

โรคกระเพาะอาหารแปรปรวน: สาเหตุและการรักษา

Functional dyspepsia: its causes and therapies

สมชาย สิ้นชัยสุข

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อ. วารินชำราบ จ. อุบลราชธานี 34190

บทคัดย่อ

โรคกระเพาะอาหารแปรปรวนเป็นโรคเรื้อรังชนิดหนึ่งที่มีอาการแสดงคือ ปวดหรือไม่สุขสบายในช่องท้องส่วนบน โดยไม่พบความผิดปกติทางกายภาพที่อาจเป็นสาเหตุของอาการดังกล่าว อาการของโรคที่มีลักษณะเรื้อรัง ยาวนานและนำรำคาญนี้ ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ลดลง ทั้งยังทำให้ผู้ป่วยมีภาระค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลเพิ่มขึ้นด้วย และเนื่องจากลักษณะธรรมชาติของโรคที่มีความหลากหลายในแง่ของอาการแสดง ทำให้เป็นการยากที่จะระบุถึงกลไกที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรค อย่างไรก็ตาม ได้มีการเสนอกฎเกณฑ์ต่าง ๆ ที่คาดว่าน่าจะเป็นสาเหตุของอาการต่าง ๆ ที่เกิดขึ้น ตัวอย่างเช่น การติดเชื้อ *Helicobacter Pylori*, การเปลี่ยนแปลงการทำงานของกระเพาะอาหารและลำไส้ ในแง่ของการเคลื่อนไหว การหลั่งกรด การรับรู้ความรู้สึก และภาวะทางด้านจิตใจที่ผิดปกติ เพื่อที่จะจัดการกับโรคที่มีลักษณะอาการและสาเหตุที่ซับซ้อนนี้ ปัจจุบันก็มีวิธีหรือแนวทางการรักษาอยู่หลายวิธี เช่น การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมกรรมการกินอาหาร การใช้ยากกลุ่มต่าง ๆ ที่ออกฤทธิ์ต่อระบบทางเดินอาหาร (ยาลดการหลั่งกรดและยาเพิ่มการทำงานของกระเพาะอาหารและลำไส้) และระบบประสาทส่วนกลาง (ยาต้านอาการซึมเศร้าและยาลดความวิตกกังวล) การรักษาทางด้านจิตใจ รวมถึงการใช้ยาทางเลือกอื่น ๆ โชคไม่ดีที่วิธีหรือแนวทางการรักษาที่กล่าวมานั้น ไม่สามารถรักษาอาการได้อย่างเด็ดขาด สมบูรณ์ ดังนั้น การศึกษาถึงวิธีการรักษาใหม่ๆ ในอนาคตจึงมีความจำเป็น ในขณะเดียวกัน การรักษาแบบใช้ยาหลายตัวหรือวิธีการรักษาหลายอย่างร่วมกัน ก็อาจเป็นสิ่งที่ควรทำ โดยหวังว่าจะให้ผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพมากขึ้นในการรักษาโรคกระเพาะอาหารแปรปรวน

คำสำคัญ : โรคกระเพาะอาหารแปรปรวน ปวดช่องท้องส่วนบน การขับเคลื่อนอาหารออกจากกระเพาะอาหาร กลูเมยาที่ใช้ในการรักษา แนวทางการรักษา

Abstract

Functional dyspepsia is a chronic disorder characterized by the presence of upper abdominal pain or discomfort that cannot be explained by morphological abnormalities. The long-lasting and bothersome dyspeptic symptoms lead to a substantial impairment of quality of life as well as a major financial burden on healthcare. Due to the heterogeneous nature of the disease, it is difficult to identify the exact pathophysiological mechanism that causes the dyspeptic symptoms. However, several suspected mechanisms have been proposed. These include *Helicobacter Pylori* infection, alteration of the gastrointestinal tract motility, acid secretion, visceral sensation, and psychological distress. To cope with this complex disorder, numerous treatment modalities have been employed including dietary modification, a variety of drugs acting within the gastrointestinal tract (antisecretory agents and prokinetic agents) and the central nervous system (antidepressant agents and anti-anxiety agents), psychotherapy, and alternative medicines. At present, unfortunately, none of these therapies have yielded complete improvement of the dyspeptic symptoms. Therefore, studies of future therapies are clearly needed. In the meantime, combination therapy using existing above treatment modalities together may be employed and hopefully will result in more effectiveness in dealing with functional dyspepsia.

Keywords: functional dyspepsia, epigastric pain, gastric emptying, drug treatment, therapy

1. บทนำ

Dyspepsia เป็นหนึ่งในโรคที่พบบ่อยมากในทางคลินิก ประมาณกันว่ามีร้อยละ 15 ของประชากรทั้งหมดในประเทศที่พัฒนาแล้วเป็นโรคนี้ (Shaib and El-Serag, 2004; El-Serag and Talley, 2004) ตามคำจำกัดความของ Rome II Committee แล้ว Dyspepsia คือ "persistent or recurrent pain or discomfort in the upper abdomen" ผู้ป่วยจะมีอาการปวด (pain) หรืออาการไม่สุขสบายในท้อง (discomfort) ซึ่งได้แก่ อาการอึดตลอดเวลา (Postprandial fullness) รู้สึกอึดเร็วภายหลังรับประทานอาหาร (Early satiety) แน่นท้อง (Bloating) เรอ (Belching) คลื่นไส้ (Nausea) อาเจียน (Vomiting) (Talley *et al.*, 1999; Jones, 2003)

อาการต่างๆ ของ dyspepsia ดังข้างต้นอาจเกิดได้จากสาเหตุหลายประการ เช่น อาการของแผลในกระเพาะอาหาร (Peptic ulcer) กรดไหลย้อน (Gastroesophageal reflux disease) นิ่วในถุงน้ำดี (Cholelithiasis) มะเร็งกระเพาะอาหาร (Gastric cancer) รวมถึง โรคกระเพาะอาหารแปรปรวน (Functional dyspepsia)

โรคกระเพาะอาหารแปรปรวน (Functional dyspepsia, FD) หรือโรคกระเพาะอาหารชนิดไม่มีแผล (Non-ulcer dyspepsia) นี้ เป็นสาเหตุของอาการ dyspepsia ที่พบบ่อยที่สุด ประมาณ 2 ใน 3 ของผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ ด้วยอาการ dyspepsia จะเป็นโรคนี้ (Talley *et al.*, 2005) FD เป็นโรคที่มีผลให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดลงอย่างมาก ยังไม่รวมถึงค่าใช้จ่ายต่างๆ ในการรักษาพยาบาลที่ต้องเพิ่มขึ้นเช่นกัน ตามคำจำกัดความของ Rome III Committee แล้ว ผู้ป่วยที่เป็นโรค FD จะต้องมีอาการอย่างน้อย 1 อาการของอาการต่อไปนี้ คือ อาการอึดตลอดเวลา (Postprandial fullness) รู้สึกอึดเร็วภายหลังรับประทานอาหาร (Early satiety) ปวดบริเวณยอดอก (Epigastric pain) อาการปวดแสบร้อนบริเวณยอดอก (Epigastric burning) โดยต้องตรวจไม่พบสิ่งผิดปกติใดๆ ในเชิงโครงสร้างของอวัยวะต่างๆ ของร่างกายที่อาจจะเป็นสาเหตุของอาการต่างๆ ดังข้างต้นได้ และอาการดังกล่าวต้องเป็นมาอย่างน้อย 3 เดือน โดยมีอาการเริ่มเป็นครั้งแรกอย่างน้อย 6 เดือนก่อนที่จะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค FD (Talley *et al.*, 2008)

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น FD นั้น นอกเหนือจากที่มีอาการแสดงดังข้างต้นแล้ว จะต้องไม่มีอาการเตือน (Alarming symptoms) ใดๆ เช่น เลือดออกในกระเพาะอาหาร (Bleeding) โลหิตจาง (Anemia) น้ำหนักลด (Weight loss) หรือ เบื่ออาหาร (Anorexia) ในผู้ป่วยบางราย การตรวจเพิ่มเติมเช่น การส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น (Upper gastrointestinal endoscopy) หรือ การทำอัลตราซาวด์ของท้อง (Abdominal ultrasound scanning) อาจมีความจำเป็นเพื่อตัดข้อสงสัยที่เกี่ยวกับโรคอื่นๆ ออกไป เช่น โรคมะเร็งกระเพาะ มะเร็งตับ หรือ นิ่วในถุงน้ำดี

พยาธิกำเนิด

สาเหตุของการเกิด FD ยังไม่ทราบแน่ชัด โดยมีการนำเสนอปัจจัยหรือกลไกต่างๆ ที่เชื่อว่าจะจะเป็นสาเหตุของการเกิด FD ดังต่อไปนี้

