



บทบาทและวิธีการเลือกใช้ยากกลุ่ม Prokinetic ในการรักษาผู้ป่วย “โรคกรดไหลย้อน”

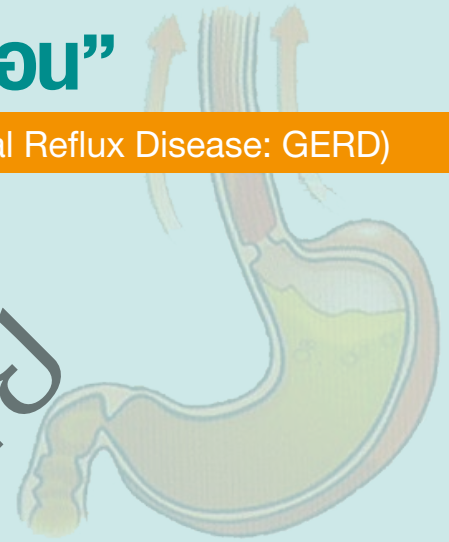
(Role of prokinetic agents for treatment of Gastro-Esophageal Reflux Disease: GERD)



นพ.สุรียา กิรติชานนท์

อายุรแพทย์โรคระบบทางเดินอาหารและตับ

ศูนย์โรคระบบทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลกรุงเทพ

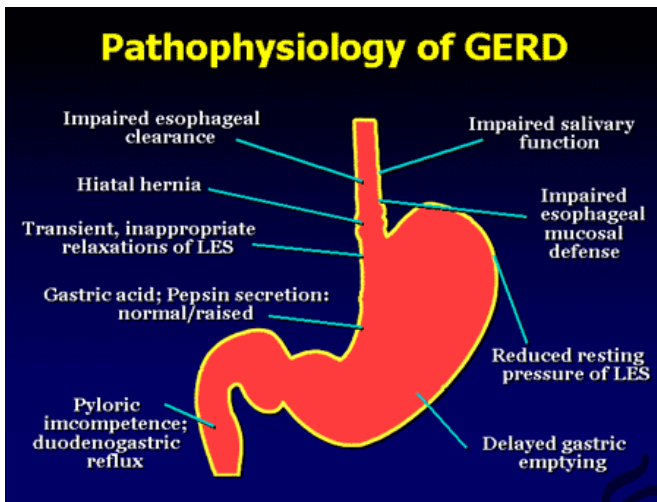


โรคกรดไหลย้อน (GERD) หรือเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า โรคไหลย้อน เป็นโรคที่พบได้บ่อยในชีวิตประจำวัน เกิดจากการที่น้ำกรด น้ำย่อย น้ำดีหรือฟองอากาศในกระเพาะอาหาร ไหลย้อนไประคายเคืองต่อผิวหลอดอาหารแบบซ้ำซากจนเกิดพยาธิสภาพในหลอดอาหารตามมา ทำให้เกิดอาการผิดปกติได้หลายอย่าง เช่น แสบร้อน จุกแน่น รู้สึกไม่สบายบริเวณลำคอ กลางอก ยอดอก ลิ้นปี่ เรอลมบ่อย ๆ หรือสำรอกน้ำย่อยที่มีรสเปรี้ยว รสขม โดยอาการเหล่านี้จะเป็น ๆ หาย ๆ มักเป็นหลังรับประทานอาหาร เอนตัวลงนอนขณะนอนหลับหรือหลังตื่นนอน โดยในระยะแรกๆของโรคนั้น ผู้ป่วยจะมีเฉพาะอาการแสดง แต่เมื่อได้รับการส่องกล้องตรวจหลอดอาหารแล้วจะไม่พบแผลในหลอดอาหาร เรียกผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่า non-erosive reflux disease (NERD) แต่เมื่อเป็นนานถึงจุดหนึ่งพบว่า ร้อยละ 40 ของผู้ป่วย จะกลายเป็นชนิดที่รุนแรงขึ้นคือ จะเกิดการอักเสบของเยื่อบุผิวหลอดอาหารจนเกิดเป็นแผลปริแยกในหลอดอาหาร (erosive reflux disease: ERD) ทำให้เสี่ยงต่อการตกเลือด โลหิตจาง เกิดแผลเป็นตามมาทำให้หลอดอาหารตีบแคบ ผู้ป่วยจะมีอาการ กลืนติด กลืนลำบาก น้ำหนักลด และอาจเกิดการกลายพันธุ์ของเยื่อบุดังกล่าวจนเกิดเป็นมะเร็งหลอดอาหารตามมาได้

