเคราะห์อภิมานของการศึกษานี้รวมผลโดยใช้แบบจำลองทางสถิติ random-effects model และนำเสนอข้อมูลผลการศึกษาในรูปแบบตาราง และ forest plot แสดงผลการเปรียบเทียบการศึกษาโดยใช้ค่า relative risk (RR) และช่วงความเชื่อมั่น 95% (95% confidence interval : CI) การตรวจสอบอคติจากการตีพิมพ์หรือการเลือกงานวิจัย (publication bias) ใช้วิธีทางสถิติ Egger's test (Egger, Smith, Schneider, & Minder, 1997, pp. 629-634) ถ้า $p < 0.05$ แสดงว่าอาจจะมีอคติจากการตีพิมพ์ ถ้าผลการทดสอบพบอคติจากการตีพิมพ์จะใช้วิธีสร้างกราฟรูปกรวยแบบแบ่งพื้นที่ตามค่า p-value หรือที่เรียกว่า contour-funnel (Peters, Sutton, Jones, Abrams, & Rushton, 2008, pp. 991-996) เพื่อประเมินว่ามีงานวิจัยอยู่ในพื้นที่ที่แสดงถึงการมีอคติมากน้อยเพียงไร และใช้วิธีวิเคราะห์ความไว trim and fill method (Duval & Tweedie, 2000, pp. 455-463) ซึ่งวิธีนี้ยังเป็นอีกวิธีหนึ่งที่ใช้ทดสอบว่ามีอคติจากการตีพิมพ์หรือไม่ เมื่อวิธีวิจัยเปลี่ยนไป

สำหรับการแบ่งกลุ่มในการวิเคราะห์ข้อมูล เมื่อประเมินความแตกต่างด้านรูปแบบวิธีวิจัย และด้านคลินิกแล้วสามารถกลุ่มในการวิเคราะห์ข้อมูลได้ ดังนี้ แบ่งตามรูปแบบการศึกษา ได้แก่ รูปแบบ RCT และ non-RCT ซึ่งรูปแบบ non-RCT จะรวมทั้งงานวิจัยเชิงทดลองและเชิงสังเกต แบ่งตามประเภทของผู้เข้าร่วมวิจัย ได้แก่ GERD, PU (DU และ gastric ulcer), SRMD และอาสาสมัครสุขภาพดี และในแต่ละกลุ่มย่อยที่แบ่งตามประเภทผู้เข้าร่วมวิจัยยังถูกแบ่งวิเคราะห์เป็นกลุ่มย่อยอีกตามลักษณะการให้ยา H₂RAs แบบเพิ่มเข้า (additional) หรือ แบบแทนที่ (substitute) ซึ่งลักษณะการให้ยาของ H₂RAs ประเมินจากขนาดมาตรฐานการให้ยา PPIs ต่อวัน โดยกลุ่มที่ได้รับขนาดยา PPIs ต่อวันเหมือนกันของทั้งสองกลุ่มเปรียบเทียบจะเรียกว่า additional H₂RAs และกลุ่มที่ได้รับขนาดยา PPIs ต่อวันต่างกันของทั้งสองกลุ่มเปรียบเทียบโดยให้ H₂RAs แก่กลุ่มที่ได้รับขนาดยา PPIs น้อยกว่า จะเรียกว่า substitute H₂RAs



ผลการศึกษา

ผลการสืบค้นงานวิจัย

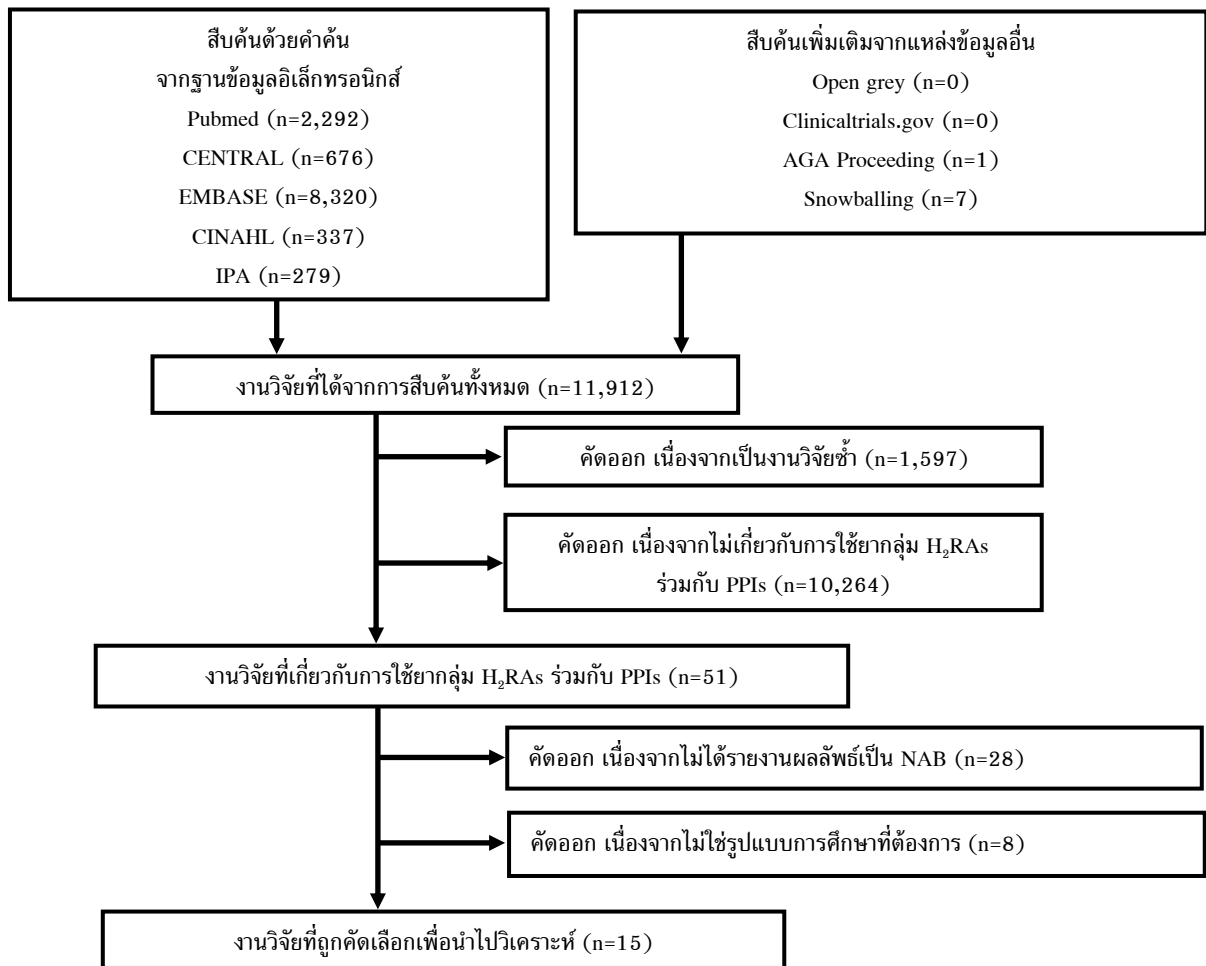
จากการสืบค้นอย่างเป็นระบบพบงานวิจัยทั้งหมด 11,912 งานวิจัย คัดงานวิจัยที่ไม่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกออก ซึ่งได้จำนวนงานวิจัยที่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกทั้งหมด 15 งานวิจัย ผลการสืบค้นและคัดเลือกงานวิจัยแสดงในรูปที่ 1 แผนภาพการสืบค้นและคัดเลือกงานวิจัย หรือที่เรียกว่า Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Flow Diagram

