

แนวทางการรักษาภาวะย่อยอาหารผิดปกติไร้เหตุทางกายสำหรับเภสัชกรชุมชน

ถนอมพงษ์ เสถียรลัคนา^{1*}, เฉลิมศรี ภูมิมางกูร², สุภาพ เตชะมхамณีนรัตน์³

¹ว.ภ. (เภสัชบำบัด), อาจารย์คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม

²Ph.D. (Clinical Pharmacy), รองศาสตราจารย์ คณบดี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม

³Ph.D. (Pharmacology, Toxicology and Pharmacy) อาจารย์คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม

* ติดต่อผู้พิมพ์: ถนอมพงษ์ เสถียรลัคนา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม กรุงเทพมหานคร 10160 โทรศัพท์ 02-867-8000

อีเมล: Jugadlieng@hotmail.com

บทคัดย่อ

แนวทางการรักษาภาวะย่อยอาหารผิดปกติไร้เหตุทางกายสำหรับเภสัชกรชุมชน

ถนอมพงษ์ เสถียรลัคนา^{1*}, เฉลิมศรี ภูมิมางกูร², สุภาพ เตชะมхамณีนรัตน์³

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2562; 15(2) : 1-16

รับบทความ : 6 กุมภาพันธ์ 2562

แก้ไขบทความ: 4 เมษายน 2562

ตอบรับ: 5 เมษายน 2562

ภาวะย่อยอาหารผิดปกติไร้เหตุทางกาย เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ และพบได้บ่อยในร้านยา มักหมายถึงกลุ่มอาการไม่สบายในช่องท้องส่วนบนที่ไม่พบความผิดปกติจากผลการส่องกล้องทางเดินอาหาร แบ่งออกได้เป็น 2 ชนิด คือ กลุ่มอาการไม่สบายท้องหลังรับประทานอาหาร เช่น จุกแน่นท้องหลังรับประทานอาหาร หรืออาการอึดเร็ว และกลุ่มอาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ หน้าที่ของเภสัชกรชุมชนในการดูแลผู้ป่วยภาวะย่อยอาหารผิดปกติไร้เหตุทางกาย คือ ต้องมีทักษะในการซักประวัติ และวิเคราะห์สาเหตุเบื้องต้นเพื่อทำการประเมินอาการและระดับความรุนแรงของผู้ป่วย รวมทั้งตรวจหาอาการหรือสัญญาณเตือนอันตราย เพื่อพิจารณาว่าควรส่งต่อผู้ป่วยไปยังสถานพยาบาลหรือให้การรักษาร้านยา การรักษาผู้ป่วยภาวะย่อยอาหารผิดปกติไร้เหตุทางกาย ควรพิจารณาให้การรักษาโดยใช้ยา ร่วมกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การรักษาโดยใช้ยาจะเลือกยาตามอาการเด่นของผู้ป่วย ผู้ป่วยที่มีอาการ ไม่สบายท้องหลังรับประทานอาหารจะพิจารณาให้กลุ่มยากระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร เช่น itopride, domperidone, metoclopramide หรือ mosapride เป็นอันดับแรก โดยจะพิจารณาจากประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาแต่ละชนิดตามหลักฐานทางวิชาการให้เหมาะสมกับผู้ป่วย เฉพาะราย เช่น หลีกเลี่ยงการใช้ domperidone ในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด หากอาการเด่น คือ ปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ จะพิจารณาให้กลุ่มยายับยั้งการหลั่งกรด เช่น proton pump inhibitors (PPIs) และ histamine-2 receptor antagonists (H2RAs) เป็นอันดับแรก โดยพบว่า PPIs มีประสิทธิภาพเหนือกว่า H2RAs ส่วน antacids ซึ่งออกฤทธิ์ระงับกรดมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากยาหลอกในการรักษาภาวะย่อยอาหารผิดปกติไร้เหตุทางกาย

คำสำคัญ: ภาวะย่อยอาหารผิดปกติไร้เหตุทางกาย, กลุ่มยากระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร, กลุ่มยายับยั้งการหลั่งกรด, เภสัชกรชุมชน



Treatment Guidance of Functional Dyspepsia for Community Pharmacist

Thanompong Sathienluckana^{1*}, Chalerm Sri Pummangura², Suwapab Techamahamaneerat³

¹Board Certified Pharmacotherapy, Lecturer, Faculty of Pharmacy, Siam University

² Ph.D. (Clinical Pharmacy), Assoc. Prof., Dean, Faculty of Pharmacy, Siam University

³Ph.D. (Pharmacology, Toxicology and Pharmacy), Lecturer, Faculty of Pharmacy, Siam University

* **Corresponding author:** Thanompong Sathienluckana Faculty of Pharmacy, Siam University 10160 Tel: 02-867-8000

email: Jugadlieng@hotmail.com

Abstract

Treatment Guidance of Functional Dyspepsia for Community Pharmacist

Thanompong Sathienluckana^{1*}, Chalerm Sri Pummangura², Suwapab Techamahamaneerat³

IJPS, 2019; 15(2) : 1-16

Received: 6 February 2019

Revised: 4 April 2019

Accepted: 5 April 2019

Functional dyspepsia is a common disorder in drug store and an important problem which affects to public health system. Functional dyspepsia is defined as discomfort of upper abdominal region, in the absence of any organic disease by upper gastrointestinal endoscopy. Functional dyspepsia is classified into two types by predominant symptoms, postprandial distress syndrome (PDS) such as postprandial fullness or early satiation and epigastric pain syndrome (EPS). Community pharmacists have responsibility to provide pharmaceutical care for patients with functional dyspepsia. The first step of pharmaceutical care should assess the medical history, symptom severity and investigate alarm symptoms to consider about treatment settings of patients between drug store or referral to hospital. Treatment of functional dyspepsia should provide both pharmacotherapy with lifestyle modification. Pharmacotherapy should be based on predominant symptoms as follows: 1) prokinetic drugs (e.g. itopride, domperidone, metoclopramide and mosapride) are used as first line therapy for PDS. Selection of prokinetic drugs should focus on efficacy and safety of each medication to rational use for individual patient. For example, domperidone should be avoided in patients with cardiovascular diseases; 2) antisecretory drugs (e.g. proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists) are used as first line therapy for EPS. Proton pump inhibitors are more effective than histamine-2 receptor antagonists. For other gastrointestinal drugs such as antacid, which neutralized acid, found ineffective for the treatment of functional dyspepsia.

Keywords: Functional dyspepsia, prokinetic drugs, antisecretory drugs, community pharmacist



บทนำ

ภาวะย่อยอาหารผิดปกติไร้เหตุทางกาย (Functional dyspepsia) เป็นความผิดปกติในระบบทางเดินอาหารที่พบได้บ่อยในร้านยา ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการแสดงที่หลากหลาย เช่น ปวดแสบบริเวณลิ้นปี่ จุกแน่นหลังรับประทานอาหาร ท้องอืด เรอลม หรือคลื่นไส้ อาการที่เกิดขึ้นส่งผลรบกวนผู้ป่วย และกระทบต่อคุณภาพชีวิต การรักษา functional dyspepsia ในปัจจุบัน ยังให้ผลการรักษาที่ไม่น่าพึงพอใจ และพบปัญหาจากการใช้ยาได้บ่อยครั้ง เกสัชกรชุมชนจึงต้องมีทักษะในการซักประวัติและประเมินอาการของผู้ป่วยได้อย่างถูกต้องและครบถ้วน เพื่อพิจารณาถึงการให้การรักษาในร้านยาหรือส่งต่อผู้ป่วยไปรักษาตัวที่สถานพยาบาล และต้องมีทักษะและความรู้ในการจ่ายยารักษา functional dyspepsia อย่างถูกต้อง แนวทางการรักษาดังนี้ จะเน้นถึงการให้ยารักษา functional dyspepsia ในร้านยา

นิยามและเกณฑ์การวินิจฉัย functional dyspepsia

“ภาวะย่อยอาหารผิดปกติ (Dyspepsia)” หมายถึง กลุ่มอาการไม่สบายในช่องท้องส่วนบน (upper abdomen) เนื่องจากมีความผิดปกติที่บริเวณกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนต้น (gastroduodenal region) โดยต้องมีอาการมาไม่น้อยกว่า 4 สัปดาห์ ตามเกณฑ์วินิจฉัยของ ROME IV criteria (Stanghellini *et al.*, 2016) อาการแสดงที่สำคัญ ได้แก่ ปวดหรือแสบบริเวณลิ้นปี่ จุกแน่นหลังรับประทานอาหาร อิ่มเร็วกว่าปกติ ท้องอืด เรอลม และคลื่นไส้

“Functional dyspepsia” หมายถึง อาการ dyspepsia ที่ไม่พบความผิดปกติจากการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน (esophagogastroduodenoscopy, EGD) และไม่พบการติดเชื้อแบคทีเรีย *Helicobacter pylori* โดยมีเกณฑ์วินิจฉัย functional dyspepsia ตาม ROME IV criteria (Stanghellini *et al.*, 2016) ดังนี้

1. ผู้ป่วยต้องมีอาการดังต่อไปนี้อย่างน้อย 1 ข้อ ประกอบด้วย จุกแน่นท้องหลังรับประทานอาหาร อิ่มเร็วกว่าปกติ จนไม่สามารถรับประทานอาหารได้เท่ามื้ออาหารปกติ ปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ หรือแสบร้อนบริเวณลิ้นปี่
2. ไม่พบหลักฐานที่บ่งบอกถึงโรคทางโครงสร้าง (structural disease) ที่เป็นสาเหตุของอาการดังกล่าว และไม่พบความผิดปกติจากการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น
3. ต้องมีอาการตามเกณฑ์ดังกล่าวมานานอย่างน้อย 3 เดือน โดยเริ่มมีอาการอย่างน้อย 6 เดือนก่อนได้รับการวินิจฉัย