Delayed Gastric Emptying

ผู้ป่วย FD ประมาณร้อยละ 25-40 จะมีอาการของ Delayed Gastric Emptying (การขับเคลื่อนอาหารออกจากกระเพาะใช้เวลานานมากกว่าปกติ) (Stanghellini *et al.*, 1996; Quartero *et al.*, 1998) ซึ่งมีงานวิจัยหลายฉบับที่แสดงให้เห็นว่า delayed gastric emptying มีความสัมพันธ์กับอาการอึดตลอดเวลา คลื่นไส้ อาเจียน (Quartero *et al.*, 1998; Perri *et al.*, 1998; Sarnelli *et al.*, 2003) แต่ก็มีงานวิจัยบางฉบับ ในระยะหลังที่พบว่า Accelerated Gastric Emptying (การขับเคลื่อนอาหารออกจากกระเพาะใช้เวลาเร็วกว่าปกติ) เอง ก็อาจพบได้บ่อยไม่น้อยไปกว่า Delayed Gastric Emptying ในผู้ป่วย FD (Delgado-Aros *et al.*, 2004) อย่างไรก็ตามผลการศึกษาดังกล่าวยังต้องได้รับการศึกษาเพิ่มเติมก่อนที่จะได้ข้อสรุปที่ชัดเจนกว่านี้

Impaired Gastric Accommodation

ผู้ป่วย FD ประมาณร้อยละ 40 จะมีอาการ Impaired Gastric Accommodation (ความสามารถของกระเพาะอาหารในการรองรับอาหารมีความผิดปกติ) ซึ่งอาจมีความสัมพันธ์กับอาการอึดเร็ว และน้ำหนักลด (Tack *et al.*, 1998; Kim *et al.*, 2001; Boeckstaens *et al.*, 2002; Piessevaux *et al.*, 2003)

Antral Hypomotility and Gastric Myoelectrical Dysrhythmia

จังหวะการเคลื่อนไหวหรือการบีบตัวของกระเพาะอาหารมีความผิดปกติ โดยพบว่ากระเพาะอาหารส่วน antrum บีบตัวลดลงอาการต่าง ๆ เหล่านี้ ก็พบได้ในผู้ป่วย FD (Stanghellini et al., 1992; Paffenbach et al., 1997; Camilleri et al., 1998; Lin et al., 1999)

Gastric hypersensitivity

ผู้ป่วย FD ประมาณร้อยละ 34-66 จะมีอาการประสาทรับความรู้สึกของกระเพาะอาหารมีความไวผิดปกติ โดยเฉพาะต่อการพองตัวของกระเพาะอาหาร (Gastric distension) (Bradette et al., 1991; Lemann et al., 1991; Coffin et al., 1994; Mertz et al., 1998) ซึ่งจะมีความสัมพันธ์กับอาการปวดท้องภายหลังมื้ออาหาร เรอ และน้ำหนักลด (Tack et al., 2001; Tack et al., 2002a)

Hypersecretion of Gastric Acid and Duodenal Hypersensitivity to Acid

ผู้ป่วย FD จำนวนหนึ่ง มีการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารที่มากผิดปกติ ในระดับความผิดปกติที่น้อยจนถึงปานกลาง (Collen and Loebenberg, 1989) และการตอบสนองที่ไวผิดปกติของลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม ต่อกรดจากกระเพาะอาหาร ซึ่งทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อึดอัด แน่นท้อง พบได้บ่อยมากในผู้ป่วย FD (Samsom et al., 1999; di Stefano et al., 2009)

Duodenal hypersensitivity to lipids

ผู้ป่วย FD ประมาณร้อยละ 60-70 จะมีการตอบสนองที่ไวผิดปกติของลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัมต่อไขมัน ซึ่งทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ แน่นท้อง (Barbera et al., 1995, Feinle et al., 2001) และอาจเป็นเหตุผลที่ว่าทำไมภายหลังจากรับประทานอาหารที่มีไขมันสูง จึงมักมีอาการ dyspepsia มากขึ้น

Helicobacter Pylori Infection

การติดเชื้อ *H.pylori* อาจนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงการทำงานของเซลล์เยื่อ, ระบบประสาทของลำไส้ รวมถึงประสาทรับความรู้สึกของอวัยวะภายในของผู้ป่วย FD อย่างไรก็ตามการกำจัด *H.pylori* ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ว่ามีประโยชน์ในการรักษา FD หรือไม่ (Tucci et al., 1992; Danesh et al., 2000; Gisbert et al., 2004; Monnikes et al., 2005) เพราะบางการศึกษา ก็พบว่า การติดเชื้อ *H.pylori* อาจเป็นสาเหตุของ FD

(Mooayyedi et al., 2003a) ในขณะที่บางการศึกษา ก็กล่าวว่า *H.pylori* ไม่เกี่ยวข้องกับใด ๆ กับการเกิด FD (Thumshirn et al., 1999; Mehmet et al., 2009)

Post infectious functional dyspepsia

ผู้ป่วย FD ประมาณร้อยละ 25 จะมีประวัติเคยมีการติดเชื้อที่ลำไส้ (Tack et al., 2002b; Mearin et al., 2005) ซึ่งการติดเชื้อดังกล่าวอาจก่อให้เกิดการทำงานที่ผิดปกติของเซลล์เยื่อลำไส้ ระบบประสาทของลำไส้ และประสาทรับความรู้สึกของอวัยวะภายใน (Spiller, 2004)

Psychological factor

จากการศึกษาด้านระบาดวิทยา จะพบว่า ผู้ป่วย FD มักจะเป็นโรคซึมเศร้า เครียด หรือ วิตกกังวลร่วมอยู่ด้วย โดยเกิดในสัดส่วนที่มากกว่าในกลุ่มคนปกติ โดยพบว่ามากกว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วย FD มีโรคดังกล่าวร่วมด้วย (Bennett et al., 1998; Drossman et al., 1999; Henningsen et al., 2003) การเป็นโรคเหล่านี้ อาจเป็นผลให้การทำงานของระบบทางเดินอาหารผิดปกติไป เช่น การหลั่งกรด การเคลื่อนไหว และการรับความรู้สึกเจ็บปวด (Camilleri et al., 1986) การศึกษาของ Van Oudenhove et al. (2007) และ Pertti et al. (2009) ได้แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างความเครียด วิตกกังวลและอาการของ FD นอกจากนี้ยังพบว่า การรักษา psychological disorders เหล่านี้ จะทำให้อาการ FD ดีขึ้นด้วย (Olden and Brotman, 1998)

Brain-Gut Axis

การทำงานของลำไส้ ไม่ว่าจะเป็นเรื่องการเคลื่อนไหว การหลั่งของสารต่าง ๆ หรือการรับความรู้สึก จะเกิดจากการทำงานประสานกันระหว่างระบบประสาทส่วนกลาง (Central Nervous System) ระบบประสาทอัตโนมัติ (Autonomic Nervous System) และระบบประสาทของลำไส้ (Enteric Nervous System) ซึ่งทั้ง 3 ส่วนนี้ประกอบกันเป็น Brain-Gut Axis (Ringel, 2002; Gershon, 2003; Baker, 2005) การทำงานที่ผิดปกติไปในส่วนใดส่วนหนึ่งขององค์ประกอบทั้ง 3 นี้ อาจนำมาซึ่งอาการของ FD ได้ โดยพบว่าในผู้ป่วย FD มีการเปลี่ยนแปลงของ vagal activity (Hausken et al., 1993; Holtmann et al., 1998) รวมถึงการเปลี่ยนแปลงในกระบวนการประมวลผลการรับความรู้สึกของระบบประสาทส่วนกลาง ที่อาจมีความสัมพันธ์กับอาการ FD ที่เกิดขึ้น (Ringel, 2002)

Medical therapy

เนื่องจากมีหลายปัจจัยหรือสาเหตุในการเกิด FD ในปัจจุบันจึงยังไม่มียาเฉพาะที่ใช้ในการรักษาโรคนี้ ยาที่มีการทดสอบใน FD และที่ใช้บ่อย ๆ ได้แก่

Histamine- type 2 Receptor Antagonists (H₂ RAs)