จากการใช้คำสำคัญในการสืบค้นจากฐานข้อมูลพบงานวิจัยจำนวน 11,912 งานวิจัย ซึ่งมาจากฐานข้อมูล PubMed จำนวน 2,292 งานวิจัย CENTRAL จำนวน 676 งานวิจัย EMBASE จำนวน 8,320 งานวิจัย CINAHL จำนวน 337 งานวิจัย IPA จำนวน 279 งานวิจัย AGA Proceeding จำนวน 1 งานวิจัย และการอ้างอิงต่อเนื่อง (snowballing) จำนวน 7 งานวิจัย เมื่อพิจารณาจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อพบงานวิจัยที่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกจำนวน 15 งานวิจัย และงานวิจัยที่คัดออกจำนวน 11,897 งานวิจัย เหตุผลที่คัดออกเนื่องจากเป็นงานวิจัยซ้ำจำนวน 1,597 งานวิจัย ไม่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาในกลุ่ม H₂RAs ร่วมกับ PPIs จำนวน 10,264 งานวิจัย ไม่ได้รายงานผลลัพธ์เป็น NAB จำนวน 28 งานวิจัย และงานวิจัยที่ไม่ใช่รูปแบบการศึกษาที่ต้องการจำนวน 8 งานวิจัย

ผลลัพธ์ที่รายงานการเกิด NAB มีทั้งหมด 15 งานวิจัย (Mainie, Tutuian, & Castell, 2008, pp. 676-679), (Adachi et al., 2003, pp. 830-835), (Fackler, Ours, Vaezi, & Richter, 2002, pp. 625-632), (Janiak et al., 2007, pp. 1259-1265), (Khoury, Katz, Hammod, & Castell, 1999, pp. 675-678), (Ours, Fackler, Richter, & Vaezi, 2003, pp. 545-550), (Pfefferkorn et al., 2006, pp. 160-165), (Sugimoto et al., 2005, pp. 302-311), (Xue, Katz, Banerjee, Tutuian, & Castell, 2001, pp. 1351-1356), (Peghini, Katz, & Castell, 1998, pp. 1335-1339), (Wang, Xu, Du, & Song, 2005, pp. 79-80), (Li et al., 2004, pp. 2514-2517) (A), (Li et al., 2004, pp. 725-727) (B), (Wang, Li, Nie, Shawan, & Dai, 2002, pp. 539-541) และ (Song, Xie, Xiong, & Hou, 2005, pp. 212-213) ลักษณะทั่วไปของงานวิจัยที่เข้าเกณฑ์มีทั้งรูปแบบการศึกษาแบบ RCT และ non-RCT ซึ่งมีทั้งเชิงทดลองแบบ non-RCT และ observational study ผู้เข้าร่วมวิจัยที่พบในการศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยโรค DU, GERD และอาสาสมัครสุขภาพดี อายุอยู่ในช่วง 1-85 ปี มีจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยรวมทั้งรวมทั้งหมด 534 คน และลักษณะอื่นๆ แสดงดังตารางที่ 1

ผลการประเมินคุณภาพงานวิจัย

พบงานวิจัยรูปแบบ RCT จำนวน 10 งานวิจัย ใช้แบบประเมิน ROB 2.0 และงานวิจัยรูปแบบ non-RCT จำนวน 5 งานวิจัย ใช้แบบประเมิน ROBINS-I ผลการประเมินคุณภาพงานวิจัยรูปแบบ RCT โดยใช้แบบประเมิน ROB 2.0 ผลส่วนใหญ่จะยังไม่ได้ข้อสรุปที่ชัดเจน (some concerns) เนื่องจากหัวข้อที่ประเมินเรื่องกระบวนการสุ่มไม่มีข้อมูลบอกเกี่ยวกับการปกปิดการจัดลำดับการได้รับการรักษา (allocation concealment) และแบบประเมิน ของ Jadad และคณะ พบว่าส่วนใหญ่อยู่ในระดับดี (คะแนนรวมเท่ากับ 3) และมีส่วนน้อยได้คะแนนรวมเท่ากับ 2 เนื่องจากไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการปกปิดการรักษา (blinding) ส่วนการประเมินคุณภาพงานวิจัยรูปแบบ non-RCT โดยใช้แบบประเมิน ROBINS-I พบว่าผลรวมความเสี่ยงต่อการเกิดอคติตั้งแต่ระดับปานกลางจนถึงวิกฤติ (moderate risk-critical risk) หัวข้อที่พบความเสี่ยงค่อนข้างรุนแรงคือ อคติจากปัจจัยรบกวน (confounding), อคติจากการคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัย (selection of participants) และ อคติจากการจัดกลุ่ม (classification of interventions) แสดงดังตารางที่ 2 และ 3



รูปที่ 1 แผนภาพการสืบค้นและคัดเลือกงานวิจัย



ตารางที่ 1 แสดงลักษณะทั่วของงานวิจัยที่เข้าเกณฑ์การคัดเลือก

ผู้แต่ง (ปี)	รูปแบบงานวิจัย	ประเภทผู้เข้าร่วมวิจัย	จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัย	อายุ (ปี) (mean ± SD)	เพศ (ชาย:หญิง)	ขนาดยา กลุ่ม PPIs ต่อวัน* กลุ่มทดลอง-กลุ่มควบคุม	ระยะเวลา ให้การรักษา
Janiak et al. (2007)	RCT, crossover	GERD	14	61.7 (51-79) [#]	2 : 12	D - D	6 สัปดาห์
Khoury et al. (1999)	RCT, crossover	Healthy	20	32.7 (22-47) [#]	11 : 9	S - D	7 วัน
Sugimoto et al. (2005)	RCT, crossover	Healthy	15	20.1 ± 0.8	NR	S - S	8 วัน
Wang B et al. (2005)	RCT, parallel	GERD	30	35 (18-50) [§]	NR	D - D	7 วัน
Li C et al. (A) (2004)	RCT, parallel	DU	32	66.1 ± 4.9	19 : 13	S - S และ D - D	5 วัน
Li C et al. (B) (2004)	RCT, parallel	DU	40	56.2 ± 17.5	23 : 17	S - S และ D - D	5 วัน
Wang H et al. (2002)	RCT, parallel	DU	44	45 (18-70) [§]	32 : 23	S - S และ D - D	5 วัน
Song J et al. (2005)	RCT, parallel	DU	20	38.6 (19-53) [#]	11 : 9	S - D	7 วัน
Mainie et al. (2008)	non-RCT, observational	GERD	100	54 (17-85) [#]	23 : 77	NR	อย่างน้อย 30 วัน
Xue et al. (2001)	non-RCT, observational	GERD	105	51.3 (14-82) [#]	53 : 52	D - D	อย่างน้อย 30 วัน
Adachi et al. (2003)	non-RCT, crossover	Healthy	10	32.7 (25 - 38) [#]	10 : 0	S(OD)-S(OD) และ S(OD)-S(BID)	14 วัน
Fackler et al. (2002) [§]	non-RCT, experimental	GERD / Healthy	23 / 20	32 (21 - 51) [#] / 41 (21-71) [#]	11 : 12 / 14 : 6	D - D / D - D	2 - 4 สัปดาห์
Ours et al. (2003) [§]	non-RCT, experimental	GERD+Healthy	25	37 (22-71) [#]	14 : 8	D - D	2 - 4 สัปดาห์
Pfefferkorn et al. (2006)	RCT, parallel	GERD	16	10.3 (1-13) [#]	NR	1.4 mg/kg/day bid	17 สัปดาห์
Peghini et al. (1998)	RCT, crossover	Healthy	12	31 (21-40) [#]	7 : 5	D - D	PPIs + H ₂ Ras ครั้งเดียว

