แผนการสอนรายหัวข้อ

ชื่อหัวข้อ Acid-peptic diseases: Gastritis, dyspepsia, peptic ulcer, upper gastrointestinal bleeding, gastrointestinal reflux disease
โรคที่เกี่ยวข้องกับกรดในกระเพาะอาหาร: กระเพาะอาหารอักเสบ กระเพาะอาหารแปรปรวน แผลในทางเดินอาหาร เลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน กรดไหลย้อน

อาจารย์ผู้สอน รศ.ดร.ภก.ธีรัตถ์ เหลืองมั่นคง
วุฒิการศึกษาผู้สอน ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชวิทยา), Ph.D. (Biopharmacy), ปร.ด. (เภสัชศาสตร์ชีวภาพ)
ช่องทางการติดต่อ **โทรศัพท์** 0-2644-8700 ต่อ 5624 **E-mail** theerut.lua@mahidol.ac.th
ภาควิชา เภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ชื่อรายวิชา เภสัชกรรมคลินิกและการรักษาโรค 2 **รหัสวิชา** ภกปร 402
หลักสูตร เภสัชศาสตรบัณฑิต
จำนวน 3 หน่วยกิต
สำหรับนักศึกษาระดับ ปริญญาตรี **ชั้นปี** 4
ปีการศึกษา 2569 **ภาคการศึกษา** ภาคต้น
วัน เดือน ปี และเวลาที่สอน วันศุกร์ที่ 14 สิงหาคม (9.00-12.00) และ 21 สิงหาคม (9.00-10.00) 2569 ห้อง 207 (ราชรัตน์)
จำนวนชั่วโมงที่สอน **บรรยาย** 4 ชั่วโมง **ปฏิบัติ** - ชั่วโมง
วัน เดือน ปี ที่จัดทำ 11 สิงหาคม 2562
ปรับปรุงครั้งที่ 8 **วัน เดือน ปี ที่ปรับปรุง** 6 สิงหาคม 2569

วัตถุประสงค์การศึกษา

หลังเสร็จสิ้นการเรียนการสอนแล้ว นักศึกษาสามารถ

1. ระบุสาเหตุ พยาธิสภาพ อาการ และหลักการวินิจฉัยโรคที่เกี่ยวข้องกับกรดในกระเพาะอาหาร ได้แก่ กระเพาะอาหารอักเสบ กระเพาะอาหารแปรปรวน แผลในทางเดินอาหาร เลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน และกรดไหลย้อน รวมทั้งสามารถอธิบายภาวะแทรกซ้อนจากโรคเหล่านี้ได้
2. อธิบายหลักการรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับกรดในกระเพาะอาหารได้
3. อธิบายเภสัชวิทยาคลินิกของยาที่ใช้รักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับกรดในกระเพาะอาหารได้
4. เลือกจ่ายและอธิบายวิธีการใช้ยาที่มีบทบาทในโรคที่เกี่ยวข้องกับกรดในกระเพาะอาหารได้

เนื้อหา

1. สาเหตุ พยาธิสภาพ อาการ หลักการวินิจฉัย และภาวะแทรกซ้อนของโรคที่เกี่ยวข้องกับกรดในกระเพาะอาหาร ได้แก่ กระเพาะอาหารอักเสบ กระเพาะอาหารแปรปรวน แผลในทางเดินอาหาร เลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน และกรดไหลย้อน
2. หลักการรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับกรดในกระเพาะอาหาร
3. เภสัชวิทยาคลินิกของยาที่ใช้ในการรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับกรดในกระเพาะอาหาร
4. วิธีการใช้ยาที่เกี่ยวข้องกับการรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับกรดในกระเพาะอาหาร
5. ตัวอย่างและกรณีศึกษา (สอดแทรกในเนื้อหาทุกส่วน)

วิธีการจัดประสบการณ์การเรียนรู้

- ☑ การบรรยาย
- ☑ การศึกษาด้วยตนเองจากสื่อการสอนที่กำหนด
- ☑ ยกตัวอย่างจากกรณีศึกษา

วิธีการจัดการเรียนการสอน

1. บรรยายประกอบเอกสารการสอนเรียงตามลำดับก่อนหลังเพื่อทำให้นักศึกษาเข้าใจได้ง่าย
2. ยกตัวอย่างกรณีศึกษาจากวารสารวิชาการและเอกสารอ้างอิงสอดแทรกระหว่างการบรรยาย
3. นักศึกษาทบทวนความรู้และความเข้าใจได้ด้วยตัวเองจากเอกสารประกอบการสอนและเอกสารคำสอนประกอบการบรรยาย รวมทั้งอ่านประกอบเพิ่มเติม

ตารางที่ 1 Time table การเรียนการสอน

หัวข้อ	ระยะเวลา
สาเหตุ พยาธิสภาพ อาการ หลักการวินิจฉัย และภาวะแทรกซ้อนของโรคที่เกี่ยวข้องกับกรดในกระเพาะอาหาร และการกำจัดเชื้อ *Helicobacter pylori* ตัวอย่างและกรณีศึกษา	50 นาที
พักครั้งที่ 1	10 นาที
การป้องกันและรักษาความผิดปกติในทางเดินอาหารจากยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ และการรักษาโรคกรดไหลย้อน ตัวอย่างและกรณีศึกษา	50 นาที
พักครั้งที่ 2	10 นาที
การรักษาโรคกระเพาะอาหารแปรปรวน ตัวอย่างและกรณีศึกษา	30 นาที
การเรียนรู้ผ่านการคิดและวิเคราะห์ โดยใช้กรณีศึกษาของผู้ป่วยโรคที่เกี่ยวข้องกับกรดในกระเพาะอาหาร	30 นาที
การป้องกันและรักษาแผลในทางเดินอาหารจากความเครียด และการรักษาภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน ตัวอย่างและกรณีศึกษา (บันทึกการบรรยาย นักศึกษาสามารถศึกษาได้เองเมื่อสะดวก)	30 นาที (VDO)
เภสัชวิทยาคลินิกและวิธีการใช้ยาที่เกี่ยวข้องกับการรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับกรดในกระเพาะอาหาร ตัวอย่างและกรณีศึกษา	60 นาที

สื่อการเรียนรู้ และเอกสารอ้างอิง/อ่านประกอบ

- ☑ เอกสารประกอบการสอน
- ☑ ตำรา/เอกสารปฐมภูมิ/เอกสารวิชาการอื่นๆ
- ☑ กรณีศึกษา
- ☑ สไลด์/วิดีโอ
- ☑ คอมพิวเตอร์และ LCD projector

รายชื่อสื่อการเรียนรู้และเอกสารอ้างอิง/อ่านประกอบมีดังต่อไปนี้

1. Chey WD, Howden CW, Moss SF, et al. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. Am J Gastroenterol. 2024 Sep 1;119(9):1730-1753.
2. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. Lancet. 2017;390(10094):613-624.
3. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, et al. Gastroduodenal disorders. Gastroenterology 2016;150(6):1380-92.
4. Sandhu DS, Fass R. Current trends in the management of gastroesophageal reflux disease. Gut Liver 2018;12(1):7-16.
5. Armstrong D, Nakhla N. Non-prescription proton-pump inhibitors for self-treating frequent heartburn: the role of the Canadian pharmacist. Pharm Pract (Granada) 2016;14(4):868.
6. Maret-Ouda J, Markar SR, Lagergren J. Gastroesophageal reflux disease: A review. JAMA. 2020;324(24):2536-47.
7. Buendgens L, Koch A, Tacke F. Prevention of stress-related ulcer bleeding at the intensive care unit: risks and benefits of stress ulcer prophylaxis. World J Crit Care Med 2016;5(1):57-64.
8. Pittayanon R, Leelakusolvong S, Vilaichone RK, et al. Thailand dyspepsia guidelines: 2018. J Neurogastroenterol Motil 2019;25(1):15-26.
9. Mahachai V, Vilaichone RK, Pittayanon R, et al. Thailand consensus on *Helicobacter pylori* treatment 2015. Asian Pac J Cancer Prev 2016;17(5):2351-60.
10. Thai Neurogastroenterology and Motiliy Society. Thailand GERD guideline 2020. กรุงเทพฯ: พริ้นท์เอเบิ้ล, พิมพ์ครั้งที่ 1 ก.ค. 2563.

การวัดผลการเรียนรู้ (วิธีการ/ตัวชี้วัด/เกณฑ์)

- ☑ การสอบข้อเขียน

ตัวชี้วัดและเกณฑ์ของวิธีการแต่ละข้อโดยสังเขป

ทดสอบความรู้ ความเข้าใจและการวิเคราะห์จากการสอบข้อเขียน โดยมอบหมายให้นักศึกษาไปค้นคว้าและทบทวนด้วยตนเองหลังการเรียน ซึ่งข้อสอบมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อทดสอบว่านักศึกษาบรรลุวัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่กำหนดหรือไม่ โดยเนื้อหาของข้อสอบอยู่ในขอบเขตของการบรรยายคิดเป็นร้อยละ 80 อีกร้อยละ 20 เป็นเนื้อหาประยุกต์ที่นักศึกษาต้องใช้ความรู้และวิจารณญาณนอกเหนือจากที่ได้รับจากการบรรยายในการวิเคราะห์ (เช่น กรณีศึกษาที่ต้องประยุกต์ใช้ความรู้จากหัวข้ออื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องในการพิจารณาคำตอบที่เหมาะสมที่สุด) นักศึกษาที่บรรลุวัตถุประสงค์ต้องได้คะแนนจากการประเมินมากกว่าร้อยละ 50

เอกสารคำสอน วิชาเภสัชกรรมคลินิกและการรักษาโรค 2 (ภกปร 402)

โรคที่เกี่ยวข้องกับกรดในกระเพาะอาหาร: กระเพาะอาหารอักเสบ กระเพาะอาหารแปรปรวน แผลในทางเดินอาหาร เลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน กรดไหลย้อน

Acid-peptic diseases: gastritis, dyspepsia, peptic ulcer, upper gastrointestinal bleeding, gastrointestinal reflux disease

รศ.ดร.ภก.ธีรัตถ์ เหลืองมั่นคง
Email: theerut.lua@mahidol.ac.th
ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

วัตถุประสงค์การศึกษา

หลังเสร็จสิ้นการเรียนการสอนแล้ว นักศึกษาสามารถ

1. ระบุสาเหตุ พยาธิสภาพ อาการ และหลักการวินิจฉัยโรคที่เกี่ยวข้องกับกรดในกระเพาะอาหาร ได้แก่ กระเพาะอาหารอักเสบ กระเพาะอาหารแปรปรวน แผลในทางเดินอาหาร เลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน และกรดไหลย้อน รวมทั้งสามารถอธิบายภาวะแทรกซ้อนจากโรคเหล่านี้ได้
2. อธิบายหลักการรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับกรดในกระเพาะอาหารได้
3. อธิบายเภสัชวิทยาคลินิกของยาที่ใช้รักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับกรดในกระเพาะอาหารได้
4. เลือกจ่ายและอธิบายวิธีการใช้ยาที่มีบทบาทในโรคที่เกี่ยวข้องกับกรดในกระเพาะอาหารได้

อาการ สาเหตุ พยาธิสภาพและการวินิจฉัยเบื้องต้น

กรดในกระเพาะอาหารมีบทบาทสำคัญในกระบวนการย่อยอาหารและการดูดซึมสารอาหาร แต่กรดในกระเพาะอาหารที่มากจนเกินขีดจำกัดของกลไกการปกป้องเยื่อบุทางเดินอาหาร (hyperacidity หรือ acid hypersecretion) เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดโรคของระบบทางเดินอาหารส่วนต้น เนื่องจากกรดส่วนเกินสามารถทำให้เกิดการระคายเคืองและบาดเจ็บของเยื่อบุทางเดินอาหาร จนนำไปสู่การอักเสบและอาการผิดปกติต่าง ๆ ตามมา

ผู้ป่วยด้วยโรคที่เกี่ยวข้องกับกรดในกระเพาะมักมีอาการที่หลากหลาย โดยอาการเหล่านี้มักไม่เฉพาะเจาะจงกับโรคใดโรคหนึ่ง เช่น ปวดท้อง (abdominal pain) ท้องอืด (bloat, flatulence) เรอ (belch) รู้สึกอึดอัดแน่นท้อง (discomfort) คลื่นไส้ (nausea) เบื่ออาหาร (loss of appetite) อิ่มเร็วหลังจากรับประทานอาหาร (postprandial fullness) เป็นต้น มักเรียกอาการซึ่งไม่รุนแรงเหล่านี้ในภาพรวมว่า dyspeptic symptoms (dyspepsia หรือ indigestion) ซึ่งคนไทยนิยมเรียกว่าเป็น อาการอาหารไม่ย่อย หรือ อาการของโรคกระเพาะอาหาร อย่างไรก็ตามคำเหล่านี้เป็นคำที่ไม่เฉพาะเจาะจง และไม่ได้ใช้เพื่อการวินิจฉัยโรคอย่างถูกต้อง

Theerut Luangmonkong

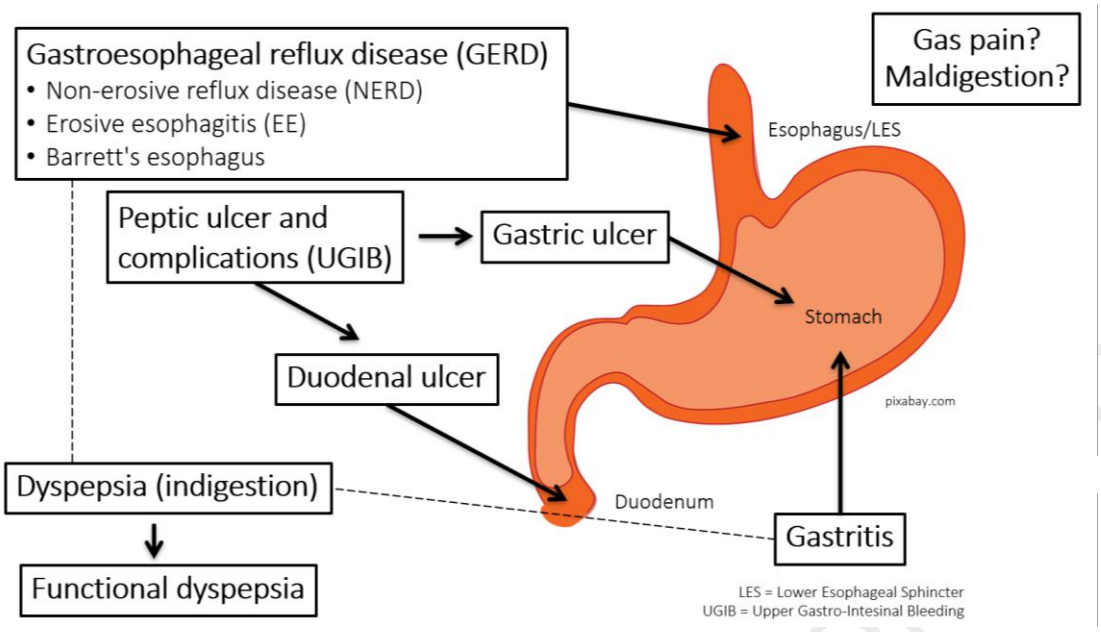
Dyspeptic symptoms อาจเกิดจากสาเหตุที่สืบทราบได้ เช่น รับประทานอาหารมากเกินไป อาหารย่อยยาก หรืออาหารรสจัด จนทำให้กรดหลั่งมากเกินไปและเกิดแก๊สปริมาณมากในทางเดินอาหาร มักเรียกภาวะนี้ว่า **ปวดมวนท้องจากแก๊สในทางเดินอาหาร (gas pain)** ทั้งนี้ dyspeptic symptoms ยังอาจเกิดจาก**ภาวะพร่องเอนไซม์ที่ต้องใช้ในกระบวนการย่อยอาหาร (maldigestion)** ได้เช่นกัน แต่หากอาการเหล่านี้เกิดขึ้นอย่างรุนแรงพร้อมกับตรวจพบการอักเสบที่เยื่อบุกระเพาะอาหาร หรือพบประวัติว่าผู้ป่วยได้รับประทานยาที่ระคายเคืองกระเพาะอาหาร รวมทั้งดื่มแอลกอฮอล์ ผู้ป่วยอาจได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ**กระเพาะอาหารอักเสบเฉียบพลัน (acute gastritis)** แต่หากผู้ป่วยมีอาการเรื้อรังหรือไม่ดีขึ้นหลังใช้ยาในเบื้องต้น รวมถึงหากผู้ป่วยมีอาการอื่นที่บ่งบอกถึงความผิดปกติที่รุนแรง (alarm symptom) เช่น อาเจียนเป็นเลือด อุจจาระดำหรือมีสีเข้มกว่าปกติ โลหิตจาง น้ำหนักลด อาเจียนอย่างต่อเนื่อง รวมทั้งการมีคนในครอบครัวที่เคยเป็นมะเร็งทางเดินอาหาร (gastrointestinal cancer) ผู้ป่วยจะต้องได้รับการวินิจฉัยอย่างละเอียดเพื่อหาสาเหตุให้พบและทำการรักษาโดยเร็วที่สุด เพราะนอกจากอาการเหล่านี้จะบ่งชี้ว่าผู้ป่วยอาจเป็น**แผลในทางเดินอาหาร (peptic ulcer)** แล้ว ยังอาจสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งในทางเดินอาหารอีกด้วย สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการแสบร้อนกลางทรวงอก (heartburn) พร้อมกับเรอเปรี้ยว (regurgitation) จนส่งผลรบกวนการใช้ชีวิต อาจได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น**กรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux disease, GERD)** และหากวินิจฉัยแยกโรคอื่นออกไปแล้วแต่ยังไม่พบพยาธิสภาพใด ๆ ผู้ป่วยอาจได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ**กระเพาะอาหารแปรปรวน (functional dyspepsia)** ซึ่งรายละเอียดของโรคแต่ละชนิดจะกล่าวถึงในลำดับถัดไป

การวินิจฉัยที่สำคัญเพื่อตรวจหาโรคที่เกี่ยวข้องกับกรดในกระเพาะอาหาร ได้แก่ การส่องกล้องในระบบทางเดินอาหารส่วนบน เช่น esophagogastroduodenoscopy (EGD) หรืออาจมีชื่อเรียกหัตถการอื่น ๆ ที่คล้ายคลึงกันตามตำแหน่งของการส่องกล้อง เช่น gastroscopy, esophagoscopy และ endoscopy ซึ่งการส่องกล้องจะทำให้เห็นว่ามีการอักเสบหรือมีเลือดออกในทางเดินอาหารหรือไม่ รวมทั้งยังทำให้ทราบว่าแผลที่เกิดขึ้นอยู่ที่ส่วนใดและรุนแรงมากเพียงใด การส่องกล้องยังทำให้สามารถรักษาแผลที่พบได้ทันทีในเบื้องต้นด้วยการใช้ยาเฉพาะที่ ความร้อนหรือเครื่องมือในการปิดแผลที่กำลังมีเลือดไหล นอกจากนั้นการส่องกล้องยังทำให้เก็บชิ้นเนื้อออกมาตรวจว่าเป็นเซลล์มะเร็งหรือมีการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคกระเพาะอาหารอักเสบเรื้อรัง (chronic gastritis) แผลในทางเดินอาหาร รวมทั้งมะเร็งกระเพาะอาหารหรือไม่ นอกจากการส่องกล้องแล้ว ยังมีวิธีการวินิจฉัยอื่น ๆ เพื่อตรวจแยกโรคในทางเดินอาหารอีก เช่น การวัดค่า pH ในกระเพาะอาหารและหลอดอาหารเพื่อวินิจฉัยโรคกรดไหลย้อน การถ่ายภาพรังสีเพื่อดูการทำงานของทางเดินอาหาร เป็นต้น

นิยามของโรค พยาธิสภาพ และหลักการรักษา

โรคที่เกี่ยวข้องกับกรดในกระเพาะอาหารเกิดขึ้นตามตำแหน่งของอวัยวะในทางเดินอาหารที่ไวต่อฤทธิ์กัดกร่อนดังรูปที่ 1 ทั้งนี้การอักเสบหรือเป็นแผลที่เกิดขึ้นนอกจากสัมพันธ์กับปริมาณกรดแล้ว ยังสัมพันธ์กับความสามารถในการปกป้องเยื่อบุทางเดินอาหาร (gastric mucosal defense) ของแต่ละบุคคลอีกด้วย โดยแต่ละโรคมีข้อควรรู้และความแตกต่างที่สำคัญดังนี้

Theerut Luangmonkong



<u>รูปที่ 1</u> ตำแหน่งของอวัยวะในทางเดินอาหารส่วนบนกับการเกิดโรคที่เกี่ยวข้องกับกรดในกระเพาะอาหาร

กระเพาะอาหารอักเสบ (gastritis)

กระเพาะอาหารอักเสบ หมายถึง การอักเสบของเยื่อบุกระเพาะอาหาร (inflammation of gastric mucosa) จนทำให้เยื่อบุกระเพาะอาหารเกิดการบวม มีสีแดงใต้ชั้นเยื่อบุผิว แม้ว่าการอักเสบนั้นอาจจะยังไม่ทำให้เกิดแผลที่สังเกตได้อย่างชัดเจน โดยกรดในกระเพาะอาหารมักมีส่วนกระตุ้นให้เกิดการอักเสบขึ้น ภาวะกระเพาะอาหารอักเสบอาจเกิดขึ้นอย่างฉับพลัน (acute gastritis) หรือเรื้อรัง (chronic gastritis) ซึ่งหากทราบสาเหตุ เช่น จากการติดเชื้อ *H. pylori* จากยาที่ระคายเคืองกระเพาะอาหาร หรือจากความเครียด สามารถทำการรักษาโดยการกำจัดสาเหตุเหล่านั้น ทั้งนี้หากภาวะกระเพาะอาหารอักเสบไม่รุนแรง ผู้ป่วยอาจไม่พบอาการที่สังเกตได้ หรืออาจพบเพียงอาการเล็กน้อยจนไม่ได้รับความใส่ใจ แต่หากภาวะกระเพาะอาหารอักเสบเกิดขึ้นอย่างเรื้อรังโดยไม่ได้รับการดูแลรักษาอย่างเหมาะสม อาจนำไปสู่การเกิดแผลในทางเดินอาหาร เลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน หรือแม้กระทั่งมะเร็งกระเพาะอาหารในที่สุด

แผลในทางเดินอาหาร (peptic ulcer)

หากเยื่อบุทางเดินอาหารมีการอักเสบอย่างเรื้อรัง หรือเกิดอย่างฉับพลันแต่รุนแรง อาจนำไปสู่การเกิดแผลได้ สามารถแบ่งแผลในทางเดินอาหารออกเป็น 2 ประเภทตามตำแหน่งที่พบ คือ แผลในกระเพาะอาหาร (gastric ulcer) และแผลในลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenal ulcer) โดยแผลในทางเดินอาหารเป็นสาเหตุของการเกิด**ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน (upper gastrointestinal bleeding, UGIB)** และอาจนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อน เช่น โลหิตจาง (anemia) ทางเดินอาหารตีบ (stricture) หรือทะลุ (gastrointestinal perforation) เป็นต้น

สาเหตุสำคัญของการเกิดแผลในทางเดินอาหาร ได้แก่

1) กระเพาะอาหารอักเสบเรื้อรังจากการติดเชื้อ ***H. pylori***
2) กระเพาะอาหารอักเสบฉับพลันหรือเรื้อรังจากการใช้ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs, **NSAIDs**)

จะเห็นว่าสาเหตุของแผลในทางเดินอาหารที่พบบ่อยที่สุด คือ การเกิดกระเพาะอาหารอักเสบจาก *H. pylori* และ NSAIDs และการอักเสบนั้นมีความรุนแรงจนทำให้เกิดแผลในเยื่อบุทางเดินอาหาร ผู้ป่วยด้วยแผลในทางเดินอาหารจำเป็นต้องได้รับการรักษาตามสาเหตุที่พบ เช่น ต้องกำจัดเชื้อหากพบการติดเชื้อ *H. pylori* แต่หากเกิดจาก NSAIDs (รวมทั้ง aspirin ขนาดต่ำ) รวมถึงยากลุ่มอื่น ๆ เช่น ยาต้านเกล็ดเลือด (anti-platelets) ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anti-coagulants) ยาต้านซึมเศร้ากลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) อาจจำเป็นต้องหยุดยาที่เป็นสาเหตุและให้การรักษาด้วยยาลดการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร โดยยากลุ่ม proton-pump inhibitors (PPIs) เป็นยาที่มีข้อมูลถึงประโยชน์ในการรักษาแผลในทางเดินอาหารอย่างชัดเจนมากที่สุดในปัจจุบัน หากผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดแผลในกระเพาะอาหารอยู่แต่จำเป็นต้องใช้ NSAIDs หรือยาอื่นที่อาจเพิ่มความเสี่ยงให้สูงขึ้น มักจำเป็นต้องให้ยาป้องกันการเกิดแผลซึ่งได้แก่ PPIs ร่วมด้วย

สำหรับผู้ป่วยบางรายอาจเกิดแผลในทางเดินอาหารจากสาเหตุอื่น ๆ นอกเหนือจากการติดเชื้อ *H. pylori* และการใช้ NSAIDs เช่น ความเครียด พันธุกรรม รวมถึง Zollinger-Ellison syndrome (ZES) เรียกผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่า non-NSAID non-*H. pylori* ulcer disease ซึ่งนอกจากการได้รับ PPIs เพื่อรักษาแผลที่เกิดขึ้นแล้ว ยังจำเป็นต้องหาสาเหตุเพื่อรักษาโรคได้อย่างถูกต้องและป้องกันการกลับเป็นแผลซ้ำ

แผลในทางเดินอาหารที่มักพบในผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษาตัวในไอซียู (intensive care unit, ICU) เรียกแผลชนิดนี้ว่า **stress ulceration (stress gastritis, stress-induced ulcer)** แต่อย่างไรก็ตามต้องประเมินด้วยว่าผู้ป่วยเหล่านี้มีความเสี่ยงต่อการเกิดแผลในทางเดินอาหารมากน้อยเพียงใดและควรได้รับยาลดการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร (PPIs) เพื่อป้องกันหรือไม่ เพราะการได้รับยาโดยไม่มีความจำเป็นอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อฉวยโอกาส โดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อที่ทำให้เกิดภาวะปอดบวม (pneumonia)

กรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux disease, GERD)

กรดไหลย้อนเป็นความผิดปกติของการทำงานร่วมกันระหว่างหลอดอาหาร กล้ามเนื้อหูรูดระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร (lower esophageal sphincter, LES) และกระเพาะอาหาร จนทำให้กรดและน้ำย่อยเดินทางผ่านกระเพาะอาหารไหลย้อนมาที่หลอดอาหารจนทำให้เกิดการระคายเคือง อักเสบ รวมไปถึงผลแทรกซ้อนอื่น ๆ โดยกรดไหลย้อนมีหลายชนิด ได้แก่