เช่น Cimetidine, Ranitidine และ Famotidine เป็นกลุ่มยาที่ออกฤทธิ์โดยการปิดกั้น histamine-type 2 receptor ช่วยลดการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร ผู้ป่วยโรค FD มักจะได้รับการจ่ายยา H₂ RAs อยู่เป็นประจำ ถึงแม้ว่าหลักฐานทางวิชาการได้แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพที่มีอยู่อย่างจำกัด โดยยานี้มักจะรักษาได้ผลในกรณีของผู้ป่วย FD มีอาการหลักคือ ปวดช่องท้องส่วนบน (Epigastric pain) การศึกษาแบบ Meta-analysis ของ Redstone et al. (2001) และ Moayyedi et al. (2003b) ได้รายงานถึงประสิทธิภาพของ H₂ RAs ที่ดีกว่ายาหลอก ในการรักษาอาการ dyspepsia โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาการปวดช่องท้องส่วนบน

Proton Pump Inhibitors (PPIs)

เช่น Omeprazole, Esomeprazole และ Rabeprazole เป็นกลุ่มยาที่ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการทำงานของ H⁺/K⁺-ATPase ช่วยลดการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร เป็นยาอีกกลุ่มหนึ่งที่ถูกใช้กันอย่างแพร่หลายในผู้ป่วยที่มีอาการ dyspepsia การศึกษาแบบ Meta-analysis ของ Delaney et al. (2005) ได้แสดงถึงประสิทธิภาพของ PPIs ที่เหนือกว่า H₂ RAs และ Antacid ในผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับการสืบค้นหาเหตุของ dyspepsia มาก่อน (Uninvestigated dyspepsia) โดยพบว่าผู้ป่วยประมาณร้อยละ 40 (ซึ่งเป็นอัตราเดียวกับที่ใช้ยาหลอก) มีอาการดีขึ้น เมื่อใช้ H₂ RAs และ Antacid ในขณะที่ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 60 มีอาการดีขึ้นเมื่อใช้ PPIs โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีอาการปวดช่องท้องส่วนบน (Epigastric pain) หรืออาการแสบร้อนในอก (Heartburn) การศึกษาแบบ Meta-analysis ของ Moayyedi et al. (2004a) ก็แสดงผลในทำนองเดียวกันว่า PPIs มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการ dyspepsia เหนือกว่ายาหลอก ที่อัตราการหายที่ร้อยละ 33 ต่อร้อยละ 23 ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม ดูเหมือนว่า PPIs จะมีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย FD ที่มีอาการหลักคืออาการแสบร้อนในอก (Heartburn) หรืออาการปวดช่องท้องส่วนบน (Epigastric pain) เท่านั้น ในขณะที่ผู้ป่วย FD ที่มีอาการอื่นๆ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน

หรือแน่นท้อง จะไม่ตอบสนองต่อยา PPIs (Meineche-Schmidt, 2004; Wei et al., 2007)

Prokinetic Agents

เป็นกลุ่มยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์เร่ง Gastric Emptying ให้เร็วขึ้น มีการใช้ยากลุ่มนี้กันอย่างแพร่หลาย ถึงแม้ว่ายังไม่มีการยืนยันที่แน่ชัดเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยากลุ่มนี้ในการรักษาอาการ FD ก็ตาม ยากลุ่มนี้ได้แก่

Metoclopramide

มีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับผลของการใช้ยานี้ในผู้ป่วย FD ไม่มากนัก โดยงานวิจัยของ Dobrilla et al., (1989) ได้แสดงถึงประสิทธิภาพในการรักษาโรค FD ของ Metoclopramide เมื่อเทียบกับยาหลอก แต่ไม่ได้รับการแนะนำให้ใช้ยานี้ในผู้ป่วยโรคนี้ เนื่องจากว่ามีอาการไม่พึงประสงค์ คือ Extra Pyramidal System (EPS) ซึ่งไม่เหมาะที่จะใช้ยานี้เป็นระยะเวลาานาน ๆ

Domperidone

เป็นยาแก้อาการคลื่นไส้ อาเจียนอีกตัวหนึ่ง ที่มีผลเร่ง gastric emptying ให้เร็วขึ้น โดยไม่มีอาการไม่พึงประสงค์อย่าง EPS เหมือนกับ Metoclopramide จึงเหมาะที่จะใช้กับผู้ป่วย FD ซึ่งมีอาการของโรคเรื้อรัง โดยมีงานวิจัยที่สนับสนุนถึงประสิทธิภาพของการใช้ Domperidone ในผู้ป่วย FD (Dobrilla et al., 1989; Finney et al., 1998; Sturm et al., 1999; Allescher et al., 2001; Veldhuyzen van Zanten et al., 2001)

Cisapride

เป็น Prokinetic agent อีกตัวหนึ่งที่มีประสิทธิภาพในการรักษา FD ได้ดีกว่ายาหลอก แต่เนื่องจากมีอาการไม่พึงประสงค์ที่อันตราย คือ ventricular tachycardia จึงไม่แนะนำให้ใช้โดยทั่วไป ยกเว้น กรณีมีอาการ FD รุนแรง และใช้ยาอื่นไม่ได้ผล ถึงแม้ว่าจะมีงานวิจัยบางฉบับที่ชี้ให้เห็นถึงประสิทธิภาพของทั้ง Domperidone และ Cisapride ในการรักษา FD (Finney et al., 1998; Sturm et al., 1999; Veldhuyzen van Zanten et al., 2001) แต่ งานวิจัยที่มีคุณภาพสูงฉบับหนึ่งได้แสดงให้เห็นว่า ไม่มี ความแตกต่างกันระหว่างการให้ยาทั้งสองข้างต้นกับการใช้ยาหลอกในการรักษา FD (Abraham et al., 2004)

Levosulpiride

มีงานวิจัยที่แสดงถึงประสิทธิภาพในการรักษา FD ที่ใกล้เคียงกับ Cisapride โดยเฉพาะในกรณีของผู้ป่วยมีอาการ Delayed Gastric Emptying (Mearin et al., 2004)

ยาอื่น ๆ เช่น **Tegaserod**, **Renzapride** และ **Mosapride** ยาทั้ง 3 ตัวนี้มีความสามารถเร่ง gastric emptying ให้เร็วขึ้นได้ในคนปกติ (Kanaizumi et al., 1991; Mackie et al., 1991; Degen et al., 2001; Meyers et al., 2002; Tack et al., 2003) แต่ประสิทธิภาพในการรักษา FD ยังไม่ได้รับการยืนยัน

Antacid, Bismuth, Sucralfate

ยาทั้ง 3 ตัวมีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย FD ไม่แตกต่างจากยาหลอก (Moayyedi et al., 2003; Moayyedi et al., 2004b)

Antifoaming agents

เช่น Simethicone และ Dimethicone ซึ่งออกฤทธิ์ลดแรงตึงผิวของลมในทางเดินอาหาร ช่วยขับลมออกไป มีงานวิจัยที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของ Simethicone ในการลดอาการ FD ได้ดีกว่ายาหลอก (Holtmann et al., 2002)

Psychiatric therapy (Antidepressants and Antianxiety agents)

มีงานวิจัยหลายฉบับที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยาทั้งสองกลุ่มนี้ ในการรักษาโรค FD ไม่ว่าจะเป็นยาในกลุ่ม Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) (เช่น Fluoxetine, Proxetine, Sertraline), Tricyclic Antidepressants (เช่น Amitriptyline, Nortriptyline, Imipramine), และ Benzodiazepines (เช่น Diazepam, Lorazepam, Alprazolam) (Hojo et al., 2005; Maria do Carmo et al., 2008) ยาทั้งสองกลุ่มนี้เป็นยาที่ปกติจะใช้ในการรักษาโรคซึมเศร้าและวิตกกังวล ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์ที่สมอง ทำให้เข้าใจได้ว่าฤทธิ์ในการรักษาอาการ FD ก็อาจเป็นไปได้ว่ามาจากการออกฤทธิ์ที่สมองเช่นกัน อย่างไรก็ตาม ยังไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์ของยาทั้งสองกลุ่มนี้ที่แน่ชัด แต่มีการนำเสนอความเป็นไปได้ของกลไกการออกฤทธิ์อยู่ 3 อย่าง คือ

1. การรักษาอาการของโรคซึมเศร้าหรือวิตกกังวล จะทำให้การทำงานของกระเพาะอาหารและลำไส้ดีขึ้น (ซึ่งทำให้อาการของ FD ดีขึ้น)

2. ออกฤทธิ์โดยตรงต่อกระบวนการประมวลผลการรับรู้ความรู้สึกของระบบประสาทส่วนกลาง ในแง่ของการรับรู้ความรู้สึกเจ็บปวด (ทำให้ความรู้สึกเจ็บปวดน้อยลง)