*S = Standard dose, D = Double dose

[#] mean (range)

[§] median (range)

[§] ผู้เข้าร่วมวิจัย 2 ประเภท ทำการทดลองแยกกัน

[§] ผู้เข้าร่วมวิจัย 2 ประเภท ทำการทดลองรวมกัน



ตารางที่ 2 แสดงผลการประเมินคุณภาพของงานวิจัยรูปแบบ RCT

ผู้แต่ง (ปี)	ROB 2.0						Jadad scale
	Overall	Bias arising from the randomization process	Bias due to deviations from intended interventions	Bias due to missing outcome data	Bias in measurement of the outcome	Bias in selection of the reported result	
Janiak et al. (2007)	Some concerns	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	3
Khoury et al. (1999)	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	3
Sugimoto et al. (2005)	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	3
Peghini et al. (1998)	Some concerns	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	3
Wang B et al. (2005)	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	2
Li C et al. (A) (2004)	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	2
Li C et al. (B) (2004)	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	2
Wang H et al. (2002)	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	3
Song J et al. (2005)	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	2
Pfefferkorn et al. (2006)	High risk	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	3

ผลการวิเคราะห์ทอิกิมาน

งานวิจัยที่คัดเข้าทั้งหมด 15 งานวิจัย พบงานวิจัยที่ไม่สมควรนำมาประเมินวิเคราะห์ทอิกิมานของผลลัพธ์นี้ 2 งานวิจัย ได้แก่ งานวิจัย Pfefferkorn et al. เนื่องจากเป็นงานวิจัยที่ทำการศึกษาในเด็กอายุ 1-13 ปี และขนาดยาที่ให้ต่างจากผู้ใหญ่ ซึ่งเป็นความแตกต่างจากงานวิจัยอื่น และงานวิจัย Peghini et al. เนื่องจากกลุ่มที่ได้รับยา PPIs+H₂RAs ได้รับยาแค่ครั้งเดียวแล้ววัดผลซึ่งอาจจะยังไม่ใช่ระยะเวลาที่เหมาะสมที่ใช้ในการรักษา อีกทั้งงานวิจัยอื่นใช้เวลาอย่างน้อย 3-7 วันจึงจะวัดผลซึ่งเป็นระยะเวลาที่เหมาะสม ดังนั้นจึงไม่เอา 2 งานวิจัยที่มีความแตกต่างด้านคลินิกไปรวมวิเคราะห์กับงานวิจัยอื่น

งานวิจัย Pfefferkorn et al. ทำการศึกษา ในเด็กอายุเฉลี่ย 10 (1-13) ปีที่เป็นโรค GERD ซึ่งได้รับยา omeprazole 1.4 mg/kg/day วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 3 สัปดาห์แล้วยังคงเกิด NAB ทั้งหมด 16 คน หลังจากนั้นถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มและสุ่มให้ได้รับยาเพิ่มขึ้นมาในมือก่อนนอน ได้แก่ ยา ranitidine 4 mg/kg จำนวน 7 คน และ placebo จำนวน 9 คน จนครบ 17 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับ ranitidine สูญหายไป 3 คน เหลือ 4 คน เกิด NAB 3 คน ส่วนคนที่ได้รับ placebo สูญหายไป 1 คน เหลือ 8 คน เกิด NAB 6 คน งานวิจัยนี้วิเคราะห์แบบ per-protocol ทำให้ได้จำนวนคนที่เกิด NAB ใกล้เคียงกันทั้ง 2 กลุ่มเปรียบเทียบ

งานวิจัย Peghini et al. ทำการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 12 คน แบบ double-blind, crossover study ซึ่ง 7 วันแรกได้รับการรักษาด้วย omeprazole 20 mg วันละ 2 ครั้ง วันที่ 8 ให้เพิ่มการรักษาโดยวิธีการสุ่มให้ยา ranitidine 150 mg, ranitidine 300 mg, omeprazole 20 mg หรือ placebo ก่อนนอน แค่นั้นแล้ววัดผลการเกิด



NAB หลังจากนั้นก็เริ่มให้ยารอบใหม่อีกครั้ง โดยไม่มีระยะเวลา washout period จนครบทั้ง 4 รอบ การเกิด NAB พบว่าการได้รับยา ranitidine 150 mg, ranitidine 300 mg, omeprazole 20 mg หรือ placebo ก่อนนอน เพิ่มจากการได้รับ omeprazole วันละ 2 ครั้ง ทำให้การเกิด NAB เท่ากับ 4/12, 3/12, 7/12 และ 11/12 ตามลำดับ ซึ่งการได้รับ ranitidine ทั้ง 2 ขนาดทำให้การเกิด NAB น้อยกว่าการได้รับ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

ตารางที่ 3 แสดงผลการประเมินคุณภาพของงานวิจัยรูปแบบ non-RCT

ผู้แต่ง (ปี)	ROBINS-I							
	Overall	Bias due to confounding	Bias in selection of participants into the study	Bias in classification of interventions	Bias due to deviations from intended interventions	Bias due to missing data	Bias in measurement of outcomes	Bias in selection of the reported result
Mainie et al. (2008)	Critical risk	Moderate risk	Critical risk	Serious risk	No information	Low risk	Low risk	Low risk
Xue et al. (2001)	Serious risk	Serious risk	Serious risk	Low risk	No information	Low risk	Low risk	Low risk
Adachi et al. (2003)	Moderate risk	Moderate risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Fackler et al. (2002)	Serious risk	Moderate risk	Low risk	Low risk	Moderate risk	Low risk	Serious risk	Low risk
Ours et al. (2003)	Serious risk	Serious risk	Low risk	Low risk	Moderate risk	Low risk	Serious risk	Low risk

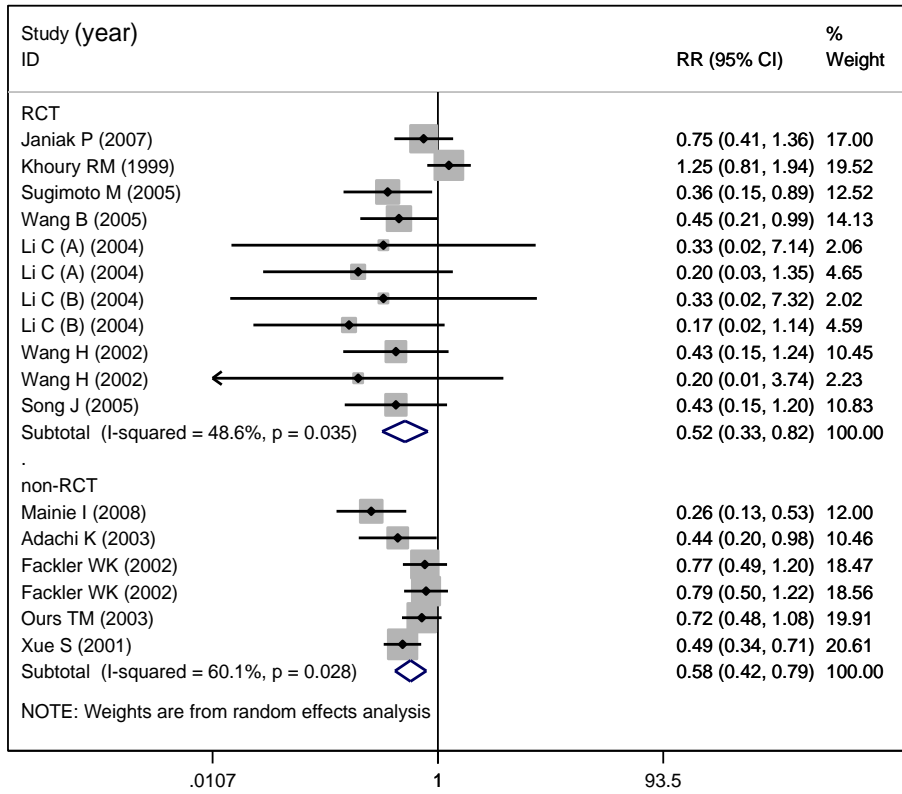
ผลการวิเคราะห์อภิมาน โดยแสดงผลลัพธ์การเกิดอาการ NAB เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ PPIs+H₂RAs กับกลุ่มที่ได้รับ PPIs อย่างเดียว ผลลัพธ์แสดงในตารางที่ 4