นอกเหนือจากอาการในเกณฑ์วินิจฉัยดังกล่าว ยังสามารถพบอาการอื่นๆ ร่วมด้วยได้บ่อยครั้งในผู้ป่วย functional dyspepsia ได้แก่ ท้องอืดหรือลมเยาะ เรอลม คลื่นไส้ อาเจียน และแสบร้อนยอดอก อาการของ functional dyspepsia แบ่งออกเป็น 2 ชนิด ตามพยาธิสรีรวิทยาและการรักษาที่แตกต่างกัน (Camilleri *et al.*, 2013; Enck *et al.*, 2017; Miwa *et al.*, 2012) คือ

1. กลุ่มอาการไม่สบายท้องหลังรับประทานอาหาร (postprandial distress syndrome, PDS) มีอาการเด่น คือ จุกแน่นท้องหลังรับประทานอาหาร หรืออาการอิ่มเร็ว (จนไม่สามารถรับประทานอาหารได้เท่ามื้ออาหารปกติ) ซึ่งต้องมีอาการอย่างน้อย 3 วันต่อสัปดาห์

2. กลุ่มอาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ (epigastric pain syndrome, EPS) มีอาการเด่น คือ ปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ หรือแสบร้อนบริเวณลิ้นปี่ ซึ่งต้องมีอาการอย่างน้อย 1 วันต่อสัปดาห์ โดยอาการเหล่านี้มีผลกระทบต่อชีวิตประจำวัน

การวินิจฉัย functional dyspepsia โดยใช้เกณฑ์ว่า “ต้องมีอาการอย่างน้อย 6 เดือน” และ “ไม่พบความผิดปกติจากการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น” อาจมีข้อจำกัดในทางปฏิบัติ โดยเฉพาะในร้านยา เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเข้ามาขอรับการรักษาที่ร้านยาหรือสถานพยาบาลก่อนที่จะมีอาการนานถึง 6 เดือน เช่นเดียวกับแนวทางการรักษา functional dyspepsia สำหรับผู้ป่วยชาวเอเชีย ซึ่งมีผู้เชี่ยวชาญกลุ่มหนึ่งให้ความเห็นว่าการมีอาการแสดงของ functional dyspepsia นานอย่างน้อย 1-3 เดือนถือว่าเพียงพอในการวินิจฉัยว่าเป็น functional dyspepsia ดังนั้นแนวทางการประยุกต์ใช้ในร้านยาอาจพิจารณาให้การรักษาแบบ functional dyspepsia ได้ หากผู้ป่วยมีอาการแสดงของ dyspepsia นานอย่างน้อย 1 เดือน (Miwa *et al.*, 2012) ซึ่งสอดคล้องกับคำนิยามของ dyspepsia ตามแนวทางการรักษา dyspepsia ประเทศสหรัฐอเมริกา ปี ค.ศ. 2017 (Moayyedi *et al.*, 2017) กรณีผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของ dyspepsia ไม่ถึง 1 เดือนควรพิจารณาให้ยารักษาตามอาการแบบ functional dyspepsia ในระยะเวลานั้น และนัดติดตามอาการอีกครั้ง ในส่วนของการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น ไม่สามารถตรวจในร้านยาได้ หรือแม้แต่ในสถานพยาบาลเองยังไม่แนะนำให้ทำการส่องกล้องในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการ dyspepsia ทุกราย และจากการศึกษาในประเทศไทยของ Kachintorn U และคณะ พบว่าผู้ป่วยที่มาด้วยอาการ

dyspepsia ส่วนใหญ่เป็นประเภท functional dyspepsia ถึงร้อยละ 60-90 (Kachintorn, 2011) ดังนั้น ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการ dyspepsia หากเกสตรัสตรียีสานประเมินแล้วว่าไม่มีการหรือสัญญาณเตือนอันตราย (alarm features) ที่บ่งบอกว่าอาจมีความผิดปกติในทางเดินอาหารที่รุนแรง อาจพิจารณาให้การรักษาเบื้องต้นแบบ functional dyspepsia ได้

ระบาดวิทยา

Dyspepsia นับเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญทั่วโลก เป็นความผิดปกติที่มีลักษณะเรื้อรัง เป็นๆ หายๆ และส่งผลกระทบต่อกิจวัตรประจำวันและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย พบได้ถึงร้อยละ 15-20 ของประชากรทั่วโลก (Vanheel *et al.*, 2013) ในประเทศไทยมีรายงานความชุกของ dyspepsia ถึงร้อยละ 66 โดยพบว่าส่วนใหญ่ของผู้ป่วย dyspepsia จะพบเป็นประเภท functional dyspepsia (Kachintorn, 2011) จากรายงานของแนวทางการรักษา functional dyspepsia สำหรับผู้ป่วยชาวเอเชีย พบ functional dyspepsia ประมาณร้อยละ 60-80 ของผู้ป่วย dyspepsia ทั้งหมด (Miwa *et al.*, 2012) สอดคล้องกับรายงานของคนไทย ซึ่งพบ functional dyspepsia ประมาณร้อยละ 60-90 ของผู้ป่วย dyspepsia ทั้งหมด (Kachintorn, 2011) นอกจากนี้ยังพบว่า functional dyspepsia ยังอาจพบร่วมกับโรคทางระบบทางเดินอาหารอื่นๆ ได้อีก ได้แก่ โรคกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux disease, GERD) และโรคลำไส้แปรปรวน (irritable bowel syndrome, IBS) ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 24 และ 25 ในผู้ป่วย functional dyspepsia ตามลำดับ (Miwa *et al.*, 2012)

สาเหตุของการเกิด functional dyspepsia

functional dyspepsia สามารถเกิดได้จากหลายสาเหตุ ดังนี้

1. พันธุกรรม (Enck *et al.*, 2017; Tally, 2016) ปัจจุบันมีการศึกษาที่พบว่าความแปรปรวนของยีนที่ควบคุมการทำงานของเอนไซม์ โปรตีน หรือสารก่ออักเสบบางชนิด สัมพันธ์กับการเกิด functional dyspepsia อย่างไรก็ตาม การศึกษาส่วนใหญ่ทำในผู้ป่วยตะวันตก ส่วนคนเอเชียการศึกษายังมีค่อนข้างจำกัด

2. อาหาร (Enck *et al.*, 2017; Loyd *et al.*, 2011; Tally, 2016) เป็นปัจจัยที่สำคัญที่ส่งผลต่อการเกิด functional dyspepsia หรือทำให้ผู้ป่วย functional dyspepsia มีอาการแย่ลง อาหารที่มีรายงานว่าสัมพันธ์กับอาการ functional dyspepsia ได้แก่ อาหารไขมันสูง เนื่องจากมีผลทำให้การผ่านของอาหารในกระเพาะอาหารลงสู่ลำไส้ช้าลง (delay gastric emptying time)

อาหารอื่นๆ ที่อาจส่งผลให้เกิดอาการ ได้แก่ อาหารเผ็ด กาแฟ เครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ การรับประทานอาหารที่มีขนาดมื้อใหญ่

3. ภาวะทางสุขภาพจิต (Enck *et al.*, 2017; Tally, 2016) ปัจจุบันเชื่อว่าปัจจัยด้านสุขภาพจิตเป็นหนึ่งในปัจจัยที่ทำให้เกิด functional dyspepsia โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคซึมเศร้าและโรควิตกกังวล จากหลักฐานทางวิชาการ พบผู้ป่วย functional dyspepsia ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าและโรควิตกกังวลมากกว่าคนทั่วไป รวมถึงพบว่ายาด้านซึมเศร้าหรือยาคลายวิตกกังวลบางกลุ่มสามารถนำมาใช้รักษาอาการของ functional dyspepsia ได้

4. การติดเชื้อแบคทีเรีย *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) มีผลกระทบต่อการหลั่งกรดและสารก่ออักเสบที่ระบบทางเดินอาหารโดยเฉพาะที่กระเพาะอาหาร จึงเชื่อว่าทำให้เกิดอาการ functional dyspepsia ตามมาได้ บางการศึกษาพบผู้ป่วยที่มีปัญหาติดเชื้อแบคทีเรีย *H. pylori* ได้ถึงร้อยละ 39-87 ในผู้ป่วย functional dyspepsia ทั้งหมด และพบว่า การให้ยารักษาการติดเชื้อแบคทีเรีย *H. pylori* สามารถบรรเทาอาการ functional dyspepsia ได้ ประโยชน์ในระยะยาว คือ สามารถป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหาร (peptic ulcer) และมะเร็งกระเพาะอาหารได้อีกด้วย ดังนั้น จึงแนะนำให้ทำการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรีย *H. pylori* ทุกราย (Enck *et al.*, 2017; Tally, 2016) อย่างไรก็ตาม ความคุ้มค่าในการตรวจหาเชื้อแบคทีเรีย *H. pylori* ในผู้ป่วย functional dyspepsia ทุกรายยังไม่ชัดเจน แนวทางการปฏิบัติในร้านยาจึงแนะนำให้ผู้ป่วยไปตรวจเชื้อก่อนได้รับยามาตรฐานแล้วยังไม่ตอบสนองต่อการรักษา

5. ยาบางชนิดอาจส่งผลให้เกิดอาการ functional dyspepsia ได้ (Enck *et al.*, 2017; Loyd *et al.*, 2011) เช่น

- ยาเบาหวานกลุ่ม Biguanides (metformin) และ alpha glucosidase inhibitors (acarbose)
- ยาแก้ปวดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)
- ยารักษาโรคกระดูกพรุน (Bisphosphonates)
- ธาตุเหล็ก

พยาธิสรีรวิทยาของการเกิด functional dyspepsia

พยาธิสรีรวิทยาของการเกิด functional dyspepsia เชื่อว่าเกิดได้จากหลายกลไก (Vanheel *et al.*, 2013) แล้วส่งผลให้เกิดความผิดปกติของการทำงานที่กระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นได้ แต่ละกลไกที่เกิดขึ้นอาจเหนี่ยวนำให้เกิดลักษณะ



อาการของ functional dyspepsia ที่แตกต่างกัน (รูปที่ 1) ดังนั้น การเลือกยาที่ออกฤทธิ์ตรงกับกลไกการเกิดโรคจะช่วยให้ผลการรักษาได้ดี พยาธิสรีรวิทยาของ functional dyspepsia ที่พบ ได้แก่