1) กรดไหลย้อนชนิดไม่มีแผล (non-erosive reflux disease, NERD)
2) กรดไหลย้อนชนิดมีแผล (erosive esophagitis)
3) กรดไหลย้อนชนิดที่พบความผิดปกติของเซลล์เยื่อบุหลอดอาหารซึ่งอาจกลายเป็นเซลล์มะเร็ง (Barrett's esophagus)

สาเหตุที่แท้จริงของกรดไหลย้อนยังไม่เป็นที่แน่ชัด โดย NSAIDs อาจเป็นสาเหตุของ erosive esophagitis ได้ แต่เชื่อว่า *H. pylori* ไม่มีความเกี่ยวข้อง ทั้งนี้พยาธิสภาพที่พบในผู้ป่วยกรดไหลย้อนมีหลายประการ เช่น มีการคลายตัวของ LES มากกว่าปกติ แรงบีบตัวของ LES น้อยกว่าปกติ กระเพาะอาหารเคลื่อนไหวน้อยกว่าปกติ เป็นต้น ทำให้กรดรวมไปถึงส่วนประกอบอื่น ๆ ในทางเดินอาหารไหลย้อนกลับมาที่หลอดอาหารและทำให้เกิดการรับรู้ถึงความรู้สึกเจ็บปวด หรืออาจเกิดอักเสบและเป็นแผล ผู้ป่วยจึงมักมีอาการแสบร้อนกลางอกและเรอเปรี้ยว นอกจากนั้นยังมีผู้ป่วยบางรายที่มีการไหลย้อนของกรดหรือส่วนประกอบอื่นในกระเพาะอาหารไปที่เนื้อเยื่อนอกเหนือจากหลอดอาหารจนทำให้เกิดอาการนอกหลอดอาหาร (extraesophageal symptoms) เช่น ไอแห้ง (dry cough) เสียงแหบ (hoarseness) กลืนลำบาก (dysphagia) เป็นต้น

Theerut Luangmonkong

การรักษากรดไหลย้อนมักทำโดยการลดความเป็นกรดของสารคัดหลั่งในกระเพาะอาหารและลดการไหลย้อนของส่วนประกอบในกระเพาะอาหารด้วยการใช้ยาลดการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร (PPIs) รวมถึงอาจใช้ยาบรรเทาอาการ เช่น ยาลดกรดที่มีส่วนผสมของ alginate อย่างไรก็ตามพบว่ามีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่มีการไหลย้อนของสารคัดหลั่งในกระเพาะอาหารที่ไม่ได้มีความเป็นกรดสูง ทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับประโยชน์จากยาที่มีผลลดความเป็นกรดค่อนข้างน้อยในการรักษา ทั้งนี้เหนือสิ่งอื่นใดการปรับพฤติกรรมในการดำรงชีวิตเป็นปัจจัยสำคัญที่สุดซึ่งจำเป็นในการรักษาผู้ป่วยกรดไหลย้อนทุกราย

กระเพาะอาหารแปรปรวน (functional dyspepsia)

ผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้องส่วนบน ท้องอืด จุกเสียดแน่นท้อง จุกลิ้นปี่ รู้สึกอึดอัด ไม่สบายตัว หรือมีอาการแสบร้อนกลางทรวงอกเกิดขึ้นในชีวิตประจำวัน นั่นคือผู้ป่วยมี dyspeptic symptoms ดังที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น ทำให้บางครั้งผู้ป่วยบอกว่ามีอาการคล้ายอาหารไม่ย่อย หรือเป็นโรคกระเพาะอาหาร โดยอาการมักจะเป็น ๆ หาย ๆ แต่เป็นอย่างเรื้อรัง อย่างไรก็ตามเมื่อตรวจหาสาเหตุแล้วไม่พบว่ามีการอักเสบหรือมีแผลที่หลอดอาหาร กระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนต้น ไม่ได้ใช้ NSAIDs ไม่มีการติดเชื้อ *H. pylori* รวมทั้งได้รับการตรวจวินิจฉัยอื่น ๆ ร่วมแล้วแต่ไม่พบความผิดปกติทางกายภาพใด ๆ (non-structural disorders) จะเรียกผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่ามีภาวะ functional (non-ulcer) dyspepsia หรือกระเพาะอาหารแปรปรวนนั่นเอง และภาวะนี้จัดเป็นความผิดปกติของการทำงานร่วมกันระหว่างทางเดินอาหารและสมอง (disorders of gut-brain interaction, DGBI)

อาจแบ่งผู้ป่วย functional dyspepsia ได้เป็น 2 กลุ่ม คือ

1) กลุ่มที่มีอาการอึดอัดหรือปวดท้องที่สัมพันธ์กับการรับประทานอาหาร (meal-related symptoms) ได้แก่ แน่นท้องหลังรับประทานอาหาร (postprandial fullness) และอิ่มเร็ว (early satiation) ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีพยาธิสภาพของโรคเกี่ยวข้องกับการบีบตัวที่ผิดปกติของอวัยวะในการย่อยอาหาร ดังนั้นยาที่ช่วยให้ทางเดินอาหารมีการเคลื่อนไหวอย่างเป็นระบบ ได้แก่ prokinetics จึงเป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้
2) กลุ่มที่มีอาการแสบร้อนกลางทรวงอก (epigastric pain/burning) ซึ่งมักไม่สัมพันธ์กับมื้ออาหาร (meal-unrelated symptoms) ผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจมีอาการที่ดีขึ้นจากการรักษาด้วยยาลดการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารกลุ่ม PPIs เนื่องจากเชื่อว่ากรดในกระเพาะอาหารเป็นสิ่งกระตุ้นให้กระเพาะอาหารแปรปรวนในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ทั้งนี้ไม่ว่าจะเป็นผู้ป่วย functional dyspepsia กลุ่มใด หากใช้ยาในลำดับแรกแล้วได้ผลไม่เป็นที่พึงพอใจ การใช้ยาปรับการทำงานของสารสื่อประสาท (neuromodulators) เช่น ยาต้านซึมเศร้า (anti-depressants) ยาคลายกังวล (anxiolytics) เป็นยาเสริมจากยาเบื้องต้น อาจมีประโยชน์ในการบรรเทาอาการเนื่องจากยากลุ่มนี้ช่วยปรับการทำงานระหว่างทางเดินอาหารและสมอง (gut-brain axis) ที่ไม่สอดประสานกันจนเกิดภาวะกระเพาะอาหารแปรปรวน

Thanut Lutangmonkong

สามารถสรุปความแตกต่างของอาการสำคัญ สาเหตุ และการรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับกรดในกระเพาะอาหารดังที่ได้กล่าวไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ความแตกต่างสำคัญของโรคที่เกี่ยวข้องกับกรดในกระเพาะอาหาร

โรคที่เกี่ยวข้องกับกรดในกระเพาะอาหาร	**กระเพาะอาหารอักเสบ** (gastritis)	**แผลในทางเดินอาหาร** (peptic ulcer)	**กรดไหลย้อน** (gastroesophageal reflux disease, GERD)	**กระเพาะอาหารแปรปรวน** (functional dyspepsia)
ลักษณะความผิดปกติ	เยื่อบุกระเพาะอาหารอักเสบ อาจไม่มีแผล แต่นำไปการเกิดแผลในที่สุด	มีแผลที่เยื่อบุกระเพาะอาหาร หรือลำไส้เล็กส่วนต้น	กรดหรือสารคัดหลั่งในกระเพาะอาหารไหลย้อนกลับมาที่หลอดอาหาร มีแผลหรือไม่มีแผลก็ได้	ความผิดปกติของการทำงานร่วมกันระหว่างทางเดินอาหารและสมอง ไม่มีแผล
อาการสำคัญ	ปวดท้อง มีลมในท้อง ท้องอืด คลื่นไส้ อาเจียน อิ่มเร็ว หรืออาจไม่มีอาการ	ปวดท้องมาก การปวดอาจสัมพันธ์กับการรับประทานอาหาร มีเลือดออกในทางเดินอาหาร	แสบร้อนกลางทรวงอก มีความรู้สึกว่ากรดไหลย้อนขึ้นมาที่ลำคอและเรอเปรี้ยว	ปวดท้อง มีลมในท้อง ท้องอืด คลื่นไส้ อาเจียน อิ่มเร็ว แสบร้อนกลางทรวงอก อาการมักไม่รุนแรง แต่เป็น ๆ หาย ๆ
สาเหตุที่พบบ่อย	*H. pylori,* NSAIDs, stress, ระบบภูมิคุ้มกันผิดปกติ	*H. pylori,* NSAIDs, stress, Zollinger-Ellison syndrome (ZES)	ความผิดกติของหลอดอาหาร หูรูด และ/หรือกระเพาะอาหาร, NSAIDs	ไม่ทราบ เชื่อว่าเกิดจากการทำงานที่ไม่สัมพันธ์กันระหว่างทางเดินอาหารและสมอง
การรักษา	กำจัดสาเหตุ รักษาด้วยยาตามอาการ	กำจัดสาเหตุ รักษาด้วยยาตามอาการ ผ่าตัด	ปรับพฤติกรรม รักษาด้วยยาตามอาการ ผ่าตัด	กำจัดสาเหตุ รักษาด้วยยาตามอาการ
ยาหลักที่ใช้	**ยาลดการหลั่งกรด**	**ยาลดการหลั่งกรด** ยาต้านแบคทีเรีย	**ยาลดการหลั่งกรด** ยาลดการไหลย้อนของกรด ยาช่วยเพิ่มการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร	**ยาลดการหลั่งกรด ยาช่วยเพิ่มการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร** ยาปรับการทำงานของสารสื่อประสาท

เภสัชวิทยาคลินิกและวิธีการใช้ยารักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับกรดในกระเพาะอาหาร

ยาลดการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร (anti-secretory drugs)

เนื่องจากกรดในกระเพาะอาหารเป็นปัจจัยสำคัญในการทำให้เกิดโรคเหล่านี้ ดังนั้นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารจึงเป็นยาหลักที่ใช้ทั้งเพื่อการรักษาและป้องกัน

Theerut Luangmonkong

โดยปกติค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) ของสารคัดหลั่งจากกระเพาะอาหารในระหว่างการย่อยอยู่ที่ประมาณ 1-2 แต่เนื่องจากการหยุดไหลของเลือดและการสมานแผลจะไม่สามารถเกิดขึ้นได้อย่างสมบูรณ์ในสภาวะที่เป็นกรดรุนแรงในระดับนี้ ยาลดการหลั่งกรดซึ่งทำให้ pH ในกระเพาะอาหารสูงขึ้นจึงช่วยทำให้เลือดหยุดไหลและเกิดกระบวนการสมานแผลได้ดีและรวดเร็วยิ่งขึ้น สำหรับแผลในลำไส้เล็กส่วนต้นแนะนำให้ใช้ยาเพื่อทำให้ pH มีค่ามากกว่า 3 อย่างน้อย 18 ชั่วโมงต่อวัน เป็นเวลา 3-4 สัปดาห์ ส่วนหลอดอาหารซึ่งไม่มีสารคัดหลั่งที่ช่วยลดความเป็นกรดเหมือนที่ลำไส้เล็กส่วนต้นแนะนำให้ใช้ยาเพื่อทำให้ pH ในกระเพาะอาหารมีค่ามากกว่า 4 อย่างน้อย 20 ชั่วโมงต่อวัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ สำหรับการกำจัดเชื้อ *H. pylori* พบว่า amoxicillin จะออกฤทธิ์ได้ดีเมื่อ *H. pylori* อยู่ในช่วงที่กำลังเติบโต (growing phase) ซึ่งเกิดขึ้นเมื่อ pH ในกระเพาะอาหารมีค่ามากกว่า 5 ดังนั้นการพิจารณาเลือกชนิดและขนาดของยาที่ใช้เพื่อลดการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารจึงต้องคำนึงถึง pH ที่เป็นเป้าหมายในการรักษาเป็นหลัก โดยยาหลักที่ใช้ ได้แก่

1. **Proton-pump inhibitors (PPIs)** ที่มีใช้ในประเทศไทย 6 ชนิด ได้แก่ omeprazole, esomeprazole (stereo-isomer ของ omeprazole), lansoprazole, dexlansoprazole (stereo-isomer ของ lansoprazole), pantoprazole และ rabeprazole ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้ง proton pump (H^+/K^+ ATPases) ที่ parietal cell ของเยื่อบุผนังกระเพาะอาหาร โดยการจับกับ proton pump แบบถาวร (irreversible) จนเป็นผลให้ proton pump ไม่สามารถทำงานเพื่อหลั่ง H^+ ออกสู่ canaliculi แลกกับการเข้าเซลล์ของ K^+ โดยมีประเด็นสำคัญที่ควรคำนึงเมื่อใช้ PPIs ดังนี้
    a. PPIs ต้องถูกขับออกจาก parietal cell และเปลี่ยนให้อยู่ในรูป sulfenamide ซึ่งเป็นรูปที่มีฤทธิ์ด้วย H^+ ที่ canaliculi ก่อน จากนั้นจะสะสมอยู่ที่ canaliculi เพื่อจับกับ proton pump ของ parietal cell ในสภาวะที่ถูกกระตุ้นเท่านั้น ดังนั้น PPIs จึงไม่สามารถออกฤทธิ์จับกับ proton pump ส่วนซึ่งอยู่ภายใน parietal cell ที่ไม่ถูกกระตุ้นและไม่ได้ทำหน้าที่หลั่งกรด ด้วยเหตุนี้ทำให้ควรรับประทาน PPIs ก่อนอาหารประมาณ 30 นาที เพื่อทำให้ยาเดินทางไปอยู่ใน canaliculi ในจังหวะที่ parietal cell อยู่ในสภาวะที่ถูกกระตุ้นพอดี
    b. หลังจากที่ PPIs ถูกทำลายหรือกำจัดออกไปจาก canaliculi แล้ว parietal cell จะยังคงสามารถทำหน้าที่หลั่ง H^+ ได้จาก proton pump ส่วนที่เหลือและที่สร้างขึ้นใหม่อยู่ตลอดเวลาเพื่อชดเชย proton pump ที่ถูกยับยั้งไปแล้ว ด้วยเหตุนี้จึงต้องใช้ระยะเวลาประมาณ 3-5 วัน ผู้ป่วยจึงได้รับประสิทธิผลสูงที่สุดจากการได้รับ PPIs อย่างต่อเนื่อง
    c. ทั้งนี้แม้ว่าการใช้ PPIs ชนิดใดก็ตามในข้อบ่งใช้เดียวกันด้วยขนาดยามาตรฐานที่เทียบเคียงกัน (โดยไม่คำนึงถึงปัจจัยซึ่งอาจส่งผลต่อระดับยาในร่างกาย) จะให้ประสิทธิผลในการรักษาไม่แตกต่างกัน แต่ PPIs แต่ละชนิดมีรูปแบบยา รวมถึงคุณสมบัติทางเคมีและทางเภสัชวิทยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งการผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมที่แตกต่างกัน เช่น การถูกเปลี่ยนแปลงให้หมดฤทธิ์ด้วยเอนไซม์ CYP2C19 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีความสามารถในการทำงานแตกต่างกันในแต่ละบุคคล (enzyme polymorphism) รวมไปถึงการเกิดปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยาที่อาจเกิดขึ้นจากการยับยั้งเอนไซม์ CYP2C19 ซึ่งจำเป็นในการเปลี่ยนแปลงยาบางชนิด (เช่น clopidogrel) ให้อยู่ในรูปที่มีฤทธิ์

Theerut Luangmonkong

d. ในปัจจุบันมีข้อมูลจากหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าควรใช้ PPIs ด้วยความระมัดระวังมากขึ้นและใช้ในข้อบ่งใช้ที่เหมาะสมเท่านั้น โดยควรพิจารณารอบด้านมากยิ่งขึ้นเมื่อใช้ในขนาดสูงและใช้เป็นระยะเวลานาน เนื่องจากอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้หลายประการ เช่น การติดเชื้อฉวยโอกาสโดยเฉพาะอย่างยิ่ง *Clostridium difficile* การเกิดโรคเรื้อรัง รวมทั้งการรบกวนกระบวนการดูดซึมแร่ธาตุและวิตามินบางชนิด

ทั้งนี้ PPIs แต่ละชนิดมีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาที่แตกต่างกันดังแสดงในตารางที่ 2

<u>ตารางที่ 2</u> คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของ proton pump inhibitors (PPIs)

PPIs (รูปแบบยา)	Bioavailability (%)	เวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุดหลังรับประทาน (ชั่วโมง)	การจับกับโปรตีนในเลือด (%)	ค่าครึ่งชีวิตในเลือด (ชั่วโมง)	การถูกเปลี่ยนแปลงให้หมดฤทธิ์ด้วย CYP2C19 (%)	การยับยั้ง CYP2C19[h]
Omeprazole (รับประทาน[a] ฉีด)	30-40	0.5-3.5	95	0.5-1	80	ปานกลาง
Lansoprazole (รับประทาน[b] ฉีด)	80-85	1.7	97	1.6	80	น้อย
Pantoprazole (รับประทาน[c] ฉีด)	77	2-3	98	1-1.9	80	น้อย
Rabeprazole (รับประทาน[c])	52	2-5	96.3	1-2	น้อย[g]	น้อย
Esomeprazole (รับประทาน[d] ฉีด)	64-90	1.5	97	1-1.5	70	ปานกลาง
Dexlansoprazole (รับประทาน[e])	-[f]	1-2 และ 4-5	96	1-2	80	น้อย

[a] แคปซูลบรรจุเม็ดยาขนาดเล็ก (pellet) ที่แตกตัวในลำไส้เล็ก

[b] ยาเม็ดอ่อนที่แยกตัวได้เร็ว แต่แตกตัวในลำไส้เล็ก (fast disintegration tablet, FDT)

[c] ยาเม็ดที่แตกตัวในลำไส้เล็ก (enteric-coated tablet)

[d] ยาเม็ดซึ่งผลิตจากเม็ดยาขนาดเล็กที่แตกตัวในลำไส้เล็ก (multi-unit pellet system, MUPS)

[e] แคปซูลปลดปล่อยตัวยา 2 ช่วงเวลา (dual release, DR)

[f] ไม่มีเนื่องจากเป็นยารูปแบบพิเศษ

[g] ส่วนมากถูกเปลี่ยนแปลงให้หมดฤทธิ์โดยไม่ผ่านการทำงานของ CYPs

[h] ข้อมูลจากการศึกษาในหลอดทดลองและความสัมพันธ์กับการเกิดปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยาในทางทางคลินิก

Theerut Luangmorkong

2. **Potassium competitive acid blockers (PCABs)** เป็นกลุ่มยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ proton pump ด้วยการขัดขวางการเข้าเซลล์ของ K^+ แบบแข่งขัน (competitive inhibition) โดย PCABs ซึ่งมีจำหน่ายแล้วในประเทศไทย คือ vonoprazan และ tegoprazan ซึ่งมีคุณสมบัติทางเคมีที่โดดเด่นและทำให้ยับยั้งการทำงานของ proton pump ได้เร็วกว่า PPIs จึงน่าจะมีประโยชน์สำหรับรักษาโรคที่ต้องการใช้ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดที่รวมเร็ดกว่า PPIs เช่น การติดเชื้อ *H. pylori* รวมถึงกรดไหลย้อนชนิดรุนแรง เนื่องจาก vonoprazan และ tegoprazan ถูกเปลี่ยนแปลงให้หมดฤทธิ์ด้วย CYP3A4 เป็นหลัก จึงมีความสม่ำเสมอในการออกฤทธิ์ระหว่างบุคคลมากกว่า PPIs อย่างไรก็ตามต้องระมัดระวังการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาผ่าน CYP3A4 เช่นกัน
3. **H_2 blockers** ออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดด้วยการจับกับ histamine receptor type 2 จึงขัดขวางผลของ histamine ในการกระตุ้นการทำงานของ parietal cell โดยยากลุ่มนี้ที่มีใช้ในประเทศไทย ได้แก่ cimetidine และ famotidine แต่เนื่องจากการยับยั้ง histamine เพียงชนิดเดียวไม่เพียงพอที่จะยับยั้งการหลั่งกรดจนให้ผลการรักษาที่เพียงพอในบางโรค (เช่น การกำจัดเชื้อ *H. pylori*) ในปัจจุบันยากลุ่มนี้จึงได้รับความนิยมน้อยลง

ยาปกป้องเยื่อบุทางเดินอาหาร (mucoprotective drugs)

Mucoprotective drugs ออกฤทธิ์ปกป้องเยื่อบุกระเพาะอาหารให้ทนทานต่อฤทธิ์กัดกร่อนของกรด อย่างไรก็ตามยากลุ่มนี้มีประสิทธิภาพในการรักษาค่อนข้างจำกัด รวมทั้งยาบางชนิด ได้แก่ misoprostol ยังทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงและบ่อย เช่น ปวดท้องมาก ท้องเสียมาก ในปัจจุบันจึงไม่นิยมใช้ misoprostol ในโรคที่เกี่ยวข้องกับกรดในกระเพาะอาหารอีกต่อไป สำหรับยากลุ่มนี้ชนิดอื่น ๆ ที่มีใช้ในประเทศไทย ได้แก่ sucralfate, bismuth, teprenone, rebamipide และ irsogladine มีความปลอดภัยค่อนข้างสูง โดยยาแต่ละชนิดมีกลไกการออกฤทธิ์ และสิ่งที่พึงระวังในการใช้แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามยาเหล่านี้ยังนิยมใช้เฉพาะในประเทศแถบเอเชียเท่านั้น การใช้ยาปกป้องเยื่อบุทางเดินอาหารจึงไม่ถูกบรรจุอยู่ในแนวทางการรักษาของสหรัฐอเมริกาที่นิยมใช้อ้างอิงในทางปฏิบัติ แต่สำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ยาลดการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารได้เนื่องจากสาเหตุใด ๆ ก็ตาม เช่น แพ้ยา จำเป็นต้องใช้ยาที่ต้องอาศัยกรดในกระเพาะอาหารเพื่อการดูดซึม การใช้ยากลุ่ม mucoprotective drugs อาจเป็นทางเลือกที่เหมาะสมในการดูแลรักษาของผู้ป่วยกลุ่มนี้

ยาต้านกรด (antacids)

ยาต้านกรดเป็นยาที่ใช้เพื่อบรรเทาอาการปวดท้องจากกระเพาะอาหารแปรปรวนหรือกรดไหลย้อนแบบฉับพลัน แต่ไม่ใช้ยาต้านกรดต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานเพื่อกำจัดสาเหตุของการเกิดโรค โดยยาต้านกรดที่มีจำหน่ายในประเทศไทยมักมีส่วนผสมของด่างอ่อน (weak base) หลายชนิด บางชนิดผสมอยู่ในตำรับยาเดียวกับยาลดการไหลย้อนของกรด (anti-refluxes เช่น alginate) ยาขับลม (anti-flatulences เช่น simethicone) ยาเคลือบกระเพาะอาหาร (gastric mucosa-coating drugs เช่น kaolin) และยาลดการบีบตัวของทางเดินอาหาร (anti-spasmodics เช่น dicyclomine) เป็นต้น ดังนั้นการเลือกใช้ยาใดจึงต้องพิจารณาจากส่วนประกอบทั้งหมดในตำรับยาด้วยเสมอว่าผู้ป่วยมีอาการเด่นแบบใด และยาชนิดใดที่เหมาะสมที่สุดกับอาการเด่นนั้น

Thaerat Luangmonkong

ยาช่วยเพิ่มการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร (prokinetics)

Prokinetics เป็นยาที่ช่วยให้ทางเดินอาหารมีการเคลื่อนไหวอย่างเป็นระบบมากขึ้น มีประโยชน์ในการรักษากรดไหลย้อนโดยใช้เสริมฤทธิ์กับ PPIs เพื่อช่วยบรรเทาอาการแต่ไม่มีผลช่วยเร่งการสมานแผล รวมถึงใช้ในการรักษากระเพาะอาหารแปรปรวน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะอึดอัดหรือปวดท้องที่สัมพันธ์กับการรับประทานอาหาร สำหรับ prokinetics ซึ่งใช้ในข้อบ่งใช้เหล่านี้ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย ได้แก่ domperidone, metoclopramide, itopride, cisapride, mosapride และ acotiamide ซึ่งยาแต่ละชนิดมีกลไกการออกฤทธิ์ที่เฉพาะเจาะจงกับตัวรับที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของระบบทางเดินอาหารแตกต่างกัน ส่งผลให้ประสิทธิผลในการรักษารวมทั้งอาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากการใช้ยาอาจไม่เหมือนกันไปด้วยดังแสดงในตารางที่ 3 ทั้งนี้มักแนะนำให้รับประทาน prokinetics ก่อนอาหารประมาณ 30 นาทีเช่นเดียวกับ PPIs

ตารางที่ 3 คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของ prokinetics

Prokinetics (รูปแบบยา)	กลไกการออกฤทธิ์หลัก (กลไกอื่น)	ข้อบ่งใช้[a]	อาการไม่พึงประสงค์สำคัญ	โอกาสเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาผ่าน CYP3A4[b]
Domperidone (รับประทาน)	D_2 receptor antagonist	บรรเทาคลื่นไส้ อาเจียน และควบคุมการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหาร ช่วยป้องกันการไหลย้อนกลับของอาหารจากกระเพาะเข้าสู่หลอดอาหาร	Prolonged QT interval[c]	มาก
Metoclopramide (รับประทาน ฉีด)	D_2 receptor antagonist ($5HT_4$ receptor agonist + $5HT_3$ receptor antagonists)	ระงับการอาเจียน ระงับและบรรเทาอาการต่าง ๆ อันเนื่องจากการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหารและลำไส้ผิดปกติ ใช้ป้องกันอาการคลื่นไส้ อาเจียน ที่เกิดจากการได้รับเคมีบำบัด และหลังการผ่าตัด	Extrapyramidal adverse effects[d]	น้อย (เกี่ยวข้องกับ CYP2D6 เป็นหลัก)
Itopride (รับประทาน)	D_2 receptor antagonist + acetylcholinesterase inhibitor	ใช้สำหรับรักษาอาการของระบบทางเดินอาหารที่เกิดจาก functional, non-ulcer dyspepsia (chronic gastritis) เช่น อาการแน่นอึดอัดท้อง อิ่มเร็วปวดท้องส่วนบน heartburn เบื่ออาหาร คลื่นไส้ และอาเจียน	ท้องเสีย ปวดท้อง	น้อย
Cisapride (รับประทาน)	$5HT_4$ receptor agonist	ใช้สำหรับผู้ป่วยที่เป็น gastro-esophageal reflux disease (GERD)	Prolonged QT interval[e]	มาก
Mosapride (รับประทาน)	$5HT_4$ receptor agonist ($5HT_3$ receptor antagonists)	ใช้ในอาการของระบบทางเดินอาหารที่เกิดเนื่องจาก functional dyspepsia (กระเพาะอาหารอักเสบเรื้อรัง) เช่น แสบร้อนในอก คลื่นไส้อาเจียน	ท้องเสีย	ปานกลาง
Acotiamide (รับประทาน)	Acetylcholinesterase inhibitor + M_2 receptor antagonist	ใช้รักษาอาการแน่นท้องหรือไม่สบายท้องหลังรับประทานอาหาร ท้องอืดบริเวณช่องท้องส่วนบนและอิ่มเร็วกว่าปกติ ในผู้ป่วยที่มีภาวะโรคกระเพาะอาหารแปรปรวน	ท้องเสีย ปวดท้อง	น้อย