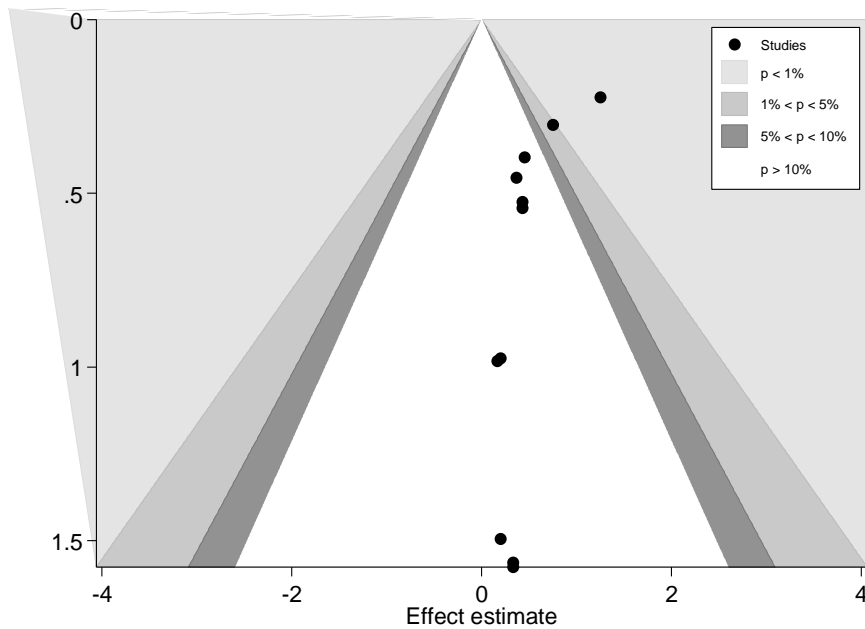
ตาราง 4 แสดงผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณเปรียบเทียบการเกิด NAB ของกลุ่มที่ได้รับ H₂RAs ร่วมกับ PPIs และกลุ่มที่ได้รับ PPIs อย่างเดียว

ผลลัพธ์ (Outcome)	จำนวนงานวิจัย	จำนวนคู่เปรียบเทียบ	จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัย (คน)	RR [95% CI]	Heterogeneity (%I ²)	งานวิจัยที่นำมารวมผลการศึกษา (Pooled studies)
Outcome of RCT (All)	8	11	256	0.52 [0.33-0.82]	48.6	Janiak et al. (2007), Khoury et al.(1999), Sugimoto et al. (2005), Wang B et al. (2005), Li C et al. (A) (2004), Li C et al. (B) (2004), Wang H et al. (2002), Song J et al. (2005)
GERD	2	2	50	0.62 [0.38-1.02]	9.3	Janiak et al. (2007), Wang B et al. (2005)
DU	4	7	136	0.34 [0.19-0.63]	0.0	Li C et al. (A) (2004), Li C et al. (B) (2004), Wang H et al. (2002), Song J et al. (2005)
Healthy	2	2	70	0.71 [0.20-2.56]	85.0	Khoury et al.(1999), Sugimoto et al. (2005)
Additional/Substitute H ₂ RAs						
GERD, Additional H ₂ RAs	2	2	50	0.62 [0.38-1.02]	9.3	Janiak et al. (2007), Bing et al. (2005)
DU, Additional H ₂ RAs	3	6	116	0.30 [0.14-0.65]	0.0	Li C et al. (A) (2004), Li C et al. (B) (2004), Wang H et al. (2002)
DU, Substitute H ₂ RAs	1	1	20	0.43 [0.15-1.20]	-	Song J et al. (2005)
Healthy, Additional H ₂ RAs	1	1	30	0.36 [0.15-0.89]	-	Sugimoto et al. (2005)
Healthy, Substitute H ₂ RAs	1	1	40	1.25 [0.81-1.94]	-	Khoury et al.(1999)
Outcome of Non-RCT (All)	5	6	337	0.58 [0.42-0.79]	60.1	Mainie et al. (2008), Xue et al. (2001), Adachi et al. (2003), Fackler et al. (2002), Ours et al. (2003)
GERD	3 [*]	3	237	0.49 [0.28-0.86]	75.1	Fackler et al. (2002), Mainie et al. (2008), Xue et al. (2001)
GERD+Healthy	1	1	44	0.72 [0.48-1.08]	-	Ours et al. (2003)
Healthy	2 [*]	2	56	0.65 [0.38-1.11]	37.1	Adachi et al. (2003), Fackler et al. (2002)
Additional/Substitute H ₂ RAs						
GERD, Additional H ₂ RAs	2 [*]	2	137	0.60 [0.38-0.96]	59.4	Fackler WK et al. (2002), Xue et al. (2001)
GERD, not record dose	1	1	100	0.26 [0.13-0.53]	-	Mainie et al. (2008)
GERD + Healthy, Additional H ₂ RAs	1	1	44	0.72 [0.48-1.08]	-	Ours et al. (2003)
Healthy, Additional H ₂ RAs	2 [*]	2	56	0.65 [0.38-1.11]	37.1	Adachi et al (2003), Fackler et al (2002)

* มี 1 งานวิจัยที่ทำการทดลองในผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 2 ประเภท รายงานผลแยกกัน



รูปที่ 2 Forest plot แสดงการเปรียบเทียบการเกิด NAB ของกลุ่มที่ได้รับ H₂RAs ร่วมกับ PPIs และกลุ่มที่ได้รับ PPIs อย่างเดียว



รูปที่ 3 Contour-funnel plot แสดงอคติจากการเลือกงานวิจัย ของการศึกษาแบบ RCT



ประสิทธิภาพของยากลุ่ม H₂RAs ร่วมกับ PPIs ต่อการเกิด NAB ในรูปแบบการศึกษา RCT

การศึกษารูปแบบ RCT คัดย่อข้อมูลได้จาก 8 งานวิจัย (11 คู่เปรียบเทียบ) จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยรวม 256 คน การวิเคราะห์ผลรวมโดยใช้ random-effects model พบว่าค่า RR ของการเกิด NAB เท่ากับ 0.52 (95% CI 0.33-0.82) ดังรูปที่ 2 แสดงว่าการได้รับยากลุ่ม H₂RAs ร่วมกับ PPIs ทำให้การเกิด NAB น้อยกว่าการได้รับยากลุ่ม PPIs อย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลการทดสอบความแตกต่างระหว่างงานวิจัย (heterogeneity) พบว่ามีความแตกต่างระหว่างงานวิจัยระดับปานกลาง ($I^2=48.6\%$, $p=0.035$) และผลการทดสอบอคติจากการตีพิมพ์ (publication bias) โดยวิธีทางสถิติ Egger's test พบว่าอาจจะมียอคติจากการตีพิมพ์ ($p=0.018$) จากการทำ contour-funnel plot เพื่อดูจำนวนงานวิจัยที่อยู่ในพื้นที่ที่ทำให้เกิดค่า p-value ที่บ่งบอกถึงการมีอคติจากการเลือกงานวิจัย พบ 2 งานวิจัยอยู่ในพื้นที่ $p<0.05$ ดังรูปที่ 3 และเมื่อทำ trim and fill method พบว่า ผลการวิเคราะห์เปลี่ยนแปลง เป็น RR = 0.79 (95% CI; 0.52, 1.06) ทั้งผลการวิเคราะห์จาก random-effects model และ fixed-effects model