1. ความผิดปกติของกระเพาะอาหารส่วนต้นในการขยายตัวเพื่อรองรับอาหาร (gastric accommodation impairment) (Lee *et al.*, 2004; Tally *et al.*, 2015; Vanheel *et al.*, 2013) ในสภาวะปกติ การเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหารจะขึ้นกับการทำงานร่วมกันระหว่างการขยายตัวของกระเพาะอาหารส่วนต้น (fundus relaxation) และการกระตุ้นการผ่านของอาหารในกระเพาะอาหารลงสู่ลำไส้ จากหลักฐานทางวิชาการพบความผิดปกติของกระเพาะอาหารในการขยายตัวเพื่อรองรับอาหารประมาณร้อยละ 40 ของผู้ป่วย functional dyspepsia ซึ่งมีความสัมพันธ์กับอาการอึดแน่น ไม่สามารถรับประทานอาหารได้เท่ามื้ออาหารปกติ (Lee *et al.*, 2004)

2. การผ่านของอาหารในกระเพาะอาหารลงสู่ลำไส้ช้าลง (Lee *et al.*, 2004; Tally *et al.*, 2015; Vanheel *et al.*, 2013; Yamawaki *et al.*, 2018) ซึ่งอาจเกิดจากการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหารส่วนปลายผิดปกติ พบได้ประมาณร้อยละ 20-50 ของผู้ป่วย functional dyspepsia มีผลทำให้ผู้ป่วยรู้สึกว่ามีอาหารค้างอยู่ในกระเพาะอาหาร ความผิดปกติดังกล่าวสัมพันธ์กับอาการจุกแน่นหลังรับประทานอาหาร และบางการศึกษาเชื่อว่ายังเกี่ยวข้องกับอาการท้องอืด คลื่นไส้และอาเจียนอีกด้วย อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาพบว่าการผ่านของอาหารในกระเพาะอาหารลงสู่ลำไส้เล็กที่เร็วขึ้น (rapid gastric emptying) อาจส่งผลให้เกิดอาการ functional dyspepsia ได้เช่นกัน (Aros *et al.*, 2004) ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 20 ของผู้ป่วย functional dyspepsia ที่ไปรักษาตัวที่สถานพยาบาล (Bharucha *et al.*, 2011) และอาจเป็นเหตุผลที่อธิบายความหลากหลายที่เกิดขึ้นในผู้ป่วย และทำให้การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยายังมีความผันแปรพอสมควร เช่น หากใช้ยากระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร (prokinetics) จะช่วยให้ผู้ป่วยที่มีการผ่านของอาหารในกระเพาะอาหารลงสู่ลำไส้เล็กช้าลงมีอาการที่ดีขึ้น แต่จะทำให้กลุ่มที่มีการผ่านของอาหารในกระเพาะอาหารลงสู่ลำไส้เล็กที่เร็วขึ้นมีอาการแย่ลง

3. กระเพาะอาหารไวต่อสิ่งเร้ามากกว่าปกติ (gastric hypersensitivity หรือ visceral hypersensitivity) (Lee *et al.*, 2004; Vanheel *et al.*, 2013) เชื่อว่าเป็นกลไกหลักอย่างหนึ่งที่ใช้อธิบายการเกิด functional dyspepsia ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ

34-66 ในผู้ป่วย functional dyspepsia เชื่อว่าเกิดจากการที่กระเพาะอาหารมีความไวและตอบสนองที่มากผิดปกติต่อการขยายตัวของกระเพาะอาหารและกรด ส่งผลกระตุ้นเส้นประสาทรับความรู้สึกที่อยู่บริเวณทางเดินอาหารเกิดเป็นสัญญาณไฟฟ้าขึ้นไปถึงระบบประสาทส่วนกลางและรับรู้เป็นความปวดขึ้น ความผิดปกติผ่านกลไกนี้จึงสัมพันธ์กับอาการปวดบริเวณลิ้นปี่ โดยเฉพาะหลังรับประทานอาหาร นอกจากนี้ยังพบว่าเกี่ยวข้องกับอาการ เรอลม น้ำหนักลด จุกแน่นหลังรับประทานอาหาร และท้องอืดได้อีกด้วย

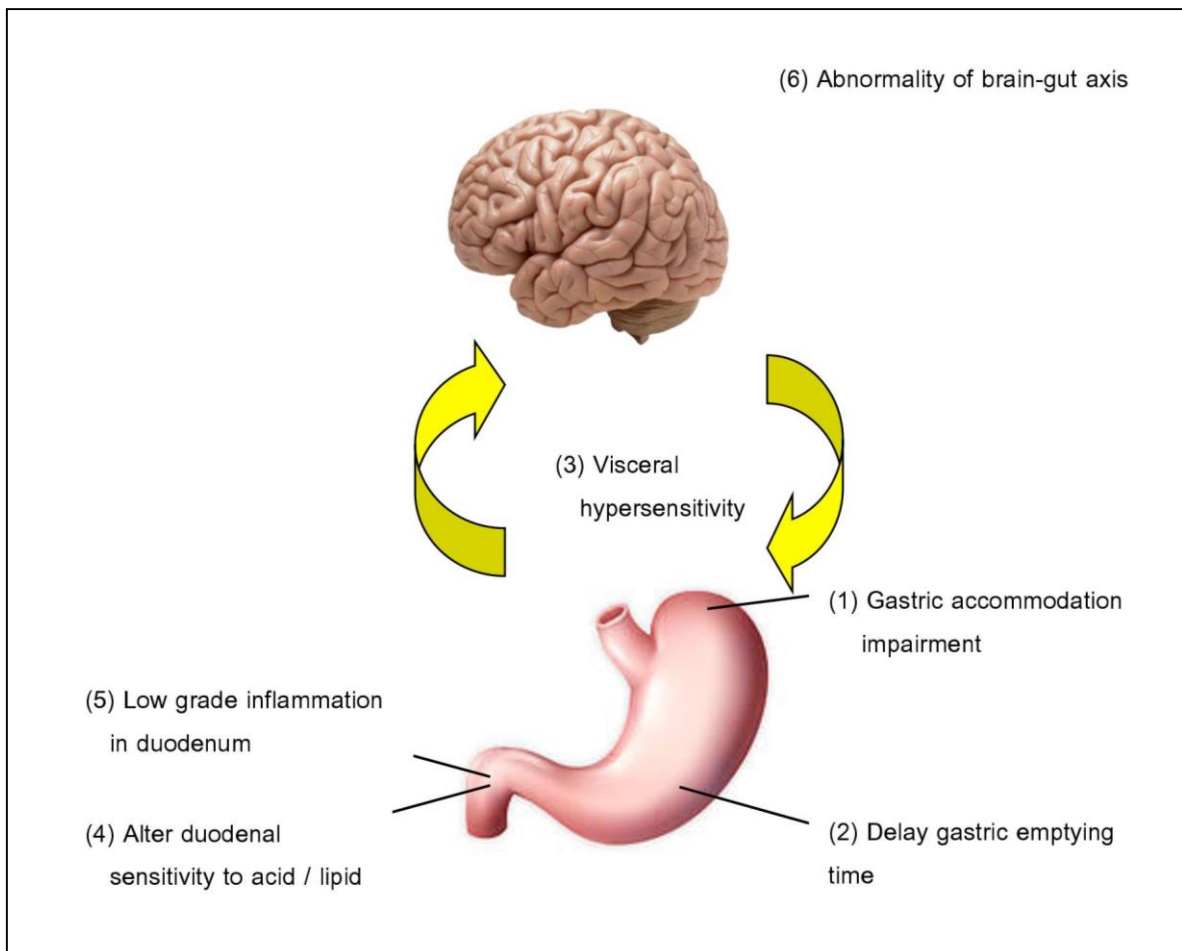
4. การเปลี่ยนแปลงความไวของลำไส้เล็กส่วนต้นต่อกรดและไขมัน (altered duodenal sensitivity to acid / lipid) (Vanheel *et al.*, 2013) ในปัจจุบันพบว่านอกจากความผิดปกติที่กระเพาะอาหารแล้ว ความผิดปกติของลำไส้เล็กส่วนต้นยังเกี่ยวข้องกับการเกิด functional dyspepsia ได้อีกด้วย จากการศึกษาพบว่าผนังลำไส้เล็กส่วนต้นของผู้ป่วย functional dyspepsia มีการสัมผัสกับกรดที่มากขึ้น อาจเกี่ยวกับการเคลื่อนไหวตัวที่ช้าลงของลำไส้ ซึ่งพบว่าความเป็นกรดที่สูงขึ้นของลำไส้เล็กส่วนต้นสัมพันธ์กับการเกิดอาการคลื่นไส้ และท้องอืด นอกจากกรดแล้ว มีการศึกษาทางคลินิกโดยฉีดไขมันเข้าสู่ลำไส้เล็กส่วนต้นจะมีผลกระตุ้นการหลั่ง cholecystokinin (CCK) ปริมาณฮอร์โมน CCK ที่มาก จะทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ และท้องอืดได้ ซึ่งพบว่าผู้ป่วย functional dyspepsia บางกลุ่มมีความไวต่อฮอร์โมนชนิดนี้มากขึ้น (Chua *et al.*, 1994)

5. การอักเสบเล็กน้อยที่ลำไส้เล็กส่วนต้น (low grade inflammation in duodenum) (Vanheel *et al.*, 2013) กลไกนี้เริ่มจากการที่พบผู้ป่วยเกิดอาการ functional dyspepsia หลังจากติดเชื้อที่ทางเดินอาหาร เนื่องจากผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่ทางเดินอาหารจะสูญเสียการทำงานของเยื่อที่บริเวณลำไส้เล็กส่วนต้นได้ ส่งผลให้สิ่งแวดล้อมต่างๆ สามารถผ่านเยื่อลำไส้เข้ามาในเซลล์ลำไส้ได้มากขึ้น เป็นผลกระตุ้นภูมิคุ้มกันบริเวณนั้นให้มีการตอบสนองและหลั่งสารก่ออักเสบชนิดต่างๆ ทำให้เกิดการอักเสบที่บริเวณลำไส้เล็กส่วนต้นได้ นอกจากสิ่งแวดล้อมต่างๆ ยังมีกรดที่ผ่านเยื่อลำไส้ได้มากขึ้น จึงกระตุ้นเส้นประสาทรับความรู้สึกบริเวณนั้นและทำให้เกิดอาการปวดแสบขึ้นมาได้