[a] ข้อบ่งใช้จากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทย

[b] ข้อมูลจากการศึกษาในหลอดทดลองและความสัมพันธ์กับการเกิดปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยาในทางทางคลินิก

[c] ระมัดระวังเมื่อใช้ขนาดสูงกว่า 30 มิลลิกรัมต่อวัน อายุมากกว่า 60 ปี และเมื่อใช้ร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP3A4

[d] โดยเฉพาะอย่างยิ่งการใช้ในรูปยาฉีด

[e] ห้ามใช้ในผู้ที่มีประวัติครอบครัวมีภาวะหัวใจเต้นผิดปกติรวมทั้งการใช้ร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYPs

Theerut Luangmonkong

บทสรุป

กรดในกระเพาะอาหารมีบทบาทสำคัญในกระบวนการย่อยอาหาร แต่กรดในกระเพาะอาหารที่มากเกินไปเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดโรคของระบบทางเดินอาหารส่วนต้น ยาหลายชนิดซึ่งมีผลลดการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารหรือมีผลยับยั้งฤทธิ์กัดกร่อนของกรดในทางเดินอาหารจึงมีบทบาทสำคัญในโรคนี้ ยิ่งไปกว่านั้นยาที่ใช้ในโรคเหล่านี้สามารถหาซื้อได้โดยทั่วไป เภสัชกรจึงจำเป็นต้องมีความรู้ความเข้าใจถึงประโยชน์และข้อควรคำนึงในการใช้ยาเหล่านี้เพื่อทำให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์ในการรักษาและปลอดภัยจากอาการไม่พึงประสงค์ได้มากที่สุด

เอกสารอ้างอิงและอ่านประกอบ

1. Chey WD, Howden CW, Moss SF, et al. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. Am J Gastroenterol. 2024 Sep 1;119(9):1730-1753. (พยาธิสภาพ การวินิจฉัย การป้องกันและรักษาการเกิดแผลในทางเดินอาหารจาก *H. pylori* และ NSAIDs ของสหรัฐอเมริกา)
2. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. Lancet. 2017;390(10094):613-624. (แนวทางการป้องกันและรักษาแผลในทางเดินอาหารจากสาเหตุต่าง ๆ)
3. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, et al. Gastroduodenal disorders. Gastroenterology 2016;150(6):1380-92. (สาเหตุ พยาธิสภาพ อาการและการรักษากระเพาะอาหารแปรปรวน)
4. Sandhu DS, Fass R. Current trends in the management of gastroesophageal reflux disease. Gut Liver 2018;12(1):7-16. (สาเหตุ พยาธิสภาพ อาการและการรักษากรดไหลย้อน)
5. Maret-Ouda J, Markar SR, Lagergren J. Gastroesophageal reflux disease: A review. JAMA. 2020;324(24):2536-47. (สาเหตุ พยาธิสภาพ อาการ การวินิจฉัยและการรักษากรดไหลย้อน รวมทั้งแนวทางการใช้ PPIs แต่ละชนิดในการรักษา)
6. Armstrong D, Nakhla N. Non-prescription proton-pump inhibitors for self-treating frequent heartburn: the role of the Canadian pharmacist. Pharm Pract (Granada) 2016;14(4):868. (การดูแลรักษากรดไหลย้อนที่ทำได้ในร้านยา)
7. Buendgens L, Koch A, Tacke F. Prevention of stress-related ulcer bleeding at the intensive care unit: risks and benefits of stress ulcer prophylaxis. World J Crit Care Med 2016;5(1):57-64. (การให้ยาสำหรับป้องกันแผลในทางเดินอาหารจากความเครียด)
8. Pittayanon R, Leelakusolvong S, Vilaichone RK, et al. Thailand dyspepsia guidelines: 2018. J Neurogastroenterol Motil 2019;25(1):15-26. (แนวทางการวินิจฉัยและการรักษากระเพาะอาหารแปรปรวนในประเทศไทย)
9. Mahachai V, Vilaichone RK, Pittayanon R, et al. Thailand consensus on Helicobacter pylori treatment 2015. Asian Pac J Cancer Prev 2016;17(5):2351-60. (แนวทางการวินิจฉัยและการรักษาการติดเชื้อ *H. pylori* ในประเทศไทย)

Theerut Luangnonkong

10. Thai Neurogastroenterology and Motiliy Society. Thailand GERD guideline 2020. กรุงเทพฯ: พริ้นท์เอเบิ้ล, พิมพ์ครั้งที่ 1 ก.ค. 2563. (แนวทางการวินิจฉัยและการรักษาโรคกรดไหลย้อนในประเทศไทย)
11. บทความและข้อมูลทางอินเทอร์เน็ตอื่น ๆ เช่น กรดไหลย้อน แสบท้อง..มองหายาบรรเทาอาการอย่างไร, ใช้ยาแก้ปวดอย่างไร...ไม่ให้กัดกระเพาะ

คำถามทบทวนความเข้าใจ

1. อาการที่เรียกว่า dyspeptic symptoms สามารถใช้บอกชนิดของโรคที่เกี่ยวข้องกับกรดในกระเพาะอาหารหรือไม่ อย่างไร
2. หากมีผู้ป่วยมาขอซื้อ Miracid™ จำนวน 14 เม็ด กับท่านที่ร้านยา ท่านคิดว่าผู้ป่วยรายนี้น่าจะซื้อยานี้ไปใช้ในโรคหรือความผิดปกติใดได้บ้าง และท่านจะแนะนำให้ผู้ป่วยใช้ยาอย่างเหมาะสมอย่างไร
3. ผู้ป่วยมาปรึกษาท่านที่ร้านยาด้วยอาการปวดท้องมากในช่วงที่ท้องว่าง มักปวดน้อยลงหลังรับประทานอาหารไปแล้วประมาณ 15-30 นาที ไม่มีอาการคลื่นไส้อาเจียน การขับถ่ายเป็นปกติ แต่พบว่าอุจจาระมีสีดำกว่าปกติมาประมาณ 1 สัปดาห์ ท่านคิดว่าข้อมูลของผู้ป่วยสัมพันธ์กับโรคใด และควรซักถามเพิ่มเติมอย่างไร
4. หากแพทย์จ่ายยาให้ผู้ป่วยรายหนึ่ง 3 รายการ ดังนี้ Klacid MR™ 500 mg 1x2 pc, Amoxil™ 500 mg 2x2 pc และ Pariet™ 20 mg 1x2 ac ท่านคิดว่าแพทย์จ่ายยาถูกต้องหรือไม่ และแพทย์ควรระบุจำนวนยาแต่ละชนิดเป็นอย่างละกี่เม็ด รวมทั้งท่านจะแนะนำผู้ป่วยให้ใช้ยาเหล่านี้อย่างไร
5. หากท่านพบว่าแนวทางการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ของเกาหลีระบุว่าไม่ควรใช้ levofloxacin ท่านคิดว่าเป็นเพราะเหตุใด และสูตรยาใดบ้างที่น่าจะสามารถใช้ได้
6. ท่านจะแนะนำให้ญาติของท่านซึ่งมีประวัติโรคหัวใจขาดเลือดและไขมันในเลือดสูง กำลังรับประทานยาประจำ 2 ชนิด ได้แก่ Aspilets™ ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้งหลังอาหารเช้า และ Xarator™ ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้งหลังอาหารเย็น ให้รับประทาน NSAIDs ชนิดใดเพื่อบรรเทาอาการปวดกล้ามเนื้อจากการออกกำลังกาย และท่านจะประเมินอย่างไรว่าญาติของท่านจำเป็นต้องได้รับ PPIs ร่วมด้วยหรือไม่
7. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น non-NSAID non-*H. pylori* duodenal disease น่าจะมีอาการอย่างไร มีสาเหตุใดบ้างที่ทำให้เกิดภาวะนี้ได้ และผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับการรักษาอย่างไร
8. หากมีแพทย์ที่โรงพยาบาลโทรมาถามท่านที่ห้องยาว่าสามารถใช้ Vocinti™ ร่วมกับ Dexilant™ ในผู้ป่วย GERD เรื้อรังที่ใช้ Dexilant™ เพียงอย่างเดียวมาแล้ว แต่ได้ผลไม่เป็นที่น่าพอใจหรือไม่ ท่านควรตอบและให้คำแนะนำแก่แพทย์ท่านนั้นอย่างไร
9. ใบสั่งยาของผู้ป่วย ICU รายหนึ่งมีการสั่งใช้ Nexium™ ขนาด 80 mg via infusion over 30 minutes, then 8 mg/hour continuous infusion over 72 hours ท่านคิดว่าแพทย์สั่งใช้ยานี้ในผู้ป่วยด้วยข้อบ่งใช้ใดได้บ้าง และแพทย์น่าจะประเมินอย่างไรว่าผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้ยานี้หรือไม่ มีสิ่งใดบ้างที่ต้องระมัดระวังในการใช้ยานี้
10. ผู้ป่วยรายหนึ่งได้รับยา 5 รายการ ดังนี้ Aspent-M™ 1x1 pc, Plavix™ 1x1 pc, Exforge™ 1x1 pc, Crestor™ 1x1 pc และ Prevacid™ 1x1 ac ท่านคิดผู้ป่วยรายนี้มีโรคประจำตัวใด และยาแต่ละชนิดมีประโยชน์อย่างไรบ้าง

ปรับปรุงเมื่อ 5 สิงหาคม 2569

Thaerat Kuanghongkong

pixabay.com

Acid-peptic diseases

Gastritis
Peptic ulcers
Upper gastrointestinal bleeding
Gastrointestinal reflux disease
Dyspepsia

Theerut Luangmonkong

Clinical Pharmacy and Therapeutics II (PYCZ402)
14 August 2026 (9.00-12.00) +
21 August 2025 (9.00-10.00)

Acid-peptic (acid-related) diseases

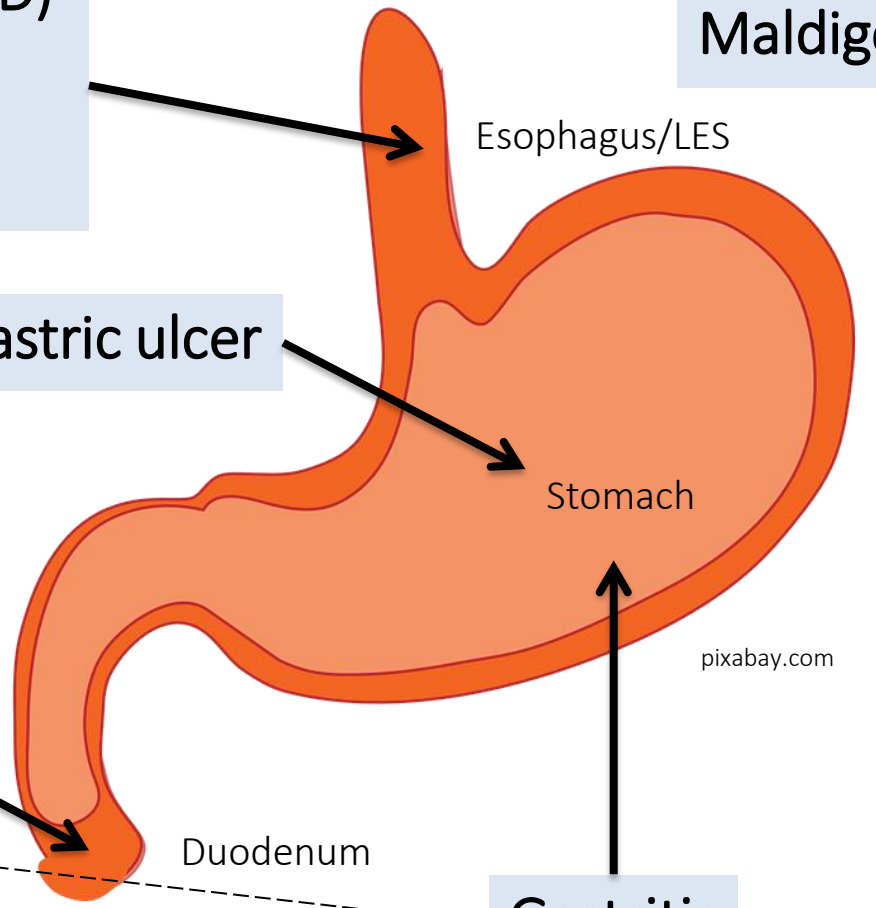
Gastroesophageal reflux disease (GERD)
- Non-erosive reflux disease (NERD)
- Erosive esophagitis (EE)
- Barrett's esophagus

Gas pain? Maldigestion?

Peptic ulcer and complications (UGIB) → **Gastric ulcer**

Duodenal ulcer

Dyspepsia (indigestion) → **Functional dyspepsia**



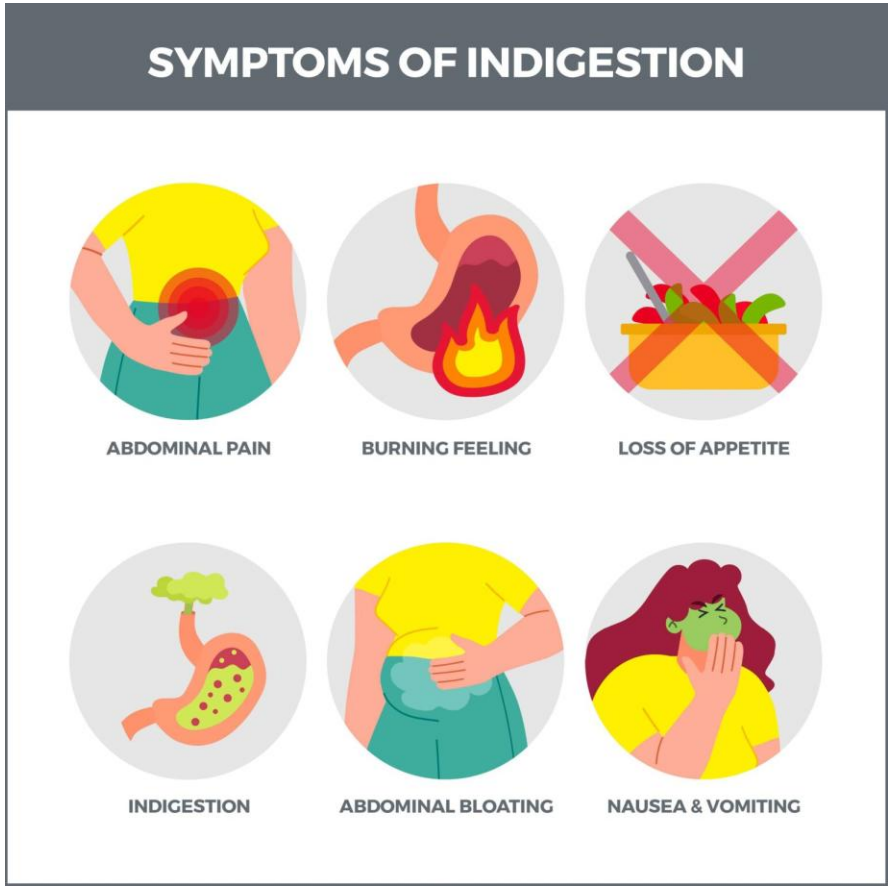
pixabay.com

Gastritis

LES = Lower Esophageal Sphincter
UGIB = Upper Gastro-Intesinal Bleeding

General (mild) symptoms

- **Abdominal pain*****
- Bloating (gas/flatulence) and belching
- Early satiation and postprandial fullness
- Heartburn, epigastric pain, and regurgitation
- Loss of appetite, nausea, and vomiting



https://gastro-md.com/specialties/common-symptoms/indigestion/

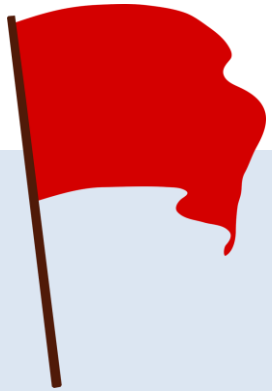
Dyspeptic symptoms (dyspepsia, indigestion)

These symptoms can be seen in most of acid-peptic diseases, no specificity

Severe symptoms

- Hematemesis
- Melena or maroon stool
- Iron deficiency anemia without other causes
- Early satiety and unexplained weight loss
- Persistent vomiting due to unknown causes
- First-degree relative with upper GI cancer

https://retroflexions.com/the-informed-patient/the-rectal-bleeding-rainbow/

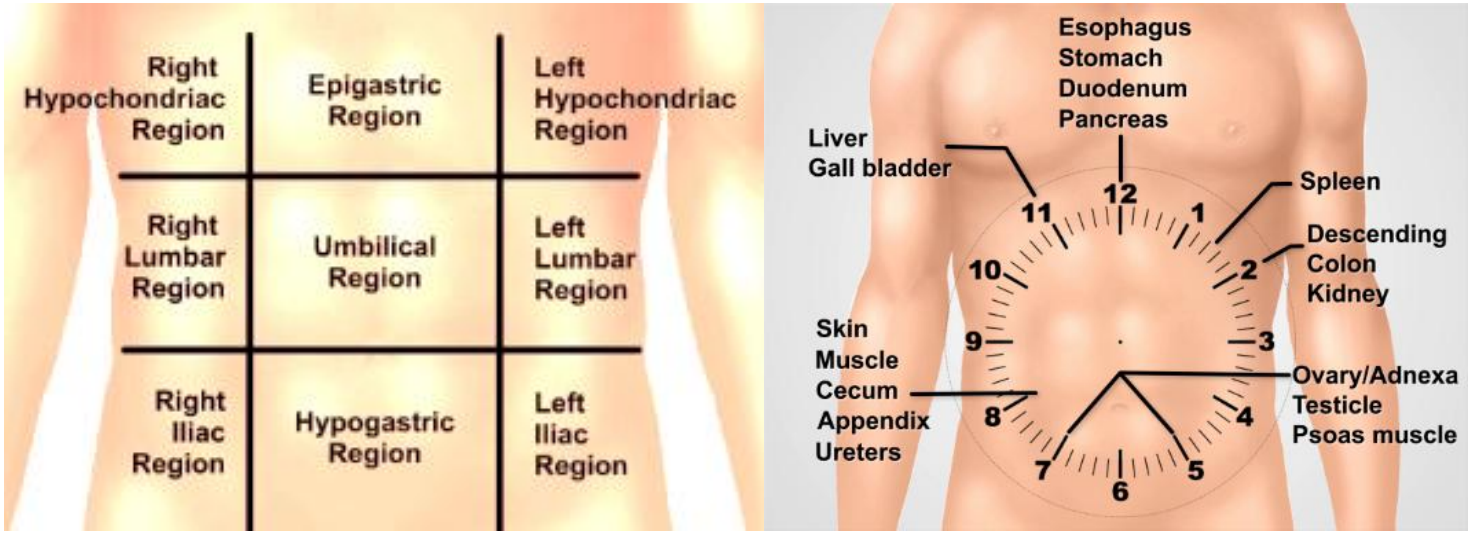


Alarm symptoms

- Sign of serious complications, especially cancer
- Patients must receive immediate diagnosis and management

Diagnosis

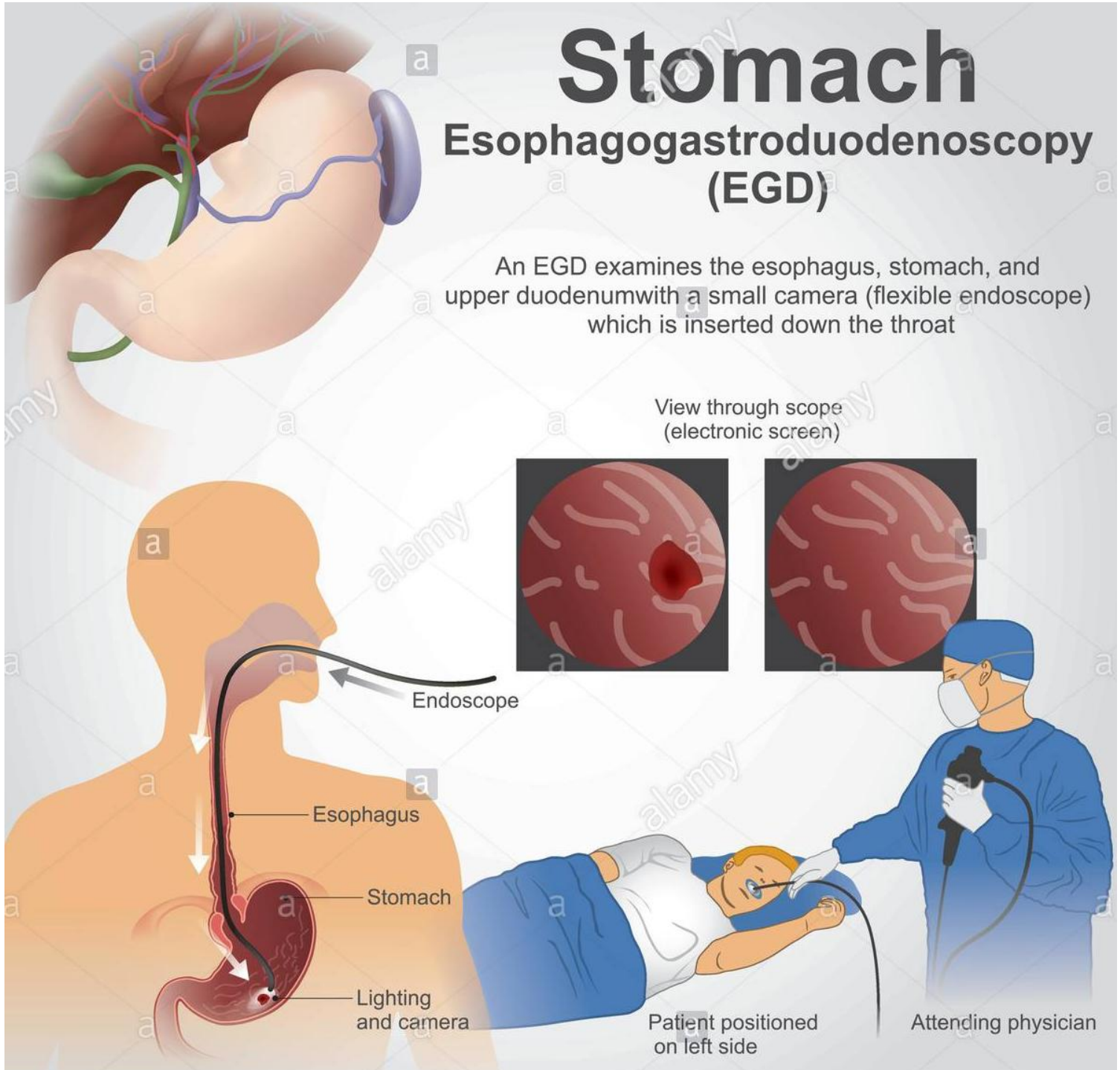
- Symptoms
- Physical examination
- Drug history
  - NSAIDs***
  - Anti-platelets and anti-coagulants
  - Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)
  - Corticosteroids
- Laboratory tools
  - Esophagogastroduodenoscopy (EGD, upper GI scope)
  - Testing of *Helicobacter pylori* infection

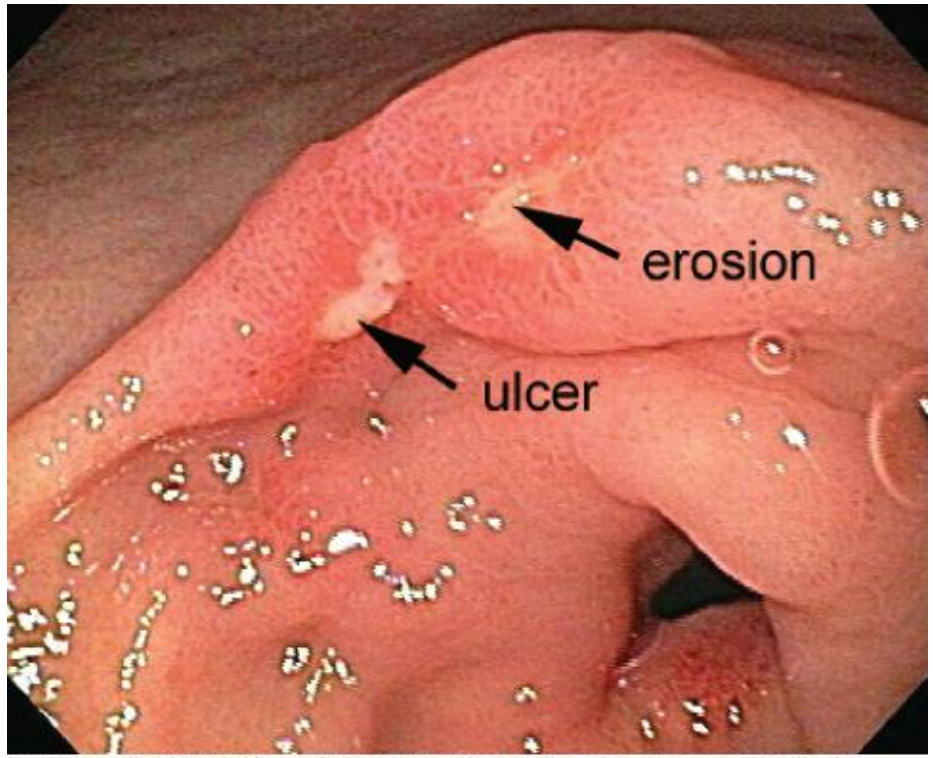


https://app.jove.com/v/10120/abdominal-exam-iv-acute-abdominal-pain-assessment

EGD

(esophago-gastro-duodenoscopy)