เมื่อแบ่งกลุ่มตามรูปแบบการศึกษา RCT แล้วแบ่งวิเคราะห์กลุ่มย่อยตามประเภทของผู้เข้าร่วมวิจัย พบทั้งหมด 3 ประเภท ได้แก่ ผู้ป่วย GERD, ผู้ป่วย DU และอาสาสมัครสุขภาพดี การวิเคราะห์กลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยโรค GERD จาก 2 งานวิจัย (2 คู่เปรียบเทียบ) ผลการวิเคราะห์ พบว่าค่า RR ของการเกิด NAB เท่ากับ 0.62 (95% CI 0.38-1.02) ผลการทดสอบความแตกต่างระหว่างงานวิจัย พบว่ามีความแตกต่างระหว่างงานวิจัยในระดับต่ำ ($I^2=9.3\%$, $p=0.294$) การวิเคราะห์กลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยโรค DU จาก 4 งานวิจัย (7 คู่เปรียบเทียบ) ผลการวิเคราะห์พบว่าค่า RR ของการเกิด NAB เท่ากับ 0.34 (95% CI 0.19-0.63) ผลการทดสอบความแตกต่างระหว่างงานวิจัย พบว่ามีความเป็นเอกพันธ์ ($I^2=0.0\%$, $p=0.965$) การวิเคราะห์กลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยที่เป็นอาสาสมัครสุขภาพดีจาก 2 งานวิจัย (2 คู่เปรียบเทียบ) พบว่าค่า RR ของการเกิด NAB เท่ากับ 0.71 (95% CI 0.20-2.56) ผลการทดสอบความแตกต่างระหว่างงานวิจัย พบว่ามีความแตกต่างระหว่างงานวิจัยในระดับสูง ($I^2=85.0\%$, $p=0.010$)

เมื่อแบ่งกลุ่มตามรูปแบบการศึกษา RCT แบ่งวิเคราะห์กลุ่มย่อยตามประเภทของผู้เข้าร่วมวิจัย และทำการวิเคราะห์ในแต่ละกลุ่มย่อยที่แบ่งตามประเภทผู้เข้าร่วมวิจัยตามลักษณะการให้ยากลุ่ม H₂RAs ได้ผลการวิเคราะห์ดังนี้ 1) ผู้เข้าร่วมวิจัยโรค GERD พบแต่การได้รับยาแบบ additional H₂RAs จาก 2 งานวิจัย (2 คู่เปรียบเทียบ) ผลการวิเคราะห์ พบว่าค่า RR ของการเกิด NAB เท่ากับ 0.62 (95% CI 0.38-1.02) ผลการทดสอบความแตกต่างระหว่างงานวิจัย พบว่ามีความแตกต่างระดับต่ำ ($I^2=9.3\%$, $p=0.294$) 2) ผู้เข้าร่วมวิจัยโรค DU ที่ได้รับยาแบบ additional H₂RAs จาก 3 งานวิจัย (6 คู่เปรียบเทียบ) ผลการวิเคราะห์พบว่าค่า RR ของการเกิด NAB เท่ากับ 0.30 (95% CI 0.14-0.65) ผลการทดสอบความแตกต่างระหว่างงานวิจัย พบว่ามีความเป็นเอกพันธ์ ($I^2=0.0\%$, $p=0.954$) และการได้รับยาแบบ substitute H₂RAs จาก 1 งานวิจัย (1 คู่เปรียบเทียบ) ผลการวิเคราะห์พบว่าค่า RR ของการเกิด NAB เท่ากับ 0.43 (95% CI 0.15-1.20) และ 3) อาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับยาแบบ additional H₂RAs จาก 1 งานวิจัย (1 คู่เปรียบเทียบ) ผลการวิเคราะห์พบว่าค่า RR ของการเกิด NAB เท่ากับ 0.36 (95% CI 0.15, 0.89) และการได้รับยาแบบ substitute H₂RAs จาก 1 งานวิจัย (1 คู่เปรียบเทียบ) ผลการวิเคราะห์พบว่าค่า RR ของการเกิด NAB เท่ากับ 1.25 (95% CI 0.81, 1.94)

ประสิทธิภาพของยากลุ่ม H₂RAs ร่วมกับ PPIs ต่อการเกิด NAB ในรูปแบบการศึกษา non-RCT

การศึกษารูปแบบ non-RCT คัดย่อข้อมูลได้จาก 5 งานวิจัย (6 คู่เปรียบเทียบ) มีจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยรวม 337 คน ผลการวิเคราะห์ พบว่าค่า RR ของการเกิด NAB เท่ากับ 0.58 (95% CI 0.42-0.79) ดังรูปที่ 2 แสดงว่าการได้รับยากลุ่ม H₂RAs ร่วมกับ PPIs ทำให้การเกิด NAB น้อยกว่าการได้รับยากลุ่ม PPIs อย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลการทดสอบความแตกต่างระหว่างงานวิจัย พบว่ามีความแตกต่างระดับปานกลางถึงสูง ($I^2=60.1\%$, $p=0.028$) และการรายงานอคติจากการตีพิมพ์โดยวิธี Egger's test พบว่าไม่มีอคติจากการตีพิมพ์ ($p=0.324$)

เมื่อแบ่งกลุ่มตามรูปแบบการศึกษา non-RCT แล้วได้แบ่งวิเคราะห์กลุ่มย่อยตามประเภทของผู้เข้าร่วมวิจัย พบทั้งหมด 3 ประเภท ได้แก่ ผู้ป่วย GERD ผู้ป่วย GERD รวมกับอาสาสมัครสุขภาพดีในงานวิจัยเดียวกัน และอาสาสมัครสุขภาพดี การวิเคราะห์กลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยโรค GERD จาก 3 งานวิจัย (3 คู่เปรียบเทียบ) ผลการวิเคราะห์พบว่าค่า RR



ของการเกิด NAB เท่ากับ 0.49 (95% CI 0.28-0.86) ผลการทดสอบความแตกต่างระหว่างงานวิจัย พบว่ามีความแตกต่างระหว่างงานวิจัยในระดับสูง ($I^2=75.1\%$, $p=0.018$) การวิเคราะห์หากลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยโรค GERD รวมกับอาสาสมัครสุขภาพดีในงานวิจัยเดียวกัน จาก 1 งานวิจัย (1 คู่เปรียบเทียบ) ผลการวิเคราะห์พบว่าค่า RR ของการเกิด NAB เท่ากับ 0.72 (95% CI 0.48-1.08) การวิเคราะห์หากลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยที่เป็นอาสาสมัครสุขภาพดี จาก 2 งานวิจัย (2 คู่เปรียบเทียบ) ผลการวิเคราะห์พบว่าค่า RR ของการเกิด NAB เท่ากับ 0.65 (95% CI 0.38-1.11) ผลการทดสอบความแตกต่างระหว่างงานวิจัย พบว่ามีความแตกต่างระดับต่ำถึงปานกลาง ($I^2=37.1\%$, $p=0.207$)