6. ความผิดปกติของการทำงานร่วมกันระหว่างสมองและลำไส้ (abnormality of brain-gut axis) (Lee *et al.*, 2004; Tally *et al.*, 2015; Vanheel *et al.*, 2013) เนื่องจากพบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยด้านสุขภาพจิตและอาการ functional

dyspepsia ดังกล่าวข้างต้น นอกจากนี้ยังพบความผิดปกติของเส้นประสาท efferent vagal motor neuron ซึ่งเป็นเส้นประสาทที่ส่งจากระบบประสาทส่วนกลางมายังทางเดินอาหารซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการยืดหดของผนังกระเพาะและลำไส้ และความผิดปกติของทางเดินอาหาร เมื่อลำไส้เล็กส่วนต้นเกิดการ

อักเสบ จะส่งสัญญาณไปยังระบบประสาทส่วนกลาง และมีผลทำให้สัญญาณประสาทที่จะส่งกลับไปยังระบบทางเดินอาหารผ่านเส้นประสาท efferent vagal motor neuron ผิดปกติ



รูปที่ 1 พยาธิสรีรวิทยาในการเกิด functional dyspepsia

(1) ความผิดปกติของกระเพาะอาหารส่วนต้นในการขยายตัวเพื่อรองรับอาหาร (2) การผ่านของอาหารในกระเพาะอาหารลงสู่ลำไส้ช้าลง (3) กระเพาะอาหารไวต่อสิ่งเร้ามากกว่าปกติ (4) เกิดการเปลี่ยนแปลงความไวของลำไส้เล็กส่วนต้นต่อกรดและไขมัน (5) เกิดการอักเสบเล็กน้อยที่ลำไส้เล็กส่วนต้น (6) เกิดความผิดปกติของการทำงานร่วมกันระหว่างสมองและลำไส้

แนวทางการสัมภาษณ์ผู้ป่วยในร้านยา

จากข้อมูลในด้านสาเหตุและพยาธิสรีรวิทยาของ functional dyspepsia ที่เกิดขึ้น จะเห็นว่าการซักประวัติและประเมินอาการของผู้ป่วยอย่างครอบคลุมจะมีความสำคัญมากต่อการวางแผนรักษาผู้ป่วย โดยเฉพาะการพิจารณาเลือกยา

ให้แก่ผู้ป่วย ข้อมูลที่ควรสัมภาษณ์ผู้ป่วย (Camilleri *et al.*, 2013; Enck *et al.*, 2017; Miwa *et al.*, 2012) มีดังนี้



1. ลักษณะของอาการ functional dyspepsia เพื่อแยกว่าเป็นชนิด กลุ่มอาการไม่สบายท้องหลังรับประทานอาหาร หรือกลุ่มอาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่

2. ความรุนแรงของอาการ โดยพิจารณาว่ามีผลรบกวนกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วยมากน้อยเพียงใด

3. อาการอื่นๆ ที่เกิดร่วมด้วย ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องอืด จุกเสียด แสบร้อนยอดอก การขับถ่ายผิดปกติ และต้องถามถึงอาการหรือสัญญาณเตือนเพื่อพิจารณาส่งต่อผู้ป่วยไปรักษาตัวที่สถานพยาบาล

4. พฤติกรรมประจำวันและการรับประทานอาหาร เช่น ชนิดของอาหารที่ชอบรับประทาน ปริมาณอาหารต่อมื้อที่รับประทาน รับประทานอาหารตรงเวลาหรือไม่ สุกดิบหรือ ดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ ชา กาแฟ น้ำอัดลม

5. ลักษณะพื้นฐานและโรคประจำตัวของผู้ป่วย เพื่อพิจารณาเลือกยาให้เหมาะสมแก่ผู้ป่วยและไม่ส่งผลเสียต่อโรคประจำตัวของผู้ป่วย

6. ยา สมุนไพร และผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่รับประทานเป็นประจำ เพื่อพิจารณาการให้ยารักษาผู้ป่วยอย่างเหมาะสมและไม่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่อันตราย

ลักษณะผู้ป่วยที่ควรส่งต่อไปรักษาตัวที่สถานพยาบาล

เภสัชกรชุมชนต้องสามารถประเมินว่าผู้ป่วยที่มาด้วยอาการ functional dyspepsia รายใด ควรได้รับการส่งต่อไปยังสถานพยาบาลเพื่อทำการตรวจหาสาเหตุของโรค โดยเฉพาะการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนและการตรวจหาเชื้อแบคทีเรีย *Helicobacter pylori* โดยลักษณะผู้ป่วยที่ควรส่งต่อไปยังสถานพยาบาล คือ ผู้ป่วยที่มีอาการหรือสัญญาณเตือน (Camilleri *et al.*, 2013; Miwa *et al.*, 2012) ดังต่อไปนี้

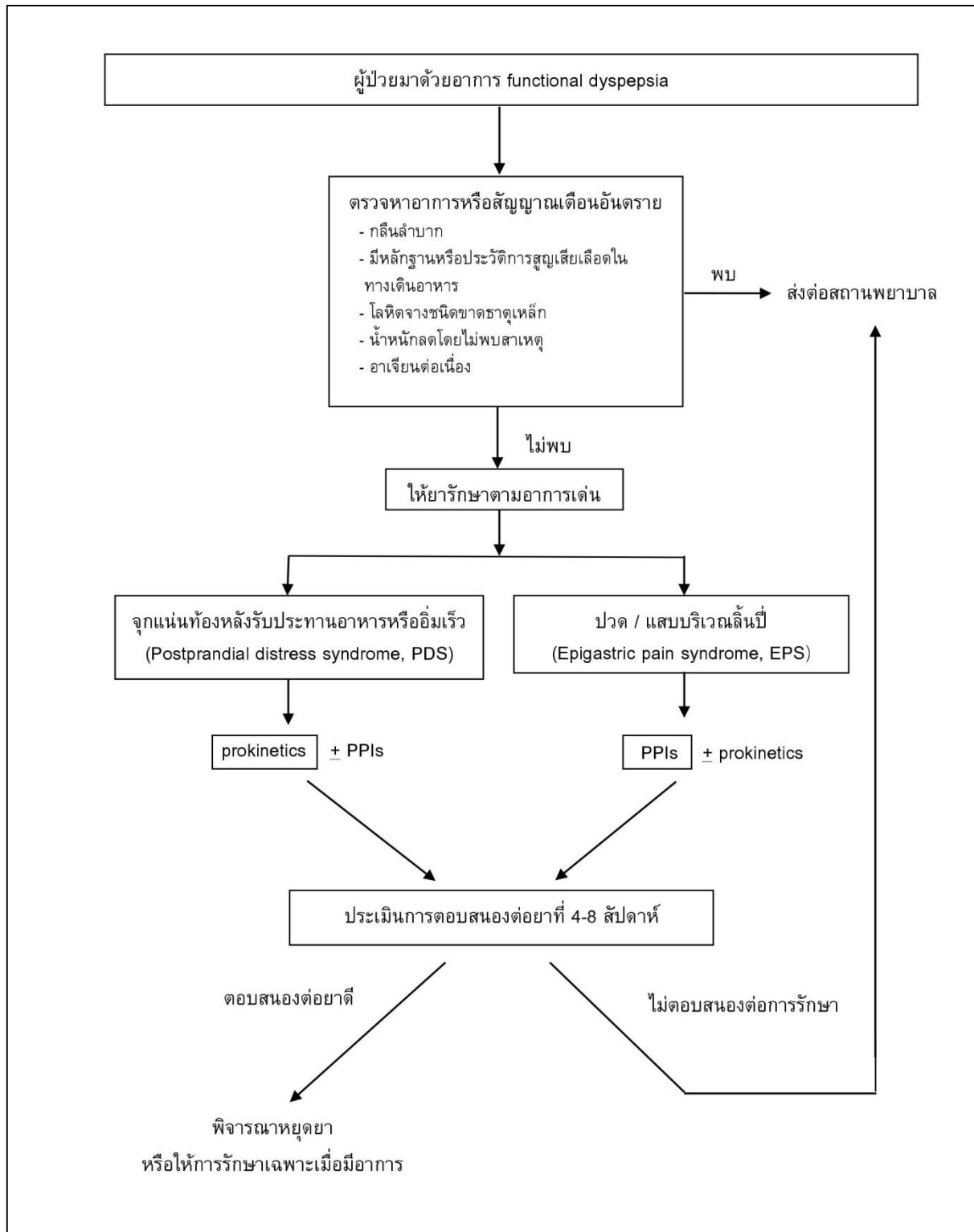
1. กลืนลำบาก (dysphagia)
2. มีหลักฐานหรือประวัติของการเสียเลือดในทางเดินอาหาร เช่น อาเจียนเป็นเลือด ถ่ายดำ
3. เป็นโรคโลหิตจางชนิดขาดธาตุเหล็ก (iron deficiency anemia)
4. น้ำหนักลดโดยไม่พบสาเหตุ
5. อาเจียนต่อเนื่อง

แนวทางการรักษา functional dyspepsia

เป้าหมายในการรักษาผู้ป่วย functional dyspepsia คือ บรรเทาอาการ ป้องกันการกำเริบหรือกลับมาเป็นซ้ำ และเพิ่มคุณภาพชีวิตให้แก่ผู้ป่วย โดยพิจารณาให้การรักษาโดยใช้ยา ร่วมกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม (lifestyle modification) ดังนี้

1. การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม (Camilleri *et al.*, 2013; Enck *et al.*, 2017; Miwa *et al.*, 2012) เน้นปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการรับประทานอาหารเป็นหลัก หลีกเลี่ยงอาหารหรือยาที่กระตุ้นอาการ functional dyspepsia ได้แก่ อาหารไขมันสูง อาหารเผ็ด เนื้อแดง ไข่กรอก พาสต้า กาแฟ น้ำอัดลม เครื่องดื่มแอลกอฮอล์ และยาแก้อักเสบกลุ่ม NSAIDs ปรับอาหารให้ปริมาณต่อมื้อลดลง แต่รับประทานบ่อยขึ้น ส่วนอาหารที่มีผลต่ออาการน้อยและแนะนำในผู้ป่วย functional dyspepsia ได้แก่ ข้าว ไข่ ปลา บรอกโคลี และมะเขือเทศ ในส่วนของสมุนไพรที่พบว่าช่วยบรรเทาอาการ functional dyspepsia คือ ขิง จากการศึกษาทางคลินิกเปรียบเทียบระหว่างแคปซูลขิงจริง และยาหลอก ผลการศึกษาพบว่า ขิงช่วยกระตุ้นการผ่านของอาหารในกระเพาะอาหารลงสู่ลำไส้เล็กได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทั้งในผู้ป่วย functional dyspepsia (Hu *et al.*, 2011) และอาสาสมัครที่ไม่เป็นโรค (Wu *et al.*, 2008)

2. การรักษาโดยใช้ยา (Camilleri *et al.*, 2013; Enck *et al.*, 2017; Miwa *et al.*, 2012) พิจารณาให้การรักษา ดังรูปที่ 2 โดยมีขนาดยาที่แนะนำ ดังตารางที่ 1 เริ่มจากประเมินผู้ป่วยที่มาด้วยอาการ dyspepsia หากไม่พบอาการหรือสัญญาณเตือน ให้พิจารณารักษาแบบ functional dyspepsia โดยหลักการเลือกยาจะขึ้นกับอาการเด่นของผู้ป่วย ผู้ป่วยที่มีอาการเด่น คือ ไม่สบายท้องหลังรับประทานอาหาร จะพิจารณาให้กลุ่มยากระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร เช่น itopride, domperidone, metoclopramide หรือ mosapride เป็นอันดับแรก โดยอาจพิจารณาให้กลุ่มยายับยั้งการหลั่งกรด (antisecretory drugs) เช่น ยากลุ่ม proton pump inhibitors (PPIs) หรือยากลุ่ม histamine 2 receptor antagonists (H2RAs) ร่วมด้วยได้ หากอาการเด่น คือ ปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ ควรพิจารณาให้กลุ่มยายับยั้งการหลั่งกรดเป็นอันดับแรก โดยอาจพิจารณาให้กลุ่มยากระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารร่วมด้วยได้ แล้วประเมินอาการว่าตอบสนองต่อการรักษาหรือไม่ที่ 1-2 สัปดาห์ และให้ยาในการรักษานาน 4-8 สัปดาห์ หากผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา ควรพิจารณาหยุดยาหรือให้การรักษาเฉพาะเมื่อมีอาการ (on demand treatment) หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาควรส่งต่อผู้ป่วยไปยังสถานพยาบาลเพื่อตรวจอย่างละเอียด ทั้งการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนและการตรวจหาเชื้อแบคทีเรีย *Helicobacter pylori*



รูปที่ 2 แนวทางการให้ยารักษา functional dyspepsia (Enck *et al.*, 2017; Miwa *et al.*, 2012)

ยาที่ใช้รักษา functional dyspepsia

ยากระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร

ยากระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารเป็นกลุ่มยาที่แนะนำให้เลือกใช้เป็นอันดับแรกในผู้ป่วย functional dyspepsia ที่มีอาการเด่น คือ ไม่สบายท้องหลังรับประทานอาหาร เนื่องจากพบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาที่ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Hiyama *et al.*, 2007; Pittayanon *et al.*, 2018) ในขณะที่ยากลุ่ม PPIs กลับให้ผลการรักษาไม่แตกต่างจากยาหลอก (Wang *et al.*, 2007) ยากระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารที่มีการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วย functional dyspepsia และมีจำหน่ายในประเทศไทย ได้แก่ domperidone, itopride, mosapride, cisapride และ metoclopramide ในด้านประสิทธิภาพของยากระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารแต่ละชนิด ยังไม่สามารถสรุปได้อย่างชัดเจนว่ายามีประสิทธิภาพมากที่สุดเนื่องจากยังมีข้อจำกัดของการศึกษาทางคลินิกหลายประการ (Hiyama *et al.*, 2007; Pittayanon *et al.*, 2018; Quigley, 2015; Yang *et al.*, 2017) ได้แก่ มีการศึกษาเปรียบเทียบกันโดยตรง (head to head study) ที่เป็นการศึกษาขนาดเล็กน้อย การศึกษาอภิวเคราะห์ (meta-analysis) ให้ผลการศึกษาที่ขัดแย้งกัน และบางการศึกษามีข้อจำกัดของระเบียบวิธีวิจัยค่อนข้างมาก นอกจากนี้แต่ละการศึกษามีลักษณะของผู้ป่วยและอาการเด่นที่แตกต่างกันซึ่งอาจเกิดมาจากพยาธิสรีรวิทยาที่แตกต่างกันจึงทำให้การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาแต่ละชนิดแตกต่างกันด้วยเหตุนี้ หลักการพิจารณาเลือกยากระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารในผู้ป่วย functional dyspepsia ควรพิจารณาตามความเหมาะสมในผู้ป่วยเฉพาะราย โดยเน้นถึงความปลอดภัยของยา ซึ่งแต่ละชนิดมีข้อควรระวังด้านความปลอดภัยในการใช้ยาที่แตกต่างกัน (ตารางที่ 2) ข้อมูลของยากระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารแต่ละชนิดที่สำคัญ มีดังนี้

1. Domperidone (Pittayanon *et al.*, 2018; Quigley, 2015; Yang *et al.*, 2017) เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ dopamine-2 receptor (D_2 receptor antagonist) ที่เซลล์

ประสาทของ cholinergic neuron ส่งผลเพิ่มระดับสารสื่อประสาท acetylcholine (ACh) ซึ่งเป็นสารที่กระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารได้ และฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ dopamine-2 receptor ยังออกฤทธิ์ต้านอาการคลื่นไส้อาเจียนได้อีกด้วย ในด้านเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญของ domperidone คือ ยาถูกเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP3A4 จึงเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นหรือยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 (CYP3A4 inducers or inhibitors) จากการศึกษากlinik พบว่า domperidone มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการรักษาผู้ป่วย functional dyspepsia และเป็นยามาตรฐานที่นิยมใช้เปรียบเทียบกับยากระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารชนิดอื่น domperidone มีข้อดี คือ ยาไม่สามารถผ่าน blood brain barrier (BBB) เข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางได้ จึงไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ในเรื่องของ extrapyramidal side effect ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้จากการใช้ metoclopramide อย่างไรก็ตาม ฤทธิ์ในการยับยั้งตัวรับ dopamine-2 receptor ที่ anterior pituitary มีผลเพิ่มการหลั่ง prolactin (hyperprolactinemia) ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดน้ำนมไหลประจำเดือนมาผิดปกติ หรือสมรรถภาพทางเพศลดลงได้ อีกทั้งปัจจุบัน มีรายงานการเกิด QT interval prolongation จากการใช้ domperidone ทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและเสียชีวิตได้ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง คือ เป็นผู้สูงอายุ ได้รับขนาดยาสูงเกิน 30 mg/day หรือได้รับร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ด้วยเหตุนี้ ในปี ค.ศ. 2014 ทางคณะกรรมการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาของยุโรป จึงได้ออกคำเตือนถึงการใช้ domperidone (European Medicines Agency, 2014) ดังนี้

- ขนาดยาสูงสุดที่แนะนำในผู้ป่วยผู้ใหญ่ คือ 30 มก./วัน
- ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องรุนแรง ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ หรือโรคหัวใจล้มเหลว ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 หรือยาอื่นที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด QT interval prolongation ร่วมด้วย
- แนะนำให้ใช้ยาติดต่อกันไม่เกิน 1 สัปดาห์ ซึ่งการรักษา functional dyspepsia โดยทั่วไปแนะนำ 4-8 สัปดาห์ ดังนั้นปัจจุบันจึงแนะนำให้ใช้ domperidone สำหรับข้อบ่งใช้ในการรักษาอาการคลื่นไส้อาเจียนมากกว่า
- ไม่พบหลักฐานทางวิชาการที่เพียงพอในการแนะนำให้ใช้สำหรับอาการท้องอืดหรือแสบยอดอก

ตารางที่ 1 ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา functional dyspepsia (Bytzer *et al.*, 2002; Moshiree *et al.*, 2013; Quigley, 2015; Wang *et al.*, 2007)

ชนิดยา	ขนาดยาที่แนะนำ
Prokinetics	
Domperidone	10 มก. รับประทานก่อนอาหาร วันละ 3 ครั้ง
Itopride	50 มก. รับประทานก่อนอาหาร วันละ 3 ครั้ง
Mosapride	5 มก. รับประทานก่อนอาหาร วันละ 3 ครั้ง
Cisapride	5 มก. รับประทานก่อนอาหาร วันละ 3 ครั้ง
Metoclopramide	10 มก. รับประทานก่อนอาหาร วันละ 3 ครั้ง
Proton pump inhibitors	
Omeprazole	20 มก. รับประทานก่อนอาหาร วันละครั้ง
Lansoprazole	30 มก. รับประทานก่อนอาหาร วันละครั้ง
Pantoprazole	20 มก. รับประทานก่อนอาหาร วันละครั้ง
Rabeprazole	20 มก. รับประทานก่อนอาหาร วันละครั้ง
Esomeprazole	40 มก. รับประทานก่อนอาหาร วันละครั้ง
Histamine 2 receptor antagonists	
Cimetidine	400 มก. รับประทานหลังอาหาร วันละ 2 ครั้ง
Ranitidine	150 มก. รับประทานหลังอาหาร วันละ 2 ครั้ง
Nizatidine	150 มก. รับประทานหลังอาหาร วันละ 2 ครั้ง
Famotidine	20 มก. รับประทานหลังอาหาร วันละ 2 ครั้ง
Gastroprotective agents	
Rebamipide	100 มก. รับประทานหลังอาหาร วันละ 3 ครั้ง
Antidepressants	
Amitriptyline	25-50 มก. รับประทานก่อนนอน วันละครั้ง
Imipramine	25-50 มก. รับประทานก่อนนอน วันละครั้ง