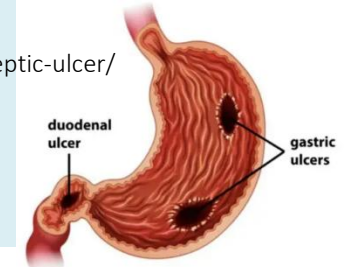
Source: Richard P. Usatine, Mindy Ann Smith, Heidi S. Chumley, Camille Sabella, E.J. Mayeaux, Jr., Elumalai Appachi: *The Color Atlas of Pediatrics*: www.accesspediatrics.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

https://www.alamy.com/stock-photo/esophagogastroduodenoscopy.html

Causes and classic symptoms

	Gastritis	Peptic ulcers	GERD	Functional dyspepsia
Classic symptoms	Dyspeptic symptoms	Abdominal pain (may be related to meals), bleeding + dyspeptic symptoms	Heartburn and regurgitation	Dyspeptic symptoms
Most common causes	*H. pylori*, NSAIDs, stress, immune-related	*H. pylori*, NSAIDs, stress, Zollinger-Ellison syndrome (ZES)	Defects of esophagus, lower esophageal sphincter (LES) or GI movement, NSAIDs	Unknown, gut-brain interaction

https://mayorboss.com/peptic-ulcer/

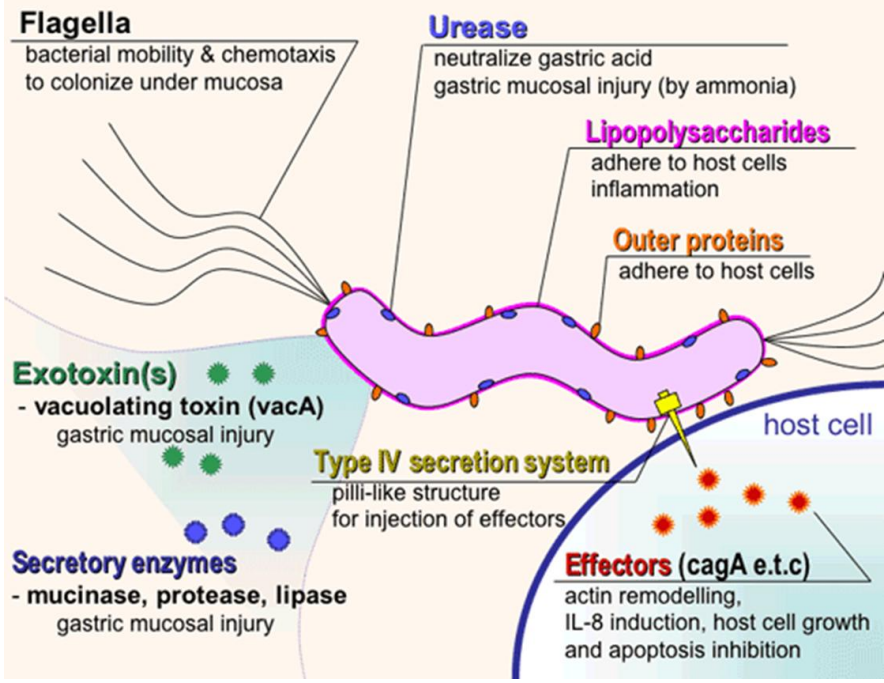


www.istockphoto.com

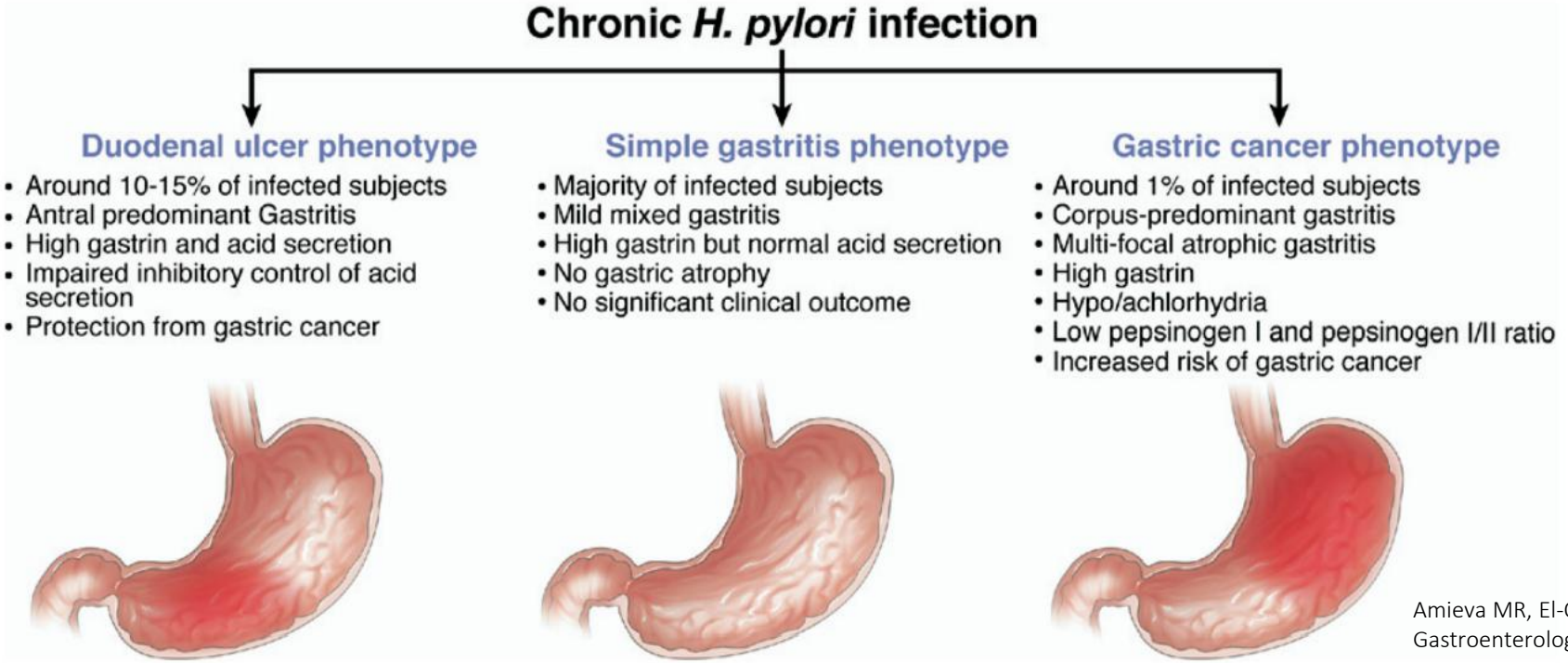
Management of these causes is the treatment of acid-peptic diseases

Helicobacter pylori (*H. pylori*)

- Gram-negative bacteria colonizing gastric mucosa
  - 50% of the world population
  - 95% of patients with duodenal ulcers
  - 70% of patients with gastric ulcers
- Transmitted via the fecal-oral route



https://justinhealth.com/what-causes-h-pylori-infection/



Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in Helicobacter pylori infection. Gastroenterology. 2008;134(1):306-323.

Test-and-treat of *H. pylori*

The only good *H. pylori* is a dead *H. pylori*

- For the diagnosis and treatment of gastritis, dyspepsia, patients using NSAIDs with history or risks of upper gastrointestinal bleeding, and peptic ulcers
- Investigation of the presence of *H. pylori*
  - Infected: Eradication
  - Non-infected: Identifying other causes + symptomatic treatment

Testing of *H. pylori* infection

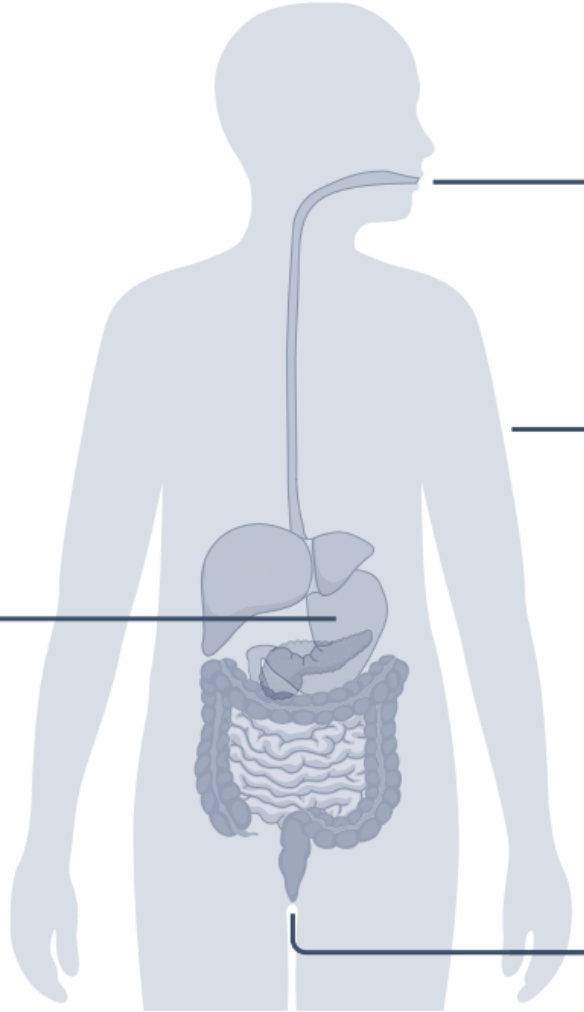
*Recommendation in Thai Guideline 2015

Invasive tests

Gastroscopic biopsies from antrum and/or corpus with or without angulus

Formalin-embedded tissue samples
- **Histology for gastritis grading and staging**
- **Direct detection via PCR, qPCR or FISH**
- AST via NGS

Fresh tissue samples
- **Rapid urease test** *Alternative
- **Microbial culture**
- AST using different antimicrobials
- AST via NGS or RT-PCR



Non-invasive tests

- **^{13}C-urea breath test**
  *Gold standard

- **Serological antibody detection**
  *Not routinely recommended
- **Stool antigen test** → AST via NGS
  *Alternative
- **Direct detection in stool via PCR**

Antibiotic susceptibility testing (AST)
Next-generation sequencing (NGS)
Real-time PCR (RT-PCR)
Fluorescence in situ hybridization (FISH)
quantitative PCR (qPCR)

Malfertheiner P, Camargo MC, El-Omar E, et al. Helicobacter pylori infection. Nat Rev Dis Primers. 2023;9(1):19.

Treatment regimens for *H. pylori* infection (Thai Guideline 2015)

pH >5

Regimens (therapy)	Drugs (10-14 days)
1st line	
Triple	PPI (x2) + Clarithromycin (500 mg x2) + Amoxicillin (1 g x2)
	PPI (x2) + Clarithromycin (500 mg x2) + Metronidazole (400 mg x3-4)
Sequential	PPI (x2) + Amoxicillin (1 g x2) for 5 days then PPI (x2) + Clarithromycin (500 mg x2) + Metronidazole (400 mg x3-4) for 5 days
Concomitant (quadruple)	PPI (x2) + Clarithromycin (500 mg x2) + Amoxicillin (1 g x2) + Metronidazole (400 mg x2)
2nd line	
Levofloxacin-based triple	PPI (x2) + Levofloxacin (500 mg x1) + Amoxicillin (1 g x2)
Bismuth-based quadruple	PPI (x2) + Bismuth subsalicylate (524 mg x4) + Metronidazole (400 mg x4) + Tetracycline (500 mg x4)

Numbers of drug = x3, x4 (↑ADRs)

Meal = before, after

Frequency = x1, x2, x4

- PPIs at standard dosage may be replaced by potassium competitive acid blocker (PCABs)
- Metronidazole may be replaced by tinidazole (500 mg x2)
- In Western countries, metronidazole dosage is 500 mg x2, and the suggested dosage of metronidazole is 1.5-2 g per day
- Levofloxacin can be either 500 mg x1 or 250 mg x2

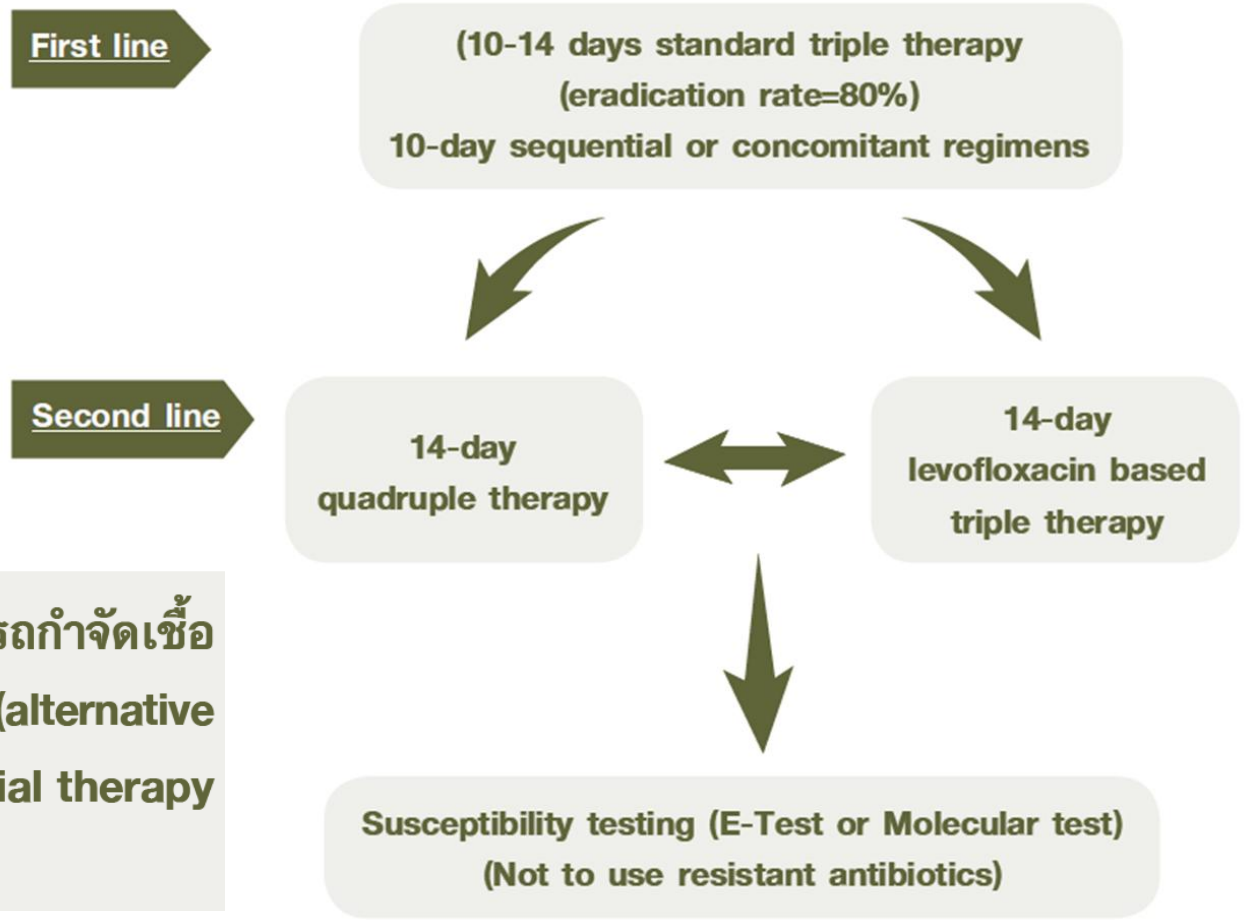
Antibiotic resistance of *H. pylori*

Antibiotics	Thailand	Cambodia	Laos	Myanmar	Malaysia
Amoxicillin	5.2%	-	-	0%	0%
Clarithromycin	14%	43%	12.6%	0%	6.8%
Metronidazole	36%	73%	-	36.5%	32.3%
Tetracycline	1.7%	-	-	0%	-
Ciprofloxacin	7.7%	-	13.4%	5.8%	6.8%
Levofloxacin	7.2%	-	13.4%	5.8%	6.8%

Vilaichone RK, et al. Prevalence and Pattern of Antibiotic Resistant Strains of Helicobacter Pylori Infection in ASEAN. Asian Pac J Cancer Prev 2018;19(5):1411-1413.

Thai guideline on *H. pylori* management (2015)

กลุ่มวิจัยโรคกระเพาะอาหาร
สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย



การรักษา

ข้อเสนอแนะที่ 1: สูตรยา Triple therapy 10-14 วัน สามารถกำจัดเชื้อ *H. pylori* ได้ร้อยละ 80 และสูตรยาทางเลือกในการรักษาลำดับแรก (alternative first-line) ในการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ในประเทศไทยคือ sequential therapy 10 วัน หรือ concomitant therapy 10 วัน

Case 1

https://www.pharmacytimes.com/view/case-studies-january-2016

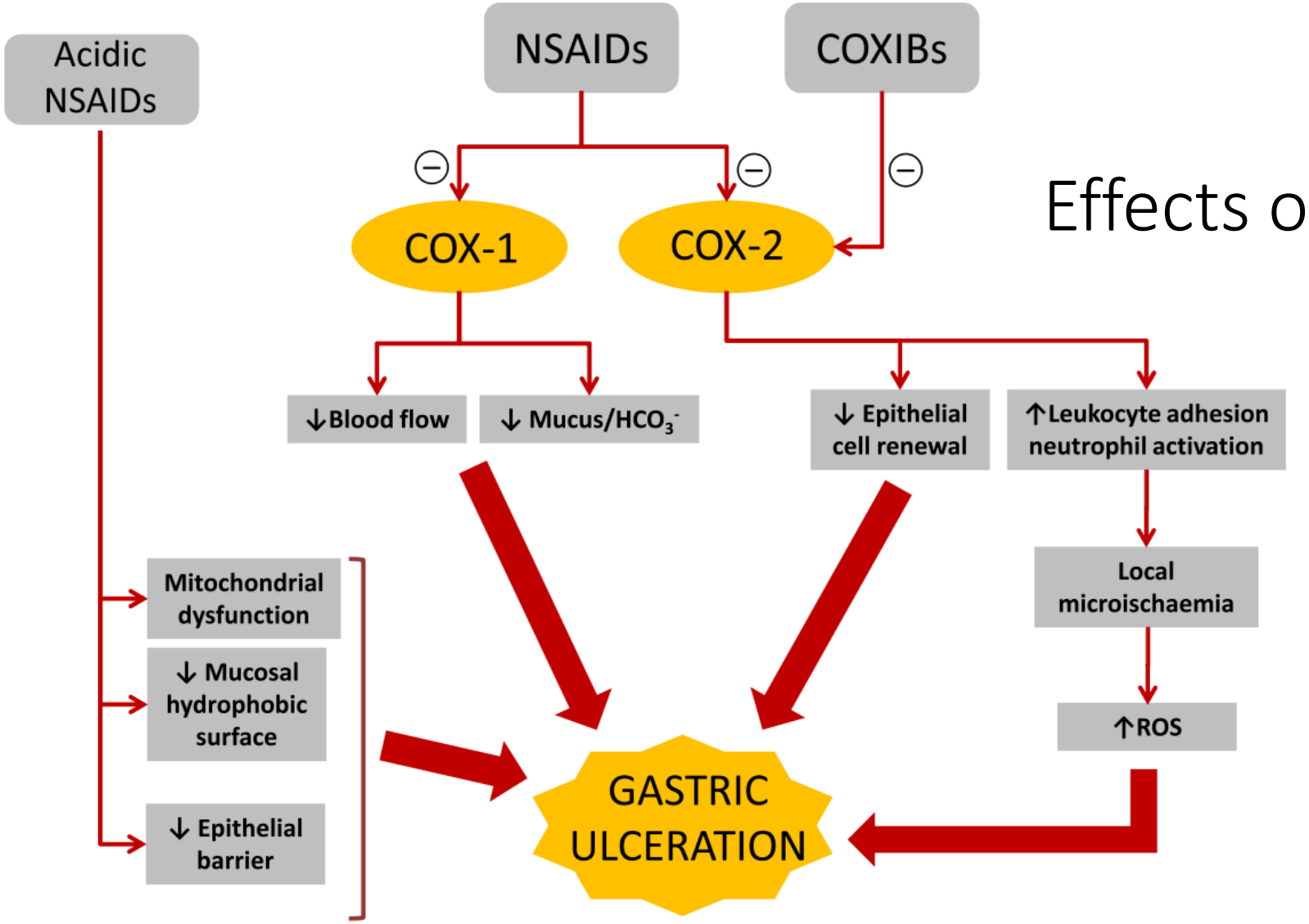
- **A 40-year-old man,** comes to your pharmacy having been given a diagnosis of *Helicobacter pylori*-induced peptic ulcer disease. He hands you prescriptions for **azithromycin 250 mg twice daily**, **amoxicillin 1000 mg twice daily**, and **omeprazole 20 mg twice daily**, each to be taken for 10 days, followed by an **additional 18 days of omeprazole 20 mg**. He has no comorbid conditions or known drug allergies.

Recommended treatment?

- Peptic ulcer disease has 3 main etiologies: the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, the presence of *H. pylori*, and stress. Each has its own distinct set of pharmacologic and nonpharmacologic therapies. Here, the guidelines established by the American College of Gastroenterology recommend **a proton pump inhibitor (PPI)-based triple drug regimen**. If an active ulcer exists at the initiation of therapy, an additional 18 days of once-daily PPI use is recommended. In this case, the prescriber substituted azithromycin, a different macrolide antibiotic, for **clarithromycin**. The guidelines clearly state that azithromycin and erythromycin should not be substituted for clarithromycin, as evidence shows that clarithromycin is the most effective antibiotic in the treatment.

If he has a penicillin allergy?

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

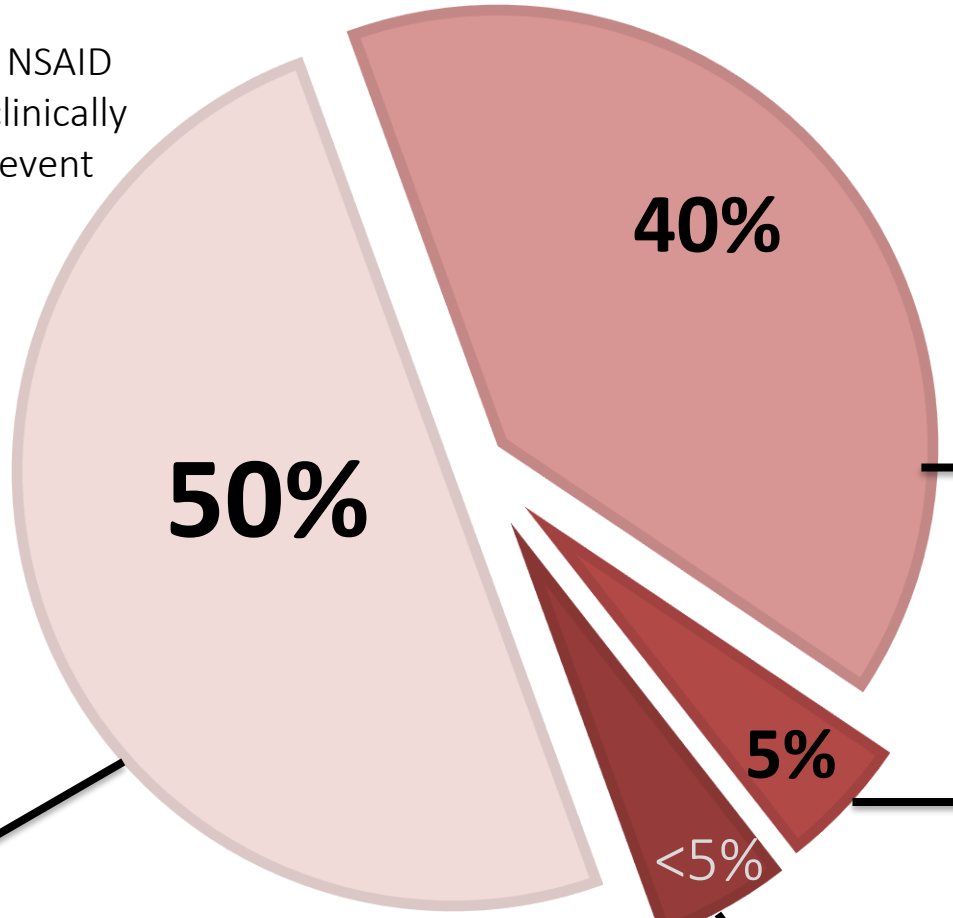


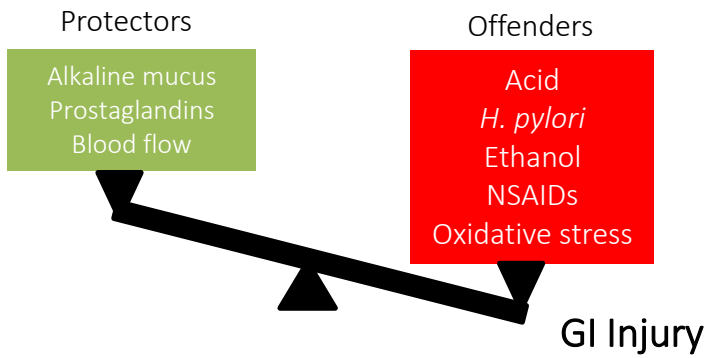
Effects of NSAIDs on upper GI

Fornai, M., Antonioli, L., Colucci, R., Tuccori, M., & Blandizzi, C. (2011). Pathophysiology of Gastric Ulcer Development and Healing: Molecular Mechanisms and Novel Therapeutic Options.