นอกจากนี้หากน้ำกรดไหลย้อนสูงขึ้นจนไประคายเคืองต่อผิวลำคอ กล่องเสียง หลอดลม จะทำให้มีอาการเจ็บแสบร้อน ลำคอ คอแห้ง เสียงแหบ รู้สึกมีเสมหะในลำคอมากโดยเฉพาะหลังตื่นนอน ไอเรื้อรัง และมีความรู้สึกว่ามีอะไรบางอย่างติดค้างอยู่ในลำคอ (laryngopharyngeal reflux: LPR) นอกจากนี้ยังสามารถทำให้เกิดอาการหืดหอบและเกิดพังผืดในปอดตามมาได้ เรียกกลุ่มอาการเหล่านี้ว่า extraesophageal GERD⁽¹⁾

กลไกสำคัญที่ทำให้เกิดโรคกรดไหลย้อนคือ เกิดความหย่อนยานของหูรูดส่วนปลายที่กั้นระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร (tLESr) นอกจากนี้ยังมีกลไกอื่น ๆ อีกหลายอย่างที่ทำให้เกิดโรคขึ้น ได้แก่ การมีกระเพาะในหลอดอาหารส่วนล่าง (hiatal hernia), ความดันขณะพักตัวในหลอดอาหารส่วนล่างลดลง (reduced resting pressure of LES), การบีบตัวที่ผิดปกติของหลอดอาหาร (impaired esophageal motility and clearance), หลอดอาหารมีความไวต่อสิ่งกระตุ้นมากเกินไป (impaired tissue resistance), ร่างกายสร้างน้ำลายซึ่งช่วยในการสะเทินน้ำกรดน้อยเกินไป, มีความผิดปกติในการบีบไล่อาหารของกระเพาะอาหาร (impaired gastric emptying time), เกิดการอุดตันของกระเพาะอาหารส่วนปลาย (gastric

outlet obstruction), มีการเพิ่มสูงขึ้นของความดันในช่องท้องมากกว่าความดันในช่องอกจากความท่วม ความอ้วน (transient increase in intra-abdominal pressure), มีการไหลย้อนสวนทางของน้ำย่อยจากลำไส้เล็กส่วนต้นสู่กระเพาะอาหารมากเกินไป (pyloric incompetence with duodenogastric reflux) และ/หรือมีการหลั่งกรดและน้ำย่อยในกระเพาะอาหารที่สูงกว่าปกติ (ดังภาพที่ 1)⁽²⁾ พยาธิสรีรวิทยาเหล่านี้จะก่อให้เกิดอาการผิดปกติและเกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ของโรคกรดไหลย้อนตามมา



ภาพที่ 1: พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคกรดไหลย้อน (pathophysiology of GERD)

สำหรับการรักษาโรคกรดไหลย้อนมีวัตถุประสงค์เพื่อบรรเทาอาการผิดปกติที่เกิดขึ้น ช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตและคุณภาพการนอนหลับที่ดีขึ้น และสามารถกลับมาทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพ รวมทั้งช่วยป้องกันและรักษาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากโรคนี้ด้วย หลักในการรักษาประกอบด้วย การใช้ยาที่มีประโยชน์ร่วมกับการให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยในการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมบางอย่างเพื่อให้โรคดีขึ้นอย่างรวดเร็วและป้องกันการกลับเป็นซ้ำ ในรายที่เป็นรุนแรงอาจต้องอาศัยการผ่าตัดรัดหูรูดส่วนปลายของหลอดอาหาร

สำหรับกลุ่มยาที่มีประโยชน์ในการรักษาโรคกรดไหลย้อนมีหลายชนิด ได้แก่

1. ยาควบคุมความเป็นกรดของน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร ได้แก่ ยากลุ่ม proton-pump inhibitors (PPIs) หรือ ยากลุ่ม histamine-receptor antagonists (H₂ RA)^(1,3,17)
2. ยากระตุ้นการบีบตัวหรือช่วยปรับการทำงาน ของหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร (prokinetic drugs)^(1,3,17) ให้เข้าสู่ภาวะปกติ ตัวอย่างยากลุ่ม

prokinetic ได้แก่ ยา itopride, cisapride, mosapride, metoclopramide, domperidone

3. ยาช่วยเพิ่มความแข็งแรงของหูรูดหลอดอาหารได้แก่ ยา GABA-B agonist เช่น baclofen^(1,17) และ lesogaberan (AZD3355)⁽¹⁷⁾ ซึ่งยา lesogaberan ยังอยู่ในขั้นตอนการศึกษาทางคลินิก
4. ยาบรรเทาขณะที่มีอาการเป็นครั้งคราว ได้แก่ ยาลดกรด (antacid)^(1,3,17), alginate^(17,18)

