



# Thailand GERD guideline 2020

แนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษา  
ผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อน  
ในประเทศไทย พ.ศ. 2563



**Thai Neurogastroenterology and Motility Society**  
สมาคมประสาททางเดินอาหารและการเคลื่อนไหว (ไทย)

# Thailand GERD guideline 2020

แนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษา  
ผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อน  
ในประเทศไทย พ.ศ. 2563

**Thai Neurogastroenterology and Motility Society**  
สมาคมประสาททางเดินอาหารและการเคลื่อนไหว (ไทย)





**Thai Neurogastroenterology and Motility Society**  
สมาคมประสาททางเดินอาหารและการเคลื่อนไหว (ไทย)





## ข้อมูลทางบรรณานุกรม

คณะกรรมการผู้จัดทำแนวทางการเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนในประเทศไทย พ.ศ. 2563

**แนวทางการเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนในประเทศไทย พ.ศ. 2563 (Thailand GERD guideline 2020)**

กรุงเทพฯ: พรินท์เอเบิล, พิมพ์ครั้งที่ 1 ก.ค. 2563. 96 หน้า.

ISBN 978-616-93588-0-0

**หนังสือ:** แนวทางการเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนในประเทศไทย พ.ศ. 2563 (Thailand GERD guideline 2020)

**บรรณานุกรม:** คณะกรรมการผู้จัดทำแนวทางการเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนในประเทศไทย พ.ศ. 2563

พิมพ์ครั้งที่ 1 กรกฎาคม 2563 จำนวน 5,000 เล่ม

**จัดพิมพ์และเผยแพร่โดย:** สมาคมประสาททางเดินอาหารและการเคลื่อนไหว (ไทย)

**ที่อยู่:** ตึกอปร. ชั้น 2 ห้อง 203/14 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

1873 ถนนพระราม 4 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน ทท. 10330

โทรศัพท์ 085-4892958

**ติดต่อเจ้าหน้าที่สมาคม:** อาคารเฉลิมพระเกียรติ 6 รอบ พระชนมพรรษา ชั้น 4

แผนกโรคทางเดินอาหารและตับ

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า 315 ถนนราชวิถี เขตราชเทวี

กรุงเทพฯ 10400

ออกแบบเนื้อหาและพิมพ์ที่:

DESIGNED & PRINTED BY  
**PRINTABLE**

บริษัท พรินท์เอเบิล จำกัด

เลขที่ 285 ซอยพัฒนาการ 53 แขวงพัฒนาการ เขตสวนหลวง ทท. 10250

แฟกซ์ 02-322-5625 ทด 11 สอบถามสินค้าและบริการ 094-559-2965

สงวนลิขสิทธิ์ในประเทศไทยตาม พ.ร.บ. ลิขสิทธิ์ พ.ศ. 2558 ห้ามคัดลอก ออกเลียน ตัดแปลง ทำซ้ำ จัดพิมพ์ หรือ  
กระทำการใด โดยวิธีการใด ๆ ในรูปแบบใด ๆ ไม่ว่าส่วนหนึ่งส่วนใดของหนังสือเล่มนี้ เพื่อเผยแพร่ในสื่อทุกประเภท หรือ  
เพื่อวัตถุประสงค์ใดๆ นอกจากจะได้รับอนุญาต มิฉะนั้นจะถือว่าละเมิดลิขสิทธิ์ และถูกดำเนินคดีการตามกฎหมายต่อไป

# สารบัญ

คำนำ	6
บทนำ และ วัตถุประสงค์	9
1. คำจำกัดความ	11
2. ขั้นตอนในการจัดทำและเผยแพร่แนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยกรดไหลย้อน	15
3. คุณภาพหลักฐาน และ แนวทางการให้น้ำหนักของหลักฐาน	17
4. ข้อเสนอแนะแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยกรดไหลย้อน	21
4.1 การวินิจฉัย	21
4.2 การสืบค้นเพิ่มเติม	29
4.3 การรักษา	37
4.4 การรักษากรดไหลย้อนในหญิงตั้งครรภ์	52
4.5 การติดตามการรักษา	60
แผนภูมิแสดงแนวทางการวินิจฉัย และให้การรักษาในผู้ป่วยกรดไหลย้อนในเวชปฏิบัติ	70
แผนภูมิแสดงแนวทางการสืบค้นและการรักษาหลังได้รับการตรวจส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น	71
ตารางสรุปข้อเสนอแนะแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อน ในประเทศไทย พ.ศ. 2563	72
5. คำแนะนำที่ไม่เป็นที่ยอมรับ	77
6. ภาคผนวก	93

# คำนำ

โรคกรดไหลย้อน (Gastroesophageal Reflux Disease, GERD) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยทั่วโลก รวมถึงประเทศไทย ซึ่งพบผู้ป่วยเพิ่มขึ้นในเวชปฏิบัติมาโดยตลอดหลายปีที่ผ่านมา และเป็นปัญหาต่อแพทย์ที่ให้การดูแลรักษา เนื่องจากภาวะกรดไหลย้อน มีความหลากหลายแตกต่างกันมาก ไม่ว่าจะเป็นลักษณะอาการ ความถี่และความรุนแรงของอาการ ช่วงเวลาที่มักเกิดอาการ การพิจารณาการตรวจเพิ่มเติมที่เหมาะสม และการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยแต่ละรายที่แตกต่างกันไป นอกจากนี้ผู้ป่วยกรดไหลย้อนอาจมีอาการจุกแน่นหน้าอก คล้ายกับภาวะกลืนเนื้อหิวใจขาดเลือด และบางรายมีอาการไอหรือเสียงแหบได้ด้วย จึงเพิ่มความซับซ้อนในการดูแลรักษาผู้ป่วยยิ่งขึ้น

แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคกรดไหลย้อนในประเทศไทย พ.ศ. 2547 ได้จัดทำและเผยแพร่มาเป็นเวลานาน และเนื่องจากปัจจุบันได้มีข้อมูลและการเปลี่ยนแปลงในการดูแลรักษาใหม่ๆ อย่างมากมาย ในการนี้สมาคมประสาททางเดินอาหารและการเคลื่อนไหว (ไทย) จึงได้จัดทำแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนในประเทศไทย พ.ศ. 2563 ฉบับล่าสุด เพื่อให้เป็นคู่มือแก่แพทย์ที่ “ถูกต้องและทันสมัย” ตามข้อมูลในปัจจุบัน และแพทย์สามารถนำไปประยุกต์ใช้ตามความเหมาะสมอย่างมีประสิทธิภาพ และเกิดประสิทธิผลสูงสุดต่อผู้ป่วย

ในการจัดทำครั้งนี้ ทางสมาคมฯ ขอขอบคุณ พญ. มณฑิรา มณีรัตน์ะพร ประธานคณะกรรมการจัดทำแนวทางฯ ฉบับนี้ ที่ได้วางแผนและบริหารการจัดทำโครงการอย่างทุ่มเทเต็มกำลัง พญ. ฐนินสา พัชรตระกูล ที่ได้ให้ข้อมูลและประสานงานในส่วนต่างๆ ได้อย่างราบรื่น และ พญ.รภัส พิทยานนท์ ที่ช่วยยกระดับให้แนวทางฯ ฉบับนี้ ให้มีขั้นตอนการจัดทำ Clinical Guideline ที่ได้มาตรฐานสากลและตามแนวทางเวชปฏิบัติของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์

แห่งประเทศไทย ที่ขาดไม่ได้คือ ต้องขอขอบคุณ กรรมการและที่ปรึกษา  
สมาคมฯ อาจารย์แพทย์อาวุโส ที่ได้ให้ข้อคิดและคำแนะนำที่มีประโยชน์  
เป็นอย่างยิ่ง และขอขอบคุณคณะกรรมการจัดทำแนวทางฯ ซึ่งประกอบด้วย  
อาจารย์แพทย์ทางเดินอาหาร อายุรแพทย์ และแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป  
ที่กรุณาสละเวลาเพื่อถกแถลงวิเคราะห์ข้อมูลอย่างกว้างขวาง อภิปราย  
ความคิดเห็นอย่างลึกซึ้ง ตัดสินใจ และสรุปเป็นแนวทางฯ ฉบับนี้

สมาคมฯ เชื่อมั่นเป็นอย่างยิ่งว่า แนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วย  
โรคกรดไหลย้อนในประเทศไทย พ.ศ. 2563 จะช่วยให้ข้อมูล ตอบปัญหา  
และเป็นประโยชน์แก่แพทย์ ในการดูแลผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนในประเทศไทย  
ได้เป็นอย่างดี

**พันเอก (พิเศษ) วาณิช ปิยนรินทร์**

นายกสมาคมประสาททางเดินอาหารและการเคลื่อนไหว (ไทย)

## คำนำ

Gastroesophageal reflux disease (GERD) เป็นโรคที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ และเป็นปัญหาในทางปฏิบัติหลายด้าน เนื่องจากเป็นโรคที่มีความเรื้อรัง และส่งผลกระทบต่อการทำหน้าที่ของชีวิตของผู้ป่วย นอกจากนี้ ยังส่งผลต่อการรักษาเนื่องจากต้องให้ยาเป็นระยะเวลานาน ซึ่งทำให้เกิดความไม่มั่นใจของผู้ป่วยเรื่องความปลอดภัย หรือผลข้างเคียงของยา ส่วนผลกระทบโดยรวมคือค่าใช้จ่ายที่เกิดจากการรักษาทั้งทางตรงและทางอ้อม แนวทางเวชปฏิบัติโรคกรดไหลย้อนฉบับแรกมีการจัดทำตั้งแต่ปี พ.ศ. 2547 ซึ่งหลังจากนั้นก็มีการศึกษาและคำแนะนำในการวินิจฉัย สืบค้น และการรักษาเพิ่มเติมออกมามากมาย ทางสมาคมประสาททางเดินอาหารและการเคลื่อนไหว (ไทย) ได้เล็งเห็นความสำคัญถึงการเสริมสร้างความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการดูแลรักษาโรคกรดไหลย้อนแก่แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป โดยมีจุดมุ่งหมายหลัก คือการให้องค์ความรู้เกี่ยวกับการวินิจฉัย แนวทางการสืบค้น และการรักษาโรคกรดไหลย้อนที่เหมาะสมโดยอาศัยข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบัน โดยการจัดทำได้ใช้แนวทางตามคำแนะนำของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