เมื่อแบ่งกลุ่มตามรูปแบบการศึกษา non-RCT แบ่งวิเคราะห์หากลุ่มย่อยตามประเภทของผู้เข้าร่วมวิจัยแล้ว และทำการวิเคราะห์ในแต่ละกลุ่มย่อยที่แบ่งตามประเภทผู้เข้าร่วมวิจัยตามลักษณะการให้ยา กลุ่ม H₂RAs ได้ผลการวิเคราะห์ดังนี้ 1) ผู้เข้าร่วมวิจัยโรค GERD ที่ได้รับยาแบบ additional H₂RAs จาก 2 งานวิจัย (2 คู่เปรียบเทียบ) ผลการวิเคราะห์พบว่าค่า RR ของการเกิด NAB เท่ากับ 0.60 (95% CI 0.38-0.96) ผลการทดสอบความแตกต่างระหว่างงานวิจัย พบว่ามีความแตกต่างระดับปานกลางถึงสูง ($I^2=59.4\%$, $p=0.116$) และการวิเคราะห์ในกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยโรค GERD ที่ไม่ได้รับขนาดการให้ยา จึงมีข้อมูลไม่เพียงในการประเมินว่าเป็นกลุ่ม additional H₂RAs หรือ substitute H₂RAs พบจำนวน 1 งานวิจัย (1 คู่เปรียบเทียบ) ผลการวิเคราะห์พบว่าค่า RR ของการเกิด NAB เท่ากับ 0.26 (95% CI 0.13-0.53) 2) ผู้เข้าร่วมวิจัยโรค GERD รวมกับอาสาสมัครสุขภาพดีในงานวิจัยเดียวกัน พบแต่การได้รับยาแบบ additional H₂RAs จาก 1 งานวิจัย (1 คู่เปรียบเทียบ) ผลการวิเคราะห์พบว่าค่า RR ของการเกิด NAB เท่ากับ 0.72 (95% CI 0.48-1.08) และ 3) อาสาสมัครสุขภาพดี พบแต่การได้รับยาแบบ additional H₂RAs จาก 2 งานวิจัย (2 คู่เปรียบเทียบ) ผลการวิเคราะห์พบว่าค่า RR ของการเกิด NAB เท่ากับ 0.65 (95% CI 0.38-1.11) ผลการทดสอบความแตกต่างระหว่างงานวิจัย พบว่ามีความแตกต่างระดับต่ำถึงปานกลาง ($I^2=37.1\%$, $p=0.207$)

อภิปรายและสรุปผล

การศึกษาครั้งนี้สรุปผลการวิจัยได้ดังนี้ ผลการวิเคราะห์การศึกษารูปแบบ RCT การใช้ยา กลุ่ม H₂RAs ร่วมกับกลุ่ม PPIs ทำให้การเกิด NAB น้อยกว่าการใช้ยา กลุ่ม PPIs อย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อแยกวิเคราะห์เป็นกลุ่มย่อยตามประเภทผู้เข้าร่วมวิจัยและแบ่งกลุ่มย่อยตามลักษณะการให้ยา H₂RAs พบว่ากลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยที่เป็นโรค DU และกลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดี ที่ได้รับแบบ additional H₂RAs เมื่อได้รับยา กลุ่ม H₂RAs ร่วมกับกลุ่ม PPIs ทำให้การเกิด NAB น้อยกว่าการใช้ยา กลุ่ม PPIs อย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลการวิเคราะห์การศึกษารูปแบบ non-RCT การใช้ยา กลุ่ม H₂RAs ร่วมกับกลุ่ม PPIs ทำให้การเกิด NAB น้อยกว่าการใช้ยา กลุ่ม PPIs อย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกับการศึกษารูปแบบ RCT ของงานวิจัยนี้ เมื่อแยกวิเคราะห์เป็นกลุ่มย่อยตามประเภทผู้เข้าร่วมวิจัยและแบ่งกลุ่มย่อยตามลักษณะการให้ยา H₂RAs พบว่ากลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยที่เป็นโรค GERD ที่ได้รับแบบ additional H₂RAs เมื่อได้รับยา กลุ่ม H₂RAs ร่วมกับกลุ่ม PPIs ทำให้การเกิด NAB น้อยกว่าการใช้ยา กลุ่ม PPIs อย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลจากการศึกษานี้แสดงถึงแนวโน้มการใช้ยา กลุ่ม H₂RAs ร่วมกับ PPIs ว่ามีประสิทธิภาพป้องกันกรดไหลย้อนกำเริบเวลากลางคืนได้ดีกว่าการใช้ PPIs อย่างเดียว

การศึกษานี้ตรวจพบอคติจากการตีพิมพ์ (publication bias) จากการวิเคราะห์ด้วย Egger's test และเมื่อทำการวิเคราะห์ด้วย trim and fill method พบว่า การใช้ PPIs ร่วมกับ H₂RAs มีแนวโน้มลดการเกิด NAB ได้แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งแตกต่างจากการวิเคราะห์หลักซึ่งพบว่า การใช้ PPIs ร่วมกับ H₂RAs สามารถลดการเกิด NAB ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จะเห็นได้ว่าถึงแม้การวิเคราะห์ด้วย trim and fill method จะให้ผลที่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ก็พบแนวโน้มไปในทางเดียวกับการวิเคราะห์หลัก และจากวิธีการสืบค้นของผู้วิจัยซึ่งได้ทำการสืบค้นจากหลายฐานข้อมูลรวมทั้ง gray literature จึงสามารถบอกได้ว่าผลการวิเคราะห์หลักเป็นผลที่มีความน่าเชื่อถือบนหลักฐานทั้งหมดที่สามารถสืบค้นได้

ผลการวิเคราะห์อภิมานประสิทธิภาพของยา กลุ่ม H₂RAs ร่วมกับ PPIs ต่อการเกิด NAB ในรูปแบบการศึกษา RCT ที่ได้จากการศึกษานี้คล้ายกับผลการศึกษารวบรวมการวิเคราะห์อภิมานของยา กลุ่ม H₂RAs นำมาใช้ก่อนนอนร่วมกับยา กลุ่ม



PPIs ในการควบคุมการเกิด NAB (Wang et al., 2009, pp. 1-30) รูปแบบ RCT เช่นเดียวกัน อีกทั้งการศึกษาดังกล่าวได้ทำการวิเคราะห์หากลุ่มย่อยโดยแบ่งตามระยะเวลาการได้รับยาระยะสั้น (< 4 สัปดาห์) และระยะยาว (≥ 4 สัปดาห์) พบว่าการได้รับยากกลุ่ม H₂RAs ร่วมกับกลุ่ม PPIs ในระยะสั้นทำให้การเกิด NAB น้อยกว่าการใช้ยากกลุ่ม PPIs และยังพบอีกว่าการได้รับยาในระยะยาวได้ผลไม่แตกต่างกัน แต่สิ่งที่การศึกษาในครั้งนี้แตกต่างจากการศึกษาดังที่กล่าวมาข้างต้นคือมีการวิเคราะห์ผลในรูปแบบการศึกษาแบบ non-RCT ผลการศึกษาที่ได้จะคล้ายกับการศึกษารูปแบบ RCT การวิเคราะห์กลุ่มย่อยได้แบ่งตามประเภทของผู้เข้าร่วมวิจัย และลักษณะการให้ยา H₂RAs แบบ additional และ substitute ทำให้ได้ข้อมูลเพิ่มเติมจากการศึกษาก่อนหน้านี้ว่าผู้ป่วย DU และ GERD ควรได้รับยา H₂RAs ร่วมกับกลุ่ม PPIs และควรได้รับยากกลุ่ม H₂RAs แบบ additional H₂RAs จึงจะทำให้การเกิด NAB น้อยกว่าการใช้ยากกลุ่ม PPIs อย่างเดียว