ตารางที่ 2 ข้อมูลด้านความปลอดภัยของยากระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารแต่ละชนิด (Enck *et al.*, 2017; Curran *et al.*, 2008; Dite *et al.*, 2014; Gupta *et al.*, 2005; Seto *et al.*, 2017 Yang *et al.*, 2017)

ความปลอดภัย	Domperidone	Metoclopramide	Cisapride	Itopride	Mosapride
QT interval prolongation	++	++	+++	-	+
Extrapyramidal side effect	-	+++	-	-	-
Hyperprolactinemia	++	+++	-	+/-	-
Drug interaction	+++	++	+++	-	+++

+++ ความเสี่ยงสูง, ++ ความเสี่ยงปานกลาง, + ความเสี่ยงต่ำ (แต่พบรายงานการเกิดโดยใช้ขนาดยาตามที่แนะนำ),

+/- ความเสี่ยงต่ำ (แต่พบรายงานการเกิดได้กรณีใช้ขนาดยาเกินกว่าที่แนะนำ), - ความเสี่ยงต่ำมากหรือไม่มีรายงานการเกิด

2. Metoclopramide (Quigley, 2015; Yang *et al.*, 2017) เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ dopamine-2 receptor เช่นเดียวกับ domperidone นอกจากนี้ ยังพบว่า metoclopramide ยังออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับ 5-HT₄ receptor และยับยั้งตัวรับ 5-HT₃ receptor จึงออกฤทธิ์กระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารและต้านอาการคลื่นไส้อาเจียน ตามลำดับ ข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญ พบว่า metoclopramide ถูกเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP2D6 จึงอาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาเมื่อให้ร่วมกับยาที่กระตุ้นหรือยับยั้งเอนไซม์ CYP2D6 ได้ ข้อจำกัดที่สำคัญของ metoclopramide ในการใช้รักษา functional dyspepsia คือ ยาสามารถผ่าน BBB เข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้เกิด extrapyramidal side effect ได้ และพบ hyperprolactinemia ได้อีกด้วย อีกทั้งเป็นยาที่มีการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วย functional dyspepsia ค่อนข้างน้อย และส่วนใหญ่เป็นการศึกษาขนาดเล็กที่เปรียบเทียบกับยาหลอก โดยไม่มีการเปรียบเทียบกับยาชนิดอื่น

3. Itopride (Dite *et al.*, 2014) เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ dopamine-2 receptor ร่วมกับยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cholinesterase (ChEI) มีผลเพิ่มการหลั่ง ACh และยับยั้งการทำลาย ACh ตามลำดับ จึงช่วยเพิ่มการทำงานของ ACh ในการกระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร มีผลช่วยกระตุ้นอาหารผ่านจากกระเพาะอาหารลงสู่ลำไส้เล็ก ในด้านเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญ พบว่า itopride ถูกเมแทบอลิซึมโดยใช้เอนไซม์ flavin monooxygenase จึงไม่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นหรือยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ในด้านการศึกษาทางคลินิก พบว่ามีการศึกษาทางคลินิกขนาดใหญ่ของ itopride เปรียบเทียบกับยา

หลอก แต่ผลการศึกษายังมีความขัดแย้งกัน คือ พบทั้งการศึกษาที่ itopride มีประสิทธิภาพเหนือกว่า (Holtmann *et al.*, 2006; Saji *et al.*, 2010) และไม่แตกต่างจากยาหลอก (Tally *et al.*, 2008) อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาของอภิวเคราะห์ที่รวบรวมการศึกษาของ itopride เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (ยาหลอกหรือยากระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารชนิดอื่น) พบว่า itopride มีประสิทธิภาพเหนือกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Huang *et al.*, 2012) และยังมีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง itopride และ mosapride ในผู้ป่วย functional dyspepsia ผลการศึกษา พบว่า itopride มีประสิทธิภาพเหนือกว่า mosapride ในการบรรเทาอาการ functional dyspepsia อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Namarapuekar *et al.*, 2004) และยังมีการศึกษานำร่องที่ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ itopride ที่ขนาดยา 50 มก. และ 100 มก. วันละ 3 ครั้ง ในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคกรดไหลย้อนในระดับเล็กน้อย ผลการศึกษา พบว่า การให้ itopride ช่วยลดการไหลย้อนของกรดจากกระเพาะอาหารได้ (Kim *et al.*, 2005) ข้อดีของ itopride คือ ถือเป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัย ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยได้แก่ ปวดท้อง และท้องเสีย itopride ไม่ผ่าน BBB จึงไม่เกิด extrapyramidal side effect และพบว่ายาไม่มีผลยับยั้งการทำงานของ potassium channel ที่หัวใจ จึงไม่ทำให้เกิด QT interval prolongation (Gupta *et al.*, 2005) และที่ขนาดยาที่แนะนำในการรักษา (150 mg/day) ไม่มีผลเพิ่มระดับ prolactin อย่างไรก็ตาม หากใช้ในขนาดที่สูงขึ้น สามารถพบการเพิ่มขึ้นของ prolactin ในกระแสเลือดได้ (Holtmann *et al.*, 2006)

4. Mosapride (Curran *et al.*, 2008) เป็นยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับ 5-HT₄ receptor อย่างจำเพาะ มีผลเพิ่ม ACh จึงสามารถกระตุ้นการเคลื่อนตัวของทางเดินอาหารได้ ข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ พบว่า mosapride เมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP3A4 จึงต้องระวังอันตรกิริยาระหว่างยากับยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นหรือยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 การศึกษาทางคลินิกของ mosapride ในผู้ป่วย functional dyspepsia ยังให้ผลที่ขัดแย้ง เนื่องจากการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่าง mosapride และ domperidone ผลการศึกษา พบว่า มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน (Chen *et al.*, 2004) อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาแบบสุ่ม (randomization) ปกปิดสองด้าน (double-blinded) และการศึกษาอภิวเคราะห์ที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่าง mosapride และยาหลอก ผลการศึกษา พบว่า mosapride มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากยาหลอก (Bang *et al.*, 2015; Hallerback *et al.*, 2002) ดังนั้น ในปัจจุบันประสิทธิภาพของ mosapride ในผู้ป่วย functional dyspepsia จึงยังให้ผลไม่ชัดเจน ในด้านความปลอดภัย mosapride ถือเป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัย ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี และมีผลจับ potassium channel เพียงเล็กน้อย จึงมีความเสี่ยงในการเกิด QT interval prolongation ต่ำ และถือว่ามีความปลอดภัยต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด อย่างไรก็ตาม พบรายงานการเกิด QT interval prolongation จากการใช้ mosapride (Seto *et al.*, 2017) ดังนั้น จึงยังต้องระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

5. Cisapride (Camilleri *et al.*, 2013; Miwa *et al.*, 2012; Quigley *et al.*, 2015) เป็นยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับ 5-HT₄ receptor และยังมีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ 5-HT₃ receptor ได้ จึงช่วยกระตุ้นการผ่านของอาหารในกระเพาะอาหารลงสู่ลำไส้เล็กและยังช่วยให้กระเพาะอาหารส่วนต้นขยายตัวเพื่อรองรับอาหารได้อย่างมีประสิทธิภาพ การศึกษาทางคลินิกส่วนใหญ่จะเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่าง cisapride และยาหลอก ผลการศึกษา พบว่า cisapride มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงถือเป็นยาที่มีหลักฐานทางวิชาการรองรับ อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดที่สำคัญของ cisapride คือ มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด QT interval prolongation และยาจะถูกเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP3A4 จึงห้ามใช้ร่วมกับยาที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ดังกล่าว ด้วยข้อจำกัดด้านความเสี่ยงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ปัจจุบัน

จึงไม่นิยมใช้ cisapride เป็นยาเลือกอันดับแรกในผู้ป่วย functional dyspepsia และได้มีการถอนทะเบียนยาในหลายประเทศ ส่วนในประเทศไทย cisapride ถือเป็นยาควบคุมพิเศษ จึงไม่สามารถจำหน่ายในร้านยาได้

6. Acotiamide (Camilleri *et al.*, 2013; Enck *et al.*, 2017; Miwa *et al.*, 2012) เป็นยาที่ออกฤทธิ์เป็น ChEI และยับยั้งการทำงานของตัวรับ muscarinic 1 และ 2 ผลรวม คือ เพิ่มการหลั่ง ACh และช่วยกระตุ้นการผ่านของอาหารในกระเพาะอาหารลงสู่ลำไส้เล็กและยังช่วยให้กระเพาะอาหารส่วนต้นขยายตัวเพื่อรองรับอาหารได้อย่างมีประสิทธิภาพ ผลการศึกษาทางคลินิกเปรียบเทียบระหว่าง acotiamide 100 มก. วันละ 3 ครั้ง และยาหลอก ในผู้ป่วย functional dyspepsia โดยศึกษาเป็นเวลานาน 4 สัปดาห์ ผลการศึกษา พบว่าผู้ป่วยสามารถบรรเทาอาการ functional dyspepsia ได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และถือเป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัย มีอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างจากยาหลอก อย่างไรก็ตาม ยานี้ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