3. ออกฤทธิ์โดยตรงต่อกระเพาะอาหารและลำไส้ ทำให้การทำงานของอวัยวะทั้งสองดีขึ้นและเป็นปกติ (ตัวอย่างเช่นยาในกลุ่ม SSRIs ซึ่งจะออกฤทธิ์โดยการเพิ่ม

ปริมาณการหลั่งของซีโรโทนินในสมองและทางเดินอาหาร ทำให้มีการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหารและลำไส้ดีขึ้น)

ปกติจะใช้ยาทั้งสองกลุ่มนี้ในกรณีที่มีอาการร่วมกันของโรค FD และโรคซึมเศร้าหรือเครียด วิตกกังวล แต่ยาทั้งสองกลุ่ม ก็อาจมีประโยชน์ในกรณีที่เป็นโรค FD อย่างเดียวก็ได้ เนื่องจากมีหลักฐานว่า ยาทั้งสองกลุ่มนี้ สามารถลดการทำงานของ Limbic System ที่เกี่ยวข้องกับบทบาทด้านการรับรู้ความรู้สึกเจ็บปวด (Ladabaum et al., 2007) การศึกษาของ Lancaster Smith et al. (1982) เอง ก็แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพที่เท่าเทียมกันของยาทั้งสองกลุ่มนี้ ในการรักษาผู้ป่วยที่เป็น FD อย่างเดียว และผู้ป่วยที่เป็น FD ร่วมกับโรคซึมเศร้าหรือเครียด วิตกกังวลด้วย

Helicobacter Pylori Eradication

เป็นที่แน่ชัดว่า *H. Pylori* เป็นสาเหตุสำคัญของโรคกระเพาะ (Peptic Ulcer) แต่สำหรับบทบาทในการเกิดโรค FD นั้น ยังไม่เป็นที่แน่ชัด งานวิจัยต่าง ๆ ที่ศึกษาเกี่ยวกับประโยชน์ของการกำจัด *H. Pylori* ต่อการรักษาโรค FD นั้น แสดงผลออกมาไม่เป็นไปในทิศทางเดียวกัน งานวิจัยบางฉบับก็แสดงว่าการกำจัด *H. Pylori* มีประโยชน์ต่อการรักษาโรค FD (Moayyedi et al., 2005; Ang et al., 2006; Gwee et al., 2009) บางฉบับก็แสดงว่าไม่มีประโยชน์ (Laine et al., 2001; Mehmet et al., 2009) เป็นที่น่าสังเกตว่า งานวิจัยที่บอกว่ามี positive effect นั้น น่าจะมาจากสาเหตุที่ว่ามีการนับรวมผู้ป่วยที่เป็นโรคกระเพาะ เข้าไปด้วย (ซึ่งจะตอบสนองต่อการกำจัด *H. Pylori*) ข้อสังเกตนี้มาจากงานวิจัยของ Koelz et al. (2003) ที่แสดงว่าการกำจัด *H. Pylori* จะไม่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วย FD ที่มีอาการที่ไม่ตอบสนองต่อการใช้ยาลดการหลั่งกรด รวมถึงงานวิจัยของ Veldhuyzen van Zanten et al. (2002) ที่แสดงถึงประสิทธิภาพของการกำจัด *H. Pylori* ต่อผู้ป่วย FD ที่เป็นชนิด reflux-like หรือ ulcer-like dyspepsia อย่างไรก็ตามการศึกษาแบบ Meta-analysis ล่าสุด ได้แสดงให้เห็นถึงความมีประสิทธิภาพของการกำจัด *H. Pylori* ในผู้ป่วย FD ถึงแม้ว่าจะไม่มากนักก็ตาม (Moayyedi et al., 2003a; Moayyedi et al., 2005) ถ้าจะสรุปอย่างง่าย ๆ ก็คือ การรักษาโรค FD โดยการกำจัด *H. Pylori* นั้น อาจมีประโยชน์บ้าง แต่ไม่มากนัก

Psychotherapy

ตัวอย่างเช่น Cognitive Behavioral Therapy (CBT) และ Hypnotherapy การรักษาทั้งสองแบบนี้เป็นการรักษาทางด้านจิตใจ โดยหวังผลในการลดความซึมเศร้า เครียด หรือวิตกกังวล (ซึ่งจะเป็นผลดีต่อการรักษาอาการ FD) การรักษาแบบ CBT จะเน้นไปที่การปรับเปลี่ยนความคิด ส่วนการรักษาแบบ Hypnotherapy (การสะกดจิต) นั้น จะมุ่งเน้นที่การทำให้ผู้ป่วยมีความรู้สึกผ่อนคลาย และพร้อมที่จะทำตามคำแนะนำของผู้ให้การรักษา ซึ่งการรักษาทั้งสองแบบนี้ จะส่งผลต่อการปรับเปลี่ยนความรู้สึก และพฤติกรรมที่ตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นต่างๆ การรักษาแบบนี้ มีหลักฐานว่าสามารถช่วยให้อาการของผู้ป่วยโรค Irritable Bowel Syndrome (ซึ่งมีอาการบางอย่างคล้ายคลึงกับอาการของ FD) ดีขึ้น (Calvert et al., 2002) มีงานวิจัยหลายฉบับที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของ psychotherapy ในการรักษาอาการ FD ตัวอย่างเช่น การศึกษาของ Haug et al. (1994) ซึ่งเปรียบเทียบระหว่างการใช้ CBT กับการไม่ใช้ CBT ในการรักษาอาการ FD พบว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น ภายหลังจากการใช้ CBT รักษา (มีอาการแน่นท้อง ปวดท้อง และคลื่นไส้ลดลง) การศึกษาของ Calvert et al. (2002) ซึ่งเปรียบเทียบระหว่างการ Hypnotherapy กับยาต้านโรคซึมเศร้าและยาหลอก ในผู้ป่วย FD พบว่า อาการดีขึ้น ภายหลังจากการใช้ Hypnotherapy เช่นกัน การศึกษาของ Mine et al. (1998) ซึ่งเปรียบเทียบระหว่างการใช้ยาแบบ Combination therapy (คือ ใช้ทั้งการรักษาแบบ medical therapy, psychiatric therapy และ psychotherapy ร่วมกัน) กับการใช้ยาแบบ medical therapy อย่างเดียว ในผู้ป่วย FD พบว่าการใช้ยาแบบ Combination therapy ให้ผลที่ดีกว่า ดังนั้นการรักษาแบบ psychotherapy นี้ จึงอาจเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วย FD โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การใช้ร่วมกับ medical therapy และ psychiatric therapy

ยาทางเลือกอื่น ๆ

มีรายงานถึงประโยชน์ในการรักษาอาการ FD จากการใช้สมุนไพรหลายชนิด เช่น สารสกัดจาก Artichoke leaves, Curcuma, Caraway oil, Peppermint oil, Capsacin รวมถึง Iberogast[®] (Iberis, Peppermint และ Chamomile) (Bortolotti et al., 2002; Thompson and Ernst, 2002; Holtmann et al., 2003; Melzer et al., 2004; Niederau and Gopfert, 1999; Saller et al., 2001)

การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมกรรมการรับประทานอาหาร

การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมกรรมการรับประทานอาหาร ก็อาจเป็นตัวช่วยลดอาการ FD ได้ ถึงแม้ว่าจะยังไม่มีงานวิจัยใดๆ ที่ได้แสดงถึงประโยชน์หรือประสิทธิภาพจากการทำอย่างนี้ในผู้ป่วย FD เป็นเพียงแต่ข้อมูลที่ได้จากการสังเกตเท่านั้น การปรับเปลี่ยนดังกล่าว เช่น การหลีกเลี่ยงการดื่มกาแฟ เครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ การสูบบุหรี่ หรือการรับประทานอาหารที่มีไขมันสูง กะหล่ำปลี พวกถั่วต่างๆ หัวหอม พริกไทย น้ำอัดลม หรืออาหารรสจัด ก็ควรหลีกเลี่ยง การกินอาหารมื้อใหญ่ โดยเฉพาะมื้อเย็น ก็ไม่ควรทำ ควรแบ่งมื้ออาหารให้เป็นมื้อเล็กๆ แต่หลายมื้อจะดีกว่า โดยเฉพาะในผู้ป่วย FD ที่มีอาการอึดเร็ว หรืออาการแน่นท้องหลังกินอาหาร ยาบรเทาอาการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ หรือยาเสริมธาตุเหล็ก ก็ควรหลีกเลี่ยงเช่นกัน เพราะทำให้อาการแย่ลง

ยาที่กำลังอยู่ในขั้นตอนการศึกษาวิจัย ที่อาจมีประโยชน์ในการรักษา FD

มีสารหลายชนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่งสารที่มีคุณสมบัติลดความรู้สึกเจ็บปวด ที่กำลังได้รับการศึกษาหรือทดสอบในการใช้รักษาอาการ FD สารต่างๆ เหล่านี้ ได้แก่