กรณีที่มีผู้ป่วยมีอาการนาน ๆ ครั้งควรเลือกใช้ยา antacid หรือ alginate เนื่องจากยาออกฤทธิ์บรรเทาอาการได้รวดเร็ว แต่ในกรณีที่มีอาการบ่อยจนรบกวนชีวิตประจำวันควรเลือกรับประทานยากลุ่มอื่นเป็นหลัก เนื่องจากยา antacid, alginate ไม่ได้ทำให้โรคสงบในระยะยาว ไม่สามารถรักษาหรือป้องกัน และแผลในหลอดอาหาร และไม่สามารถรักษาหรือป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากโรคกรดไหลย้อนได้

สำหรับยากลุ่ม GABA-B agonist เช่น baclofen สามารถเพิ่มความแข็งแรงของหูรูดหลอดอาหารได้ ช่วยทำให้ผู้ป่วยมีอาการที่ดีขึ้น แต่ยานี้ต้องรับประทานวันละ 3-4 เวลา และมักมีอาการข้างเคียงร่วม เช่น ง่วงซึม วิงเวียนศีรษะ สมาธิไม่ดี ท้องผูก จึงมักถูกเลือกใช้เป็นยาเสริมหลังการใช้ยาหลักกลุ่ม PPIs แล้ว แต่ได้ผลไม่ดีเท่าที่ควร ในปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีแล้วว่า ยาหลักที่ใช้รักษาโรคกรดไหลย้อนคือ ยากลุ่ม PPIs ซึ่งรักษาได้ทั้งอาการผิดปกติที่เกิดขึ้น ช่วยทำให้แผลในหลอดอาหารหายเร็วขึ้น ป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคและยังช่วยลดภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากตัวโรคได้อีกด้วย แต่จากการศึกษาพบว่ามีผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนจำนวนตั้งแต่ร้อยละ 15 ถึงร้อยละ 50⁽⁵⁾ จะไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา PPI ขนาดมาตรฐาน (โดยเฉพาะผู้ป่วยกรดไหลย้อนชนิดไม่มีแผล (NERD)⁽⁴⁾ และผู้ป่วยกรดไหลย้อนชนิด extraesophageal GERD)⁽⁶⁾ ที่เป็นเช่นนี้เนื่องจากยากลุ่ม PPIs ออกฤทธิ์ช่วยลดเฉพาะปริมาณและความเข้มข้นของน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร ลดฤทธิ์กัดกร่อนต่อผิวหลอดอาหาร แต่ยา PPIs ไม่ได้ช่วยแก้ไขกลไกอื่น ๆ รวมทั้งไม่ได้ทำให้จำนวนครั้งของการไหลย้อนลดลงจากเดิม ดังนั้น แพทย์ผู้รักษาควรพิจารณาเลือกใช้ยากลุ่มอื่น ๆ ช่วยเสริมสำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยากลุ่ม PPIs ทั้งนี้เพื่อเพิ่มประสิทธิผลของการรักษาให้ดียิ่งขึ้น เช่น พิจารณาเสริมยา H₂ RA เพื่อลดอาการขณะนอนหลับ หรือให้ผู้ป่วยรับประทานยา PPI ร่วมกับยากลุ่ม prokinetic หรือเลือกเสริมด้วยยา GABA-B agonist

การรักษาผู้ป่วยกรดไหลย้อน จากข้อมูลการวิจัย^(3,13,14) พบว่ายา itopride ขนาด 50 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 3 เวลา แทบจะไม่ถูกดูดซึมผ่านเข้าสู่เยื่อหุ้มสมอง แทบไม่เพิ่มระดับฮอร์โมน prolactin ดังนั้นจึงพบอาการเต้านมโตและอาการไม่พึงประสงค์เรื่องการปวดศีรษะน้อย⁽²⁰⁾ นอกจากนี้ยังพบว่ายา itopride ไม่มีผลกระทบต่อจังหวะการเต้นของหัวใจ และไม่พบรายงานการเสียชีวิตกะทันหันจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะเหมือนยาบางชนิดที่กล่าวถึงในข้างต้น⁽¹⁵⁾ และกระบวนการเมตาบอลิซึมของยา itopride ไม่ได้พึ่งเอนไซม์ liver cytochrome P450 enzymes⁽²⁰⁾ เหมือนยา prokinetic ชนิดอื่นๆ ดังนั้นจึงไม่น่าเกิดอันตรกริยากับยาอื่น^(16,20)