Degree of NSAID-induced upper GI injury

1–2% of continuous NSAID users experience a clinically significant upper GI event per year





Asymptomatic injury
Unclear clinical significance

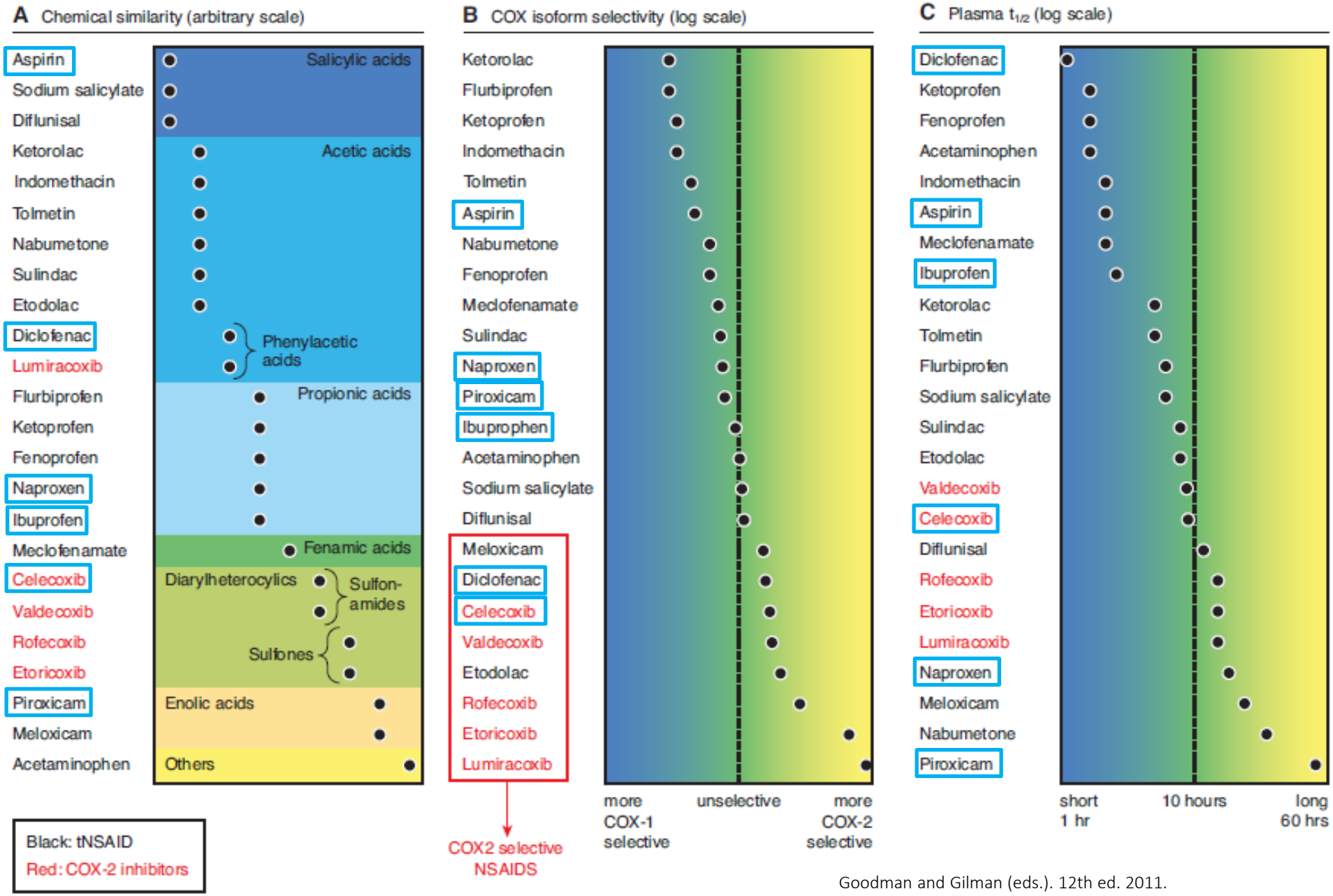
Symptomatic with complications
Bleeding, perforation, obstruction

Dyspeptic symptoms
Abdominal pain, heartburn, nausea, vomiting

Mortality
Death from direct/indirect effects

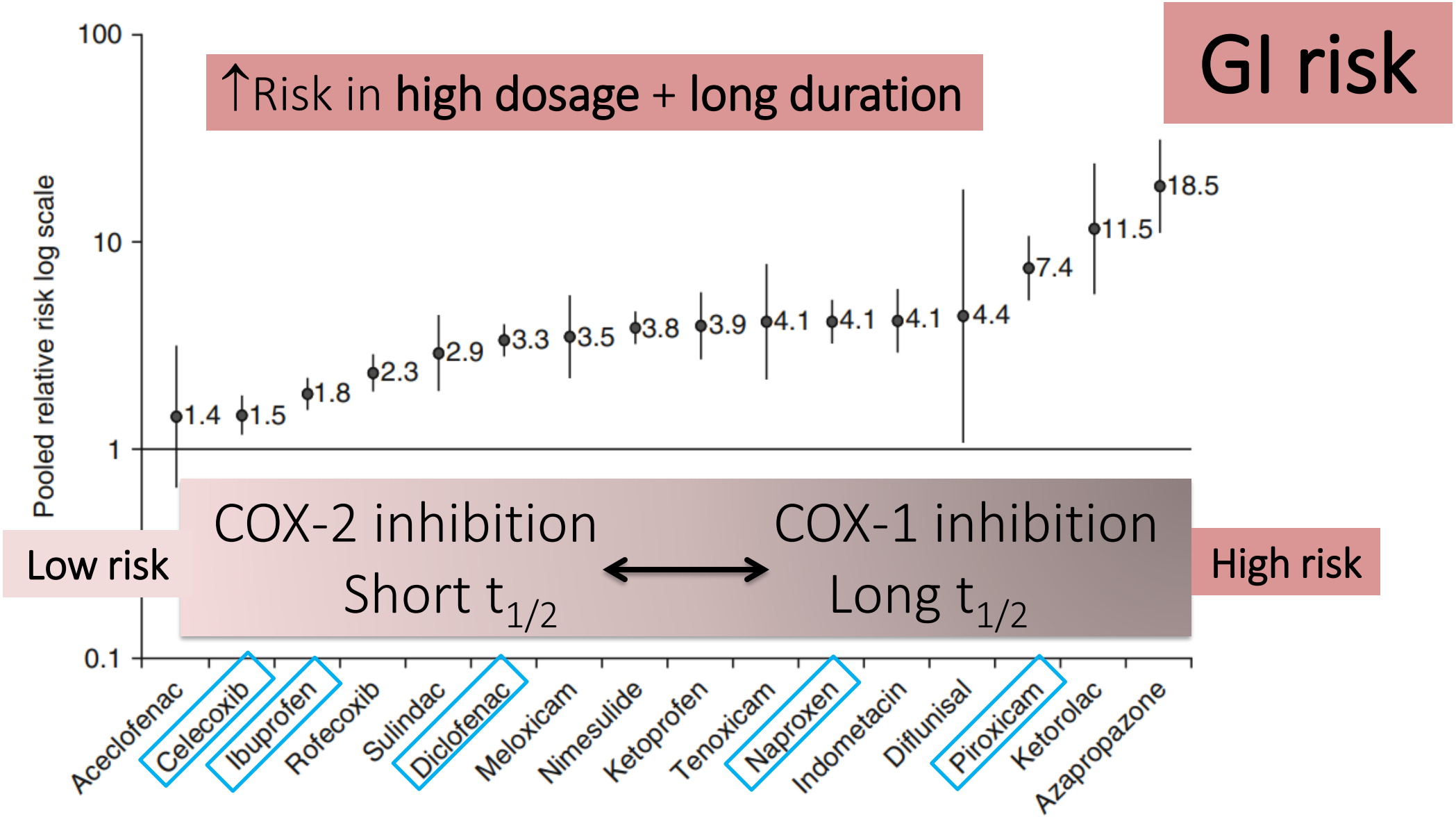
Goldstein JL, Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. Drug Healthc Patient Saf. 2015 Jan 22;7:31-41

Class, selectivity, and half-life of NSAIDs



Goodman and Gilman (eds.). 12th ed. 2011.

Risk of upper GI complications of NSAIDs



Castellsague J, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). Drug Saf 2012;35(12):1127-46.

Risk of major cardiovascular events of NSAIDs

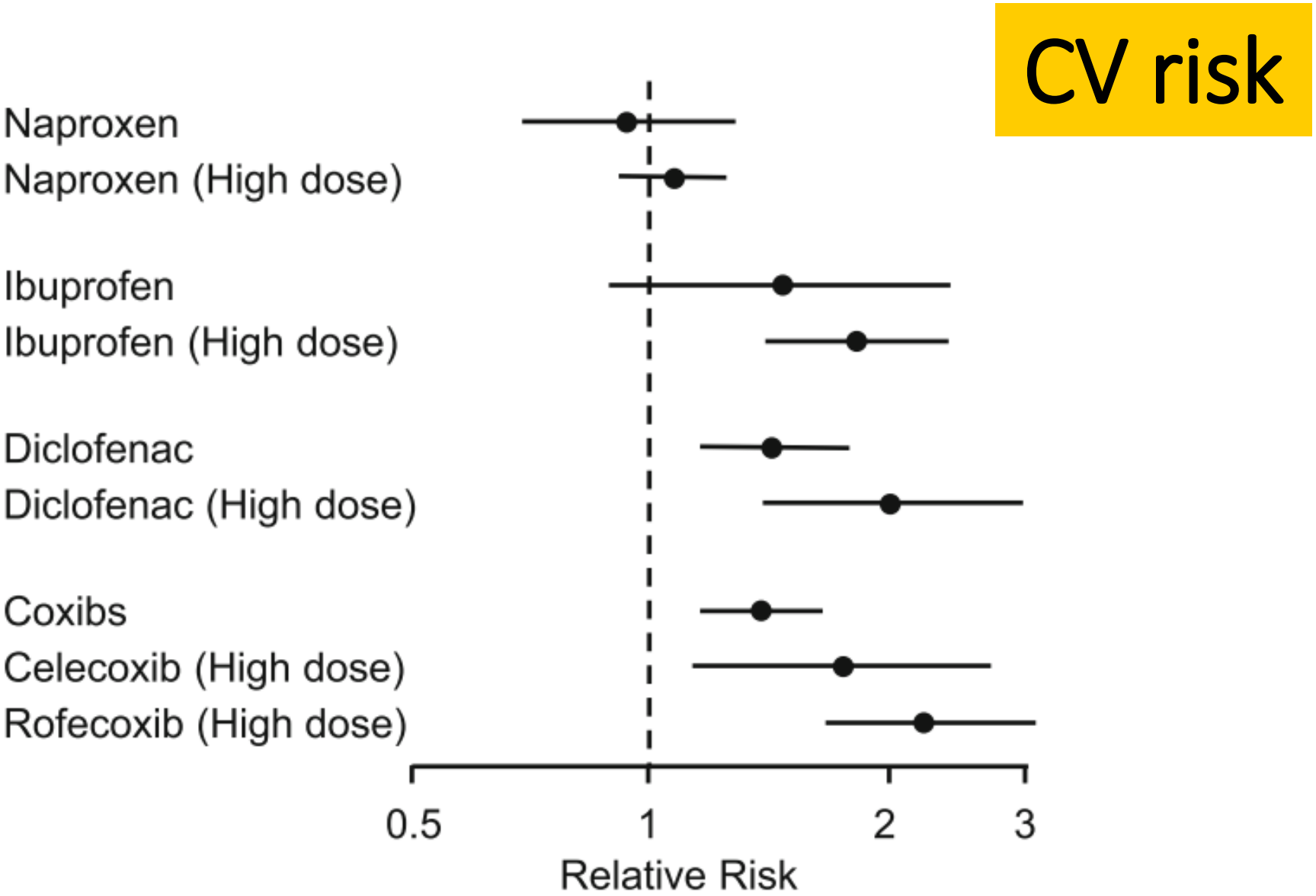
Low risk

COX-1 inhibition

↕

COX-2 inhibition

High risk



Angiolillo DJ, Weisman SM. Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen. Am J Cardiovasc Drugs 2017;17(2):97-107.

Prevention of NSAID-related GI complications

High GI risk = Older age (>65); use high-dose NSAIDs, aspirin, anti-coagulants, corticosteroids, SSRIs; and history of ulcer or previous complicated ulcer

	Low GI risk	High GI risk
Low CV risk	• Non-selective NSAIDs	• Non-selective NSAIDs + PPI • Celecoxib + PPI • *H. pylori* eradication
High CV risk	• Naproxen • Naproxen + PPI (in patients taking aspirin)	• No NSAIDs • Naproxen + PPI • Celecoxib (low dose) + aspirin + PPI

High CV risk = Older age; high total cholesterol, low HDL, smoking, hypertension, diabetes

Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. Lancet. 2017;390(10094):613-24.

PCABs may replace PPI in high-risk patients pH >3

https://www.pharmacytimes.com/view/case-studies-0313

Case 2

- A 68-year-old man, presents to the pharmacy with a prescription for ibuprofen 600 mg 3 times daily. He explains that he had been experiencing pain and tenderness in his knee for several months, and was just diagnosed with osteoarthritis (OA) of the knee by his physician. Upon reviewing his profile, you notice that his current medications include metoprolol, lisinopril, and atorvastatin. You ask him about his past medical history and discover he experienced a myocardial infarction (MI) 4 years ago.

How should the pharmacist proceed in respect to the prescription?

- The patient's medication profile suggests a history of cardiovascular disease. Studies examining the use of NSAIDs in post-MI patients have found that NSAIDs, including ibuprofen, are associated with an increased risk of all-cause mortality, coronary death, and MI for at least 5 years after the index event. Consequently, the pharmacist should consider recommending an alternative therapeutic option for osteoarthritis.
- In addition to NSAIDs, the 2012 American College of Rheumatology guidelines recommend acetaminophen, tramadol, or corticosteroid injections as first-line therapy options for initial management of OA of the knee. The pharmacist might consider recommending a change in therapy to acetaminophen 1000 mg 2-4 times daily. If it is determined that the patient should be initiated on an NSAID despite the associated risks, it may be suggested that naproxen be the NSAID of choice, as it has been shown to have the lowest cardiovascular risk of the studied NSAIDs.

Stress

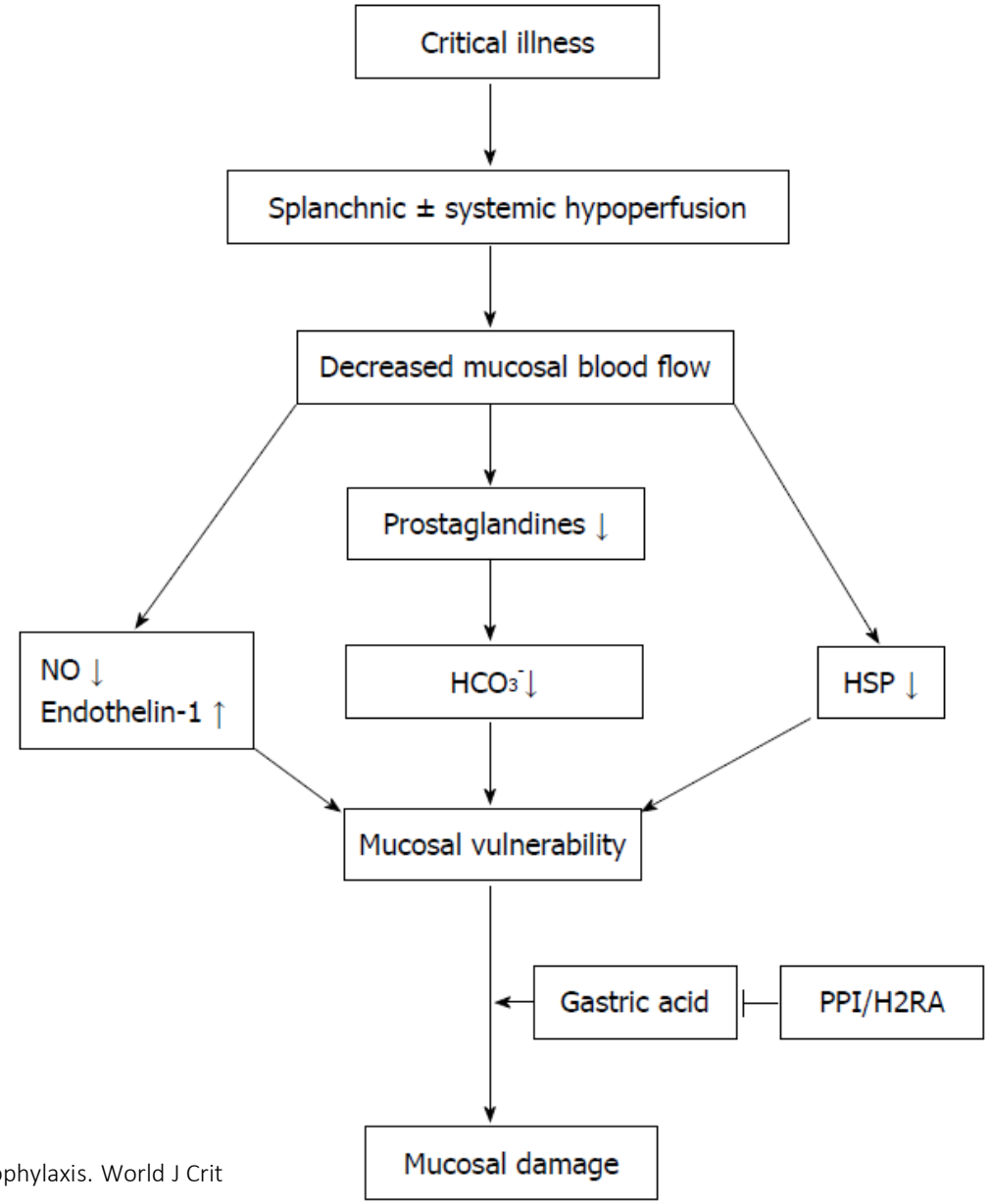
Definition

A pathology attributed to the acute, erosive, inflammatory insult to the upper GI tract associated with critical illness (ICU patients)

Also known as

- Stress ulceration
- Stress-related mucosal damage
- Stress-related mucosal disease

Pathology

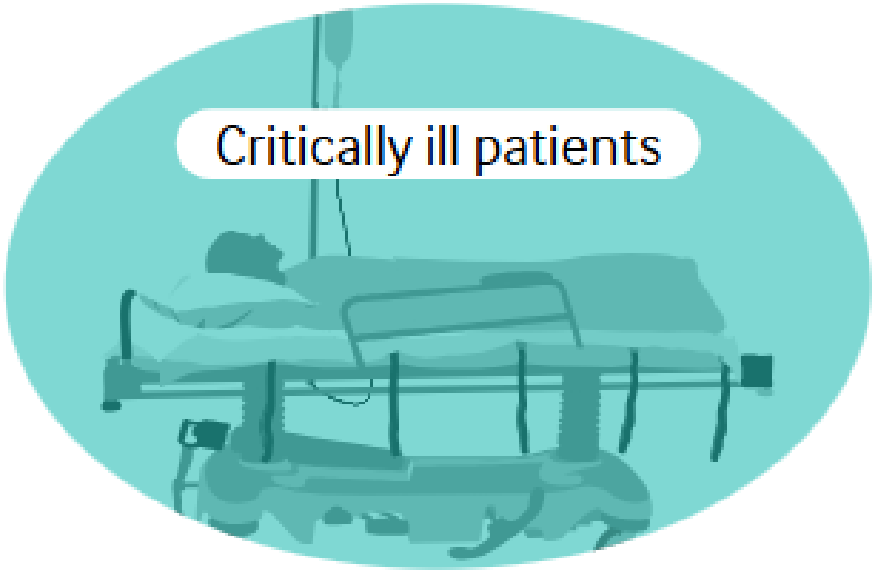


Buendgens L, et al. Prevention of stress-related ulcer bleeding at the intensive care unit: Risks and benefits of stress ulcer prophylaxis. World J Crit Care Med 2016;5(1):57-64.

Incidence of stress ulceration

- 70–100% of critically ill patients have stress-related mucosal erosions and subepithelial hemorrhage within 24 hours of admission (most of erosions are superficial and asymptomatic)

Population



Including:

- ✔ Patients admitted to intensive care units

Does not apply to:

- ✖ Patients receiving gastric acid suppression for another therapeutic indication

4% develops bleeding

On average, 4% of critically ill patients develop gastrointestinal bleeding. One cause is physiologic stress leading to stress ulcers in the oesophagus, stomach, or duodenum, but critical illness is also associated with other forms of upper gastrointestinal bleeding.

BMJ 2020;368:l6722

Prevention of stress ulceration

pH >4

- Goal: Maintain gastric pH >4 to prevent mucosal damage
- Choice of drugs (IV, PO via feeding tube)
  - PPIs
  - H_2 blockers

Efficacy: **PPIs > H_2 blockers**

- ❑ Effectively decreasing the risk of stress ulcer-related bleeding
- ❑ No trial demonstrates a benefit regarding survival
- ❑ pH >4 may increase a risk of opportunistic infection
  - Pneumonia (**risk = 4%**)
  - *Clostridium difficile* infection

Patients who may receive prophylaxis

Highest risk 8-10%

- Mechanical ventilation without enteral nutrition
- Chronic liver disease — Portal hypertension, cirrhosis proved by biopsy, computed tomography, ultrasound scan, or medical history of variceal bleeding or hepatic encephalopathy

High risk 4-8%

- Concerning coagulopathy — Platelets <50×10^9/L, INR >1.5, or prothrombin time >20 seconds
- 2 or more factors from 2-4% category

— — — — — — SUGGESTED CUT POINT FOR OFFERING PROPHYLAXIS — — — — —

For patients near this threshold, individual values and preferences become more important

Moderate risk 2-4%

- Mechanical ventilation with enteral nutrition
- Acute kidney injury
- Sepsis
- Shock — Continuous infusion with vasopressors or inotropes, SBP <90 mm Hg, mean arterial blood pressure <70 mm Hg, plasma lactate level ≥4 mmol/l

Low risk 1-2%

- Critically ill patients without any risk factor
- Acute hepatic failure
- Use of steroids or immunosuppression
- Use of anticoagulants — Vitamin K antagonists, direct acting oral anticoagulants, therapeutic doses of unfractionated or low molecular weight heparin, intravenous direct thrombin (II) inhibitors, adenosine diphosphate receptor inhibitor and similar drugs
- Cancer
- Male gender

BMJ 2020;368:l6722

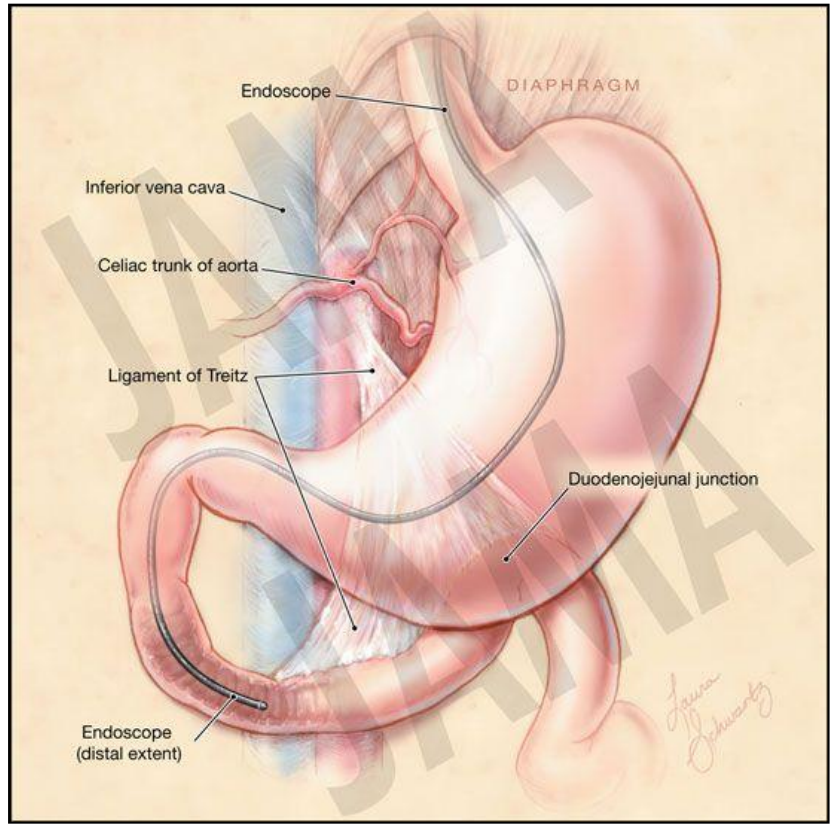
Use PPIs: Benefit > risk

NO PPIs: Benefit < risk

Upper gastrointestinal (non-variceal) bleeding: UGIB

- **Definition**: Any blood loss from a GI source above the ligament of Treitz

- **Incidence**: About 80-150 per 100,000 population, with estimated mortality rates between 2-15%
- **Symptoms**: Hematemesis, melena, and symptoms secondary to blood loss (syncopal episodes, fatigue, weakness, and iron-deficiency anemia)

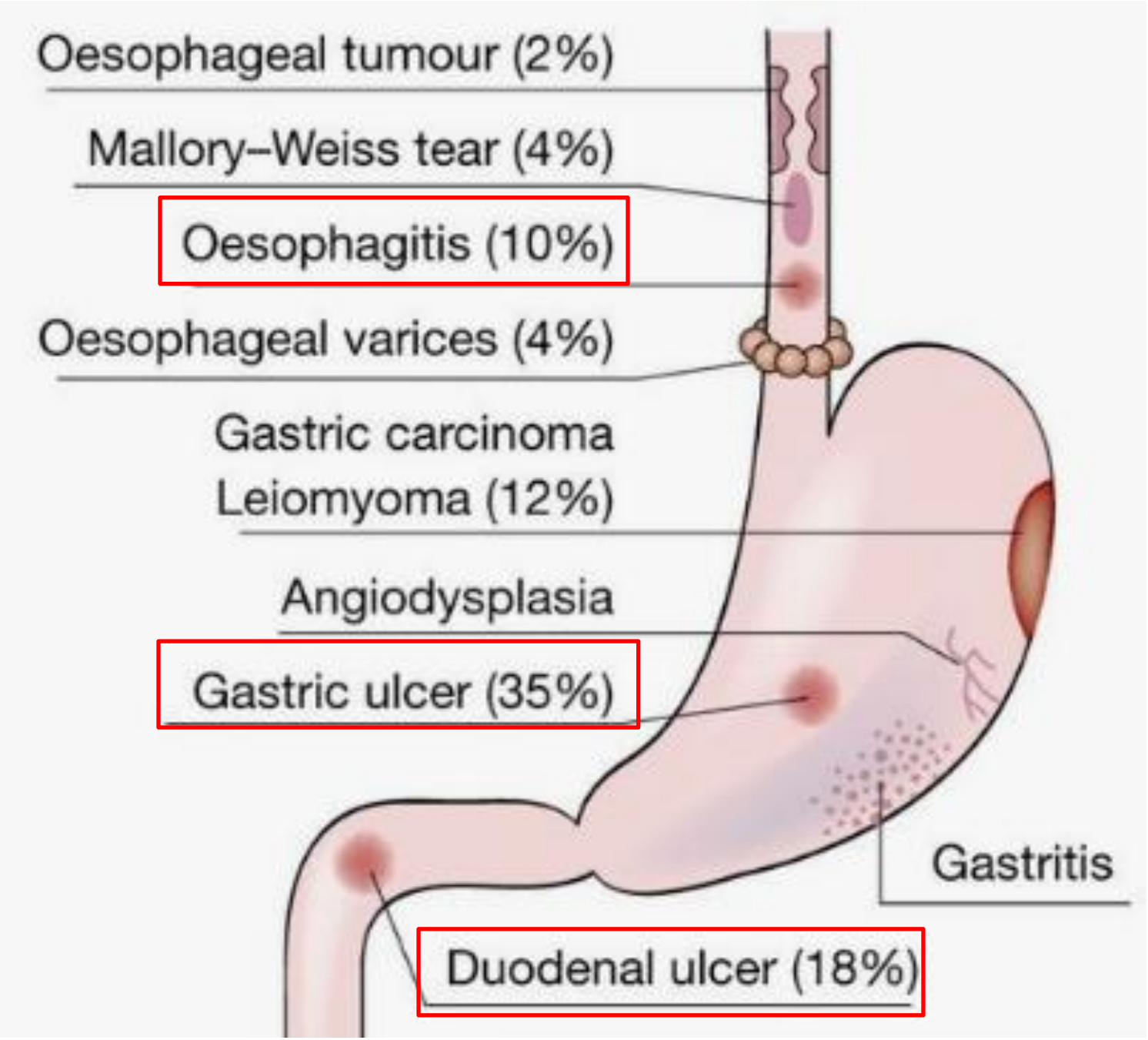


https://i.pinimg.com/originals/0b/a3/7a/0ba37a50e6e99e1b401888c8d877df49.jpg

Causes of UGIB

>60% from the sum of

- Gastric ulcer
- Duodenal ulcer
- Esophagitis



https://www.pinterest.com/pin/269653096422898425/

Treatment of UGIB (immediate treatment)