ผลที่ได้อาจจะต่างจากงานวิจัย Pfefferkorn et al. (Pfefferkorn et al., 2006, pp. 160-165) ที่ทำการศึกษาในเด็กที่วิเคราะห์แบบ per-protocol ทำให้ได้จำนวนคนที่เกิด NAB ใกล้เคียงกันทั้ง 2 กลุ่มเปรียบเทียบ แต่ถ้าวิเคราะห์แบบ intention-to-treat คำนวณจากผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมดตั้งแต่เริ่มการศึกษาจะพบว่ากลุ่มที่ได้รับ ranitidine ร่วมด้วยก่อนนอนมีการเกิด NAB น้อยกว่า ในงานวิจัยของ Peghini et al. (Peghini et al., 1998, pp. 1335-1339) แสดงให้เห็นว่ากลุ่มที่ได้รับขนาดยา PPIs ต่อวันเหมือนกันของทั้งสองกลุ่มเปรียบเทียบ (การให้ยาแบบ additional H₂RAs) ซึ่งการได้รับ omeprazole วันละ 2 ครั้ง และให้ ranitidine เพิ่มเข้ามาก่อนนอนทำให้การเกิด NAB น้อยกว่าการได้รับ placebo เพิ่มเข้ามาก่อนนอน (p<0.05) ผลของงานวิจัยแสดงให้เห็นว่า การใช้ยากกลุ่ม PPIs ร่วมกับ H₂RA ไม่ได้ทำให้การออกฤทธิ์ของยากกลุ่ม PPIs ลดลง ซึ่งสอดคล้องกับผลของงานวิจัยที่ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของการใช้ยาทั้ง 2 กลุ่มนี้ร่วมกันที่แสดงให้เห็นว่าการใช้ยาทั้ง 2 กลุ่มร่วมกันสามารถยับยั้งการหลั่งกรดได้ดีกว่าการใช้ PPIs อย่างเดียว (Abdul-Hussein et al., 2015, pp. 1124-1129) และผลเกี่ยวกับการเกิดแผลลดลงและอาการดีขึ้นของ esophagitis เนื่องจากกรดไหลย้อน (Liu, 2005, pp. 102-103)

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ ได้แก่ 1) การศึกษาที่นำมาวิเคราะห์หากลุ่มย่อยในงานวิจัยนี้มีการศึกษารูปแบบ crossover trial ซึ่งมีวิธีการวิเคราะห์ที่ต่างจากการศึกษารูปแบบ parallel เนื่องจากมีค่าความสัมพันธ์ที่เกี่ยวข้องกับผลที่อาจจะหลงเหลืออยู่จากช่วงของการให้ยาก่อนหน้านี้ซึ่งอาจจะส่งผลต่อการการให้ยากช่วงถัดไป (carry-over effect) ถ้าให้ระยะเวลาการกำจัดยา (washout period) ไม่เพียงพอ แต่งานวิจัยนี้มีข้อจำกัดไม่สามารถหาค่าความสัมพันธ์นี้ได้จากงานวิจัยที่คัดเข้ามาได้ และจากการประเมินงานวิจัยที่คัดเข้ามาส่วนใหญ่มี washout period ที่เหมาะสม ซึ่งผลจากการที่ใช้วิธีการวิเคราะห์เหมือนกับ parallel จะทำให้ช่วงความแปรปรวนมากกว่าการใช้ค่าความสัมพันธ์นี้มาร่วมวิเคราะห์ด้วย ผลการวิเคราะห์ที่ได้ก็จะมีโอกาสพบนัยสำคัญทางสถิติได้น้อยกว่าด้วย 2) Publication bias ที่เกิดขึ้นในงานวิจัยนี้อาจเกิดจากไม่พบงานวิจัยที่ไม่ได้ตีพิมพ์ที่ถูกบันทึกไว้เป็นภาษาของแต่ละประเทศที่ไม่ใช่ภาษาอังกฤษ หรือได้รับการตีพิมพ์แต่ไม่มีการบันทึกชื่อเรื่องหรือบทคัดย่อไว้เป็นภาษาอังกฤษทำให้เป็นอุปสรรคต่อการเข้าถึงงานวิจัย 3) ไม่มีผลการรายงานเกี่ยวกับอาการแสดงทางคลินิกร่วมกับการเกิด NAB

ผลจากงานวิจัยนี้สามารถนำไปเป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยโรค GERD หรือ DU ที่เกิดอาการ NAB ในกรณีที่ใช้ PPIs ในการรักษาไม่ได้ผล โดยวิธีการให้ยาแบบ additional H₂RAs สามารถใช้เป็นหลักฐานเชิงประจักษ์สนับสนุนการกำหนดนโยบายทางด้านสุขภาพ หรือประกอบการพิจารณามาตรการควบคุมการใช้ยา ข้อเสนอแนะสำหรับงานวิจัยต่อไป การประเมินจากการเกิด NAB เป็นผลที่ได้จากการวัดค่า pH ในกระเพาะอาหารน้อยกว่า 4 ต่อเนื่องกันเป็นเวลาอย่างน้อย 1 ชั่วโมงในเวลากลางคืน ซึ่งบางคนที่มีสุขภาพดีอาจจะเกิด NAB แต่ไม่มีอาการแสดงในตอนกลางคืนก็ได้ ดังนั้นการวัดผลจากอาการแสดงร่วมด้วยทั้งก่อนและหลังการใช้ยาในการรักษาน่าจะบ่งบอกถึงประสิทธิภาพของการใช้ยาทั้งกลุ่มนี้ร่วมกันได้ชัดเจนยิ่งขึ้น เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพและความคุ้มค่าในการเลือกใช้ยารักษาผู้ป่วย และการวิเคราะห์การใช้ยา H₂RAs ร่วมกับ PPIs ในเวลากลางวันก็เป็นการศึกษาที่น่าสนใจ เพราะปัจจุบันนี้มีการนำมาใช้กับผู้ป่วยมากขึ้น แต่ก็ยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์แสดงถึงประสิทธิภาพและความคุ้มค่าที่เกิดขึ้น รวมถึงผลอันไม่พึงประสงค์ที่อาจจะเกิดขึ้นเนื่องจากการใช้ยาทั้งสองกลุ่มนี้ร่วมกันในระยะยาว ซึ่งยังไม่มีผลการรายงานในเรื่องนี้



สรุปผลจากการศึกษานี้สนับสนุนว่าการใช้ยากลุ่ม H₂RAs ร่วมกับ PPIs มีประสิทธิภาพทำให้การเกิด NAB น้อยกว่าการใช้ PPIs อย่างเดียว สามารถใช้เป็นข้อมูลในการสร้างแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรค GERD หรือ DU ที่เกิดอาการ NAB โดยวิธีการให้ยากลุ่ม H₂RAs ควรให้แบบ additional H₂RAs เพิ่มเข้าไปจากการรักษาด้วย PPIs อย่างเดียว