ทั้งนี้ แนวทางเวชปฏิบัตินี้ เป็นเพียงแนวทางในการดูแลผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อน ซึ่งตามแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยอาจจะปรับการดูแลรักษาผู้ป่วยแตกต่างกันไปเพื่อให้เหมาะกับบริบทของผู้ป่วยแต่ละราย และความพร้อมของสถานพยาบาลแต่ละแห่งด้วย

สุดท้ายนี้ ขอขอบคุณแพทย์ผู้ตอบแบบสอบถามทุกท่าน เพื่อให้ได้มาซึ่งคำถามทางคลินิกที่เป็นประโยชน์ และที่ขาดไม่ได้คือคณะกรรมการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติทุกท่าน ที่ทุ่มเท และร่วมมือร่วมใจในการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้เป็นอย่างดี ทำให้งานสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี จึงขอขอบคุณเป็นอย่างสูง ไว้ ณ ที่นี้ด้วย

พศ.พญ. มณิศา มณีรัตนะพส  
ประธานการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติ

# บทนำ

## และวัตถุประสงค์

### บทนำ

กรดไหลย้อน เป็นภาวะที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ และนับเป็นปัญหาที่สำคัญทางการแพทย์ แนวทางเวชปฏิบัติในการดูแลรักษาผู้ป่วยกรดไหลย้อนจัดทำขึ้นครั้งแรกเมื่อ ปี พ.ศ. 2547 โดย motility club ในระยะกว่าสิบปีที่ผ่านมา มีวิวัฒนาการเกี่ยวกับกรดไหลย้อนมากมาย ทั้งในแง่การวินิจฉัย การสืบค้น และการดูแลรักษา รวมถึงมีการศึกษามากมายเกี่ยวกับเรื่องดังกล่าว ซึ่งอาจทำให้แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยกรดไหลย้อนเกิดความสับสนได้ สมาคมประสาททางเดินอาหารและการเคลื่อนไหว (ไทย) จึงได้จัดทำแนวทางเวชปฏิบัติ เพื่อเป็นการเสริมสร้างความรู้ความเข้าใจที่ถูกต้องและทันสมัยให้แก่แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปที่ให้การดูแลรักษาผู้ป่วยกรดไหลย้อน โดยคณะผู้จัดทำประกอบด้วย แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป อายุรแพทย์ และอายุรแพทย์โรคระบบทางเดินอาหารทั่วประเทศ ทั้งอาจารย์แพทย์ที่ปฏิบัติงานในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย แพทย์จากโรงพยาบาลรัฐบาลทั้งในกรุงเทพมหานครและต่างจังหวัด รวมถึงแพทย์จากโรงพยาบาลเอกชน รวมทั้งสิ้น 26 ท่าน มาประชุมกันและสรุปเป็นข้อเสนอแนะทั้งหมด 22 ข้อ ทั้งนี้ได้ดำเนินการตามแนวทางการทบทวนรายงานการวิจัยและคุณภาพหลักฐาน และการให้นำหน้าคำแนะนำจากคู่มือของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย เพื่อใช้เป็นมาตรฐานการดูแลรักษาผู้ป่วยกรดไหลย้อนในประเทศไทย

## วัตถุประสงค์

1. เพื่อเป็นคู่มือสำหรับแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปที่ให้การดูแลรักษาผู้ป่วยกรดไหลย้อน สำหรับบริบทของประเทศไทย ตามความเหมาะสมในแต่ละพื้นที่
2. เผยแพร่ความรู้และแนวทางปฏิบัติที่ทันสมัย เพื่อสร้างความรู้ความเข้าใจ และให้ข้อมูลแพทย์ผู้ให้การรักษาโรคกรดไหลย้อน ถึงที่มาเหตุและผลของการวินิจฉัย การรักษา รวมถึงข้อดีและข้อจำกัดของการสืบค้นเพิ่มเติมในผู้ป่วยกรดไหลย้อน เพื่อให้เลือกการส่งตรวจเพิ่มเติมตามความเหมาะสม

## คำจำกัดความ

1. **Gastroesophageal reflux disease (GERD)** ตามการจำแนกประเภทมอนทรีออล (Montreal classification)<sup>(1)</sup> หมายถึง ภาวะอันเกิดจากการมีสารจากกระเพาะอาหารย้อนขึ้นมา ทำให้เกิดอาการที่รบกวน หรือมีผลต่อคุณภาพชีวิตต่อผู้ที่มีภาวะดังกล่าว และ/หรือมีภาวะแทรกซ้อนจากสิ่งไหลย้อนดังกล่าว อาการของกรดไหลย้อนมีหลากหลาย ทั้งนี้อาการที่มีความจำเพาะต่อ GERD คือ อาการแสบร้อนยอดอก (retrosternal burning หรือ heartburn) และเรอเปรี้ยว (regurgitation) ทั้งนี้ในรายที่มีอาการรุนแรงอาจมีอาการกลืนลำบาก (dysphagia) ได้แต่พบได้น้อย โดยมีการแบ่งเป็นกลุ่มอาการของหลอดอาหาร (esophageal syndrome) และกลุ่มอาการนอกหลอดอาหาร (extraesophageal syndrome)

\*\*ข้อสังเกต ตามคำจำกัดความ สิ่งที่ไหลย้อนขึ้นมา ไม่จำเพาะเฉพาะกรด กล่าวคือ อาจเป็น กรดอ่อน ต่าง หรือแก๊ส ก็ได้ แต่เนื่องจากในประเทศไทยมีการใช้คำว่า กรดไหลย้อน มาตลอด ในที่นี้ จึงยังขอใช้คำว่า โรคกรดไหลย้อน แทนคำว่า GERD

- a. **Esophageal syndrome** ยังแบ่งเป็นกลุ่มที่มีอาการและกลุ่มที่ตรวจพบโดยการส่องกล้อง โดยอาจมีหรือไม่มีอาการก็ได้ กลุ่มที่มีอาการ ประกอบด้วย อาการแสบร้อนยอดอก (heartburn) เรอเปรี้ยว (regurgitation) และอาการเจ็บแน่นหน้าอก ที่ไม่ได้เกิดจากโรคหลอดเลือดหัวใจ (reflux chest pain syndrome หรือ non-cardiac chest pain) ส่วนกลุ่มที่ตรวจพบโดยการส่องกล้อง



จะพบลักษณะที่เป็นผลจาก GERD ได้แก่ หลอดอาหารอักเสบ (reflux esophagitis) หลอดอาหารตีบ (stricture) Barrett's esophagus และมะเร็งหลอดอาหารชนิด adenocarcinoma

- b. **Non-Cardiac Chest Pain หรือ NCCP** คือ อาการเจ็บแน่นหน้าอกที่มีอาการเช่นเดียวกับอาการจากหัวใจขาดเลือด ทั้งนี้ผู้ป่วยต้องได้รับการสืบค้นเพิ่มเติมอย่างเหมาะสมเพื่อยืนยันการวินิจฉัยว่าไม่มีโรคหลอดเลือดหัวใจ<sup>(2)</sup> ในทางปฏิบัติไม่สามารถทำการสืบค้นอย่างละเอียดได้ทุกราย แต่ควรตรวจเพิ่มเติมเสมอ โดยเฉพาะหากผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจ
- c. **Extraesophageal GERD** หมายถึง อาการนอกหลอดอาหาร อันเนื่องมาจากกรดไหลย้อน ประกอบด้วยอาการไอ (reflux cough syndrome) กล้องเสียงอักเสบ (reflux laryngitis syndrome) อาการหอบหืด (reflux asthma syndrome) และฟันกร่อน (reflux dental erosion) นับเป็นอาการที่มีหลักฐานยืนยันว่ามีความสัมพันธ์กับ GERD (established association) นอกเหนือจากนั้นมีอาการอื่นที่อาจเป็นผลจาก GERD (proposed association) ได้แก่ คออักเสบ (pharyngitis) ไซนัสอักเสบ (sinusitis) พังผืดปอดที่ไม่พบสาเหตุ (idiopathic pulmonary fibrosis) และหูส่วนกลางอักเสบกลับซ้ำ (recurrent otitis media syndrome)
- d. **Globus sensation** เป็นกลุ่มอาการของ functional esophageal disorder โดยผู้ป่วยจะมีอาการจุกแน่น หรือรู้สึกมีก้อนอาหารค้างในลำคอ โดยไม่มีกลืนเจ็บ (odynophagia) และไม่มีกลืนลำบาก (dysphagia) ร่วมด้วย ซึ่งโดยมากอาการมักไม่ได้เป็นตลอดเวลา โดยอาการดังกล่าวจะต้องไม่ได้เกิดจาก structural lesion กรดไหลย้อน หรือความผิดปกติใดๆ ต่อเยื่อชั้น mucosa เช่น gastric inlet patch หรือความผิดปกติของการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร (esophageal motility disorder)<sup>(3)</sup>

globus sensation เป็นอาการที่สามารถพบได้บ่อย และมีรายงานว่าพบในประชากรทั่วไปได้ถึงร้อยละ 46<sup>(4)</sup> โดยมีบางรายงานว่าอาการอาจนานกว่า 3 ปีได้<sup>(5)</sup>