Opioid Receptor Agonists

ยากลุ่มนี้ปกติใช้รักษาอาการเจ็บปวดที่รุนแรง ปานกลางถึงรุนแรงมาก มีรายงานการใช้ Fedotozine ซึ่งเป็น Kappa opioid receptor agonist ในการรักษาผู้ป่วย FD แล้วสามารถบรรเทาอาการ ปวดช่องท้องส่วนบน อาการอึดตลอดเวลา และอาการคลื่นไส้ได้ (Coffin et al., 1996; Reed et al., 1997) และเมื่อเร็ว ๆ นี้ การศึกษาของ Camilleri (2008) ก็ได้แสดงถึงประสิทธิภาพของ Asimadoline ซึ่งก็เป็น kappa opioid receptor agonist อีกตัวหนึ่ง ที่สามารถบรรเทาความรู้สึกเจ็บปวด อาการอึดตลอดเวลา ได้ ในผู้ป่วยโรค Irritable Bowel Syndrome

N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Receptor Antagonists

เป็นที่ทราบกันดีว่าการกระตุ้น NMDA receptor จะก่อให้เกิดภาวะการรับรู้ความรู้สึกเจ็บปวดที่ไวผิดปกติ (Visceral hyperalgesia) (Petrenko et al., 2003) มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการใช้ NMDA receptor antagonists สามารถลดภาวะดังกล่าวได้ (Kolhekar and Gebhart, 1994; Traub et al., 2002) อย่างไรก็ตาม การศึกษาฤทธิ์ของ NMDA receptor antagonists ยังมี

ข้อจำกัด อันเนื่องมาจากอาการข้างเคียงทางสมองและการดูดซึมของยาที่ต่ำเมื่อให้โดยการกิน (Kuiken *et al.*, 2004)

Tachykinin receptor antagonists

Tachykinin มีบทบาทในการควบคุมการทำงานของระบบย่อยอาหาร เช่นการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ การเคลื่อนไหวของลำไส้ การหลั่งสารต่างๆ และการดูดซึม รวมถึงการส่งสัญญาณประสาทรับความรู้สึกจากลำไส้ไปยังระบบประสาทส่วนกลาง (Furness, 2006; Lecci *et al.*, 2006) โดย Tachykinin จะออกฤทธิ์ผ่านการกระตุ้น NK-1, NK-2, และ NK-3 receptor การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าการใช้ NK-1 และ NK-3 receptor antagonists สามารถลดความเจ็บปวดได้ (Hill and Oliver, 2007; Houghton *et al.*, 2007) นอกจากนี้ ปัจจุบัน มีการใช้ NK-1 receptor antagonist ในการรักษาอาการอาเจียน ที่เกิดจากการใช้ยาเคมีบำบัดในการรักษาโรคมะเร็งด้วย (Kris *et al.*, 2006)

Cholecystokinin-A antagonists

ภายหลังการรับประทานอาหารจำพวกไขมัน จะมีการหลั่งสาร cholecystokinin ออกมาจากเซลล์เย็บของลำไส้ส่วนดูโอดินัม (McLaughlin *et al.*, 1999) ซึ่งจะมีผลให้ gastric emptying ช้าลง (Borovicka *et al.*, 1996) การใช้ Cholecystokinin-A antagonists เช่น Dexloxiglumide จึงพบว่าสามารถเร่ง gastric emptying ให้เร็วขึ้นได้ ในผู้ป่วย FD และในคนปกติ (Schwizer *et al.*, 1997; Feinle *et al.*, 2001; Varga *et al.*, 2004; Chua and Keeling, 2006)

Corticotropin Releasing Factor (CRF) Receptor Antagonists

ปกติการกระตุ้น CRF-2 receptor จะเป็นการทำให้ gastric emptying ช้าลง ดังนั้น การใช้ CRF-2 receptor antagonists จึงอาจเป็นยาที่มีประโยชน์ในการรักษา FD ได้ โดยการทำให้ gastric emptying เกิดเร็วขึ้น ซึ่งเป็นผลดีต่อการรักษา FD (Roberto *et al.*, 2007)

Somatostatin

เป็นสารสื่อประสาทอีกชนิดหนึ่งที่มีผลต่อการทำงานของกระเพาะอาหารและลำไส้ โดยมีรายงานว่า Octreotide ซึ่งเป็น somatostatin analog สามารถลดความรู้สึกของอาการอิ่มตลอดเวลาได้ (Mertz *et al.*, 1995; Mearadji *et al.*, 1998; FoxxOrenstein *et al.*, 2003)

Clonidine

ซึ่งเป็น Alpha-2 adrenoceptor agonist ที่ปกติใช้ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง ก็มีรายงานว่าสามารถบรรเทาอาการเจ็บปวดได้ รวมถึงทำให้กระเพาะอาหารสามารถรับอาหารได้มากขึ้น (gastric accommodation ดีขึ้น) (Thumshion *et al.*, 1999)

แนวทางการรักษาโรค FD

ภายหลังได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น FD แล้ว ผู้ป่วยควรมีความเชื่อมั่นว่าโรค FD ไม่ใช่โรคร้ายแรงหรืออันตรายแต่อย่างใด มีผู้คนเป็นโรคนี้กันมากมาย ไม่ควรเป็นกังวล การปฏิบัติตัวตามคำแนะนำ รวมถึงการเข้าใจและยอมรับ จะทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นได้

ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำให้ปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การรับประทานอาหาร เช่นการลดอาหารจำพวกไขมันให้น้อยลง การลดปริมาณอาหารในแต่ละมื้อให้น้อยลง เป็นต้น เพราะเมื่อพิจารณาจากสาเหตุของการเกิดอาการ FD แล้ว การปฏิบัติดังกล่าวจึงดูสมเหตุสมผล ถึงแม้ว่ายังไม่มีหลักฐานทางวิชาการยืนยันที่แน่ชัดเกี่ยวกับประโยชน์จากการปฏิบัตินี้ก็ตาม

ในกรณีที่มีการตรวจพบการติดเชื้อ *Helicobacter Pylori* ร่วมด้วยนั้น การกำจัด *H. Pylori* นั้นอาจดูเหมือนไม่มีความจำเป็น เนื่องจากไม่มีหลักฐานยืนยันที่แน่ชัดว่าการติดเชื้อดังกล่าวเป็นสาเหตุของอาการ FD อย่างไรก็ตาม การกำจัดเชื้อนี้ก็อาจมีประโยชน์อยู่บ้างถึงแม้ว่าจะไม่มากนัก (Moayyedi *et al.*, 2003a; Moayyedi *et al.*, 2005)

ผู้ป่วยที่มีอาการหลักคือ ปวดช่องท้องส่วนบน (Epigastric pain) ควรได้รับยากลุ่มลดการหลั่งกรด เช่น Histamine-type 2 Receptor Antagonists (H₂ RAs) หรือ Proton Pump Inhibitors (PPIs) ส่วนผู้ป่วยที่มีอาการหลักคือ ท้องอืด แน่นท้อง รู้สึกอิ่มตลอดเวลา (Postprandial distress) ก็ให้ยาพวก Prokinetic agents เช่น domperidone, metoclopramide หรือ cisapride

ผู้ป่วยที่มีอาการของโรคซึมเศร้า เครียด หรือวิตกกังวลร่วมด้วย การใช้ยากลุ่ม antidepressants หรือ anti-anxiety agents จึงมีความจำเป็น หรือถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะไม่มีอาการเหล่านี้เลยการให้ยากลุ่มดังกล่าวก็ยังมีประโยชน์อยู่ โดยเฉพาะการลดอาการเจ็บปวด มึนงงวิงเวียนหลายฉบับที่สนับสนุนการใช้ยาดังกล่าวข้างต้นในผู้ป่วย FD (Hojo *et al.*, 2005; Maria do Carmo *et al.*, 2008)

นอกจากนี้ การรักษาแบบ Psychotherapy หรือการ ใช้จ่ายทางเลือกอื่น ๆ ก็อาจเป็นอีกแนวทางหนึ่งที่มี ประโยชน์ในการรักษาอาการ FD ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การใช้ร่วมกับการรักษาแบบอื่น ๆ ที่กล่าวมาข้างต้น