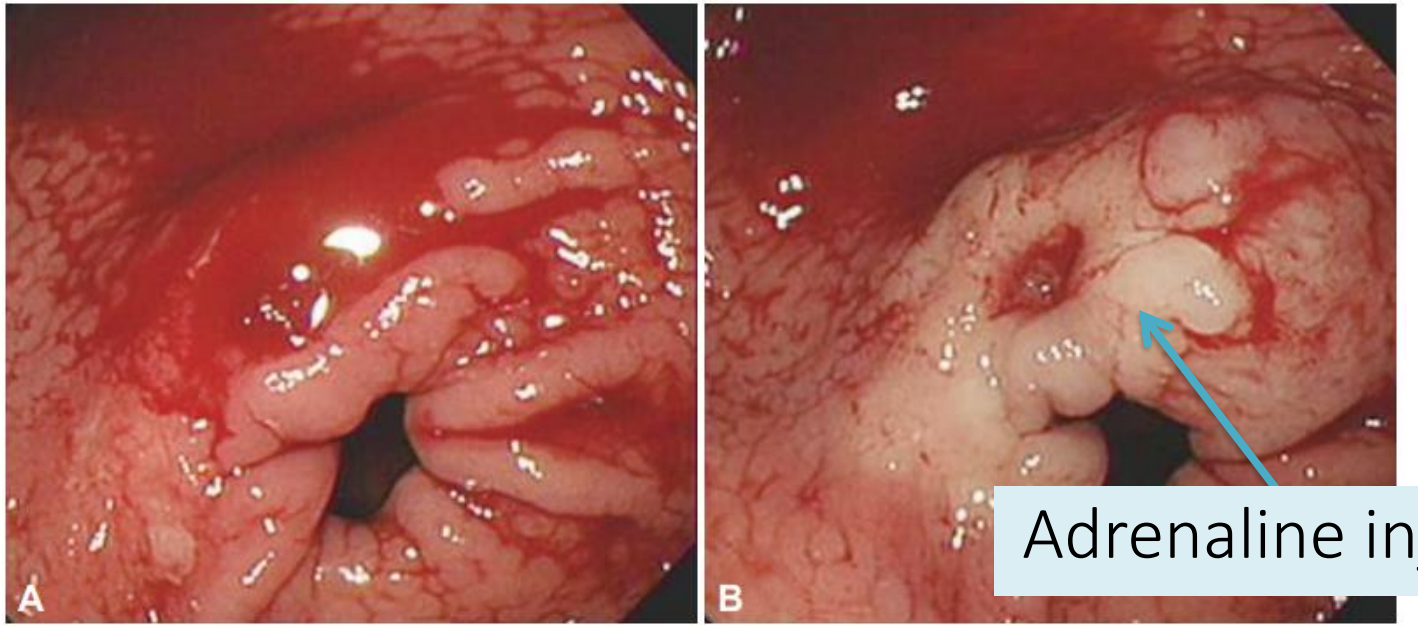
- Pharmacological management
  - To maintain adequate blood pressure and hemodynamic stability
    - IV fluids: Patients with normal hematocrit
    - Blood transfusion: Patients with low hematocrit
  - To enhance coagulation and initiate ulcer healing
    - PPI **IV bolus + continuous infusion for 72 hours, then dosage reduction or switching**

pH >6

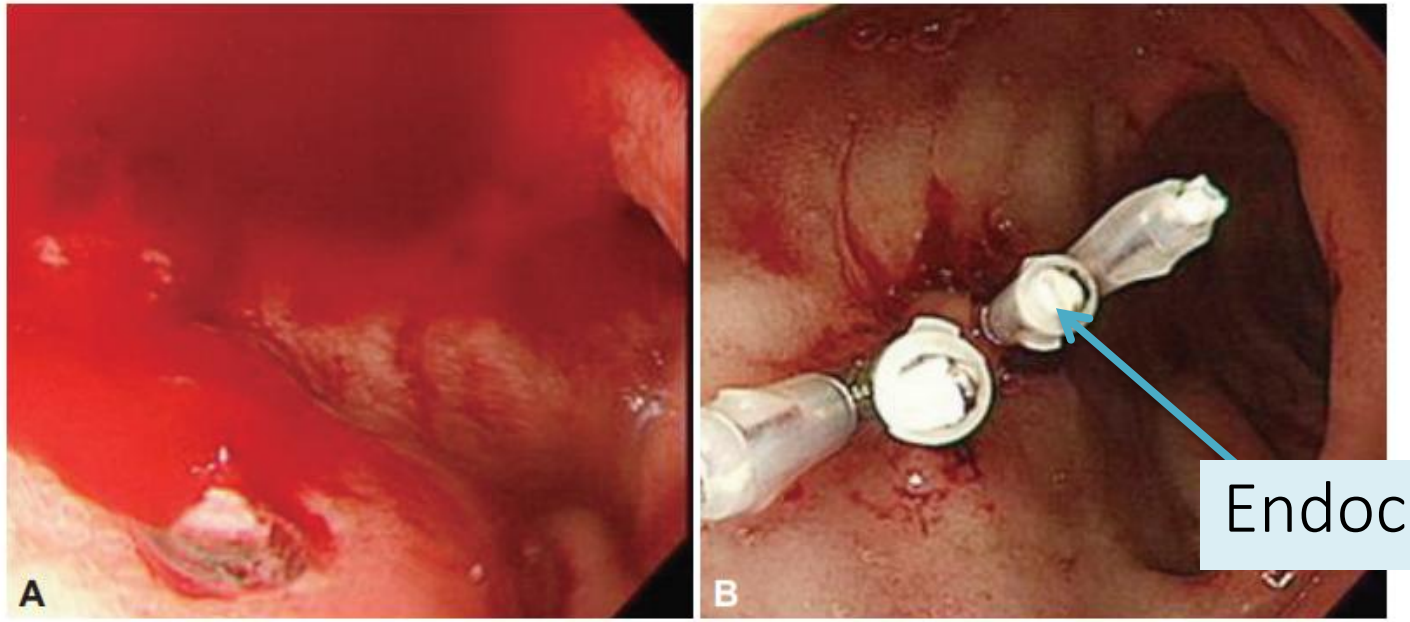
  - To decrease blood loss
    - **Octreotide** (decrease splanchnic blood flow, not routinely recommended)
- Endoscopy + surgery
  - To improve gastric visualization in endoscopy: **Prokinetics**

Endoscopic management for ulcer bleeding

Gastric antrum



Duodenum



Kim JS, et al. Endoscopic management of peptic ulcer bleeding. Clin Endosc 2015;48(2):106-11.

Treatments following hemodynamically stable

- Maintaing ulcer healing: PPIs (alternately **PCABs**), **H_2 blockers**
  - Gastric ulcer: 8 weeks
  - Duodenal ulcer: 4-6 weeks
- Causal therapy
  - *H. pylori* eradication
  - Stop NSAIDs or other suspected drugs
  - Identifying other causes (non-NSAID non-*H. pylori* ulcer disease)
- Symptomatic treatment
  - Anti-spasmodics
  - Antacids

pH >3

Case 3

Goldstein JL, Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. Drug Healthc Patient Saf 2015;7:31-41.

- **53-year-old female** admitted to ER following hematemesis and melenic stool. She denied abdominal pain or discomfort and personal/family history of gastric ulcer. The patient reported being prescribed naproxen 500 mg BID for 2 days prior for an ankle sprain.

Symptoms and naproxen?

- On examination, the patient in the supine position had a blood pressure of 90/30 mmHg and a heart rate of 130 beats per minute. Abdominal examination was benign without tenderness. Hemoglobin was 10.2 g/dL and hematocrit was 33.4%; all other evaluated laboratory values were within normal limits.

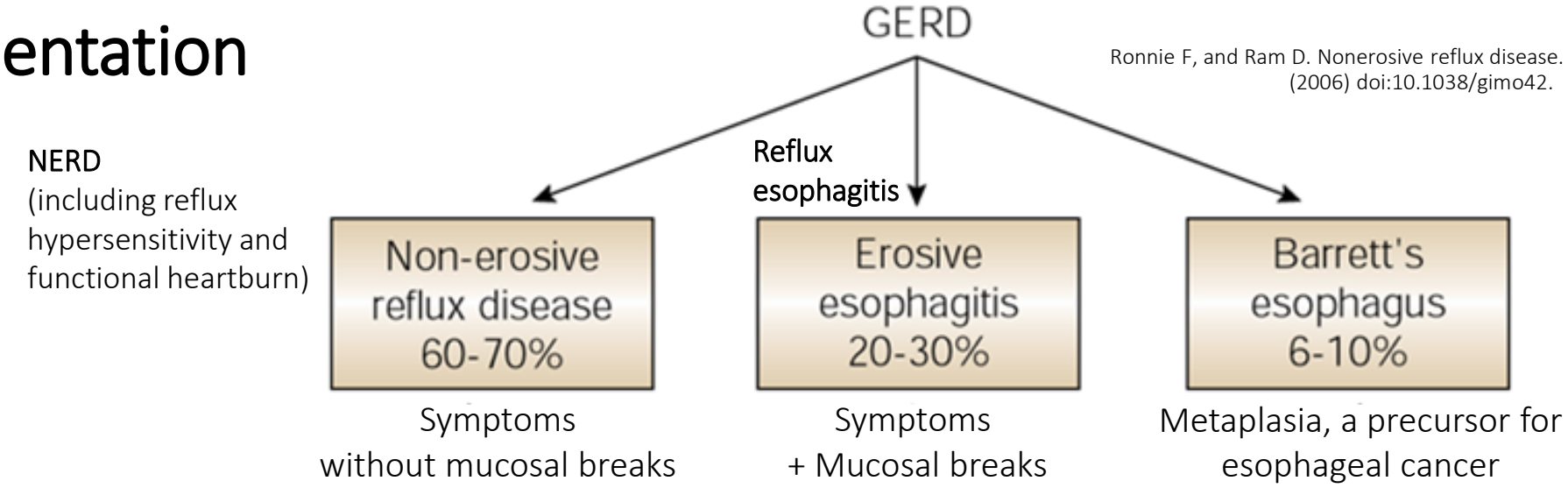
What's wrong with these lab results?

- Endoscopy revealed a 1×1 cm hemorrhagic gastric ulcer in the antrum with a visible vessel, which was cauterized at the time of endoscopy. Biopsies of the antrum and body were negative for *H. pylori*. Cautery was successful, and the patient was treated with an IV PPI and remained hospitalized for observation and to evaluate for rebleeding. During hospitalization, the patient was transitioned to an oral PPI. After 2 days without evidence of rebleeding and with the patient's vital signs returning to normal, she was discharged home with an oral PPI. Her naproxen was not continued.

Recommended treatment?

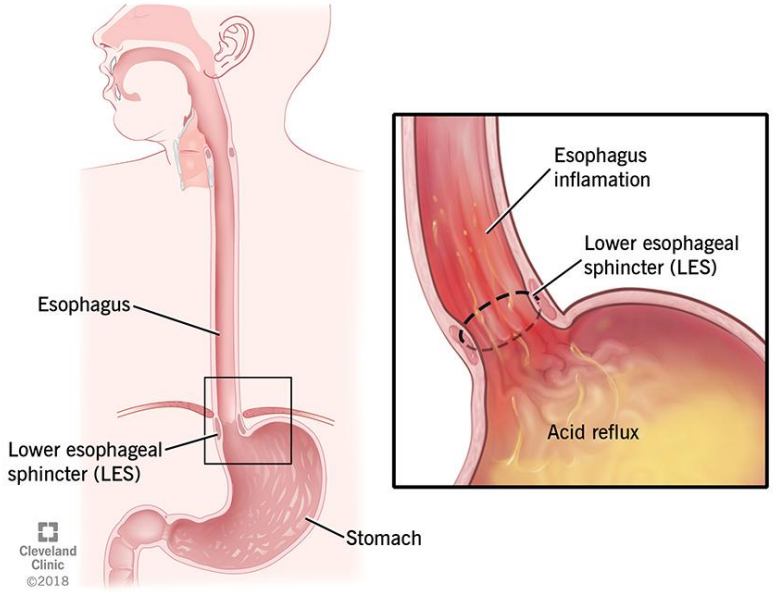
Gastroesophageal reflux disease (GERD)

- **Definition:** A condition that develops when the reflux of stomach contents causes **troublesome symptoms** and/or complications
  - **Heartburn** = Burning sensation in the retrosternal area
  - **Regurgitation** = Perception of flow of refluxed gastric content into hypopharynx or mouth
- GERD symptoms affects up to >25% of the population once a week
- **Clinical presentation**



Ronnie F, and Ram D. Nonerosive reflux disease. GI Motility online (2006) doi:10.1038/gimo42.

Complications of GERD



https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17019-acid-reflux-gerd

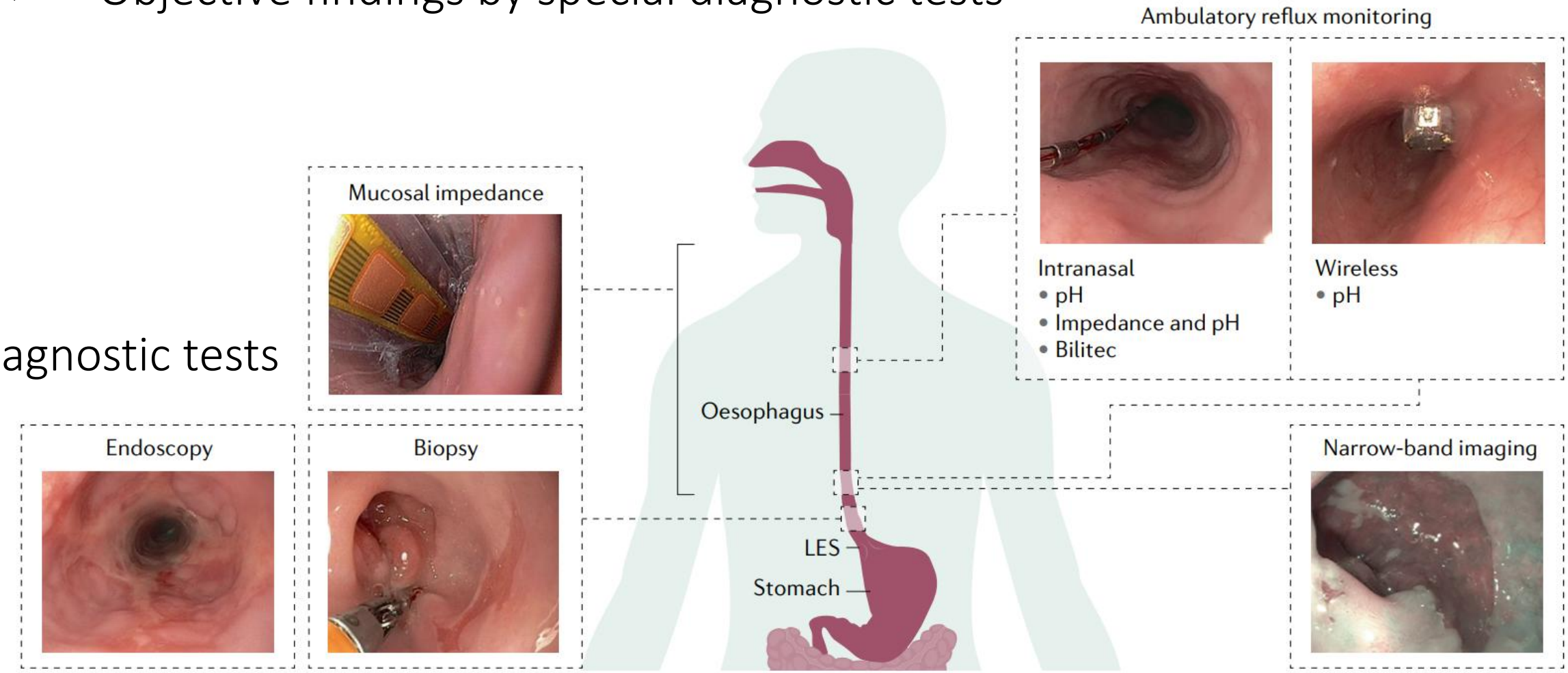
- **Esophageal**: Esophagitis, dysphagia, peptic strictures, and esophageal adenocarcinoma
- **Extra-esophageal**
  - **Laryngeal**: Cough, laryngitis, sub-glottic stenosis, globus, laryngeal cancer, vocal cord granuloma, vocal cord irritation, vocal cord polyps, post-nasal drip
  - **Oropharyngeal**: Dental erosion, pharyngitis, sore or burning throat, gingivitis, halitosis
  - **Ears and sinuses**: Earaches, otitis media, sinusitis
  - **Pulmonary**: Chronic bronchitis, pneumonia, aspiration, bronchiectasis, asthma, idiopathic pulmonary fibrosis
  - **Cardiac**: Arrhythmia, angina, myocardial infarction
  - **Sleep**: Sleep apnea, sleep deprivation, insomnia, snoring, nightmare, sleep disturbance

Diagnosis of GERD

Initial

- Response of symptoms to empiric acid-suppressive therapy (PPI test)
- Objective findings by special diagnostic tests

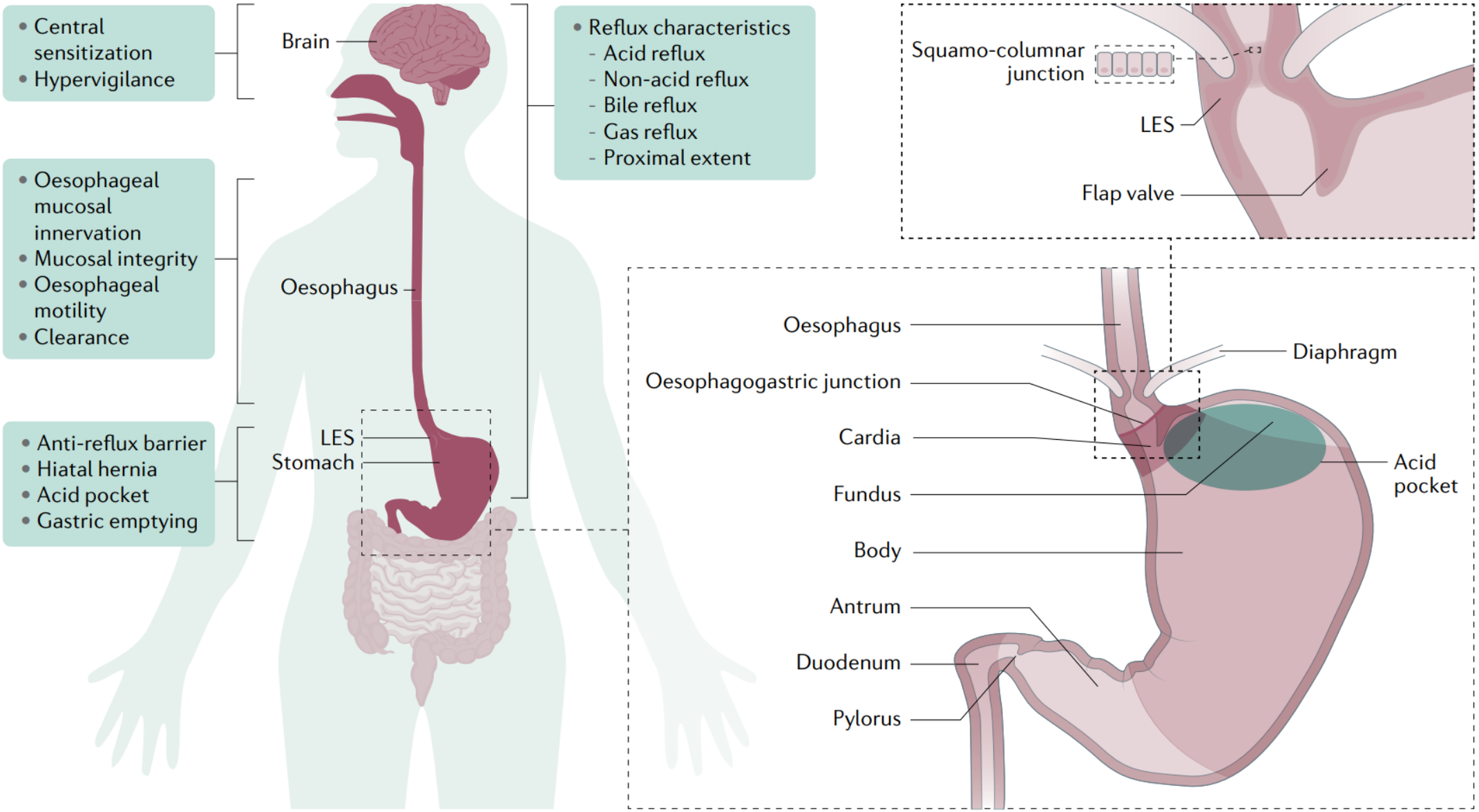
Diagnostic tests



Fass R, Boeckxstaens GE, El-Serag H, Rosen R, Sifrim D, Vaezi MF. Gastro-oesophageal reflux disease. Nat Rev Dis Primers. 2021 Jul 29;7(1):55.

Pathophysiology of GERD

Multifactorial disease



Fass R, Boeckxstaens GE, El-Serag H, Rosen R, Sifrim D, Vaezi MF. Gastro-oesophageal reflux disease. Nat Rev Dis Primers. 2021 Jul 29;7(1):55.

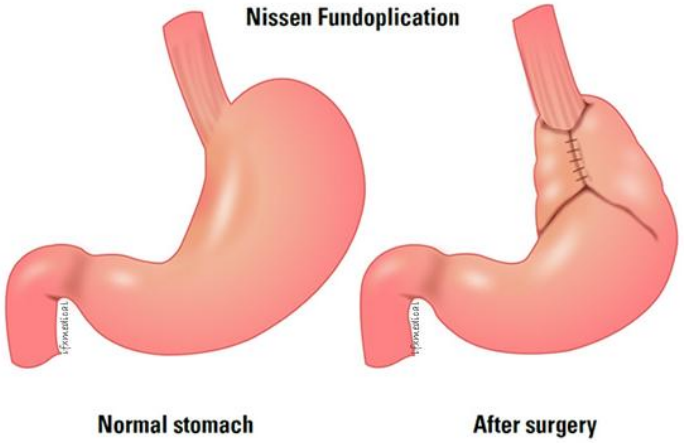
Treatment of GERD

- **Goal**: Relieve symptoms, heal and prevent the relapse of mucosal lesions, and prevent complications of long-term esophagitis
- **Treatment options**

Initial

- Lifestyle modification
- Pharmacotherapy
  - PPIs (alternately **PCABs**)
  - Add-on medicines
    - **Antacids ± Alginate** (acute reliever)
    - **H_2 blockers** (bedtime)
    - **Prokinetics** (short-term)
    - **Baclofen**
    - **Anti-depressants**
- Endoscopy + surgery (fundoplication)

pH >4



https://www.bariatricinnovationsatl.com/acid-reflux-surgery

Lifestyle modification for GERD

Strong evidences The must for every GERD patients

- Weight loss
- Elevation of the head of the bed
- Avoiding meals in 3 hours before bedtime

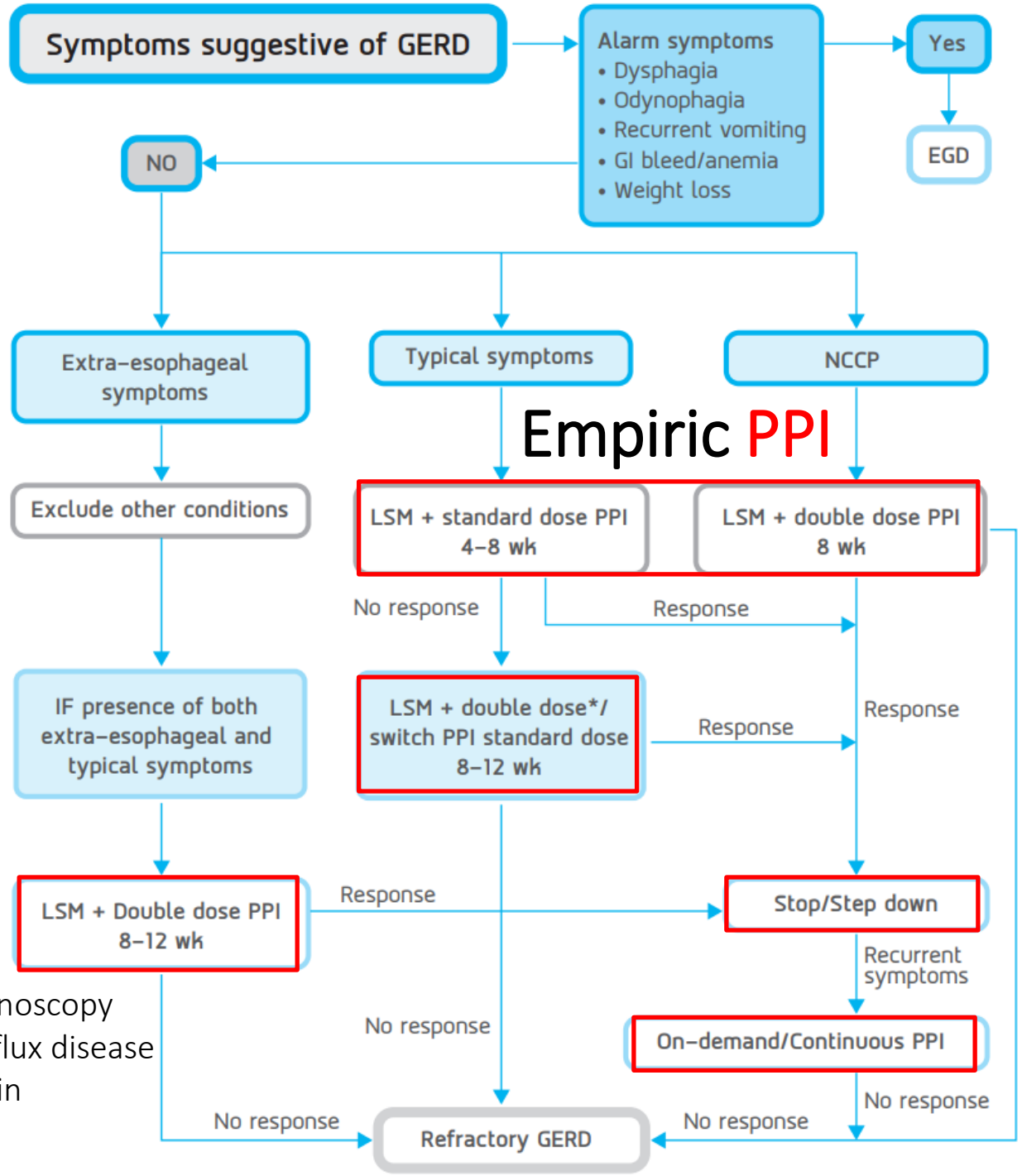
https://medcline.com/blogs/acid-reflux/the-secret-of-sleeping-reflux-free

Weak evidences

- Avoiding right decubitus position during sleep
- Eating smaller and more frequent meals each day instead of a few large meals
- Cessation of tobacco, alcohol, chocolate, caffeine or coffee, citrus, mint, spicy food, etc

Thai guideline on GERD management (2020)