2. อาการที่ก่อให้เกิดปัญหา หรือรบกวนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย (troublesome symptoms) แบ่งตามความรุนแรงของอาการ กล่าวคือ
  - a. อาการน้อย (mild symptoms) ต้องเกิดอาการขึ้นอย่างน้อย 2 วันต่อสัปดาห์
  - b. อาการปานกลางถึงรุนแรง (moderate/severe symptoms) เกิดอาการมากกว่า 1 วันต่อสัปดาห์
3. อาการเตือน (alarm features) หมายถึง อาการที่บ่งชี้ให้มองหาสาเหตุอื่นนอกเหนือจากโรคกรดไหลย้อน หรือภาวะแทรกซ้อนจากกรดไหลย้อน
4. ขนาดมาตรฐานของยาลดการหลั่งกรด (standard dose proton pump inhibitors)<sup>(6)</sup> คือ
  - Omeprazole 20 มิลลิกรัม ต่อวัน
  - Esomeprazole 40 มิลลิกรัม ต่อวัน
  - Lansoprazole 30 มิลลิกรัม ต่อวัน
  - Pantoprazole 40 มิลลิกรัม ต่อวัน
  - Rabeprazole 20 มิลลิกรัม ต่อวัน
  - Dexlansoprazole 30 มิลลิกรัม ต่อวัน (กรณี non-erosive reflux disease)
  - Dexlansoprazole 60 มิลลิกรัม ต่อวัน (กรณี erosive esophagitis)
5. PPI non-responsive GERD หมายถึง โรคกรดไหลย้อนที่ไม่ตอบสนองต่อยาลดการหลั่งกรดขนาดมาตรฐาน 4–8 สัปดาห์
6. PPI refractory GERD หมายถึง โรคกรดไหลย้อนที่ไม่ตอบสนองต่อยาลดการหลั่งกรดขนาดสูง (2 เท่าของขนาดมาตรฐาน) 8–12 สัปดาห์

7. การจำแนกประเภทลอสแอนเจลิส (Los Angeles (LA) classification) เป็นการแบ่งประเภทของหลอดอาหารอักเสบจากกรดไหลย้อน ตรวจวินิจฉัย โดยการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น แบ่งเป็น 4 ระดับ ตามความรุนแรงของรอยโรค ดังต่อไปนี้
  - A: mucosal break ยาวไม่เกิน 0.5 เซนติเมตร
  - B: mucosal break ยาวกว่า 0.5 เซนติเมตร และแต่ละ mucosal break นั้นไม่ติดต่อกัน
  - C: mucosal break ยาวกว่า 0.5 เซนติเมตร และ mucosal break นั้นมีส่วนติดต่อกันน้อยกว่าร้อยละ 75 ของเส้นรอบวง
  - D: mucosal break ยาวกว่า 0.5 เซนติเมตร และ mucosal break นั้นมีส่วนติดต่อกันมากกว่าร้อยละ 75 ของเส้นรอบวง
8. **On demand therapy** หมายถึง การรับประทานยาลดการหลั่งกรด เฉพาะเมื่อผู้ป่วยมีอาการกรดไหลย้อน
9. **Maintenance therapy** หมายถึง การรับประทานยาลดการหลั่งกรด ทุกวัน เพื่อควบคุมอาการกรดไหลย้อน

## ขั้นตอนในการจัดทำและเผยแพร่แนวทาง เวชปฏิบัติทางการแพทย์ดูแลรักษาผู้ป่วยกรดไหลย้อน

1. รวบรวมผู้จัดทำ (ภาคผนวก)
2. ออกแบบแบบสอบถามเกี่ยวกับความรู้ ความเข้าใจ การดูแลรักษาผู้ป่วยกรดไหลย้อนในปัจจุบัน และคำถามที่แพทย์ต้องการทราบเพิ่มเติม เมื่อมีการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฉบับใหม่ และกระจายแบบสอบถามไปยังแพทย์ทั่วไป โดยมีผู้ตอบแบบสอบถามทั้งสิ้น 230 คน
3. รวบรวมคำถามจากแบบสอบถาม และร่วมกันตั้งคำถามทางคลินิก โดยคณะผู้จัดทำ
4. สืบค้นหาหลักฐานเพื่อจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติตามคำถามทางคลินิก ทบทวนคุณภาพการวิจัยและคุณภาพหลักฐานจากฐานข้อมูล PubMed, OVIDs, Web of Science, Google Scholar โดยคณะผู้จัดทำที่ได้รับมอบหมาย ระยะเวลาตั้งแต่ 19 กรกฎาคม 2562 ถึง 16 พฤศจิกายน 2562
5. ให้ความเห็นชอบ/ไม่เห็นชอบ ในแต่ละคำแนะนำ โดยก่อนลงความเห็นจะมีการประชุมร่วมกันเพื่ออภิปรายให้เห็นในแต่ละคำแนะนำ หลังจากนั้น ให้ลงความเห็นที่เป็นอิสระต่อกันโดยการใช้ power vote ซึ่งการให้คำแนะนำในที่นี้ ได้ปฏิบัติตามการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย พ.ศ. 2561 กล่าวคือ ใช้เกณฑ์นับคะแนนเสียงที่เป็นอิสระต่อกัน โดยเมื่อมีผู้ให้ความเห็นว่า “เห็นด้วยอย่างยิ่ง” และ “เห็นด้วย” รวมกัน มากกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 80 ถือว่ายอมรับคำแนะนำนั้น แต่หากไม่ถึงร้อยละ 80 แต่มากกว่า ร้อยละ 50 ทางคณะผู้จัดทำทำการอภิปราย และปรับคำแนะนำใหม่อีกไม่เกิน 2 ครั้ง หากยังไม่ถึงร้อยละ 80 แต่ยังคงมากกว่าร้อยละ 50

ลงความเห็นเป็นไม่นแนะนำและไม่คัดค้าน แต่หากน้อยกว่าร้อยละ 50  
ลงความเห็นเป็นไม้อยอมรับ

ส่วนการให้นำหนักของคำแนะนำ ได้ปฏิบัติตามการจัดทำแนวทาง  
เวชปฏิบัติ ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย พ.ศ. 2561  
กล่าวคือ หากลงความเห็นที่ “เห็นด้วยอย่างยิ่ง” ร้อยละ 80 ขึ้นไป  
ให้นำหนักคำแนะนำเป็น “แนะนำอย่างยิ่ง” แต่หาก “เห็นด้วยอย่าง  
ยิ่ง” ไม่ถึงร้อยละ 80 แต่รวมกับ “เห็นด้วย” แล้ว ร้อยละ 80 ขึ้นไป  
ให้นำหนักคำแนะนำเป็น “แนะนำแบบมีเงื่อนไข”

6. ตรวจสอบแนวทางเวชปฏิบัติก่อนเผยแพร่และนำไปใช้

## คุณภาพหลักฐาน และแนวทางการให้นำหนักของหลักฐาน

### คุณภาพหลักฐาน (Quality of Evidence)<sup>(7)</sup>

#### หลักฐานคุณภาพระดับดี (high quality)

หมายถึง การวิจัยเพิ่มเติมจะไม่เปลี่ยนน้ำหนักคุณภาพหลักฐาน เช่น หลักฐานที่ได้จากการทบทวนแบบมีระบบ (systematic review) หรือ การวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ของการศึกษาแบบกลุ่มสุ่มตัวอย่าง ควบคุม (randomized controlled clinical trials) ที่มีผลประจักษ์ ถึงประโยชน์หรือโทษอย่างชัดเจน เป็นต้น

#### หลักฐานคุณภาพระดับปานกลาง (moderate quality)

หมายถึง การวิจัยเพิ่มเติมอาจจะเปลี่ยนแปลงน้ำหนักคุณภาพหลักฐาน เช่น หลักฐานที่ได้จาก

1. การทบทวนแบบมีระบบของการศึกษาควบคุมแต่ไม่ได้สุ่มตัวอย่าง (systematic review of non-randomized controlled clinical trials) ที่มีผลประจักษ์ถึงประโยชน์หรือโทษอย่างชัดเจน
2. หลักฐานจากรายงานการศึกษาตามแผนติดตามเหตุไปหาผล (cohort) หรือการศึกษาวิเคราะห์ควบคุมกรณีย้อนหลัง (case control analytic studies) ที่ได้รับการออกแบบวิจัยเป็นอย่างดี ซึ่งมาจากสถาบัน หรือกลุ่มวิจัยมากกว่าหนึ่งแห่ง/กลุ่ม และประชากรที่ศึกษามีพื้นฐานใกล้เคียงกับประชากรที่จะนำแนวทางเวชปฏิบัติไปใช้

### หลักฐานคุณภาพระดับต่ำ (low quality)

หมายถึง การวิจัยเพิ่มเติมน่าจะเปลี่ยนแปลงน้ำหนักคุณภาพหลักฐาน เช่น หลักฐานที่ได้จาก

1. การศึกษาพรรณนา (descriptive studies) ที่พื้นฐานของประชากรที่ศึกษาใกล้เคียงกับประชากรที่จะนำแนวทางเวชปฏิบัติไปใช้
2. การศึกษาควบคุมที่มีคุณภาพพอใช้ (fair-designed, controlled clinical trials)