บทสรุป

FD เป็นโรคที่ได้รับความสนใจมากขึ้นในปัจจุบัน อัน เนื่องมาจากมีผู้คนเป็นโรคนี้นั้นกันอย่างมากมาย และทำให้ ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ลดลง FD เป็นโรคที่มีความ หลากหลายทั้งในแง่ของอาการที่แสดงออกมาและสาเหตุ ของการเกิดโรค การรักษาที่ใช้อยู่ในปัจจุบันให้ ผลการรักษาที่ไม่ดีนัก มีคนจำนวนหนึ่งเท่านั้นที่ตอบสนอง ต่อการรักษา ในขณะที่คนบางกลุ่มไม่ตอบสนองต่อการ รักษาหรือตอบสนองน้อย เช่นการบรรเทาอาการอาจเป็น แต่บางส่วนหรือบรรเทาอาการแค่ช่วงระยะเวลาสั้น ๆ วิธีการรักษาที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน (นอกเหนือจากการ ปรับเปลี่ยนพฤติกรรมกรกินอาหาร) ได้แก่ การกำจัดเชื้อ *H.Pylori* (ถ้าพบว่ามี การติดเชื้อ) การใช้ยาลดการ หลั่งกรด (Antisecretory agents เช่น H_2 RAs และ PPIs) การใช้ยาเพิ่มการทำงานของกระเพาะอาหาร และลำไส้ (Prokinetic agents) ยาต้านการซึมเศร้า (Antidepressants) และ ยาคลายเครียด (Antianxiety agents) โดยเฉพาะยากลุ่มหลังนี้ ได้รับความสนใจมากขึ้น ในระยะหลังเนื่องจากให้ผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจทั้งใน ผู้ป่วยที่มีอาการ FD ร่วมกับอาการซึมเศร้า หรือเครียด วิตกกังวล และในผู้ป่วยที่มีอาการ FD แต่เพียงอย่างเดียว นอกจากนี้ การรักษาแบบ Psychotherapy และ การใช้จ่าย ทางเลือกอื่น ๆ ก็เป็นอีกแนวทางหนึ่งที่น่าสนใจ โดย psychotherapy จะช่วยลดอาการซึมเศร้า หรือ เครียด วิตก กังวล ซึ่งส่งผลที่ดีต่ออาการ FD ส่วนการใช้จ่ายทางเลือกอื่น ๆ ซึ่งมักจะเป็นพวกสมุนไพร ก็จะช่วยให้ระบบการทำงานของ กระเพาะอาหารและลำไส้ดีขึ้น

อย่างไรก็ตาม วิธีการรักษาดังกล่าว ก็ยังไม่สามารถ บรรเทาอาการ FD ได้ทั้งหมด การศึกษาแนวทางการรักษา ใหม่ ๆ เช่น การใช้ยาร่วมกันในรูปแบบ combination therapy ระหว่าง Antidepressants หรือ Antianxiety agents กับ Antisecretory agents หรือ Prokinetic agents รวมถึงการหาวิธีใหม่ ๆ ที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทรับ ความรู้สึกหรือระบบการทำงานของกระเพาะอาหารและ ลำไส้ เช่น Opioid receptor agonists, NMDA receptor antagonists, tachykinin receptor antagonists, CRF

receptor antagonists จึงอาจเป็นอีกวิธีหนึ่งที่ช่วยเพิ่ม ประสิทธิภาพในการรักษา FD ได้

เอกสารอ้างอิง

- Abraham, N.S., Moayyedi, P., Daniels, B. et al. 2004. "Systematic review: the methodological quality of trials affects estimates of treatment efficacy in functional (non-ulcer) dyspepsia." **Aliment. Pharmacol. Ther.** 19:631-641.
- Allescher, H.D., Bockenhoff, A., Knapp, G. et al. 2001. "Treatment of non-ulcer dyspepsia: a meta-analysis of placebo-controlled prospective studies." **Scand. J. Gastroenterol.** 36(9):934-941.
- Ang, T.L., Fock, K.M., Teo, E.K. et al. 2006. "*Helicobacter Pylori* eradication versus prokinetics in the treatment of functional dyspepsia: a randomized, double-blind study". **J. Gastroenterol.** 41:647-653.
- Baker, D.E. 2005. "Rationale for using serotonergic agents to treat irritable bowel syndrome." **Am. J. Health Syst. Pharm.** 62:700-711.
- Barbera, R., Feinle, C. and Read, N.W. 1995. "Abnormal sensitivity to duodenal lipid infusion in patients with functional dyspepsia." **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.** 7:1051-1057.
- Bennett, E.J., Tennant, C.C., Piesse, C. et al. 1998. "Level of chronic life stress predicts clinical outcome in irritable bowel syndrome." **Gut.** 43:256-261.
- Boeckxstaens, G.E., Hirsch, D.P., Kuiken, S.D. et al. 2002. "The proximal stomach and postprandial symptoms in functional dyspepsia." **Am J. Gastroenterol.** 97:40-48.
- Borovicka, J., Kreiss, C., Asal, K. et al. 1996. "Role of cholecystokinin as a regulator of solid and liquid gastric emptying in humans". **Am. J. Physiol.** 271: G448-G453.
- Bortolotti, M., Coccia, G., Grossi, G. et al. 2002. "The treatment of functional dyspepsia with red

- pepper." **Aliment. Pharmacol. Ther.** 16:1075-1082.
- Bradette, M., Pare, P., Douville, P. et al. 1991. "Visceral perception in health and functional dyspepsia: crossover study of gastric distension with placebo and domperidone." **Dig Dis Sci.** 36:52-58.
- Calvert, E.L., Houghton, L.A., Cooper, P. et al. 2002. "Long-term improvement in functional dyspepsia using hypnotherapy." **Gastroenterology** 123:1778-1785.
- Camilleri, M. 2008. "Novel pharmacology: asimadoline, a kappa-opioid agonist, and visceral sensation." **Neurogastroenterol. Motil.** 20:971-979.
- Camilleri, M., Hasler, W.L., Parkman, H.P. et al. 1998. "Soffer measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory." **Gastroenterology.** 115:747-762.
- Camilleri, M. Malagelada, J.R., Kao, P.C. et al. 1986. "Gastric and autonomic responses to stress in functional dyspepsia." **Dig. Dis. Sci.** 31:1169-1177.
- Chua, A.S. and Keeling, P.W. 2006. "Cholecystokinin hyperresponsiveness in functional dyspepsia." **World J. Gastroenterol.** 12:2688-2693.
- Coffin, B., Azpiroz, F., Guarner, F. et al. 1994. "Selective gastric hypersensitivity and reflux hyporeactivity in functional dyspepsia." **Gastroenterology** .107:1345-1351.
- Coffin, B., Bochassira, D., Chollet, R. et al. 1996. "Effect of the kappa agonist fedotozine on perception of gastric distension in healthy humans." **Aliment. Pharmacol. Ther.** 10:919-925.
- Collen, M.J. and Loebenberg, M.J. 1989. **Basal gastric acid secretion in non-ulcer dyspepsia with or without duodenitis.** *Dig Dis. Sci.* 34:246-260.
- Danesh, J., Lawrence, M., Murphy, M. et al. 2000. "Systematic review of the epidemiological evidence on *Helicobacter Pylori* infection and non-ulcer or uninvestigated dyspepsia." **Arch. Intern. Med.** 160:1192-1198.
- Degen, L., Matzinger, D., Merz, M. et al. 2001. "Tegaserod, a 5-HT4 receptor partial agonist, accelerates gastric emptying and gastrointestinal transit in healthy male subjects." **Aliment. Pharmacol. Ther.** 15:1745-1752.
- Delaney, B., Ford, A., Forman, D. et al. 2005. "Initial management strategies for dyspepsia." **Cochrane Database Syst. Rev.:**CD001961.
- Delgado-Aros, S. Camilleri, M., Cremonini, F. et al. 2004. "Contributions of gastric volumes and gastric emptying to meal size and postmeal symptoms in functional dyspepsia." **Gastroenterology.** 127:1685-1694.
- Di Stefano, M., Vos, R., Vanuytsel, T. et al. 2009. "Prolonged duodenal acid perfusion and dyspeptic symptom occurrence in healthy volunteers." **Neurogastroenterol. Motil.** 21:712-e40.
- Dobrilla, G., Comberlato, M., Steele, A. et al. 1989. "Drug treatment of functional dyspepsia. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials." **J. Clin. Gastroenterol.** 11:169-177.
- Drossman, D.A., Creed, F.H., Olden, K.W. et al. 1999. "Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders." **Gut** 45:25-30.
- El-Serag, H.B. and Talley, N.J. 2004. "**Systematic review: The prevalence and clinical course of functional dyspepsia.**" **Aliment. Pharmacol. Ther.** 19:643-654.
- Feinle, C., Meier, O., Otto, B. et al. 2001. "Role of duodenal lipid and cholecystokinin A receptors in the pathophysiology of functional dyspepsia." **Gut.** 48: 347-355.
- Finney, J.S., Kinnersley, N., Hughes, M. et al. 1998. "Meta-analysis of antisecretory and gastrokinetic compounds in functional dyspepsia." **J. Clin. Gastroenterol.** 26:312-320.