สมาคมประสาททางเดินอาหารและการเคลื่อนไหว (ไทย) พ.ศ. 2563



EGD = Esophagogastroduodenoscopy
GERD = Gastroesophageal reflux disease
NCCP = Non-cardiac chest pain
LSM = Lifestyle modification

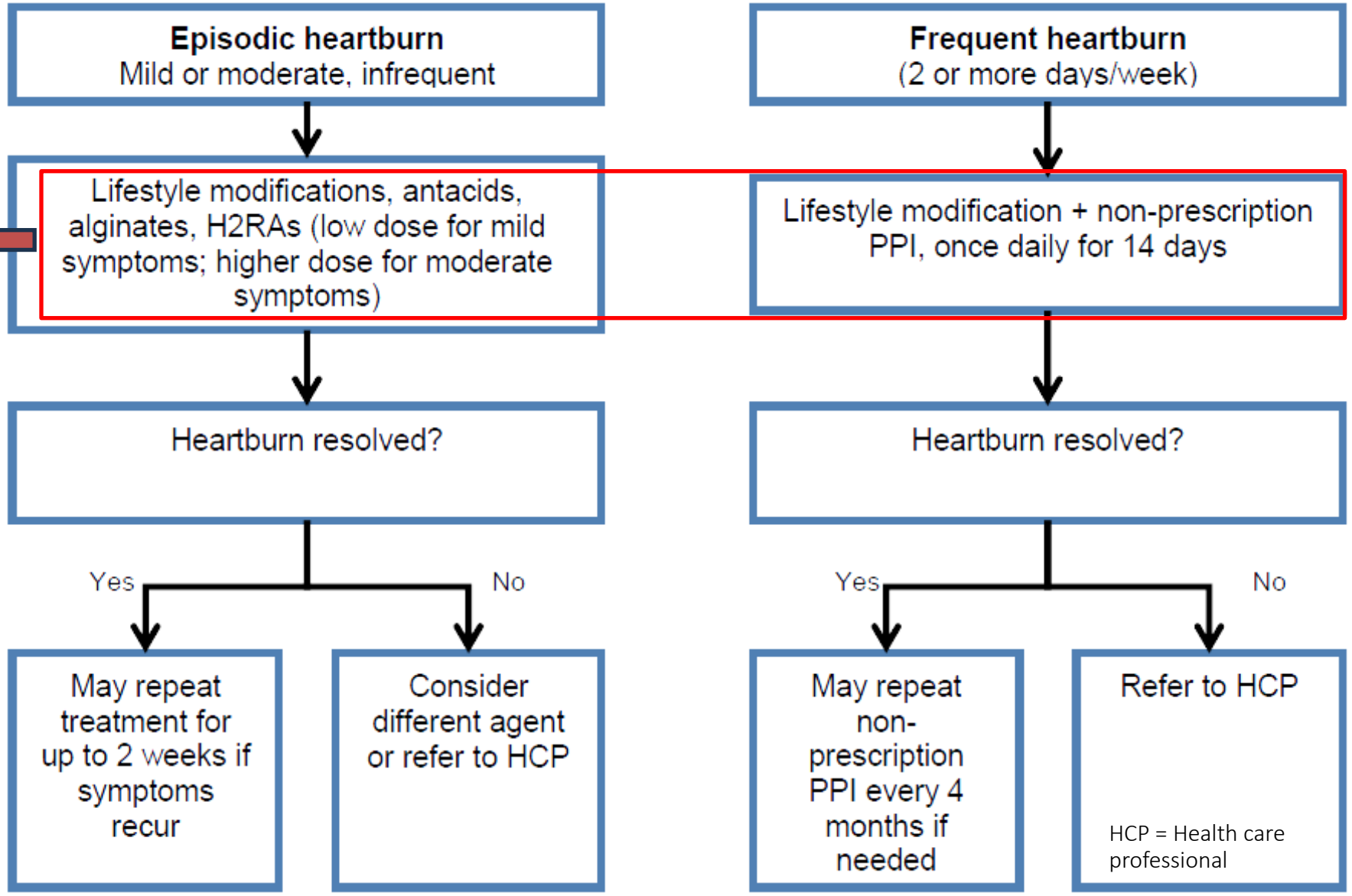
Non-prescribed treatment of GERD

Highest efficacy

Double dose PPI + Bed time H_2RA
Double dose PPI
Full (standard) dose PPI
Half dose PPI
Standard dose H_2RA + Prokinetics
Standard dose H_2RA or Prokinetics

Lowest efficacy

Thai guideline on GERD management (2004)



Armstrong D, Nakhla N. Non-prescription proton-pump inhibitors for self-treating frequent heartburn:the role of the Canadian pharmacist. Pharm Pract (Granada) 2016;14(4):868.

Case 4

https://pharmaceutical-journal.com/article/ld/case-based-learning-gastro-oesophageal-reflux-disease-in-adults

- **A 36 years old man**, presents at a community pharmacy to ask for treatment to help with heartburn. He has been experiencing pain and burning in his chest and throat for the past two weeks, which gets considerably worse after eating. He divulges that he has been stressed recently because of the breakdown of his relationship and has 'not been taking care of himself'. He explains that he has put on around three stone and often eats unhealthy snacks and takeaways.
- He smokes around ten cigarettes/day and has thought about quitting in the past, but has never seen this through. He does not drink alcohol on a regular basis but will have the odd pint at a family gathering. He has not tried anything to manage his symptoms yet but has seen adverts for **indigestion products** and wondered if that might help.
- He does not have any red-flag signs or symptoms, is not on any medicines and has no allergies.

Symptoms and diagnosis?

- The pharmacist decides to offer Andrew a trial of a **PPI**, instead of an indigestion product, because his symptoms are suggestive of GORD. The patient is offered counselling points on the PPI and is also offered **lifestyle advice** to help reduce his symptoms.

Treatment?

Dyspepsia

Definition (Thailand guideline 2018)

Dyspepsia

A heterogeneous group of symptoms in the upper abdomen and implies upper GI tract pathophysiology without alarm symptoms for at least 4 weeks

No specific investigations

Uninvestigated dyspepsia

Dyspeptic symptoms in people who have not yet undergone specific diagnostic investigations

Specific investigations

Found

Organic dyspepsia

Dyspeptic symptoms can be explained after specific diagnosis (e.g. gastritis, peptic ulcers, esophagitis, celiac disease)

Not found

Functional dyspepsia

Dyspeptic symptoms cannot be explained by a routine clinical evaluation, including endoscopy, and there is no evidence of *H. pylori* infection

Pittayanon R, et al. Thailand Dyspepsia Guidelines: 2018. J Neurogastroenterol Motil. 2019 Jan 31;25(1):15-26

Diagnosis of functional dyspepsia

Rome IV criteria

One or more of the following:

- Bothersome postprandial fullness
- Bothersome early satiation

≥ 3 days/week =
Postprandial Distress Syndrome (PDS)

- Bothersome epigastric pain
- Bothersome epigastric burning

≥1 day/week =
Epigastric Pain Syndrome (EPS)

AND

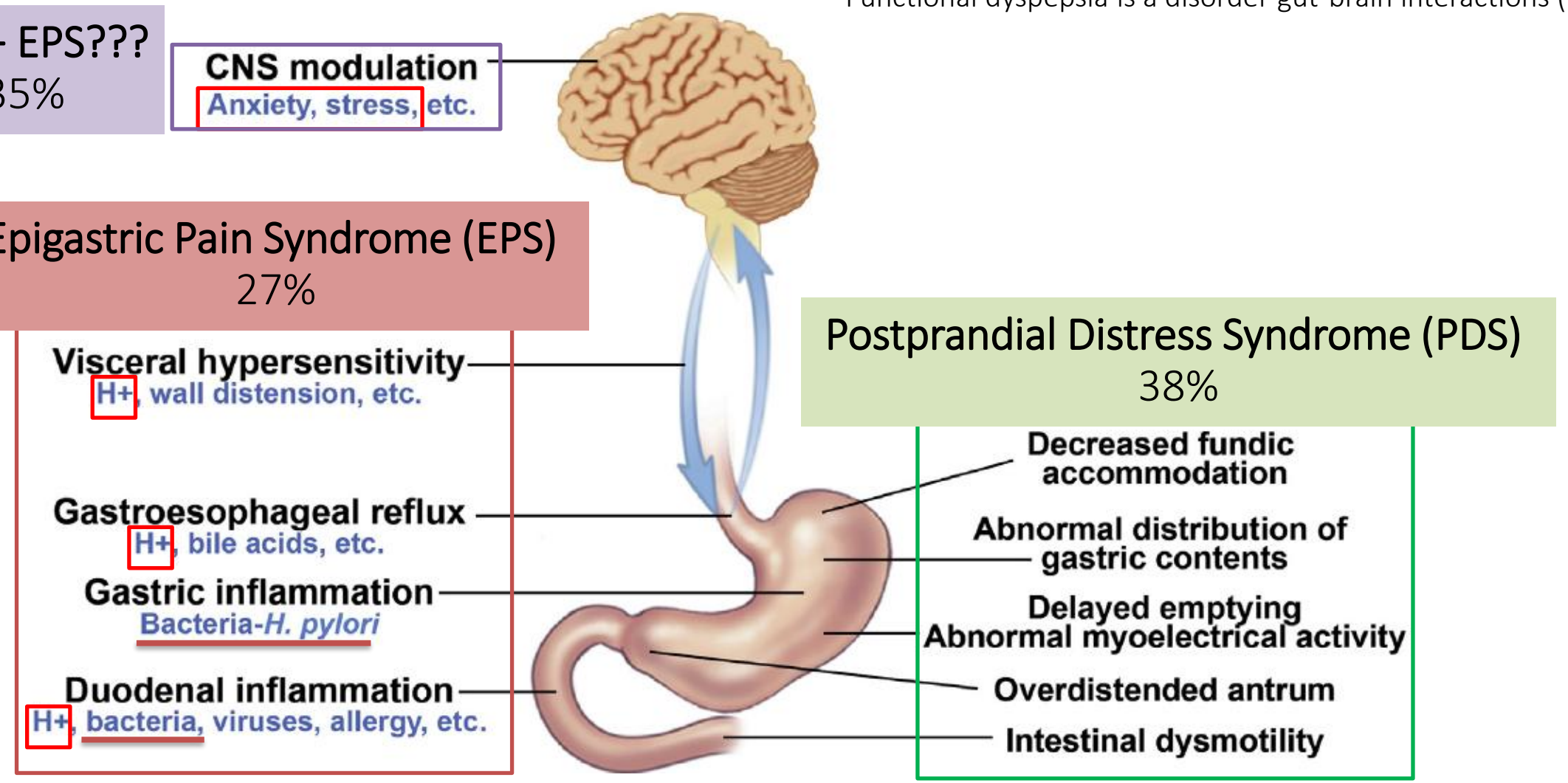
No evidence of structural disease (including at upper endoscopy) that is likely to explain the symptoms

**Criteria fulfilled for the last 3 months with symptom onset at least 6 months prior to diagnosis

Stanghellini V, et al. Gastroduodenal Disorders. Gastroenterology 2016;150(6):1380-92.

Putative pathophysiology of functional dyspepsia

Functional dyspepsia is a disorder gut-brain interactions (DGBI)

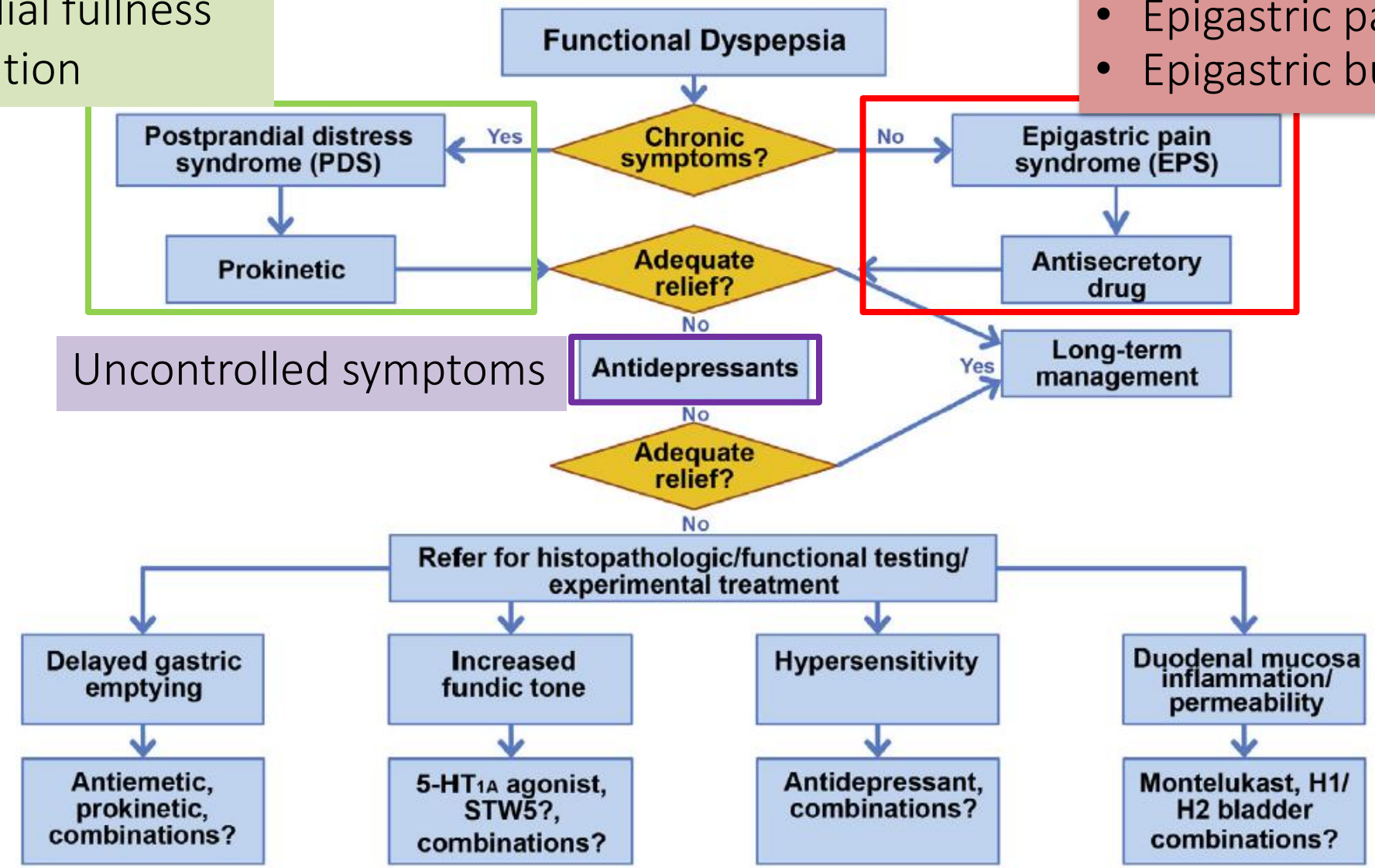


Stanghellini V, et al. Gastroduodenal Disorders. Gastroenterology 2016;150(6):1380-92.

Treatment of functional dyspepsia

Meal-related symptoms
- Postprandial fullness
- Early satiation

Meal-unrelated symptoms
- Epigastric pain
- Epigastric burning

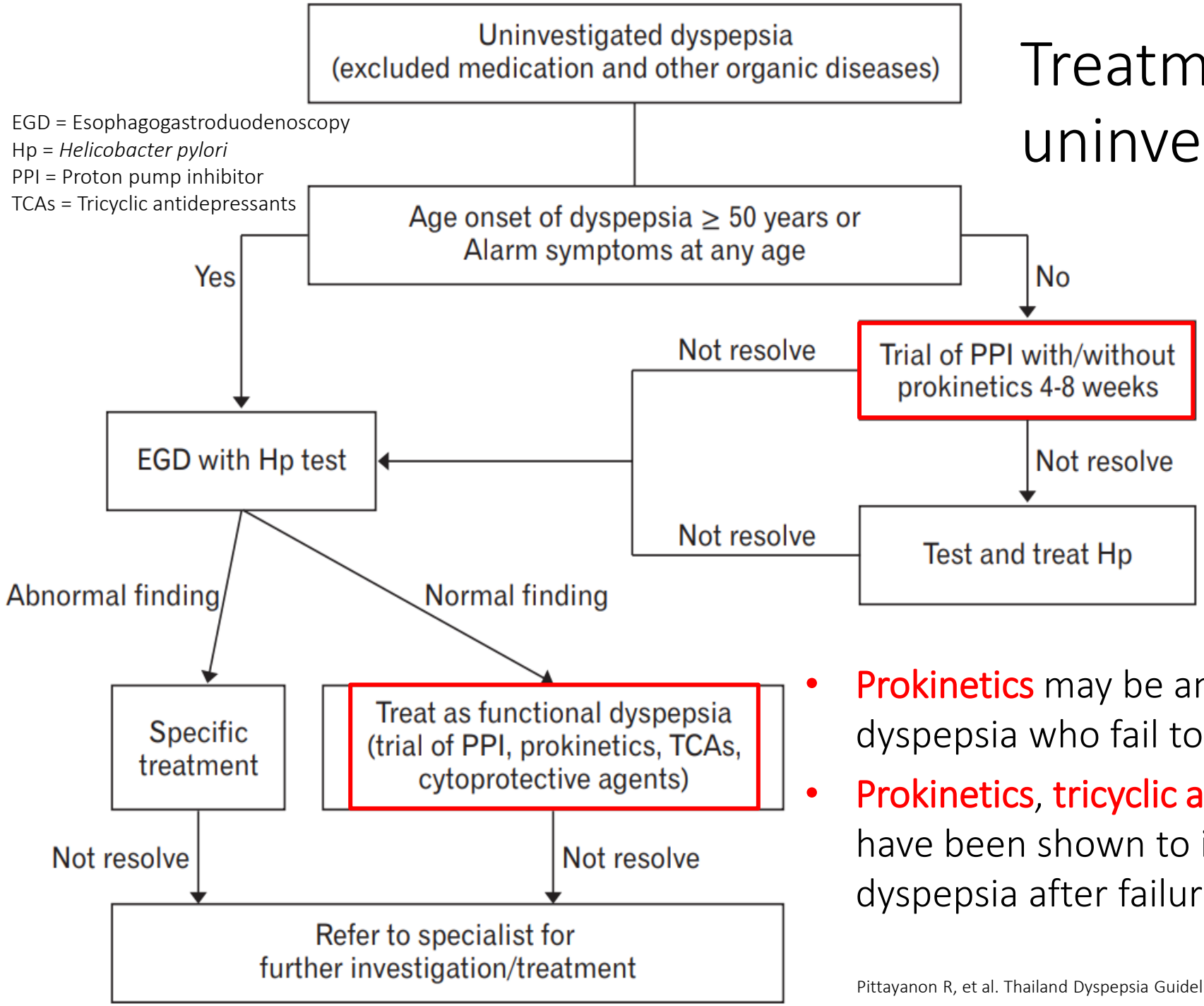


Uncontrolled symptoms

Stanghellini V, et al. Gastroduodenal Disorders. Gastroenterology 2016;150(6):1380-92.

Treatment of uninvestigated dyspepsia

EGD = Esophagogastroduodenoscopy
Hp = *Helicobacter pylori*
PPI = Proton pump inhibitor
TCAs = Tricyclic antidepressants



JNM J Neurogastroenterol Motil, Vol. 25 No. 1 January, 2019
pISSN: 2093-0879 eISSN: 2093-0887
https://doi.org/10.5056/jnm18081
Journal of Neurogastroenterology and Motility

Thailand Dyspepsia Guidelines: 2018

Empiric PPI

- **Prokinetics** may be an adjunct therapy in uninvestigated dyspepsia who fail to improve after empirical PPI
- **Prokinetics**, **tricyclic antidepressants** and **cytoprotectives** have been shown to improve symptoms functional dyspepsia after failure of PPI therapy

Pittayanon R, et al. Thailand Dyspepsia Guidelines: 2018. J Neurogastroenterol Motil. 2019 Jan 31;25(1):15-26

Case 5

https://my.clevelandclinic.org/podcasts/the-medicine-grand-rounders/functional-dyspepsia-with-dr-scott-gabbard

- **A 37-year-old female** who presents with >10 years of epigastric fullness and bloating with meals. She denies heartburn/regurgitation, dysphagia, and weight loss. EGD was performed 5 years ago, with normal endoscopic appearance of the esophagus, stomach, and duodenum. Biopsies of the gastric antrum and body were negative for *H-pylori*, and biopsies of the duodenum were normal. She has tried two different **proton pump inhibitors** without improvement in her symptoms.

Symptoms and diagnosis?

- After overall examination, her diagnosis is functional dyspepsia, FD, (postprandial distress subtype) and educated on functional dyspepsia. She started **buspirone** 10 mg 15-30 minutes before meals, with significant improvement in her postprandial bloating. **PPI** was then discontinued without worsening her FD symptoms. We plan to continue therapy for 12 months, then reassess the need for buspirone.

Buspirone?

- It is important that patients understand that, although treatment can manage, FD is a **lifelong medical condition** which may wax and wane over time. Treatment aims to improve quality of life through decreasing or eliminating symptoms. Patients are often able to reduce dosage or even terminate the use of treatments upon symptom resolution. However, it is reasonable to expect symptom exacerbations throughout one's lifetime, especially in response to stress or triggers, which may require patients to restart treatment regimens. Importantly, functional dyspepsia has not been shown to affect long-term survival in patients.

Conclusion: Diseases and principle of therapy

Causes and classic symptoms

	Gastritis	Peptic ulcers	GERD	Functional dyspepsia
Classic symptoms	Dyspeptic symptoms	Abdominal pain (may be related to meals), bleeding + dyspeptic symptoms	Heartburn and regurgitation	Dyspeptic symptoms
Most common causes	*H. pylori*, NSAIDs, stress, immune-related	*H. pylori*, NSAIDs, stress, Zollinger-Ellison syndrome (ZES)	Defects of esophagus, lower esophageal sphincter (LES) or GI movement, NSAIDs	Unknown

Management of these causes is the treatment of acid-peptic diseases

Treatment regimens for *H. pylori* Infection

pH >5

Regimens (therapy)	Drugs (10-14 days)
1st line	Numbers of drug = x3, x4 (↑ADRs)
Triple	PPI (x2) + Clarithromycin (500 mg x2) + Amoxicillin (1 g x2)
	PPI (x2) + Clarithromycin (500 mg x2) + Metronidazole (400 mg x2)
Sequential	PPI (x2) + Amoxicillin (1 g x2) for 5 days then PPI (x2) + Clarithromycin (500 mg x2) + Metronidazole (400 mg x2) for 5 days
Concomitant (quadruple)	PPI (x2) + Clarithromycin (500 mg x2) + Amoxicillin (1 g x2) + Metronidazole (400 mg x2)
2nd line	Meal = before, after
Levofloxacin-based triple	PPI (x2) + Levofloxacin (500 mg x1) + Amoxicillin (1 g x2)
Bismuth-based quadruple	PPI (x2) + Bismuth subsalicylate (524 mg x4) + Metronidazole (200 mg x4) + Tetracycline (500 mg x4)
	Frequency = x1, x2, x4

- PPIs at standard dosage may be replaced by potassium competitive acid blocker (PCABs: Vonoprazan)
- Metronidazole may be replaced by tinidazole (500 mg x2)
- In Western countries, metronidazole dosage is 500 mg x2
- Levofloxacin can be either 500 mg x1 or 250 mg x2

1st and 2nd line according to the recommendation in Thai Guideline 2015

Prevention of NSAID-related GI complications

High GI risk = Older age (>65); use high-dose NSAIDs, aspirin, anti-coagulants, corticosteroids, SSRIs; and history of ulcer or previous complicated ulcer

	Low GI risk	High GI risk
Low CV risk	• Non-selective NSAIDs	• Non-selective NSAIDs + PPI • Celecoxib + PPI • *H. pylori* eradication
High CV risk	• Naproxen • Naproxen + PPI (in patients taking aspirin)	• No NSAIDs • Naproxen + PPI • Celecoxib (low dose) + aspirin + PPI

High CV risk = Older age; high total cholesterol, low HDL, smoking, hypertension, diabetes

Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. Lancet. 2017;390(10094):613-24.

PCABs may replace PPI in high-risk patients pH >3

Prevention of stress ulceration

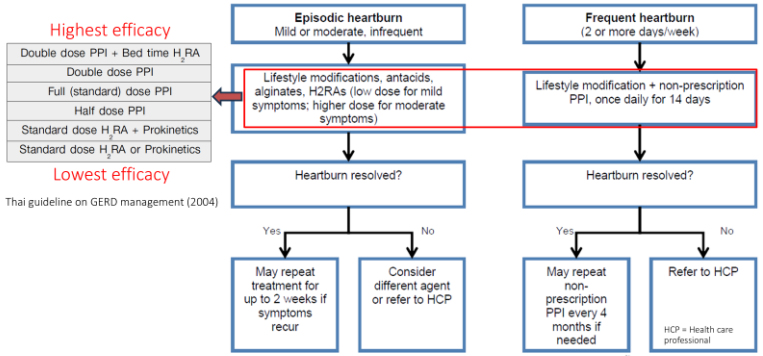
pH >4

- Goal: Maintain gastric pH >4 to prevent mucosal damage
- Choice of drugs (IV, PO via feeding tube)
  - PPIs
  - H_2 blockers

Efficacy: PPIs > H_2 blockers

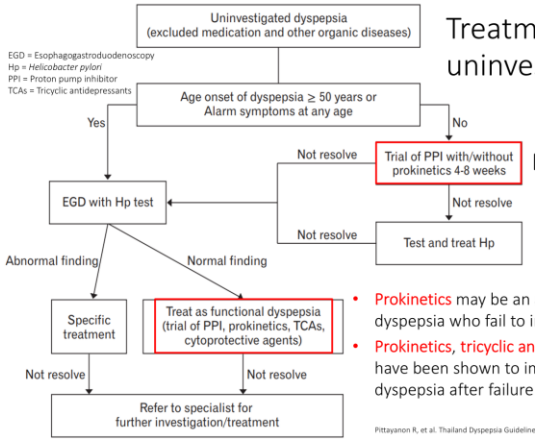
- ❑ Effectively decreasing the risk of stress ulcer-related bleeding
- ❑ No trial demonstrates a benefit regarding survival
- ❑ pH >4 may increase a risk of opportunistic infection
  - Pneumonia (risk = 4%)
  - *Clostridium difficile* infection

Primary treatment of GERD



Armstrong D, Nakhla N. Non-prescription proton-pump inhibitors for self-treating frequent heartburn:the role of the Canadian pharmacist. Pharm Pract (Granada) 2016;14(4):868.