### หลักฐานคุณภาพระดับต่ำมาก (very low quality)

หมายถึง ความไม่แน่ใจในคุณภาพหลักฐาน เช่น หลักฐานที่ได้จาก

1. รายงานของคณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญ ประกอบกับความเห็นพ้องหรือฉันทามติ (consensus) ของคณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญ บนพื้นฐานประสบการณ์ทางคลินิก
2. การศึกษาควบคุมที่มีคุณภาพไม่ดี (poor-designed, controlled clinical trials)

รายงานหรือความเห็นที่ไม่ได้ผ่านการวิเคราะห้แบบมีระบบ เช่น เกร็ดรายงานผู้ป่วยเฉพาะราย (anecdotal report) ความเห็นของผู้เชี่ยวชาญเฉพาะราย จะไม่ได้รับการพิจารณาว่าเป็นหลักฐานที่มีคุณภาพในการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัตินี้

## แนวทางการให้น้ำหนักของหลักฐาน<sup>(7)</sup>

### น้ำหนักรายการแนะนำ "แนะนำอย่างยิ่ง (strongly recommend)"

คือ ความมั่นใจของคำแนะนำให้ทำอยู่ในระดับสูง เพราะมาตรการดังกล่าวมีประสิทธิภาพอย่างยิ่งต่อผู้ป่วยและคุ้มค่า (cost-effective) (ควรทำ) หรือความมั่นใจของคำแนะนำไม่ให้ทำอยู่ในระดับสูง เพราะมาตรการดังกล่าวอาจเกิดโทษหรือก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย (ไม่ควรทำ)

### น้ำหนักคำแนะนำ "แนะนำแบบมีเงื่อนไข (conditional recommend)"

คือ ความมั่นใจของคำแนะนำให้ทำอยู่ในระดับปานกลาง เนื่องจากมาตรการดังกล่าวอาจมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและอาจคุ้มค่าในภาวะจำเพาะ อาจไม่ทำก็ได้ ขึ้นอยู่กับสถานการณ์และความเหมาะสม (น่าทำ) หรือ ความมั่นใจของคำแนะนำไม่ให้ทำอยู่ในระดับปานกลาง เนื่องจากมาตรการดังกล่าวไม่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและไม่คุ้มค่าหากไม่จำเป็น อาจทำก็ได้กรณีมีความจำเป็น (ไม่น่าทำ)

### น้ำหนักคำแนะนำ "ไม่แนะนำและไม่คัดค้าน (neither recommend nor against)"

คือ ความมั่นใจยังกำกวมในการให้คำแนะนำ เนื่องจากมาตรการดังกล่าวยังมีหลักฐานไม่เพียงพอในการสนับสนุนหรือคัดค้านว่า อาจมีหรืออาจไม่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วย และอาจไม่คุ้มค่า แต่ไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยเพิ่มขึ้น ดังนั้นการตัดสินใจกระทำขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่นๆ (อาจทำหรืออาจไม่ทำก็ได้)





## ข้อเสนอแนะแนวทางเวชปฏิบัติ การดูแลรักษาผู้ป่วยกรดไหลย้อน

### 4.1 การวินิจฉัย

**Q** **คำถามที่ 1:** อาการจำเพาะของโรคกรดไหลย้อน ที่ไม่มีอาการ และ/หรืออาการแสดงเตือนเพียงพอต่อการวินิจฉัยโรคกรดไหลย้อนหรือไม่

**S** **ข้อเสนอแนะที่ 1:** ผู้ป่วยที่มีอาการจำเพาะต่อโรคกรดไหลย้อน ได้แก่ อาการแสบร้อนกลางอกหรือเรอเปรี้ยวเป็นอาการเด่น ตรวจร่างกายปกติ และไม่มีสัญญาณเตือน (alarm features) สามารถให้การวินิจฉัยเบื้องต้นและรักษาโรคกรดไหลย้อนได้ โดยไม่จำเป็นต้องตรวจพิเศษเพิ่มเติม

คุณภาพหลักฐาน: ปานกลาง

การให้นำหนักคำแนะนำ: แนะนำแบบมีเงื่อนไข

มติที่ประชุมเห็นชอบข้อเสนอแนะ: เห็นด้วยอย่างยิ่ง 55.6%  
เห็นด้วย 44.4%

### คำอธิบาย

จากคำจำกัดความของอาการจำเพาะต่อโรคกรดไหลย้อน (typical symptoms of GERD)<sup>(8,9)</sup> ประกอบด้วยอาการแสบร้อนกลางหน้าอก (heartburn) และ/หรือ อาการเรอเปรี้ยว (acid regurgitation) พบว่าอาการดังกล่าวเป็นอาการที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อน โดยอาการแสบร้อนกลางหน้าอก และอาการเรอเปรี้ยว พบสูงถึงร้อยละ

82.4 และร้อยละ 58.8 ตามลำดับ<sup>(10)</sup> ซึ่งอาการแสบร้อนกลางหน้าอก ถือเป็นอาการเด่นของโรคกรดไหลย้อนมากกว่าอาการเรอเปรี้ยว<sup>(10)</sup> โดยมีความไว (sensitivity) ร้อยละ 78 และความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 60<sup>(11)</sup> ในการให้การวินิจฉัย แม้จากการศึกษาที่ผ่านมาจะพบว่าผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่มีอาการจำเพาะ (typical symptoms) จะให้ผลบวกจากการตรวจความเป็นกรดในหลอดอาหาร 24 ชั่วโมง (24-hour esophageal pH monitoring) เพียงร้อยละ 40-50<sup>(12,13)</sup> แต่อาการนี้ยังเป็นที่ยอมรับใช้กันอย่างกว้างขวางในหลายแนวทางการรักษาโรคกรดไหลย้อนทั่วโลก<sup>(8,9,14)</sup> ทั้งนี้ ต้องไม่พบความผิดปกติจากการตรวจร่างกาย และไม่มีสัญญาณเตือน (alarm features) ถึงจะสามารถวินิจฉัยโรคกรดไหลย้อนเบื้องต้นและให้การรักษาแบบโรคกรดไหลย้อนได้ โดยไม่จำเป็นต้องส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน (esophagogastroduodenoscopy) หรือตรวจความเป็นกรดในหลอดอาหาร 24 ชั่วโมง (24-hour esophageal pH monitoring) เพิ่มเติม

**Q คำถามที่ 2:** ผู้ป่วยที่มีอาการของโรคกรดไหลย้อนกลุ่มใด ควรได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนตั้งแต่นั้น

**S ข้อเสนอแนะที่ 2:** ผู้ป่วยที่มีอาการของโรคกรดไหลย้อนและมีสัญญาณเตือน ควรได้รับการตรวจด้วยการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน

คุณภาพหลักฐาน: สูง

การให้น้ำหนักคำแนะนำ: แนะนำแบบมีเงื่อนไข

มิติที่ประชุมเห็นชอบข้อเสนอแนะ: เห็นด้วยอย่างยิ่ง 55.6%

เห็นด้วย 44.4%

## คำอธิบาย

ข้อมูลจากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่มีอาการของโรครกรดไหลย้อนและมีอาการเตือน ได้แก่ กลืนลำบาก (dysphagia) เลือดออกทางเดินอาหาร (gastrointestinal bleeding) ชีต (anemia) น้ำหนักลดโดยไม่ตั้งใจ (involuntary weight loss) อาเจียนมากกว่า 10 ครั้งต่อวัน (recurrent vomiting) และกลืนเจ็บ (odynophagia) มีความสัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนของหลอดอาหาร เช่น หลอดอาหารตีบ (esophageal stricture) มะเร็งกระเพาะอาหาร รวมถึงภาวะเลือดออกจากรูทางเดินอาหารส่วนบน<sup>(15-22)</sup> โดยเฉพาะภาวะน้ำหนักลดโดยไม่ตั้งใจ กลืนลำบาก และชีต จะมีความสัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนทางหลอดอาหารสูงถึงร้อยละ 84, 85 และ 95 ตามลำดับ<sup>(15)</sup> จึงเป็นที่มาของแนวทางการรักษาโรครกรดไหลย้อนในแต่ละประเทศ ให้พิจารณาส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนตั้งแต่แรกในผู้ป่วยที่มีอาการโรครกรดไหลย้อนและมีสัญญาณเตือนก่อนให้การวินิจฉัยและรักษาโรครกรดไหลย้อน<sup>(15,16,19,21,23,24)</sup>

สำหรับข้อมูลที่สนับสนุนถึงความสัมพันธ์ของ Barrett's esophagus ซึ่งเป็นสาเหตุของมะเร็งหลอดอาหาร (adenocarcinoma of esophagus) นั้น มักพบในผู้ป่วยชาย อายุมากกว่า 50 ปีขึ้นไปที่มีอาการกรดไหลย้อนเรื้อรังมากกว่า 5 ปี หรือมีปัจจัยต่างๆ เช่น มีอาการกรดไหลย้อนตอนกลางคืน (nocturnal reflux symptoms) ไล่เลื่อนที่กระบังลม (hiatal hernia) body mass index (BMI) มากกว่า 25 และการสูบบุหรี่ (tobacco use) ทำให้แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรครกรดไหลย้อนในต่างประเทศแนะนำให้ส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนในผู้ป่วยกลุ่มนี้ก่อนเริ่มรักษาโรครกรดไหลย้อน<sup>(16,18,21-23,25)</sup> ข้อมูลของเอเชียพบว่าความชุกของ Barrett's esophagus ในชาวเอเชียมีเพียงร้อยละ 1-2 ยกเว้นประเทศญี่ปุ่นและอินเดีย และส่วนใหญ่ที่พบมักเป็น short segment ซึ่งโอกาสในการพัฒนาเป็นมะเร็งหลอดอาหารน้อย จึงไม่ได้แนะนำให้ส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนเพื่อคัดกรอง Barrett's esophagus ในผู้ป่วยกลุ่มนี้<sup>(26)</sup>