เอกสารอ้างอิง

- Abdul-Hussein M, Freeman J, & Castell D. (2015). Concomitant Administration of a Histamine₂ Receptor Antagonist and Proton Pump Inhibitor Enhances Gastric Acid Suppression. *Pharmacotherapy*, 35(12), 1124-1129. doi:10.1002/phar.1665
- Adachi K, Komazawa Y, Fujishiro H, Mihara T, Ono M, Yuki M, et al. (2003). Nocturnal gastric acid breakthrough during the administration of rabeprazole and ranitidine in Helicobacter pylori-negative subject: Effects of different regimens. *Journal of gastroenterology*, 38(9), 830-835.
- Arnestad JS, Kleveland PM, & Waldum HL. (1997). In single doses ranitidine effervescent is more effective than lansoprazole in decreasing gastric acidity. *Aliment Pharmacol Ther*, 11(2), 355-358.
- Dipiro JT, & Schwinghammer TL. (2009). Peptic Ulcer Disease. In M. Weitz & K. J. Davis (Eds.), *Pharmacotherapy Handbook* (7th ed., pp. 314-320): The McGraw-Hill.
- Duval S, & Tweedie R. (2000). Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics*, 56(2), 455-463.
- Egger M, Smith G, Schneider M, & Minder C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*, 315(7109), 629-634.
- Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, & Richter JE. (2002). Long-term effect of H₂RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology*, 122(3), 625-632.
- Higgins JP, Green S, & editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011] Retrieved from www.cochrane-handbook.org.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, & Altman DG. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 327(7414), 557-560. doi:10.1136/bmj.327.7414.557
- Higgins JPT SJ, Savovic J, Page MJ, Hróbjartsson A, Boutron I, Reeves B, Eldridge S. (2016). A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. In M. J. Chandler J, Boutron I, Welch V (Ed.), *Cochrane Methods* (pp. 29-31): Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, issue 10(Suppl 1).
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 17(1), 1-12.
- Janiak P, Thumshirn M, Menne D, Fox M, Halim S, Fried M, et al. (2007). Clinical trial: the effects of adding ranitidine at night to twice daily omeprazole therapy on nocturnal acid breakthrough and acid reflux in patients with systemic sclerosis--a randomized controlled, cross-over trial. *Aliment Pharmacol Ther*, 26(9), 1259-1265. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03469.x
- Jung H-K. (2011). Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Asia: a systematic review. *J Neurogastroenterol Motil*, 17(1), 14-27. doi:10.5056/jnm.2011.17.1.14
- Khoury RM, Katz PO, Hammoud R, & Castell DO. (1999). Bedtime ranitidine does not eliminate the need for a second daily dose of omeprazole to suppress nocturnal gastric pH. *Aliment Pharmacol Ther*, 13(5), 675-678.



- Li C, Jiang Y, Jiang M, Zhang S, Li Y, Jiang C, et al. (2004). Evaluation of treatment for nocturnal acid breakthrough in old patients with duodenal ulcer. *World Chinese Journal of Gastroenterology*,)1210(, 2514–2517.
- Li C, Jiang Y, Li R, Jiang C, Jiang M, & Gu Y. (2004). Clinical investigation into nocturnal acid breakthrough in patients with duodenal ulcer. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*,)2412(, 725–727.
- Liu X. (2005). Omeprazole combine ranitidine control for nocturnal gastric acid. *Journal of Practical Training of Medicine*,)332(, 102–103.
- Mainie I, Tutuian R, & Castell DO. (2008). Addition of a H₂ receptor antagonist to PPI improves acid control and decreases nocturnal acid breakthrough. *J Clin Gastroenterol*,)426(, 676–679.
doi:10.1097/MCG.0b013e31814a4e5c
- Mejia A, & Kraft WK. (2009). Acid peptic diseases: pharmacological approach to treatment. *Expert Rev Clin Pharmacol*,)23(, 295–314. doi:10.1586/ecp.09.8
- Ours TM, Fackler WK, Richter JE, & Vaezi MF. (2003). Nocturnal acid breakthrough: clinical significance and correlation with esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol*,)983(, 545–550.
- Peghini PL, Katz PO, Bracy NA, & Castell DO. (1998). Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol*,)935(, 763–767.
doi:10.1111/j.1572-0241.1998.221_a.x
- Peghini PL, Katz PO, & Castell DO. (1998). Ranitidine controls nocturnal gastric acid breakthrough on omeprazole: a controlled study in normal subjects. *Gastroenterology*,)1156(, 1335–1339.
- Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, & Rushton L. (2008). Contour-enhanced meta-analysis funnel plots help distinguish publication bias from other causes of asymmetry. *J Clin Epidemiol*,)6110(, 991–996. doi:10.1016/j.jclinepi.2007.11.010
- Pfefferkorn MD, Croffie JM, Gupta SK, Molleston JP, Eckert GJ, Corkins MR, et al. (2006). Nocturnal acid breakthrough in children with reflux esophagitis taking proton pump inhibitors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*,)422(, 160–165. doi:10.1097/01.mpg.0000189354.48043.4e
- Song J, Xie X-p, Xiong H-h, & Hou X-h. (2005). A Controlled Study of Famotidine and omeprazole on daytime and nocturnal gastric acid breakthrough in duodenal ulcer. *Chinese Journal of Clinical Digest*,)175(, 212–213.
- Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. (2016). ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*, .355
doi:10.1136/bmj.i4919
- Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Nakamura A, Ishizaki T, & et al. (2005). Comparison of an increased dosage regimen of rabeprazole versus a concomitant dosage regimen of famotidine with rabeprazole for nocturnal gastric acid inhibition in relation to cytochrome P2 450C19 genotypes. *Clin Pharmacol Ther*,)774(, 302–311.
- Vakil NB. (2016). Pharmacology of antiulcer medications. [Internet]. Retrieved from
http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications?source=see_link
- Wang B, Xu S, Du Y, & Song J. (2005). The relationship and clinical meaning of nocturnal gastric acid breakthrough and acid exposure of esophagus. *New Medicine*,)362(, 79–80.



- Wang H, Li QY, Nie Y, Shawan D, & Dai S.)2002 .(Treatment for nocturnal acid breakthrough. *New Medicine*,)339(, 539–541.
- Wang Y, Pan T, Wang Q, & Guo Z. (2009). Additional bedtime H2–receptor antagonist for the control of nocturnal gastric acid breakthrough. *Cochrane Database Syst Rev*(4), 1–30.
doi:10.1002/14651858.CD004275.pub3
- Xue S, Katz PO, Banerjee P, Tutuian R, & Castell DO. (2001). Bedtime H2 blockers improve nocturnal gastric acid control in GERD patients on proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*,)159(, 1351–1356.
- กลุ่มวิจัยโรคกระเพาะอาหาร สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย .2553 .(แนวทางเวชปฏิบัติในการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยดิสเปปเซีย)*Dyspepsia* และผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร)*Helicobacter pylori* ในประเทศไทย .(น .3–4). กรุงเทพฯ.กรุงเทพเวชสาร :
- ชมรมโมธิลิตีแห่งประเทศไทย สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย) .2547 .(แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคกรดไหลย้อนในประเทศไทย .(น .6–13). กรุงเทพฯ.ยูเนี่ยน ครีเอชั่น :
- ปารยะ อาศนะเสน) .2556 .ไซนัสอักเสบเรื้อรัง และโรคกรดไหลย้อนขึ้นไปที่คอและกล่องเสียง .([อินเทอร์เน็ต]. สืบค้น จาก <http://www.si.mahidol.ac.th/sidoctor/e-pl/articleDetail.asp?id=1064>