กลุ่มยายับยั้งการหลั่งกรด

กลุ่มยายับยั้งการหลั่งกรดที่มีการใช้ในผู้ป่วย functional dyspepsia ได้แก่ ยากลุ่ม PPIs และ H2RAs จากการศึกษาทางคลินิก พบว่า ทั้ง PPIs และ H2RAs มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย functional dyspepsia เหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Moshiree *et al.*, 2013; Wang *et al.*, 2007; Zala *et al.*, 2015) โดยที่ให้ผลดีในผู้ป่วยที่มีอาการเด่นปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ อย่างไรก็ตาม ในกลุ่มผู้ป่วย functional dyspepsia ที่มีอาการเด่นไม่สบายท้องหลังรับประทานอาหาร พบว่า การให้ยายับยั้งการหลั่งกรดมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากยาหลอก (Wang *et al.*, 2007) จึงแนะนำให้ใช้ยายับยั้งการหลั่งกรดเป็นตัวเลือกแรกสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการเด่นปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ โดยพบว่า PPIs มีประสิทธิภาพเหนือกว่า H2RAs (Moshiree *et al.*, 2013; Zala *et al.*, 2015) ดังนั้น จึงนิยมใช้ PPIs เป็นทางเลือกแรก โดยไม่พบความแตกต่างระหว่าง PPIs แต่ละชนิด ส่วนยากลุ่ม antacids ซึ่งออกฤทธิ์ระคายเคืองกระเพาะและนิยมใช้กันในร้านยา พบว่า มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากยาหลอกในการรักษา functional dyspepsia จึงไม่แนะนำให้ใช้ยาดังกล่าวในการรักษา functional dyspepsia (Moshiree *et al.*, 2013; Zala *et al.*, 2015) ขนาดยาของ PPIs และ H2RAs ที่แนะนำในผู้ป่วย functional dyspepsia ดังแสดงในตารางที่ 1 และมีหลายการศึกษาที่เปรียบเทียบ



ประสิทธิภาพของ PPIs ระหว่างขนาดยามาตรฐาน และขนาดยาสูง ผลการศึกษา พบว่า ไม่มีความแตกต่างกัน (Moshiree *et al.*, 2013; Wang *et al.*, 2007; Zala *et al.*, 2015) และการศึกษาที่ทดสอบการใช้ PPIs ในขนาดยาสูงสำหรับผู้ป่วย functional dyspepsia ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย PPIs ที่ขนาดยามาตรฐาน พบว่าการใช้ขนาดยา PPIs ที่สูงขึ้นไม่เพิ่มการตอบสนองต่อการรักษา ดังนั้น การใช้ PPIs ในผู้ป่วย functional dyspepsia ในปัจจุบันจึงแนะนำให้ใช้ในขนาดยามาตรฐาน และหากไม่ตอบสนองต่อยาอาจพิจารณาเปลี่ยนเป็นยาชนิดอื่น หรือให้ยากลุ่มอื่นร่วมด้วย แต่ไม่แนะนำให้เพิ่มขนาดยาเนื่องจากไม่เพิ่มประโยชน์ในการรักษา

ปัจจุบัน PPIs ถือเป็นยาที่นิยมใช้อย่างแพร่หลายในโรคระบบทางเดินอาหาร รวมถึง functional dyspepsia และพบปัญหาการใช้ยาอย่างไม่เหมาะสมได้บ่อยครั้ง ได้แก่ การเลือกใช้ PPIs เป็นทางเลือกแรกในผู้ป่วย functional dyspepsia ทุกราย แม้จะมีอาการเด่นไม่สบายท้องหลังรับประทานอาหาร ซึ่งอาจให้ผลการรักษาไม่ดีเท่าที่ควรดังกล่าวข้างต้น และยังพบการใช้ PPIs ในระยะยาวเกินความจำเป็น เนื่องจากคำแนะนำในเรื่องระยะเวลาการรักษา functional dyspepsia ด้วย PPIs คือ 4-8 สัปดาห์ ซึ่งการใช้ PPIs ในระยะยาวจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ คือ ลดมวลกระดูกและเสี่ยงต่อภาวะกระดูกหัก การติดเชื้อในทางเดินอาหาร (enteric infection) และภาวะขาดวิตามิน B12 เป็นต้น (Reimer, 2013)

กรณีได้รับกลุ่มยายับยั้งการหลั่งกรดเป็นเวลา 4-8 สัปดาห์ แต่ผู้ป่วยยังไม่ตอบสนองต่อการรักษา ควรพิจารณาส่งต่อผู้ป่วยไปตรวจที่สถานพยาบาลเพื่อทำการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนและการตรวจหาเชื้อแบคทีเรีย *H. pylori* เพื่อให้ได้การรักษาที่เฉพาะกับสาเหตุของโรค อย่างไรก็ตาม ยาอื่นๆ ที่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการรักษาอาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ในผู้ป่วย functional dyspepsia ได้แก่ rebamipide (Jaafar *et al.*, 2018) ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม gastroprotective agents ออกฤทธิ์เพิ่มระดับ prostaglandins ที่เยื่อบุทางเดินอาหาร ต้านอักเสบโดยยับยั้งการสร้าง inflammatory cytokines และมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ จากหลักฐานทางวิชาการ พบว่าช่วยบรรเทาอาการ functional dyspepsia ได้ จึงอาจเป็นทางเลือกกรณีผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาที่ยับยั้งการหลั่งกรด อย่างไรก็ตาม จากผลการศึกษาในปัจจุบัน พบว่าอาจให้ผลดีใน organic dyspepsia จึงควรมีการศึกษายืนยันถึงประสิทธิภาพของ rebamipide ใน functional dyspepsia ต่อไป

ยาด้านซึมเศร้า (Antidepressants) (Ford *et al.*, 2017)

ในปัจจุบันมีการศึกษาและนำยาด้านซึมเศร้ามาใช้รักษาอาการในผู้ป่วย functional dyspepsia เนื่องจากกลไกหนึ่งของการเกิด functional dyspepsia คือ ความผิดปกติของการทำงานร่วมกันระหว่างสมองและลำไส้ และการกระตุ้นเส้นประสาทรับความรู้สึกและเกิดเป็นสัญญาณความปวดส่งไปยังระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งยาด้านซึมเศร้ามีฤทธิ์ด้านซึมเศร้าและคลายกังวล รวมถึงยาด้านซึมเศร้ากลุ่ม tricyclic antidepressants (TCAs) ยังช่วยลดความไวของกระเพาะอาหารต่อสิ่งเร้าได้อีกด้วย จึงช่วยบรรเทาอาการปวดในช่องท้องได้ จากการศึกษาอภิวเคราะห์เปรียบเทียบการใช้ยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาทแต่ละชนิดเปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วย functional dyspepsia พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม TCAs มีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม ยาด้านซึมเศร้ากลุ่มอื่น ได้แก่ selective serotonin reuptake inhibitors และ serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors ให้ผลไม่แตกต่างจากยาหลอก ดังนั้น แนวทางการใช้ยากลุ่ม TCAs ในร้านยา อาจพิจารณาให้ในผู้ป่วย functional dyspepsia ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเลือกอันดับแรก และได้รับการตรวจที่สถานพยาบาล ซึ่งยืนยันว่าไม่พบความผิดปกติใดๆ จากการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน และไม่พบการติดเชื้อแบคทีเรีย *H. pylori* อย่างไรก็ตาม การใช้ยากลุ่ม TCAs ต้องพิจารณาถึงประโยชน์และความเสี่ยงที่เกิดขึ้น เนื่องจากเป็นยาที่ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์พอสมควร ได้แก่ anticholinergic side effect เช่น ปากแห้ง ท้องผูก ปัสสาวะคั่ง หัวใจเต้นเร็ว และฤทธิ์ anticholinergic ต่อระบบประสาทส่วนกลาง จะทำให้เกิดอาการง่วง มึน และส่งผลเสียต่อความจำ ดังนั้น จึงควรระวังการใช้ยาในผู้สูงอายุ ส่วนการยับยั้งตัวรับ histamine-1 (H_1 receptor) ทำให้เกิดอาการง่วงนอน และน้ำหนักเพิ่ม และการยับยั้งตัวรับ α_1 (α_1 receptor) ทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่า (orthostatic hypotension) การใช้ยาจึงควรเริ่มให้ยาในขนาดต่ำๆ และติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยา

ยาและการรักษาอื่น ๆ (Enck *et al.*, 2017; Zala *et al.*, 2015)

แม้จะมียามาตรฐานที่ใช้รักษา functional dyspepsia หลายชนิด อย่างไรก็ตาม ผลการรักษายังไม่เป็นที่น่าพอใจนัก

อาจเนื่องมาจากพยาธิสรีรวิทยาของ functional dyspepsia เกิดได้จากหลายกลไก ผู้ป่วยแต่ละรายจึงอาจมีพยาธิสรีรวิทยาที่แตกต่างกันและตอบสนองต่อยาแต่ละชนิดที่ไม่เหมือนกัน ปัจจุบันจึงมีการศึกษาถึงยาหรือวิธีการรักษาอื่นๆ เพื่อใช้รักษา functional dyspepsia อย่างต่อเนื่อง โดยเน้นการออกฤทธิ์ที่แตกต่างไปจากยามาตรฐาน ได้แก่

- ยาในกลุ่มกระตุ้นตัวรับ 5-HT_{1A} (5-HT_{1A} receptor agonist) เช่น buspirone และ tandospirone เนื่องจากพบว่าการกระตุ้นที่ตัวรับ 5-HT_{1A} ที่ทางเดินอาหารจะทำให้กระเพาะอาหารส่วน fundus คลายตัวเพื่อรองรับอาหารได้มากขึ้น (fundus-relaxing effect) จากการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่ม ปกปิดสองด้าน เปรียบเทียบระหว่างการให้ buspirone 10 มก. วันละ 3 ครั้ง เปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วย functional dyspepsia ที่ระยะเวลา 4 สัปดาห์ ผลการศึกษา พบว่า กลุ่มที่ได้รับ buspirone มีอาการจุกแน่นท้องหลังรับประทานอาหาร อาการอึดเร็ว และท้องอืดที่น้อยกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Tack *et al.*, 2012)