**Q คำถามที่ 3:** สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการนอกหลอดอาหาร และ/หรือ อาการเจ็บหน้าอกที่ไม่ได้มีสาเหตุจากโรคอื่นๆ สามารถให้การวินิจฉัยกรดไหลย้อนจากอาการเพียงอย่างเดียวได้หรือไม่

**S ข้อเสนอแนะที่ 3.1:** ผู้ป่วยที่มีอาการเข้าได้กับกรดไหลย้อนนอกหลอดอาหาร (Extraesophageal symptoms of GERD) และไม่มีสัญญาณเตือน หลังจากให้การวินิจฉัยแยกโรคอื่นแล้ว อาการดังกล่าวอาจมีสาเหตุจากโรคกรดไหลย้อนได้

คุณภาพหลักฐาน: ต่ำ

การให้น้ำหนักคำแนะนำ: แนะนำแบบมีเงื่อนไข

มติที่ประชุมเห็นชอบข้อเสนอแนะ: เห็นด้วยอย่างยิ่ง 29.4%

เห็นด้วย 64.7%

เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 5.9%

### คำอธิบาย

ข้อมูลจากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยกรดไหลย้อนมีอาการนอกหลอดอาหาร (extraesophageal symptoms of GERD) เช่น ไอเรื้อรัง เสียงแหบเรื้อรัง หอบหืด และฟันสึกในบางตำแหน่งได้<sup>(1)</sup> โดยผู้ป่วยที่มีอาการกรดไหลย้อนนอกหลอดอาหารแบบไอเรื้อรังร้อยละ 50 หายขาดจากอาการดังกล่าวภายหลังการผ่าตัดเพื่อรักษากรดไหลย้อน (laparoscopic Nissen fundoplication)<sup>(27)</sup> สำหรับผู้ป่วยที่มีเสียงแหบเรื้อรัง หรือหอบหืด ที่เป็นจากกรดไหลย้อนนอกหลอดอาหาร มักมีอาการจำเพาะของกรดไหลย้อนร่วมด้วย<sup>(1)</sup> กล่าวคือ มีการศึกษาแบบไปข้างหน้าแบบไม่มีกลุ่มควบคุม (prospective observational study) โดยการให้ยาลดการหลั่งกรดชนิด proton pump inhibitor (PPI) ขนาดสูง เช่น omeprazole 40-80 มิลลิกรัม รักษาผู้ป่วยที่มีเสียงแหบเรื้อรังจาก

กรดไหลย้อนนอกหลอดอาหาร 16 คน พบว่าอาการเสียงแหบตีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อรักษาไปนาน 6 สัปดาห์ และอาการกลับเป็นซ้ำเมื่อหยุดยา<sup>(28)</sup> ส่วนการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่มีอาการหอบหืดร่วมด้วย พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้หายขาดจากอาการหอบหืดหลังได้รับการรักษากรดไหลย้อนสูงถึงร้อยละ 38-50<sup>(29,30)</sup>

ผลการศึกษาในผู้ป่วยกรดไหลย้อน (ซึ่งวินิจฉัยจากการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน) จำนวน 187 คนจาก 4 โรงพยาบาลในประเทศปากีสถาน พบความสัมพันธ์อย่างชัดเจนระหว่างการเกิดกรดไหลย้อนกับการเกิดฟันสึกและการอักเสบในช่องปาก<sup>(31)</sup> นอกจากนี้สมาคมส่องกล้องทางเดินอาหารของประเทศสหรัฐอเมริกาแนะนำว่า ผู้ป่วยที่มีอาการกรดไหลย้อนนอกหลอดอาหาร ที่ไม่มีสัญญาณเตือนใดๆ และตอบสนองต่อการรักษาด้วย PPI ขนาดสูง (2 ครั้งต่อวัน) ไม่มีความจำเป็นต้องส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนเพิ่มเติม<sup>(32)</sup>

ดังนั้นคณะกรรมการฯ จึงมีความเห็นว่าผู้ป่วยที่มีอาการเข้าได้กับกรดไหลย้อนนอกหลอดอาหาร และไม่มีสัญญาณเตือน จำเป็นต้องได้รับการซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียด เพื่อวินิจฉัยแยกโรคอื่นตามอาการสำคัญที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์และควรส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นเพิ่มเติมหากมีความจำเป็น เช่น การส่งตรวจเอกซเรย์ปอดในผู้ป่วยที่มีอาการไอเรื้อรังที่อาจเป็นวัณโรคปอดได้ เป็นต้น โดยหากตรวจแล้วไม่พบสาเหตุอื่นๆ แพทย์สามารถให้การวินิจฉัยเบื้องต้นว่าอาการดังกล่าวอาจมีสาเหตุจากกรดไหลย้อนได้ และเนื่องจากข้อมูลที่น่ามาสนับสนุนข้อเสนอแนะนี้เป็นข้อมูลโดยประเมินจากผลการรักษาเท่านั้น รวมถึงเป็นการศึกษาวิจัยที่มีอคติ (bias) มาก จึงนับเป็นคุณภาพหลักฐานต่ำ

**S ข้อเสนอแนะที่ 3.2:** ผู้ป่วยที่มีอาการแน่น/เจ็บหน้าอกคล้ายโรคหลอดเลือดหัวใจ หากตรวจไม่พบความผิดปกติของโรคหัวใจ และตอบสนองต่อการใช้ยาลดการหลั่งกรดชนิด PPI สามารถวินิจฉัยว่าเป็นจากกรดไหลย้อนได้ (non-cardiac chest pain symptoms of GERD)

คุณภาพหลักฐาน: ปานกลาง

การให้น้ำหนักคำแนะนำ: แนะนำแบบมีเงื่อนไข

มติที่ประชุมเห็นชอบข้อเสนอนี้: เห็นด้วยอย่างยิ่ง 11.1%

เห็นด้วย 77.8%

เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 11.1%

### คำอธิบาย

อาการแน่น/เจ็บหน้าอกจากกรดไหลย้อนและอาการเจ็บหน้าอกจากโรคหัวใจ ไม่สามารถแยกออกจากกันได้เพียงใช้ประวัติผู้ป่วยเท่านั้น ดังนั้นหากผู้ป่วยมีอาการแน่น/เจ็บหน้าอก โดยเฉพาะหากมีอาการเป็นครั้งแรก ควรตรวจเพิ่มเติมเพื่อยืนยันว่าผู้ป่วยไม่มีความผิดปกติของโรคหัวใจ ก่อนให้การวินิจฉัยว่าอาการแน่น/เจ็บหน้าอกนั้นเป็นจากกรดไหลย้อน<sup>(1)</sup> โดยทางคณะกรรมการฯ แนะนำว่าแพทย์ควรตรวจร่างกายผู้ป่วยอย่างละเอียด และตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม เช่น การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG) เป็นต้น หากไม่แน่ใจว่ามีภาวะโรคหัวใจหรือไม่ ควรส่งปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคหัวใจ

ส่วนใหญ่แล้วกรดไหลย้อน นับเป็นสาเหตุของอาการแน่น/เจ็บหน้าอกที่ไม่ได้เกิดจากโรคหัวใจมากที่สุด ข้อมูลในประเทศเกาหลีพบว่ามี ความชุกสูงถึงร้อยละ 70<sup>(33)</sup> โดยหากผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา

ด้วยยา PPI นั้น พบว่ามีความไวและความจำเพาะต่อการวินิจฉัยโรคกรดไหลย้อนร้อยละ 80 และ 74 ตามลำดับ<sup>(34)</sup> นอกจากนี้ การตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารในผู้ป่วยที่มีอาการแน่น/เจ็บหน้าอกที่ไม่ได้มีสาเหตุมาจากโรคหัวใจ พบว่ามีการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารอยู่ในเกณฑ์ปกติสูงถึงร้อยละ 70<sup>(35)</sup> ในปี 2558 มีการวิเคราะห์อภิมานของการวิจัยเชิงทดลองแบบควบคุมและสุ่มเปรียบเทียบ (meta-analysis of RCTs) ระหว่างการรักษาด้วยยา PPI และยาหลอกในผู้ป่วยที่มีอาการกรดไหลย้อนนอกหลอดอาหารแบบแน่น/เจ็บหน้าอก พบว่าการให้ยา PPI ขนาดสูง มีประโยชน์ในการวินิจฉัยโรคกรดไหลย้อน<sup>(36)</sup> แต่เนื่องจากการวิเคราะห์อภิมานดังกล่าวมีจำนวนผู้ป่วยน้อย จึงนับเป็นคุณภาพหลักฐานระดับปานกลางในการสนับสนุนข้อเสนอแนะนี้

**Q คำถามที่ 4:** การทดลองรักษาโดยใช้ยาลดการหลั่งกรดกลุ่ม PPI เพื่อการวินิจฉัยโรคกรดไหลย้อน มีประโยชน์หรือไม่

**S ข้อเสนอแนะที่ 4:** ผู้ป่วยที่มีอาการจำเพาะของกรดไหลย้อน และไม่มีสัญญาณเตือน หากตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาลดการหลั่งกรดกลุ่ม PPI เป็นเวลา 2 สัปดาห์ อาจให้การวินิจฉัยโรคกรดไหลย้อนได้