- Foxx-Orenstein, A., Camilleri, M., Stephens, D. et al. 2003. "Effect of a somatostatin analogue on gastric motor and sensory functions in healthy humans". **Gut**. 52:1555-1561.
- Furness, J.B. 2006. **The Enteric Nervous System**, Blackwell.
- Gershon, M.D. 2003. "Serotonin and its implication for the management of irritable bowel syndrome." **Rev. Gastroenterol. Disord.** 3:S25-S34.
- Gisbert, J.P., Cruzado, A.I., Garcia-Gravalos, R. et al. 2004. "Lack of benefit of treating *Helicobacter Pylori* infection in patients with functional dyspepsia. Randomized one-year follow-up study." **Hepatogastroenterology**. 51:303-308.
- Gwee, K.A., Teng, L., Wong, R.K. et al. 2009. "The response of asian patients with functional dyspepsia to eradication of *Helicobacter Pylori* infection." **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.** 21:417-424.
- Haug, T.T., Wilhelmssen, I., Svebak, S. et al. 1994. "Psychotherapy in functional dyspepsia." **J. Psychosom. Res.** 38:735-744.
- Hausken, T., Svebak, S., Wilhelmssen, I. et al. 1993. "Low vagal tone and antral dysmotility in patients with functional dyspepsia." **Psychosom. Med.** 55:12-22.
- Henningsen, P., Zimmermann, T. and Sattel, H. 2003. "Medically unexplained physical symptoms, anxiety, and depression: a meta-analysis." **Psychosom. Med.** 65:528-533.
- Hill, R.G. and Oliver, K.R. 2007. "Neuropeptide and kinin antagonists." **Handb. Exp. Pharmacol.** 177:181-216.
- Hojjo, M., Miwa, H., Yokoyama, T. et al. 2005. "Treatment of functional dyspepsia with antianxiety or antidepressant agents: Systematic review." **J. Gastroenterol.** 40:1036-1042.
- Holtmann, G., Adam, B., Haag, S et al. 2003. "Efficacy of artichoke leaf extract in the treatment of patients with functional dyspepsia: a six-week placebo-controlled, double-blind, multicenter trial." **Aliment. Pharmacol. Ther.** 18:1099-1105.
- Holtmann, G., Goebell, H. Jockenhoevel, F. et al. 1998. "Altered vagal and intestinal mechanosensory function in chronic unexplained dyspepsia." **Gut**. 42:501-506.
- Holtmann, G., Gschossman, J., Mayr, P. et al. 2002. "A randomized placebo-controlled trial of simethicone and cisapride for the treatment of patients with functional dyspepsia." **Aliment. Pharmacol. Ther.** 16(9):1641-1648.
- Houghton, L.A., Cremonini, F., Camilleri, M. et al. 2007. "Effect of the NK3 receptor antagonist. Talnetant, on rectal sensory function and compliance in healthy humans." **Neurogastroenterol. Motil.** 19:732-743.
- Jones, M.P. 2003. "Evaluation and treatment of dyspepsia." **Postgrad. Med. J.** 79:25-29.
- Kanaizumi, T., Nakano, H., Matsui, Y. et al. 1991. "Prokinetic effect of AS-4370 on gastric emptying in healthy adults." **Eur. J. Clin. Pharmacol.** 29:670-675.
- Kim, D.Y., Delgado-Aros, S., Camilleri, M. et al. 2001. "Non-invasive measurement of gastric accommodation in patients with idiopathic non-ulcer dyspepsia." **Am. J. Gastroenterol.** 96: 3099-3105.
- Koelz, H.R., Arnold, R., Stolte, M. et al. 2003. "The FROSCHE study group." **Gut**. 52:40-46.
- Kolhekar, R. and Gebhart, G.F. 1994. "NMDA and quisqualate modulation of visceral nociception in the rat." **Brain Res.** 651:215-226.
- Kris, M.G., Hesketh, P.J., Somerfield, M.R. et al. 2006. "American society of clinical oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006." **J. Clin. Oncol.** 24:2932-2947.
- Kuiken, S.D., van den Berg, S.J. and Tytgat, G.N. 2004. "Oral S(+)-ketamine does not change

- visceral perception in health." **Dig. Dis. Sci.** 49:1745-1751.
- Ladabaum, U., Roberts, T.P. and Mc Gonigle, D.J. 2007. "Gastric fundic distension activates fronto-limbic structures but not primary somatosensory cortex: a functional magnetic resonance imaging study." **Neuroimage.** 34:724-732.
- Laine, L., Schoenfeld, P. and Fennerty, M.B. 2001. "Therapy for *Helicobacter Pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. A meta-analysis of randomized controlled trial." **Ann. Intern. Med.** 134(5):361-369.
- Lancaster Smith, M.J., Prout, B.J., Pinto, T. et al. 1982. "Influence of drug treatment on the irritable bowel syndrome and its interaction with psychoneurotic morbidity." **Acta. Psychiatr. Scand.** 66:33-41.
- Lecci, A., Capriati, A., Altamura, M. et al. 2006. "Tachykinins and tachykinin receptors in the gut, with special reference to NK2 receptors in human." **Auton. Neurosci.** 126-127:232-249.
- Lemann, M., Dederding, J.P., Flourie, B. et al. 1991. "Abnormal perception of visceral pain in response to gastric distension in chronic idiopathic dyspepsia: the irritable stomach syndrome." **Dig Dis. Sci.** 36:1249-1254.
- Lin, Z. Eaker, E.Y., Sarosiek, I. et al. 1999. "Gastric myoelectrical activity and gastric emptying in patients with functional dyspepsia." **Am. J. Gastroenterol.** 94:2384-2389.
- Mackie, A.D., Ferrington, C., Cowan, S. et al. 1991. "The effects of renzapride, a novel prokinetic agent, in diabetic gastroparesis." **Aliment. Pharmacol. Ther.** 5:135-142.
- Maria do Carma, F.P., Debora, D. and Felipe, F. 2008. "CNS or Classic drugs for the treatment of pain in functional dyspepsia? A systematic review and meta-analysis of the literature." **Pain Physician.** 11:597-609.
- McLaughlin, J., Grazia Luca, M., Jones, M.N. et al. 1999. "Fatty acid chain length determines cholecystokinin secretion and effect on human gastric motility." **Gastroenterology.** 116: 46-53.
- Mearadji, B., Straathof, J.W., Biemond, I. et al. 1998. "Effects of somatostatin on proximal gastric motor function and visceral perception." **Aliment. Pharmacol. Ther.** 12:1163-1169.
- Mearin, F., Perez-Oliveras, M. Perello, A. et al. 2005. "Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study." **Gastroenterology.** 129:98-104.
- Mearin, F., Rodrigo, L. Perez-Mota, A. et al. 2004. "Levosulpiride and cisapride in the treatment of dysmotility-like functional dyspepsia: a randomized, double-masked trial." **Clin. Gastroenterol. Hepatol.** 2:301-308.
- Mehmet, B., Irfan, S., Mehmet, A. et al. 2009. "The effect of *Helicobacter Pylori* eradication on dyspeptic symptoms, acid reflux and quality of life in patients with functional dyspepsia." **European Journal of Internal Medicine.** 20:419-423.
- Meineche-Schmidt, V. 2004. "Classification of dyspepsia and response to treatment with proton pump inhibitors." **Aliment. Pharmacol. Ther.** 20:1171-1179.
- Melzer, J., Rosch, W., Reichling, J. et al. 2004. "Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast®)." **Aliment. Pharmacol. Ther.** 20:1279-1287.
- Mertz, H., Fullerton, S., Naliboff, B. et al. 1998. "Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia." **Gut.** 42:814-822.
- Mertz, H., Walsh, J.H., Sytnik, B. et al. 1995. "The effect of octreotide on human gastric compliance and sensory perception." **Neurogastroenterol. Motil.** 7:175-185.
- Meyers, N.L., Palmer, R.M.J., Wray, H.A. et al. 2002. "Effects of single oral doses of renzapride on