Treatment of uninvestigated dyspepsia



JNM

Thailand Dyspepsia Guidelines: 2018

Empiric PPI

- Prokinetics may be an adjunct therapy in uninvestigated dyspepsia who fail to improve after empirical PPI
- Prokinetics, tricyclic antidepressants and cytoprotectives have been shown to improve symptoms functional dyspepsia after failure of PPI therapy

Pittayanon R, et al. Thailand Dyspepsia Guidelines: 2018. J Neurogastroenterol Motil. 2019 Jan 31;25(1):15-26

Treatment of UGIB (immediate treatment)

- Pharmacological management
  - To maintain adequate blood pressure and hemodynamic stability
    - IV fluids: Patients with normal hematocrit
    - Blood transfusion: Patients with low hematocrit
  - To enhance coagulation and initiate ulcer healing pH >6
    - PPI IV bolus + continuous infusion for 72 hours, then dosage reduction or switching
  - To decrease blood loss
    - Octreotide (decrease splanchnic blood flow, not routinely recommended)
- Endoscopy + surgery
  - To improve gastric visualization in endoscopy: Prokinetics

Pharmacological treatment of peptic ulcer

- Promoting ulcer healing: PPIs (alternately PCABs), H_2 blockers pH >3
  - ❑ Gastric ulcer: 8 weeks
  - ❑ Duodenal ulcer: 4-6 weeks
- Causal therapy
  - *H. pylori* eradication
  - Stop NSAIDs or other suspected drugs
  - Identifying other causes (non-NSAID non-*H. pylori* ulcer disease)
- Symptomatic treatment:
  - Anti-spasmodics
  - Antacids

Clinical pharmacology of drugs used in acid-peptic diseases

- **Anti-secretory drugs**
  - Proton-pump inhibitors (PPIs)
  - Potassium competitive acid blockers (P-CABs)
  - H_2 blockers
- **Mucoprotective drugs**
- **Antacid formulations**
- **Prokinetics**

Drugs for acid-peptic diseases

Theerut Luangmonkong

Pharmacology I (PYCH304)

10 September 2025 (8.00-10.00)

1

Level of pH control for acid-peptic diseases

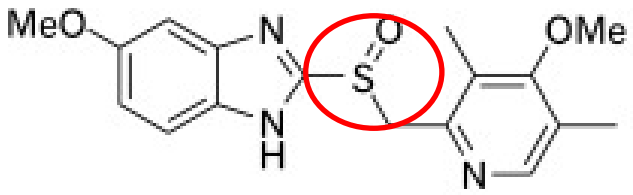
Disease	Gastric pH	HTR (time)	Results obtained
Duodenal ulcer[1]	>3	75-83% (18-20 hours)	Healing after 3-4 weeks
Reflux esophagitis[2,3]	>4	83-92% (20-22 hours)	Healing after 8 weeks
H. pylori eradication[4]	>5	Amoxicillin kills *H. pylori* in the growth phase (pH >5)	
Upper GI bleeding[5]	>6	Acidic environment of (pH <5.4) alters coagulation function and activates pepsin to disaggregate platelet plugs	

HTR = Holding Time Ratio

1. Burget DW, et al. Gastroenterology. 1990; 99 (2): 345-351.
2 Hunt RH. Arch Intern Med. 1999; 159 (7): 649-657.
3. Bell NJ, et al. Digestion. 1992; 51 (Suppl 1): 59-67.
4. Sachs G, et al. Yale J Biol Med. 1996; 69 (3): 301-316.
5. Cheng HC, et al. World J Gastrointest Endosc. 2011;3(3):49-56.

Proton-pump inhibitors (PPIs)

(Equivalent standard dosage of PPIs)

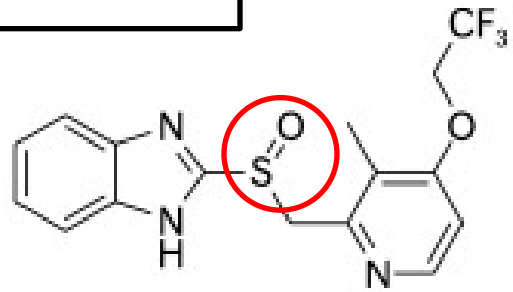


Omeprazole

Losec MUPS®

Miracid®

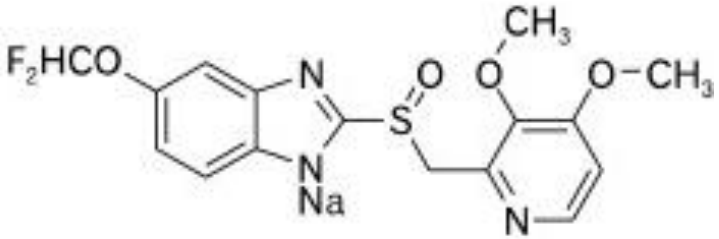
(20 mg)



Lansoprazole

Prevacid FDT®

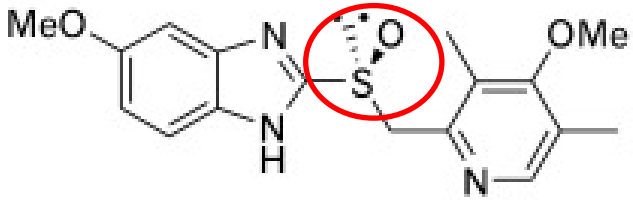
(30 mg)



Pantoprazole

Controloc®

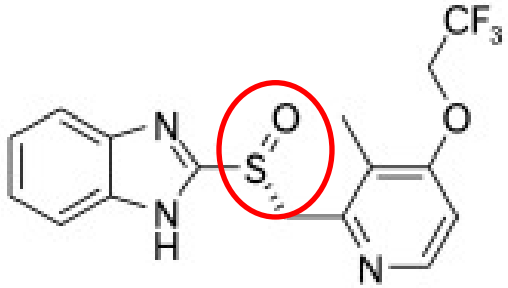
(40 mg)



Esomeprazole

Nexium MUPS®

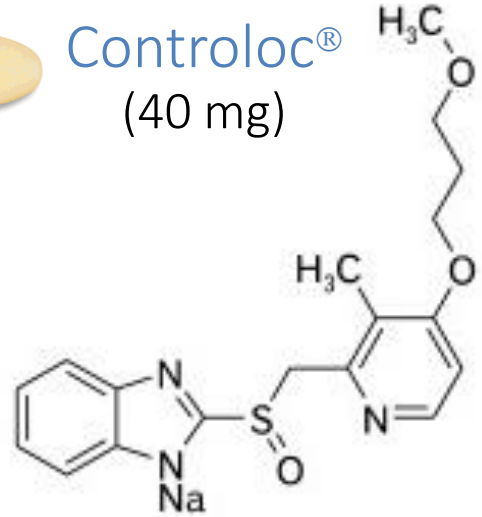
(20 mg)



Dexlansoprazole

Dexilant DR®

(30 mg approved for GERD only)



Rabeprazole

Pariet®

(20 mg)

Characteristics of PPIs

- **All PPIs are similar in efficacy** (if use in equivalent dosage) **<u>except</u>**
  - Dosage form: Enteric-coated, MUPS, FDT, DR
  - Metabolism by CYP2C19: Non-enzymatic for Rabeprazole
  - Inhibition of CYP2C19: Omeprazole and Esomeprazole
- **Decrease absorption of drug-required gastric acid for absorption**: Atazanavir, Rilpivirine, Erlotinib, Itraconazole
- **Adverse effects following long-term use**
  - Lack of mineral/vitamin absorption: Ca^{2+}, Mg^{2+}, Fe^{3+}, vitamin B12
  - Infections: *Clostridium difficile*
  - Hypergastrinemia

Mechanism and limitations of PPIs

Short plasma half-life

Genetic polymorphism affects efficacy

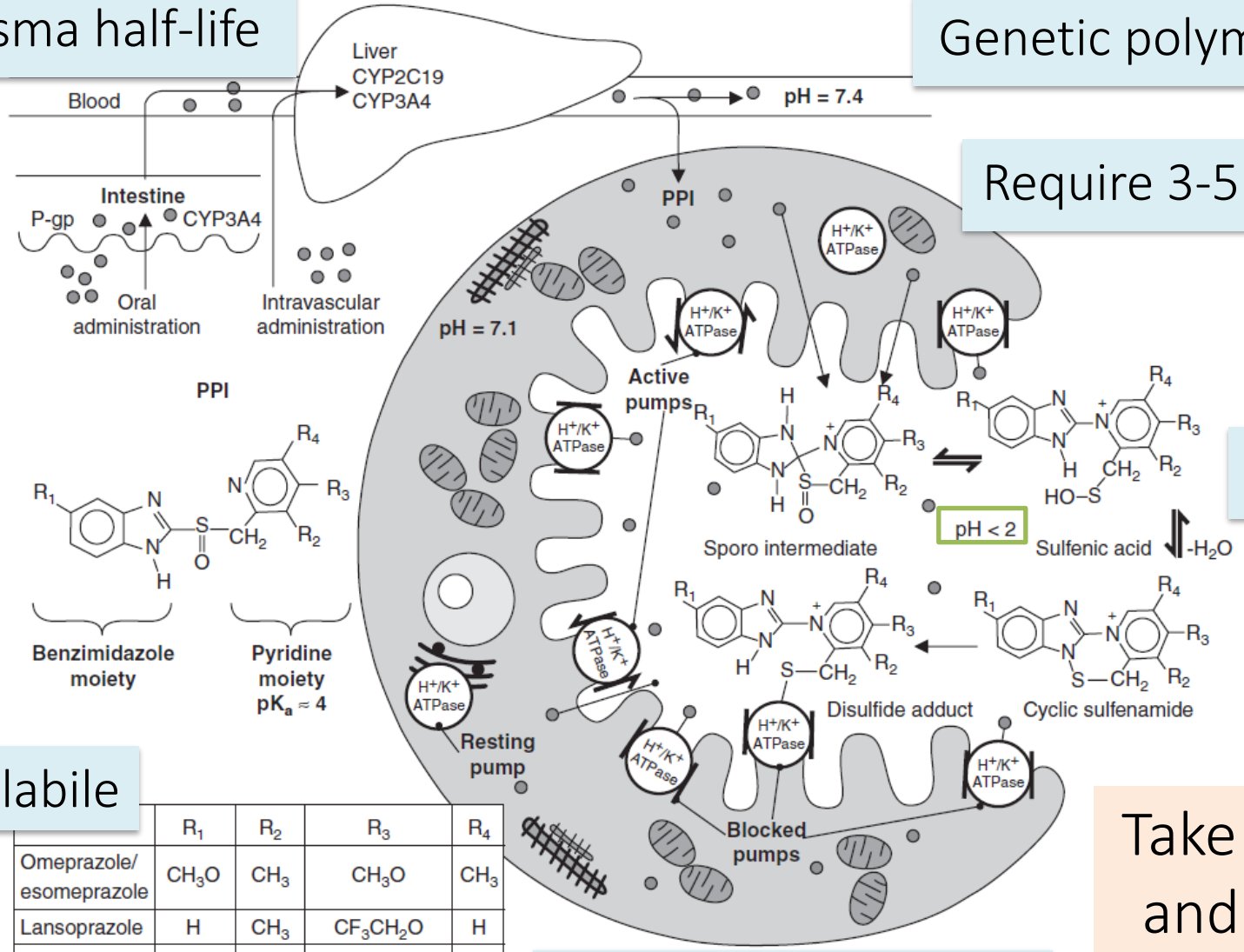
Require 3-5 dosages for maximum effects

pH-dependent activity

Acid labile

Take 30 minutes before meals and continue administration as prescribed

Irreversible inhibition



	R_1	R_2	R_3	R_4
Omeprazole/ esomeprazole	CH_3O	CH_3	CH_3O	CH_3
Lansoprazole	H	CH_3	CF_3CH_2O	H
Pantoprazole	CF_2HO	CH_3O	CH_3O	H
Rabeprazole	H	CH_3	$CH_3O(CH_2)_3O$	H

Litalien C, Théorêt Y, Faure C. Pharmacokinetics of proton pump inhibitors in children. Clin Pharmacokinet. 2005;44(5):441-66.

Example: Approved indications of Esomeprazole

PO

- NSAID-associated ulceration: **20 mg OD** for 4-8 weeks
- Prophylaxis of NSAID-induced ulcers: 20-40 mg OD up to 6 months
- Symptomatic treatment of GERD: 20 mg OD 4 weeks
- Erosive esophagitis: 20-40 mg OD 4 weeks
- Maintenance of healed erosive esophagitis: **20 mg OD** up to 6 months
- Eradication *of H. pylori*: **20 mg BID** for 7 days, with amoxicillin and clarithromycin
- Zollinger-Ellison syndrome: Up to **240 mg/day** in 2 divided doses

IV

- NSAID-associated ulceration: **20 mg** OD
- Symptomatic treatment of GERD: 20 mg OD
- Erosive reflux esophagitis: **40** mg OD
- Prophylaxis of rebleeding of gastric and duodenal ulcers following therapeutic endoscopy: **80 mg** via infusion over 30 minutes, may be followed by 8 mg/hour continuous infusion over 72 hours, then may switch to oral therapy given as 40 mg OD for 4 wks

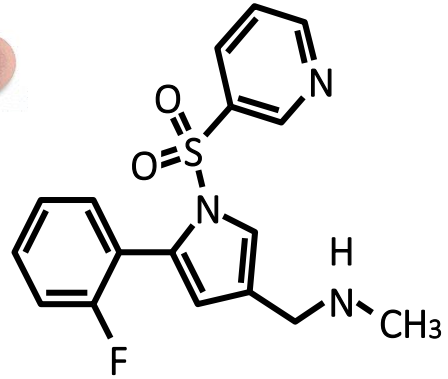
Potassium competitive acid blockers (P-CABs)

Vonoprazan

May be more effective in diseases requiring intensive pH control (severe GERD, *H. pylori* eradication), and PPI-non-responsive patients

- **Characteristics**
  - Acid stable
  - May be taken with or without food
  - Meal is clinically insignificant for absorption
  - Metabolism by CYP3A4
  - Potency: Vonoprazan > oral PPIs
- **Indications:** The same as PPIs, 10-20 mg OD-BID

Vocinti



pKa = 9.3

H_2 blockers

May be used in combination with PPIs in severe cases or whom required mild-moderate pH control

Cimetidine, Famotidine

Siamidine

Pepfamin

- **Characteristics:**
  - May be taken with or without food
  - Time to maximal effect: < oral PPIs
  - Potency: < PPIs
- **Indications:** Famotidine
  - Duodenal ulcer: 40 mg HS or 20 mg BID 4-8 weeks
  - Gastric ulcer: 40 mg HS 6-8 weeks
  - GERD: 20 mg BID up to 6 weeks
  - Esophagitis associated with GERD: 20-40 mg BID up to 12 weeks
  - Pathologic GI hypersecretory conditions: 20-160 mg q 6 hours
- **Adverse effects**
  - Tachyphylaxis
  - Cimetidine:
    - Anti-androgenic and estrogenic effects
    - Inhibits various CYPs

Cytoprotectives

May be used in patients who could not use PPIs

Sucralfate

Ulcefate

- **Indications** (500 mg QID <u>before meals</u>)
  - Treatment of duodenal or gastric ulcer, gastritis, reflux esophagitis
  - Concomitantly used with NSAIDs therapy
  - Prophylaxis of stress ulcer & duodenal ulcer recurrence
- **ADRs:** <u>Reduce absorption of other drugs</u>, constipation

Bismuth subsalicylate

Gastro-Bismol

- **Indications** (524-1048 mg BID-QID)
  - Treatment of peptic ulcer, nausea, indigestion, heartburn & acute diarrhea including Traveler's diarrhea
- **ADRs**: <u>Darkening of stool & tongue</u>

Rebamipide

Mucosta

- **Indications** (100 mg TID)
  - Gastric ulcer
  - Treatment of gastric mucosal lesions (erosion, bleeding, redness & edema) in acute gastritis & acute exacerbation of chronic gastritis
  - Prevention of NSAID-induced ulcer
- **ADRs**: No frequent/severe effects

Teprenone

Selbex

- **Indications** (50 mg TID)
  - Gastric ulcer
  - Improvement of gastric mucosal lesions associated w/ acute gastritis & acute exacerbation of chronic gastritis
- **ADRs**: No frequent/severe effects

Irsogladine

Gaslon N

- **Indications** (4 mg OD)
  - Gastric ulcer
  - Improvement of gastric mucosal lesion caused by acute gastritis & acute exacerbation of chronic gastritis
- **ADRs**: No frequent/severe effects

Antacid formulations

For acute dyspeptic symptoms, as needed

$NaHCO_3 + CaCO_3 + Na\text{-}Alginate$

Gaviscon Dual Action

2-4 tablets after meals and at bedtime, up to 4 times a day

$Al(OH)_3 + Mg\text{-}trisilicate + Kaolin$

Antacil

1-2 tablets at 1-2 hours after meals and at bedtime, chew before swallowing

$Al(OH)_3 + MgCO_3 + Simethicone + Dicyclomine$

Kremil-S

Peptic ulcer: 2-4 tablets every 4 hours
GERD 1-2 tablets after meals

Prokinetics

Take 15-30 mins before meals for dyspepsia, GERD, nausea, and vomiting

D_2 antagonists

- **Domperidone**: D_2 antagonist
- **Metoclopramide**: D_2 antagonist + $5HT_4$ agonist + $5HT_3$ antagonist
- **Itopride:** D_2 antagonist + Acetylcholinesterase inhibition

$5HT_4$ agonists

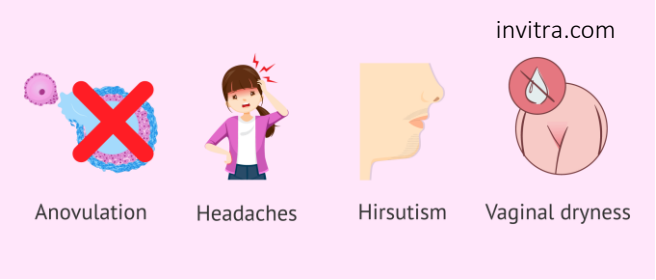
- **Cisapride:** $5HT_4$ agonist + $5HT_3$ antagonist
- **Prucalopride:** $5HT_4$ agonist
- **Mosapride:** $5HT_4$ agonist + $5HT_3$ antagonist

Cholinergic enhancers

- **Acotiamide**
  - Acetylcholinesterase inhibition
  - M_2 antagonist

ADRs of prokinetics depend on individual mechanisms

Difference among prokinetics



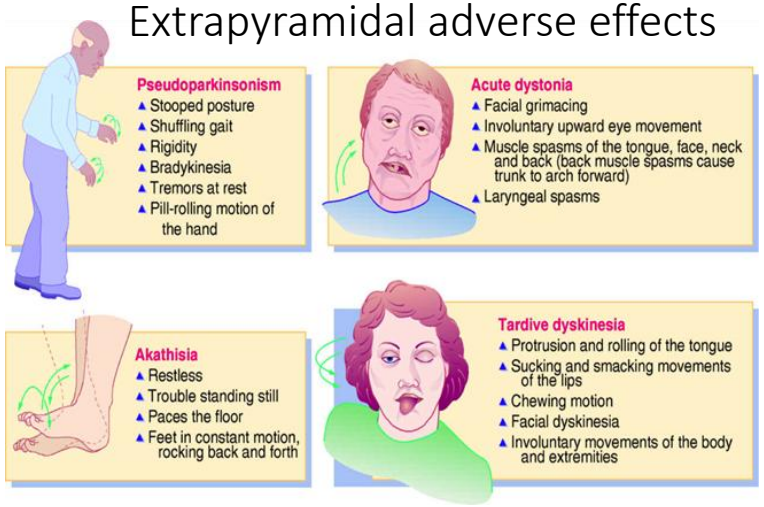
Efficacy

- Relatively-low prokinetic efficacy: Domperidone
- Effects on lower GI tract: 5-HT_4 agonists, acetylcholinesterase inhibitors
- Anti-emetic effects: D_2 antagonists

ADRs

- Hyperprolactinemia: D_2 antagonists
- Extrapyramidal adverse effects: Metoclopramide
- QT prolongation: Cisapride, Domperidone

Extrapyramidal adverse effects



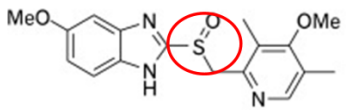
CYP-mediated drug interactions

- CYP3A4 substrate: Domperidone, Cisapride, Mosapride
- CYP2D6 substrate: Metoclopramide
- No significant metabolism via CYPs: Itopride, Acotiamide

Conclusion: Clinical pharmacology of drugs

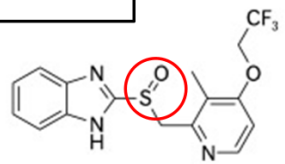
Proton-pump inhibitors (PPIs)

(Equivalent standard dosage of PPIs)



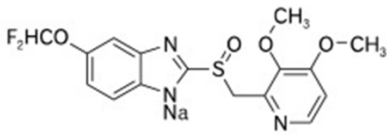
Omeprazole

Losec MUPS®
Miracid®
(20 mg)



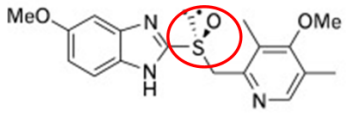
Lansoprazole

Prevacid FDT®
(30 mg)



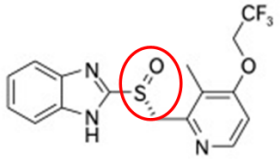
Pantoprazole

Controloc®
(40 mg)



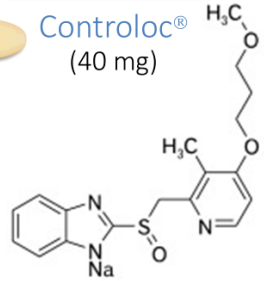
Esomeprazole

Nexium MUPS®
(20 mg)



Dexlansoprazole

Dexilant DR®
(30 mg approved for GERD only)



Rabeprazole

Pariet®
(20 mg)

50

Antacid formulations

For acute dyspeptic symptoms, as needed

$NaHCO_3 + CaCO_3 + Na\text{-}Alginate$

Gaviscon Dual Action

2-4 tablets after meals and at bedtime, up to 4 times a day

$Al(OH)_3 + Mg\text{-}trisilicate + Kaolin$

Antacil

1-2 tablets at 1-2 hours after meals and at bedtime, chew before swallowing

$Al(OH)_3 + MgCO_3 + Simethicone + Dicyclomine$

Kremil-S

Peptic ulcer: 2-4 tablets every 4 hours
GERD 1-2 tablets after meals

Prokinetics

Take 15-30 mins before meals for dyspepsia, GERD, nausea, and vomiting

D_2 antagonists

- **Domperidone:** D_2 antagonist
- **Metoclopramide:** D_2 antagonist + $5HT_4$ agonist + $5HT_3$ antagonist
- **Itopride:** D_2 antagonist + Acetylcholinesterase inhibition

$5HT_4$ agonists

- **Cisapride:** $5HT_4$ agonist + $5HT_3$ antagonist
- **Prucalopride:** $5HT_4$ agonist
- **Mosapride:** $5HT_4$ agonist + $5HT_3$ antagonist

Cholinergic enhancers • **Acotiamide**
- Acetylcholinesterase inhibition
- M_2 antagonist

ADRs of prokinetics depend on individual mechanisms

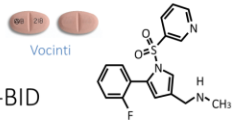
58

Potassium competitive acid blockers (P-CABs)

May be more effective in diseases requiring intensive pH control (severe GERD, *H. pylori* eradication), and PPI-non-responsive patients

Vonoprazan

- **Characteristics**
  - Acid stable
  - May be taken with or without food
  - Meal is clinically insignificant for absorption
  - Metabolism by CYP3A4
  - Potency: Vonoprazan > oral PPIs
- **Indications:** The same as PPIs, 10-20 mg OD-BID



Vocinti

pKa = 9.3

H_2 blockers

May be used in combination with PPIs in severe cases or whom required mild-moderate pH control

Cimetidine, Famotidine

Siamidine Pepfamin

- **Characteristics:**
  - May be taken with or without food
  - Time to maximal effect: < oral PPIs
  - Potency: < PPIs
- **Indications:** Famotidine
  - Duodenal ulcer: 40 mg HS or 20 mg BID 4-8 weeks
  - Gastric ulcer: 40 mg HS 6-8 weeks
  - GERD: 20 mg BID up to 6 weeks
  - Esophagitis associated with GERD: 20-40 mg BID up to 12 weeks
  - Pathologic GI hypersecretory conditions: 20-160 mg q 6 hours
- **Adverse effects**
  - Tachyphylaxis
  - Cimetidine:
    - Anti-androgenic and estrogenic effects
    - Inhibits various CYPs

55

Cytoprotectives

May be used in patients who could not use PPIs

Sucralfate

Ulcefate

- **Indications** (500 mg QID before meals)
  - Treatment of duodenal or gastric ulcer, gastritis, reflux esophagitis
  - Concomitantly used with NSAIDs therapy
  - Prophylaxis of stress ulcer & duodenal ulcer recurrence
- **ADRs:** Reduce absorption of other drugs, constipation

Bismuth subsalicylate

Gastro-Bismol

- **Indications** (524-1048 mg BID-QID)
  - Treatment of peptic ulcer, nausea, indigestion, heartburn & acute diarrhea including Traveler's diarrhea
- **ADRs:** Darkening of stool & tongue

Rebamipide

Mucosta

- **Indications** (100 mg TID)
  - Gastric ulcer
  - Treatment of gastric mucosal lesions (erosion, bleeding, redness & edema) in acute gastritis & acute exacerbation of chronic gastritis
  - Prevention of NSAID-induced ulcer
- **ADRs:** No frequent/severe effects

Teprenone

Selbex

- **Indications** (50 mg TID)
  - Gastric ulcer
  - Improvement of gastric mucosal lesions associated w/ acute gastritis & acute exacerbation of chronic gastritis
- **ADRs:** No frequent/severe effects

Irsogladine

Gaslon N

- **Indications** (4 mg OD)
  - Gastric ulcer
  - Improvement of gastric mucosal lesion caused by acute gastritis & acute exacerbation of chronic gastritis
- **ADRs:** No frequent/severe effects

56

Case 6

1 / 1

54028465

สถานที่ตรวจ (4737)คลินิกพิเศษนอกเวลาอายุรศาสตร์ [redacted] สิทธิ์ค่ารักษา ยังไม่ยืนยันสิทธิ์

โทร .....

คำวินิจฉัยโรค.....

วันที่ 18/08/2564 (15:59 น.) HN [redacted]

น.ส. [redacted]

อายุ 62.6.19 (30/01/2502) เพศ หญิง [redacted] น้ำหนัก.....กิโลกรัม BP.....mmHg

ประวัติแพ้ยา

☐ ไม่มี ☐ มี

ชื่อยา – รูปแบบ – ขนาดยา – วิธีใช้ยา	จำนวนยา	★★ สำหรับห้องยา (แจ้ง/ขอข้อมูลเพิ่มเติม)	★★★ สำหรับแพทย์ระบุเหตุผลการไม่สั่งใช้ยาบัญชียาหลักฯ
Ganator 1x 2 e au	– 60		
Reanxit 1x hs	– 30		
Arovaud (30) 1x ea	– 28	฿	
Magesto 1x 3 e p	– 90		

Symptoms and diagnosis?

Benefits of these drugs?