คุณภาพหลักฐาน: ต่ำมาก

การให้น้ำหนักคำแนะนำ: แนะนำแบบมีเงื่อนไข

มติที่ประชุมเห็นชอบข้อเสนอแนะ: เห็นด้วยอย่างยิ่ง 5.6%

เห็นด้วย 83.3%

ไม่เห็นด้วย 11.1%



## คำอธิบาย

การศึกษาโดยใช้แบบสอบถามเพื่อติดตามอาการแบบไปข้างหน้า ในผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกรดไหลย้อน และไม่ได้เป็นกรดไหลย้อน หลังได้รับยา PPI เป็นเวลา 2 สัปดาห์ พบว่าร้อยละ 54 ของผู้ป่วยกรดไหลย้อน 197 ราย ตอบสนองต่อการให้ยา PPI โดยร้อยละ 35 ของผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคกรดไหลย้อน 99 ราย ก็ตอบสนองต่อการให้ยา PPI เช่นกัน<sup>(37)</sup> ทำให้การให้ยา PPI เพื่อวินิจฉัยโรคกรดไหลย้อนไม่สามารถใช้ได้อย่างแม่นยำ กล่าวคือ มีความไวร้อยละ 54 ความจำเพาะร้อยละ 65 positive predictive value (PPV) ร้อยละ 75 และ negative predictive value (NPV) ร้อยละ 41<sup>(37)</sup> แต่หากดูผลการรักษาในเฉพาะผู้ที่มีการจำเพาะต่อกรดไหลย้อน 127 ราย พบว่าความไวสูงขึ้นเป็นร้อยละ 71 และ PPV สูงขึ้นเป็นร้อยละ 84<sup>(37)</sup>

จากข้อมูลข้างต้นแสดงว่าค่า PPV ในการใช้ยาลดการหลั่งกรด PPI ในการรักษากรดไหลย้อนค่อนข้างสูงในผู้ป่วยกรดไหลย้อนโดยรวม และเพิ่มสูงมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีอาการเฉพาะเจาะจงต่อกรดไหลย้อน จึงเป็นเหตุให้ข้อสรุปของที่ประชุมระดับนานาชาติยินยอมให้ใช้ยา PPI เป็นเวลา 2 สัปดาห์ในการวินิจฉัยกรดไหลย้อน โดยหากอาการดีขึ้นสามารถวินิจฉัยกรดไหลย้อนได้ แต่หากอาการไม่ดีขึ้นต้องส่งตรวจเพิ่มเติม เพราะอาจเป็นหรือไม่เป็นกรดไหลย้อนก็ได้<sup>(21)</sup> คณะกรรมการฯ เห็นว่าการใช้ยาในกลุ่ม PPI ในผู้ป่วยที่มีอาการจำเพาะต่อกรดไหลย้อนและไม่มีอาการเตือน น่าจะเป็นประโยชน์ในการวินิจฉัยกรดไหลย้อน และสามารถลดการส่งตรวจเพิ่มเติมโดยไม่จำเป็นได้ จึงแนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม PPI เป็นเวลา 2 สัปดาห์ในผู้ป่วยที่มีอาการจำเพาะต่อกรดไหลย้อน และหากผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นก็สามารถให้การวินิจฉัยว่าเป็นกรดไหลย้อนได้

เนื่องจากการศึกษาแบบ observational study เพียงการศึกษาเดียว และยังไม่มีข้อมูลจากการศึกษาอื่นๆ ในเรื่องนี้ คุณภาพหลักฐานจึงต่ำมาก

## 4.2 การสืบค้นเพิ่มเติม

**Q** **คำถามที่ 5:** ผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่ไม่ตอบสนองต่อยา PPI ควรพิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติมอะไร

**S** **ข้อเสนอแนะที่ 5:** ผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่บริหารยา PPI อย่างถูกวิธีแล้วยังไม่ตอบสนองต่อการรักษา ควรได้รับคำแนะนำให้ตรวจด้วยการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน

คุณภาพหลักฐาน: ต่ำ

การให้น้ำหนักคำแนะนำ: แนะนำแบบมีเงื่อนไข

มติที่ประชุมเห็นชอบข้อเสนอแนะ: เห็นด้วยอย่างยิ่ง 10%

เห็นด้วย 70%

เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 20%

### คำอธิบาย

แม้ว่าการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนในผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่ไม่ตอบสนองต่อยา PPI นั้นมักไม่พบหลอดอาหารอักเสบ เนื่องจากผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนส่วนใหญ่เป็นชนิดที่ไม่มีรอยโรคในหลอดอาหาร (non-erosive reflux disease, NERD)<sup>(38)</sup> หรือหากเคยมีหลอดอาหารอักเสบจากกรดไหลย้อนจริงก็มักมีรอยโรคที่ดีขึ้นแล้วจากยา PPI ที่รับประทานมาก่อนหน้า<sup>(39,40)</sup> ตลอดจนการพบความชุกที่ต่ำของ Barrett's esophagus ในชาวเอเชีย<sup>(41,42)</sup> และอุบัติการณ์ที่น้อยลงของภาวะหลอดอาหารตีบจากกรดไหลย้อน<sup>(43)</sup> ถึงกระนั้น การส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน ก็เป็นการสืบค้นที่ช่วยให้การวินิจฉัยโรคของหลอดอาหารอื่นที่มีอาการคล้ายโรคกรดไหลย้อนได้ เช่น

โรคหลอดอาหารอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิล (eosinophilic esophagitis) โรคหลอดอาหารเคลื่อนไหวผิดปกติ เช่น achalasia โดยอาจตรวจพบ การตกค้างของอาหารในหลอดอาหาร หรือหลอดอาหารอักเสบจากยา หรือการติดเชื้อ<sup>(44)</sup> อีกทั้งยังช่วยให้แพทย์เลือกชนิดวิธีการตรวจวัดกรดใน หลอดอาหารเมื่อมีข้อบ่งชี้ว่าควรวัดขณะที่รับประทานยา PPI หรือขณะ หยุดยาอีกด้วย<sup>(44)</sup> กล่าวคือ หากตรวจพบ erosive esophagitis จากการส่องกล้อง จะตรวจความเป็นกรด ต่างในหลอดอาหารขณะที่รับประทาน ยา PPI เป็นต้น

แต่เนื่องจากข้อจำกัดในการเข้าถึงการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วน บนในประเทศไทย ข้อเสนอแนะนี้อาจไม่สามารถนำไปใช้ได้ในทุกพื้นที่ ในประเทศไทย โดยเฉพาะในโรงพยาบาลอำเภอที่ห่างไกล การให้หน้าหนัก คำแนะนำจึงเป็นแบบมีเงื่อนไข เพื่อให้แพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยสามารถพิจารณา ปรับการรักษาหรือวางแผนการตรวจเพิ่มเติมได้ตามบริบทของแต่ละพื้นที่

**Q คำถามที่ 6:** การตรวจและการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโลไรมีประโยชน์ในผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อน หรือไม่

**S ข้อเสนอแนะที่ 6.1:** การตรวจหาและรักษาการติดเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโลไรไม่เป็นที่แนะนำเสมอไปในผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อน

คุณภาพหลักฐาน: สูง

การให้หน้าหนักคำแนะนำ: แนะนำแบบมีเงื่อนไข

มติที่ประชุมเห็นชอบข้อเสนอแนะ: เห็นด้วยอย่างยิ่ง 20%

เห็นด้วย 65%

เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 15%

### คำอธิบาย

แม้จะมีข้อมูลจากการศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) โดย Saad และคณะ แสดงให้เห็นว่าอุบัติการณ์การเกิดอาการของโรคกรดไหลย้อนน้อยลงในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา (ร้อยละ 13.8 เทียบกับ ร้อยละ 24.9, OR = 0.55, 95% CI: 0.35-0.87, p=0.01)<sup>(45)</sup> แต่ข้อมูลส่วนใหญ่จากอีก 2 การศึกษาแบบการวิเคราะห์ห่อภิมาณกลับแสดงให้เห็นว่าการรักษาการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรนั้นไม่มีผลต่ออาการหรือการเกิดหลอดอาหารอักเสบจากกรดไหลย้อนแต่อย่างใด<sup>(46,47)</sup>

**S** ข้อเสนอแนะที่ 6.2: ผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนบางรายที่มีความจำเป็น ต้องได้รับการรักษาด้วยยา PPI ในระยะยาว อาจพิจารณาให้ได้รับการตรวจและรักษาการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรเพื่อป้องกันอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นของการเกิดกระเพาะอาหารอักเสบเรื้อรังแบบเยื่อผิวบาง (atrophic gastritis) หรือการเกิดเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์เยื่อบุของลำไส้เล็ก (intestinal metaplasia)