- gastrointestinal motility in fasted, healthy subjects (abstract)." **Gut** .51:SIII A137.
- Mine, K., Kanazawa, F., Hosoi, M. et al. 1998. "Treating non-ulcer dyspepsia considering both functional disorders of the digestive system and psychiatric conditions." **Dig. Dis. Sci.** 43:1241-1247.
- Moayyedi, P., Deeks, J., Talley, N.J. et al. 2003a. "An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter Pylori* eradication therapy in non-ulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews." **Am. J. Gastroenterol.** 98:2621-2626.
- Moayyedi, P., Delaney, B.C., Vakil, N. et al. 2004a. "The efficacy of proton pump inhibitors in non-ulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis." **Gastroenterology.** 127:1329-1337.
- Moayyedi, P., Soo, S., Deeks, J. et al. 2003b. "Systematic review: Antacids, H2-receptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia." **Aliment. Pharmacol. Ther.** 17:1215-1227.
- Moayyedi, P., Soo, S., Deeks, J. et al. 2004b. "Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia." **Cochrane Database Syst. Rev.** 4:CD001960
- Moayyedi, P., Soo, S., Deeks, J. et al. 2005. "Eradication of *Helicobacter Pylori* for non-ulcer dyspepsia." **Cochrane Database Syst. Rev.:**CD002096.
- Monnikes, H., vanderVoort, I.R., Wollenberg, B. et al. 2005. **Gastric perception thresholds are low and sensory neuropeptide levels high in *Helicobacter Pylori*-positive functional dyspepsia.** **Digestion** 71:111-123.
- Niederau, C. and Gopfert, E. 1999. "The effect of chelidonium and turmeric root extract on upper abdominal pain due to functional disorders of the biliary system. Results from a placebo-controlled double-blind study 4." **Med. Klin.** (Munich) 94(8):425-430.
- Olden, K.W. and Brotman, A.W. 1998. "**Irritable bowel/irritable mood: the mind/gut connection.**" **Harv. Rev. Psychiatry.** 6:149-154.
- Perri, F., Clemente, R., Festa, V. et al. 1998. "Patterns of symptoms in functional dyspepsia: role of *Helicobacter Pylori* infection and delayed gastric emptying." **Am. J. Gastroenterol.** 93:2082-2088.
- Pertti, A., Nicholas, J.T., Jukka, R. et al. 2009. "Anxiety is associated with uninvestigated and functional dyspepsia (Rome III Criteria) in a Swedish Population-Based Study." **Gastroenterology** 137:94-100.
- Petrenko, A.B., Yamakura, T., Baba, H. et al. 2003. "The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review." **Anesth. Analg.** 97:1108-1116.
- Pfaffenbach, B., Adamek, R.J., Bartholomew, C. et al. 1997. "**Gastric dysrhythmias and delayed gastric emptying in patients with functional dyspepsia.**" **Dig Dis Sci.** 42:2094-2099.
- Piessevaux, H., Tack, J., Walrand, S. et al. 2003. "Intragastric distribution of a standardized meal in health and functional dyspepsia: correlation with specific symptoms." **Neurogastroenterol. Motil.** 15:447-455.
- Quartero, A., de Wit, N.J., Lodder, I.M. et al. 1998. "Disturbed solid phase gastric emptying in functional dyspepsia: a meta-analysis." **Dig Dis. Sci.** 43:2028-2033.
- Redstone, H.A., Barrowman, N. and Veldhuyzen van Zanten, S.J. 2001. "H2-receptor antagonists in the treatment of functional (non-ulcer) dyspepsia. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials." **Aliment. Pharmacol. Ther.** 15:1291-1299.

- Reed, N.W., Abitbol, J.C., Badhan, K et al. 1997. "Efficacy and safety of the peripheral kappa agonist fedotozine versus placebo in the treatment of functional dyspepsia." **Gut**. 41:664-668.
- Ringel, Y. 2002. "Brain research in functional gastrointestinal disorders." **J. Clin. Gastroenterol.** 35:S23-S25.
- Saller, R., Iten, F. and Reichling, J. 2001. "Dyspeptic pain and phytotherapy – a review of traditional and modern herbal drugs 2." **Forsch. Komplementarmed. Klass. Naturheilkd.** 8(5):263-273.
- Samsom, M., Verhagen, M.A., vanBerge Henegouwen, G.P. et al. 1999. "Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients." **Gastroenterology**. 116:515-520.
- Sarnelli, G., Caenepeel, P., Geypens, B. et al. 2003. "Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia." **Am J. Gastroenterol.** 98:783-788.
- Schwizer, W., Borovicka, J., Kunz, P. et al. 1997. "Role of cholecystokinin in the regulation of liquid gastric emptying and gastric motility in humans: studies with the CCK antagonist loxiglumide." **Gut**. 41:500-504.
- Shaib, Y. and El-Serag, H.B. 2004. "The prevalence and risk factors of functional dyspepsia in a multiethnic population in the United States." **Am. J. Gastroenterol.** 99:2210-2216.
- Spiller, R.C. 2004. "Inflammation as a basis for functional GI disorders." **Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.** 18:641-661.
- Stanghellini, V., Ghidini, C., Maccarini, M.R. et al. 1992. "Fasting and postprandial gastrointestinal motility in ulcer and non-ulcer dyspepsia." **Gut**. 23:184-190.
- Stanghellini, V., Tosetti, C. Paternico, A. et al. 1996. "Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia." **Gastroenterology**. 110:1036-1042.
- Sturm, A., Holtmann, G., Goebell, H. et al. 1999. "Prokinetics in patients with gastroparesis: a systematic analysis." **Digestion** 60:422-427.
- Tack, J., Bisschops, R. and Caenepeel, P. 2002a. "Pathophysiological relevance of fasting versus postprandial sensitivity testing in functional dyspepsia." **Gastroenterology**. 122:A301.
- Tack, J., Caenepeel, P., Fischler, B. et al. 2001. "Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distension in functional dyspepsia." **Gastroenterology**. 121:526-535.
- Tack, J., Demelts, I., Denhondt, G. et al. 2002b. "Clinical and pathophysiological characteristics of acute onset functional dyspepsia." **Gastroenterology**. 122:1738-1747.
- Tack, J., Piessevaux, H., Couli, B. et al. 1998. "Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia." **Gut**. 42:823-829.
- Tack, J., Vos, R., Janssens, J. et al. 2003. "Influence of tegaserod on proximal gastric tone and on the perception of gastric distension." **Aliment. Pharmacol. Ther.** 18:1031-1037.
- Talley, N.J., Stanghellini, V. Heading, R.C. et al. 1999. "Functional gastroduodenal disorders." **Gut**. 45:1137-1142.
- Talley, N.J., Vakil, N.B. and Moayyedi, P. 2005. "American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia." **Gastroenterology**. 129:1756-1780.
- Thompson, C.J. and Ernst, E. 2002. "Herbal medicinal products for non-ulcer dyspepsia." **Aliment. Pharmacol. Ther.** 16:1689-1699.
- Thumshion, M., Camilleri, M., Choi, M.G. et al. 1999. "Modulation of gastric sensory and motor functions by nitrenergic and alpha2-adrenergic agents in humans." **Gastroenterology**. 116:573-585.

- Traub, R.J., Zhai, Q., Ji, Y. et al. 2002. "NMDA receptor antagonists attenuate noxious and nonnoxious colorectal distension-induced Fos expression in the spinal cord and the visceromotor reflex." **Neuroscience**. 113:205-211.
- Tucci, A., Corinaldesi, R., Stanghellini, V. et al. 1992. "Helicobacter Pylori infection and gastric function in patients with chronic idiopathic dyspepsia." **Gastroenterology**. 103:768-774.
- Van Oudenhove, L., Vandenberghe, J., Geeraerts, B. et al. 2007. "Relationship between anxiety and gastric sensorimotor function in functional dyspepsia." **Psychosom. Med**. 69:455-463.
- Varga, G., Balint, A., Burghardt, B. et al. 2004. "Involvement of endogenous CCK and CCK1 receptors in colonic motor function." **Br J. Pharmacol**. 141:1275-1284.
- Veldhuyzen van Zanten, S.J., Jones, M.J., Verlinden, M. et al. 2001. "Efficacy of cisapride and domperidone in functional (non-ulcer) dyspepsia: a meta-analysis." **Am. J. Gastroenterol**. 96:689-696.
- Veldhuyzen van Zanten, S.J., Talley, N.J., Blum, A.L. et al. 2002. "Combined analysis of the ORCHID and OCAY studies: does eradication of *Helicobacter Pylori* lead to sustained improvement in functional dyspepsia symptoms." **Gut**. 50:iv26-30.
- Wei, H.W., Jia, Q.H., Ge, F.Z. et al. 2007. "Effects of proton pump inhibitors on functional dyspepsia: A Meta-analysis of randomized placebo-controlled trials." **Clin. Gastroenterol. Hepatol**. 5:178-185.