โดยสรุป การรักษาโรคกรดไหลย้อนให้เกิดประสิทธิภาพที่ดีนั้น ควรประกอบด้วยความเข้าใจในกลไกการเกิดโรค การดำเนินโรค ควรเลือกใช้ยาให้ถูกชนิด และถูกวิธีภายใต้การกำกับดูแลของแพทย์และเภสัชกร ยา PPIs ยังคงเป็นยาหลักในการรักษา สำหรับยากกลุ่ม prokinetic เป็นทางเลือกที่ดีอีกทางเลือกหนึ่ง เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรงหรือผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการใช้ยา PPI เพียงชนิดเดียว การรักษาโรคกรดไหลย้อนด้วยยา prokinetic จะให้ผลที่ดียิ่งขึ้นในผู้ป่วยที่มีการทำหน้าที่ที่ผิดปกติของกระเพาะอาหารหรือมีอาการท้องผูกร่วมอยู่ด้วย นอกเหนือจากด้านประสิทธิภาพของยาแล้วแพทย์ควรเลือกใช้ยา prokinetic ที่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยที่สูง นอกจากนี้ควรแนะนำให้ผู้ป่วยปรับเปลี่ยนพฤติกรรมบางอย่างให้เหมาะสมจะช่วยทำให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้นเร็ว และช่วยป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคได้ดีอีกด้วย

Disclaimer:

“While every effort has been made to ensure the accuracy of the information and references provided in those highlights at the time of print, any views and opinions expressed in the article are solely of Dr.Suriya Keeratchananont unless otherwise attributed. Itopride therapeutic indications approved in Thailand indicated in the treatment of gastrointestinal symptoms of functional. Non-ulcer dyspepsia (chronic gastritis) i.e., sensation of bloating, Early satiety, upper abdominal pain or discomfort.

เอกสารอ้างอิงที่สำคัญ

1. Phillip O. Katz, Lauren B. Gerson, Marcelo F. Vela, et al. Guidelines for Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Am J Gastroenterol 2013;108:308-328.
2. Kahrilas PJ. GERD pathogenesis, pathophysiology, and clinical manifestations. Cleve Clin J Med 2003;70 Suppl 5:S4-S19.
3. Kwong Ming Fock, Nicholas J Talley, Rnonnie Fass, et al. Asia-Pacific consensus on management of gastroesophageal reflux disease: Update. J of Gastroenterol and Hepatol 2008;23:8-22.
4. Dean BB, Gano AD, Knight K, et al. Effectiveness of proton pump inhibitors in non-erosive reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:256-664.
5. Fass R, Shariro M, Dekel R, et al. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease-where next? Aliment Pharmacol Ther 2005;22:79-94.
6. Moore JM, Vaizi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: real or imagined? Curr Opin Gastroenterol 2010;26:389-394.
7. 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):4210-4214.
8. Scarpellini E, Vos R, Blondeau K, et al. The effects of itopride on oesophageal motility and lower oesophageal sphincter function in man. Aliment Pharmacol Ther 2011;33(1):99-105.
9. Ren LH, Chen WX, QWu L, et al. Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. World J Gastroenterol 2014;20(9):2412-2419.
10. Straus SM, Sturkenboom MC, Bleumink GS, et al. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. Eur Heart J 2005;26(19):2007-2012.
11. Van Noord C, Dieleman JP, van Herpen G, et al. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands. Drug Saf 2010;33(11):1003-1014.
12. Johannes CB, Varas-Lorenzo C, McQuay LJ, et al. Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in a cohort of users of domperidone: a nested case-control study. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010;19(9):881-888.
13. Xuan Huang, Bin Lv, Shuo Zhang, Yi-Hong Fan and Li-Na Meng. Itopride therapy for functional dyspepsia: A meta-analysis. World J Gastroenterol. 2012 December 28;18(48):7371-7377.
14. Byung-Joon Chun, Dong-Soo Lee. The effect of itopride combined with lansoprazole in patients with laryngopharyngeal reflux disease. Eur Arch Otorhinolaryngol 2013;270:1385-1390.
15. Gupta S, Kapoor V, Gupta B.M., et al. Effect of itopride hydrochloride on QT interval in adult healthy volunteers. JK-Practitioner 2005;12(4):207-210.
16. Mushiroda T, Douya R, Takahara E, et al. The involvement of flavin-containing monooxygenase but not CYP3A4 in metabolism of itopride hydrochloride, a gastroprokinetic agent: comparison with cisapride and mosapride citrate. Drug Metab Dispos 2000;28(10):1231-1237.
17. Wang YK, Hsu WH, Wang SSW, et al. Current Pharmacological Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Gastroenterology Research and Practice; Volume 2013; Article ID 983653, 1-12. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/983653>
18. Savarino E, Bortoli N, Zentilin P, et al. Alginate controls heartburn in patients with erosive and non-erosive reflux disease. World J Gastroenterol 2012;18(32):4371-4378.
19. The European Medicine Agency's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) communication: PRAC recommends restricting use of domperidone Benefits still considered to outweigh risks when given short-term and in low doses to treat nausea or vomiting: Available from access URL http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Domperidone_31/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500162559.pdf
20. Itopride Thailand Package Insert, 2014.