คุณภาพหลักฐาน: ปานกลาง

การให้นำหนักคำแนะนำ: แนะนำแบบมีเงื่อนไข

มติที่ประชุมเห็นชอบข้อเสนอแนะ: เห็นด้วยอย่างยิ่ง 15%

เห็นด้วย 70%

เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 15%

## คำอธิบาย

แม้การศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) 2 การศึกษา ที่รวบรวมเฉพาะการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมพบว่าการใช้ยา PPI ในระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือนขึ้นไป ไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารไปเป็นรอยโรคก่อนเป็นมะเร็ง (premalignant lesion) อย่างมีนัยสำคัญ<sup>(48,49)</sup> แต่จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) โดย Lundell และคณะที่รวมทั้งการศึกษาคุณภาพสูงและต่ำนั้นแสดงให้เห็นว่าการใช้ยา PPI ระยะยาวมากกว่า 3 ปี ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ส่งผลให้เกิดลักษณะเยื่อบุกระเพาะอาหารที่บางลงอย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร<sup>(50)</sup> นอกจากนี้การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมโดย Yang และคณะยังพบความเสี่ยงในการเกิดการเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุกระเพาะอาหารไปเป็นเยื่อบุของลำไส้เล็ก (intestinal metaplasia) มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่ได้รับยา PPI ในระยะยาวเป็นเวลา 2 ปี และมีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรที่ไม่ได้รับการรักษา เทียบกับผู้ป่วยดังกล่าวที่ได้รับการรักษาการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรตั้งแต่แรกเริ่มก่อนการได้รับยา PPI ในระยะยาว<sup>(51)</sup> การศึกษาแบบทบทวนอย่างเป็นระบบโดย Jiang และคณะพบว่า แม้ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรไปแล้วก็ตาม การใช้ PPI ในระยะยาวมากกว่า 3 ปีสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารที่สูงขึ้น เทียบกับผู้ที่ไม่ได้ใช้ PPI (OR = 2.71, 95% CI: 1.71-4.31)<sup>(52)</sup>

**Q คำถามที่ 7:** การตรวจชิ้นเนื้อบริเวณหลอดอาหาร มีประโยชน์หรือไม่ในผู้ป่วยที่มีอาการกรดไหลย้อนที่ไม่ตอบสนองต่อยา PPI และผลการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนปกติ

**S ข้อเสนอแนะที่ 7:** ผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่ไม่ตอบสนองต่อยา PPI (refractory GERD) ที่มีผลการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนปกติ ไม่แนะนำการตรวจชิ้นเนื้อบริเวณหลอดอาหาร ยกเว้นสงสัยภาวะหลอดอาหารอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิล

คุณภาพหลักฐาน: ต่ำ

การให้น้ำหนักคำแนะนำ: แนะนำแบบมีเงื่อนไข

มิติที่ประชุมเห็นชอบข้อเสนอแนะ: เห็นด้วยอย่างยิ่ง 25%

เห็นด้วย 65%

เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 10%

### คำอธิบาย

ความชุกของโรคหลอดอาหารอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลในประเทศแถบเอเชียพบน้อยกว่าประเทศทางตะวันตก การศึกษาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในเอเชียปี พ.ศ. 2558 ที่รวมการศึกษาทั้งหมด 9 การศึกษา โดยที่การศึกษาส่วนใหญ่มาจากประเทศญี่ปุ่นพบความชุกของโรคหลอดอาหารอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิล 77 ราย ในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการของทางเดินอาหารส่วนบนทั้งหมด 117,946 รายที่ได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน<sup>(53)</sup> ทั้งนี้ไม่พบข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับความชุกของโรคนี้ในประเทศไทย ส่วนประเทศทางตะวันตกพบความชุกของโรคหลอดอาหารอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิล 1 รายจาก 200 รายที่มาทำการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน<sup>(54)</sup> อย่างไรก็ตาม การศึกษาแบบย้อนหลังในประเทศเกาหลีในช่วง 12 ปีที่ผ่านมาพบความชุกของโรคหลอดอาหารอักเสบ

เสบชนิดอีโอซิโนฟิลเพิ่มขึ้นจาก 0.29 เป็น 7.99 ราย ต่อผู้ป่วย 1000 ราย ที่มาส่งกล้องทางเดินอาหารส่วนบนและตรวจชิ้นเนื้อ<sup>(55)</sup>

จาก Asia-Pacific consensus กล่าวว่า โรคหลอดอาหารอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลพบได้ไม่บ่อยในผู้ป่วยมีอาการกรดไหลย้อนที่ไม่ตอบสนองต่อยา PPI<sup>(26)</sup> กล่าวคือ ร้อยละ 0.97-8.8<sup>(56-59)</sup> ขึ้นกับอาการของผู้ป่วยที่รวมอยู่ในแต่ละการศึกษา เช่น การศึกษาของ Foroutan และคณะ พบความชุกของโรคหลอดอาหารอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลสูงร้อยละ 8.8 โดยการศึกษาดังกล่าว รวมผู้ป่วยที่มีอาการอาหารติดในหลอดอาหาร (food impaction)<sup>(58)</sup> ส่วนการศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วยที่มีอาการกรดไหลย้อนที่ไม่ตอบสนองต่อยา PPI ในประเทศเม็กซิโกพบว่าผู้ป่วย 6 ใน 150 ราย (ร้อยละ 4) เป็นโรคหลอดอาหารอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิล โดยปัจจัยทำนายการเกิดโรคหลอดอาหารอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลได้แก่ อายุน้อยกว่า 45 ปี (OR 4.8, 95% CI: 2.4-8.6) มีอาการกลืนติด (OR 12.2, 95% CI: 4.3-19.4) และมีประวัติภูมิแพ้ร่วมด้วย (OR 3.4, 95% CI: 1.5-7.4)<sup>(57)</sup>

การศึกษาในประเทศญี่ปุ่นในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการทางหลอดอาหารและ/หรือ ผลส่งกล้องทางเดินอาหารส่วนบนสงสัยโรคหลอดอาหารอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิล พบความชุกของโรคนี้ร้อยละ 2.5 (8/319) และถ้าศึกษาเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการกลืนลำบากจะพบความชุกร้อยละ 5 (5/100) ทั้งนี้ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดอาหารอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลมีเพียง 1 ราย จาก 289 ราย (ร้อยละ 0.35) ที่พบว่าผลการส่งกล้องทางเดินอาหารส่วนบนปกติ<sup>(60)</sup> จากการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่า อาการกลืนลำบากพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดอาหารอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลทั้งในเอเชียและทางตะวันตก แต่อย่างไรก็ตาม อาการที่มีอาหารติดในหลอดอาหารนั้นพบได้น้อยกว่าร้อยละ 5 ซึ่งน้อยกว่าในประเทศทางตะวันตก<sup>(53)</sup> นอกจากนี้

จากการศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) พบว่าร้อยละ 93 ของผู้ป่วยโรคหลอดอาหารอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลจะพบความผิดปกติจากการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน<sup>(61)</sup>

**Q คำถามที่ 8:** การส่งตรวจการเคลื่อนไหวหลอดอาหารและการตรวจการวัดกรดในหลอดอาหาร มีประโยชน์ในผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่ไม่ตอบสนองต่อยา PPI หลังจากได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนหรือไม่

บทที่  
4

**S ข้อเสนอแนะที่ 8:** ผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอย่างเหมาะสม (refractory GERD) และผลการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนไม่พบสาเหตุที่อธิบายอาการของผู้ป่วย ควรพิจารณาส่งตรวจวัดกรดในหลอดอาหาร และ/หรือ ตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร

คุณภาพหลักฐาน: ปานกลาง

การให้น้ำหนักคำแนะนำ: แนะนำแบบมีเงื่อนไข

มติที่ประชุมเห็นชอบข้อเสนอแนะ: เห็นด้วยอย่างยิ่ง 16.7%

เห็นด้วย 77.7%

เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 5.6%

### คำอธิบาย

ผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่ไม่ตอบสนองต่อ PPI และผลการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนไม่พบสาเหตุอื่นที่อธิบายอาการของผู้ป่วยได้ การใช้ 24-hr pH monitoring เป็นวิธีที่ใช้ในการวัดปริมาณกรดที่ไหลย้อนขึ้นมาในหลอดอาหารเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคกรดไหลย้อน แต่ไม่สามารถวัดปริมาณ reflux ที่ไม่ใช่กรด เช่น น้ำดี อาหาร หรือแก๊สที่อาจ



ทำให้ผู้ป่วยมีอาการได้เช่นกัน<sup>(62,63)</sup> การทำ 24-hr pH-impedance monitoring จะให้ข้อมูลเพิ่มเติมโดยสามารถแยกได้ว่า reflux นั้นเป็นของเหลวหรือแก๊ส และแยกได้ว่าของเหลวนั้นเป็น acid หรือ non acid reflux ทั้งยังสามารถบอกได้ว่า reflux ที่เกิดนั้นมีความสัมพันธ์กับอาการต่างๆ หรือไม่<sup>(64,65)</sup> ซึ่งจะช่วยในการวินิจฉัย functional heartburn, reflux hypersensitivity และภาวะ supragastric belching ที่มีการรักษาด้วยยาหรือวิธีการอื่นๆ ที่ไม่ใช่ยาลดการหลั่งกรด<sup>(65-67)</sup>

ส่วนการตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร ได้แก่ esophageal manometry มีประโยชน์ในการช่วยประเมินโรคการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารอื่นๆ ที่อาจทำให้มีอาการคล้ายคลึงกับโรคกรดไหลย้อนได้ เช่น achalasia<sup>(13,67-70)</sup> จากการศึกษพบว่า high resolution esophageal manometry มี sensitivity สูงถึงร้อยละ 93-98 และ specificity ประมาณร้อยละ 96-98 สำหรับการวินิจฉัย achalasia<sup>(71)</sup> นอกจากนี้ การตรวจประเมินโดยใช้ high resolution impedance manometry (HRIM) หลังรับประทานอาหาร (post-prandial study) ยังสามารถวินิจฉัย rumination syndrome ได้อีกด้วย<sup>(72)</sup>