- ยาในกลุ่มกระตุ้นตัวรับ motilin (motilin receptor agonist) เช่น erythromycin และ azithromycin ยากลุ่มนี้มีฤทธิ์กระตุ้นการเคลื่อนตัวของทางเดินอาหาร จากหลักฐานทางวิชาการ พบว่าช่วยเร่งการผ่านของอาหารในกระเพาะอาหารลงสู่ลำไส้และทำให้อาการท้องอืดดีขึ้นในผู้ป่วย functional dyspepsia อย่างไรก็ดี พบว่าอาการโดยรวมอื่นๆ ของผู้ป่วยไม่เปลี่ยนแปลง (Arts *et al.*, 2005)

- ยาที่ออกฤทธิ์ผ่านระบบภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วย functional dyspepsia ที่มีการอักเสบของทางเดินอาหารพบว่าการกระตุ้นเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน จึงมีการศึกษาถึงยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบภูมิคุ้มกันต่ออาการ functional dyspepsia ได้แก่ cromolyn ซึ่งเป็น mast cell stabilizer พบว่าช่วยให้ผู้ป่วยเด็กที่เป็น functional dyspepsia และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย H2RAs มีอาการดีขึ้น (Friesen *et al.*, 2006)

- สมุนไพร ได้แก่ STW5 (Iberogast) เป็นผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยสมุนไพรหลายชนิด เช่น peppermint oil และ chamomile มีจำหน่ายในหลายประเทศ มีฤทธิ์กระตุ้นกระเพาะอาหารและลำไส้ให้หลั่งสารคัดหลั่งต่างๆ และช่วยให้กระเพาะอาหารขยายตัวเพื่อรองรับอาหารได้มากขึ้น ผลจากการศึกษาอภิวเคราะห์ในผู้ป่วย functional dyspepsia พบว่า STW5 มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยช่วยลดความรุนแรงของ functional dyspepsia ได้ (Melzer J *et al.*, 2004)

- การฝังเข็ม (acupuncture) มีการศึกษาอภิวเคราะห์ถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการฝังเข็มในผู้ป่วย functional dyspepsia ผลการศึกษาพบว่า การฝังเข็มมีประสิทธิภาพเหนือกว่าหัตถการหลอก (sham procedure) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการลดอาการและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย functional dyspepsia ในด้านความปลอดภัย ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง อย่างไรก็ตาม ยังมีข้อจำกัดในเรื่องของคุณภาพของการศึกษา (Zhou *et al.*, 2016)

บทสรุป

Functional dyspepsia เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ และพบบ่อยในร้านยา ส่งผลกระทบต่อกิจวัตรประจำวัน และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการที่หลากหลาย บทบาทของเภสัชกรชุมชนในการดูแลผู้ป่วย functional dyspepsia คือ เป็นด่านแรกที่สำคัญในการพบผู้ป่วย โดยต้องสามารถประเมินอาการ วิเคราะห์สาเหตุและตรวจหาอาการหรือสัญญาณเตือนเพื่อพิจารณาว่าควรส่งต่อผู้ป่วยไปยังสถานพยาบาลหรือให้การรักษาร้านยา หลักการใช้ยารักษาอาการ functional dyspepsia ควรเน้นให้ยาตามอาการเด่น คือ พิจารณาให้ยากระตุ้นการเคลื่อนไหวของลำไส้สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการเด่นไม่สบายท้องหลังรับประทานอาหาร และพิจารณาให้ยายับยั้งการหลั่งกรดสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการเด่นปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ ชนิดของยาที่ใช้ขึ้นกับผู้ป่วยเฉพาะรายโดยพิจารณาทั้งด้านประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และราคา

References

- Aros SD, Camilleri M, Cremonini F, *et al.* Contributions of gastric volumes and gastric emptying to meal size and postmeal symptoms in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2004; 127: 1685-94.
- Arts J, Caenepeel P, Verbeke K, *et al.* Influence of erythromycin on gastric emptying and meal related symptoms in functional dyspepsia with delayed gastric emptying time. *Gut* 2005; 54(4): 455-60.
- Barucha AE, Manduca A, Lake DS, *et al.* Gastric motor disturbances in patients with idiopathic rapid gastric emptying. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23(7): 617-e252



- Bang CS, Kim JH, BaikGH, *et al.* Mosapride treatment for functional dyspepsia: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 28-42.
- Bytzer P. H₂ receptor antagonists and prokinetics in dyspepsia. *Gut* 2002; 50(suppl IV): iv58-62.
- Camilleri M, Stanghellini V. Current management strategies and emerging treatments for functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 187-94.
- Chen SY, Wang JY, Zhu CW, *et al.* A randomized controlled multicenter clinical trial on mosapride in the treatment of functional dyspepsia. *Chin J Epidemiol* 2004; 25: 165-8.
- Chua AS, Dinan TG, Lovati LC, *et al.* Cholecystokinin hyperresponsiveness in dysmotility-type nonulcer dyspepsia. *Ann NY Acad Sci* 1994; 713: 298-9.
- Curran MP, Robinson DM. Mosapride in gastrointestinal disorders. *Drugs* 2008; 68(7); 981-91.
- Dite P, Rydlo M, Dockal M, *et al.* A prokinetic agent with a dual effect – itopride – in the treatment of dysmotility. *EMJ Gastroenterol* 2014; 3: 42-7.
- Enck P, Azpiroz, Boeckstaens G, *et al.* Functional dyspepsia. *Nat Rev Dis Prim* 2017; 3: 1-20.
- European Medicines Agency. Restrictions on the use of domperidone-containing medicines. September 2014: EMA/465179/2014.
- Ford AC, Luthra P, Tack J, *et al.* Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2017; 66: 411-20.
- Friesen CA, Sandridge L, Andre L, *et al.* Mucosal eosinophilia and response to H1/H2 antagonist and cromolyn therapy in pediatric dyspepsia. *Clin Pediatr* 2006; 45(2): 143-7.
- Gupta S, Kapoor V, Gupta BM, *et al.* Effect of itopride hydrochloride on QT interval in adult healthy volunteers. *JK-Practitioner* 2005; 12(4): 207-10.
- Hallerback BI, Bommelaer G, Bredberg E, *et al.* Dose finding study of mosapride in functional dyspepsia: a placebo-controlled, randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 959-67.
- Hiyama T, Yoshihara M, Matsuo K, *et al.* Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 304-10.
- Holtmann G, Tally NJ, Liebrechts T, *et al.* A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med* 2006; 354: 832-40.
- Huang X, Lv B, Zhang S, *et al.* Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2012; 18(48): 7371-77.
- Hu ML, Rayner CK, Wu KL, *et al.* Effect of ginger on gastric motility and symptoms of functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 105-10.
- Jaafar MH, Safi SZ, Tan MP, *et al.* Efficacy of rebamipide in organic and functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2018; 63(5): 1250-60.
- Kachintorn U. Epidemiology, approach and management of functional dyspepsia in Thailand. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 suppl 3: 32-34.
- Kim YS, Kim TH, Choi CS, *et al.* Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. *World J Gastroenterol* 2005; 11(27): 4210-4.
- Lee KJ, Kindt S, Tack J. Pathophysiology of functional dyspepsia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 707-16.
- Loyd RA, McClellan DA. Update on the evaluation and management of functional dyspepsia. *Am Fam Physician* 2011; 83:547-52.
- Melzer J, Rosch W, Reichling J, *et al.* Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW5 (Iberogast). *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1279-87.
- Miwa H, Ghoshal UC, Gonlachanvit S, *et al.* Asian consensus report on functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18: 150-68.

- Moayyedi PM, Lacy BE, Andrew CN, *et al.* ACG and CAG clinical guideline: management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2017; 112(7): 988-1013.
- Moshiree B, Barboza J, Tally N. An update on current pharmacotherapy options for dyspepsia. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14(13): 1-17.
- Namarapuekar D, Rane P. Randomized, double-blind, comparative study to evaluate the efficacy and safety of itopride hydrochloride and mosapride citrate in the management of functional dyspepsia. *J Indian Med Assoc* 2004; 102(12): 735-7.
- Pittayanon R, Yuan Y, Bollegala NP, *et al.* Prokinetics for functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Am J Gastroenterol* 2018. Doi: 10.1038/s41395-018-0258-6.
- Quigley EMM. Prokinetics in the management of functional gastrointestinal disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21: 330-6.
- Reimer C. Safety of long term PPI therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27: 443-54.
- Saji S. Itopride in the treatment of dysmotility-like functional dyspepsia: a randomized, placebo-controlled trial. *J Dig Endos* 2010; 1(4): 171-5.
- Seto M, Koga S, Kita R, *et al.* QT-interval prolongation due to medication found in the preoperative evaluation. *J Dent Anesth Pain Med* 2017; 17(4): 323-27.
- Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, *et al.* Gastroduodenal disorders. *Gastroenterol* 2016; 150: 1380-92.
- Tack J, Janssen P, Masaoka T, *et al.* Efficacy of buspirone, a fundus relaxing drug, in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(11): 1239-45.
- Tally NJ. Functional dyspepsia: new insights into pathogenesis and therapy. *Korean J Intern Med* 2016; 31: 444-56.
- Tally NJ, Ford A. Functional dyspepsia. *N Engl J Med* 2015; 373: 1853-63.
- Tally NJ, Tack J, Gupta R, *et al.* Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut* 2008; 57: 740-6.
- Vanheel H, Farre R. Changes in gastrointestinal tract function and structure in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 142-9.
- Wu KL, Rayner CK, Chuah SK, *et al.* Effects of ginger on gastric emptying and motility in healthy humans. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 436-40.
- Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, *et al.* Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 178-85.
- Yamawaki H, Futagami S, Wakabayashi M, *et al.* Management of functional dyspepsia: state of the art and emerging therapies. *Ther Adv Chronic Dis* 2018; 9(1): 23-32.
- Yang YJ, Bang CS, Baik GH, *et al.* Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2017; 17(1): 83.
- Zala AV, Walker MM, Tally NJ. Emerging drugs for functional dyspepsia. *Expert Opin Emerging Drugs* 2015; 20(2): 1-13.
- Zhou W, Su J, Zhang H. Efficacy and safety of acupuncture for the treatment of functional dyspepsia: meta-analysis. *J Altern Complement Med* 2016; 22(5): 380-9.