ทั้งนี้จุดมุ่งหมายสำคัญในการส่งตรวจเพิ่มเติมข้างต้น คือ การหาสาเหตุอื่นๆ ที่ทำให้มีอาการคล้ายโรคกรดไหลย้อน เพื่อที่จะได้ให้การรักษาตรงกับกลไกการเกิดอาการ เช่น การใช้ neuromodulators และ/หรือ การทำ cognitive behavioral therapy ในรายที่มีสาเหตุเกี่ยวกับความผิดปกติของระบบประสาท เช่น visceral hypersensitivity หรือความผิดปกติด้านพฤติกรรม เพื่อลดหรืองดการให้ยา PPI โดยไม่จำเป็น<sup>(62,73)</sup>

### 4.3 การดูแลรักษา

**Q** **คำถามที่ 9:** การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการใช้ชีวิตประจำวัน มีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการกรดไหลย้อนหรือไม่

**S** **ข้อเสนอแนะที่ 9.1:** แนะนำการลดน้ำหนักในผู้ป่วยกรดไหลย้อน ที่มีน้ำหนักเกินมาตรฐาน หรือผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบเพิ่มขึ้น หลังน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น

คุณภาพหลักฐาน: ปานกลาง

การให้น้ำหนักคำแนะนำ: แนะนำแบบมีเงื่อนไข

มติที่ประชุมเห็นชอบข้อเสนอแนะ: เห็นด้วยอย่างยิ่ง 60%

เห็นด้วย 40%

**S** **ข้อเสนอแนะที่ 9.2:** แนะนำการหยุดสูบบุหรี่และการงดดื่มสุรา ในผู้ป่วยกรดไหลย้อน

คุณภาพหลักฐาน: ปานกลาง

การให้น้ำหนักคำแนะนำ: แนะนำแบบมีเงื่อนไข

มติที่ประชุมเห็นชอบข้อเสนอแนะ: เห็นด้วยอย่างยิ่ง 35%

เห็นด้วย 55%

เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 5%

ไม่เห็นด้วย 5%

## S ข้อเสนอแนะที่ 9.3: หลีกเลี่ยงการรับประทานอาหารในช่วง 3 ชั่วโมงก่อนเข้านอนและพิจารณาการนอนยกหัวเตียงสูงในผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่มีอาการหลังนอนหลับไปแล้ว

คุณภาพหลักฐาน: ปานกลาง

การให้น้ำหนักคำแนะนำ: แนะนำแบบมีเงื่อนไข

มิติที่ประชุมเห็นชอบข้อเสนอนี้: เห็นด้วยอย่างยิ่ง 50%  
เห็นด้วย 50%

### คำอธิบาย

#### การลดน้ำหนัก

การศึกษาเชิงวิเคราะห์ชนิดไปข้างหน้า (prospective cohort studies) จาก 3 การศึกษาในผู้ป่วยโรคอ้วน ใน 2 การศึกษาแรกพบว่าน้ำหนักที่ลดลงโดยเฉลี่ย 11.2 และ 12.4 กิโลกรัมในช่วงเวลา 13 สัปดาห์ มีผลในการลดระยะเวลาของ esophageal acid exposure ในท่า upright จากร้อยละ 7.32 เป็นร้อยละ 5.02 ( $p < 0.05$ )<sup>(74)</sup> และจากร้อยละ 8.0 เป็นร้อยละ 5.5 ( $p < 0.05$ )<sup>(75)</sup> ตามลำดับ ส่วนอีกการศึกษาหนึ่ง ในผู้ที่น้ำหนักเกินหรืออ้วน (BMI 25-39.9 kg/m<sup>2</sup>) จำนวน 332 คน ที่เข้าโปรแกรมการลดน้ำหนักที่ประกอบด้วย การปรับเปลี่ยนอาหารและพฤติกรรม และการออกกำลังกายเพิ่มขึ้น เป็นระยะเวลา 6 เดือน พบว่าน้ำหนักลดลงโดยเฉลี่ย 13+/-7.7 กิโลกรัม และมีความชุกของโรคกรดไหลย้อนลดลงจากร้อยละ 37 เป็นร้อยละ 15 ( $p < 0.01$ ) และมีค่าเฉลี่ยของ GERD symptom score ลดลงจาก 5.5 เป็น 1.8 ( $p < 0.01$ )<sup>(76)</sup>

### การงดสูบบุหรี่

การศึกษาแบบ prospective population-based cohort study ขนาดใหญ่ ในผู้ป่วย 29,610 ราย พบว่า การหยุดสูบบุหรี่มีความสัมพันธ์กับการลดลงของความรุนแรงของอาการในผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่ต้องใช้ยาในการรักษา อย่างน้อยสัปดาห์ละครั้ง เมื่อเทียบกับอาการเดิมเมื่อยังสูบบุหรี่ทุกวัน (adjusted OR 1.78; 95% CI: 1.07-2.97) โดยพบความสัมพันธ์ดังกล่าว ในกลุ่มที่มี BMI อยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยมี OR 5.67; 95% CI: 1.36-23.64 แต่ไม่พบการลดลงของความรุนแรงของอาการในกลุ่มที่มีน้ำหนักเกินมาตรฐาน (BMI >25) หรือในกลุ่มที่ใช้ยาในการรักษาน้อยกว่า สัปดาห์ละครั้ง<sup>(77)</sup>

### การดื่มสุรา

จากข้อมูลที่เป็นการศึกษาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ และการวิเคราะห์ อภิमान ที่รวบรวมจากงานศึกษาแบบตัดขวาง 26 การศึกษา และงานศึกษามีกลุ่มควบคุม (case-control studies) 3 การศึกษาพบว่า การดื่มสุรา เพิ่มความเสี่ยงของโรคกรดไหลย้อนโดยแปรผันตามปริมาณและความถี่ ของการดื่มสุรา<sup>(78)</sup>

### การปรับพฤติกรรมการรับประทานอาหาร

การศึกษาแบบ prospective randomized unblinded crossover trial ในผู้ป่วย 30 รายเปรียบเทียบระหว่างการรับประทานอาหาร 2 ชั่วโมง ก่อนเข้านอนกับการรับประทานอาหาร 6 ชั่วโมงก่อนเข้านอน พบว่า ในกลุ่มที่รับประทานอาหาร 2 ชั่วโมงก่อนเข้านอนจะมี supine reflux มากกว่า ( $p=0.002$ ) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มที่เป็น overweight มี esophagitis หรือ hiatal hernia<sup>(79)</sup> และเนื่องจากคำแนะนำจากหลายสถาบัน แนะนำระหว่าง 2-3 ชั่วโมง จึงใช้ตัวเลข 3 ชั่วโมงในคำแนะนำข้างต้น ข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ ไม่พบหลักฐานเชิงประจักษ์ ว่าการดื่มน้ำอัดลม (carbonated beverages) ส่งเสริมให้เกิดอาการ

กรดไหลย้อนกำเริบหรือทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคกรดไหลย้อน<sup>(80)</sup> และข้อมูลจากการวิเคราะห์ห่อภิมาณ พบว่าไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญของการดื่มกาแฟหรือการดื่มชาต่อการเพิ่มความเสียหายโรคกรดไหลย้อน (OR 1.06; 95% CI: 0.94-1.19 และ OR 1.2; 95% CI: 0.98-1.27 ตามลำดับ)<sup>(81,82)</sup>

### การนอนยกหัวเตียงสูง

การศึกษาแบบ randomized crossover study ในผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อน 15 รายพบว่าการนอนยกหัวเตียงสูงขึ้น 8 นิ้วโดยรองหัวเตียงด้วยลิ่มที่ทำจากโฟม (foam wedge) สามารถลดระยะเวลาที่พบความเป็นกรดที่ pH<4 ในบริเวณหลอดอาหารได้เมื่อเทียบกับการนอนราบ (ร้อยละ 15 เทียบกับร้อยละ 21; p<0.05)<sup>(83)</sup>

**Q คำถามที่ 10:** ยา PPI มีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการกรดไหลย้อน เหนือกว่ายาอื่นหรือไม่

**S ข้อเสนอแนะที่ 10:** การใช้ PPI ขนาดมาตรฐานเป็นระยะเวลา 4-8 สัปดาห์มีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการจากกรดไหลย้อน เหนือกว่ายา histamine2-receptor antagonists (H2RA) และ antacids จึงแนะนำให้ใช้ PPI เป็นยากลุ่มแรกที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่สงสัยโรคกรดไหลย้อน

คุณภาพหลักฐาน: ดี

การให้คำแนะนำ: แนะนำแบบมีเงื่อนไข

มิติที่ประชุมเห็นชอบข้อเสนอนี้: เห็นด้วยอย่างยิ่ง 55%

เห็นด้วย 30%

เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 15%

## คำอธิบาย

PPI เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการของกรดไหลย้อน โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรด เป็นยาที่ใช้แพร่หลาย ให้ผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพทั้งในกลุ่มที่มีหลอดอาหารอักเสบ (erosive esophagitis or EE) และในกลุ่มที่ไม่พบหลอดอาหารอักเสบ (non erosive reflux disease or NERD) โดยแนะนำให้ใช้ยาดังกล่าวในขนาดมาตรฐาน (ดูคำจำกัดความ)<sup>(84)</sup> เป็นการรักษาเบื้องต้นในโรคกรดไหลย้อน การรักษาอาการกรดไหลย้อนด้วยยา PPI พบว่ามีประสิทธิภาพที่ดีกว่า H2RA ทั้งในผู้ป่วย EE และผู้ป่วย NERD<sup>(85)</sup> โดยมีประสิทธิภาพลดอาการในผู้ป่วย NERD ร้อยละ 51.4 (95% CI: 0.433-0.595; p= 0.0001)<sup>(86)</sup> นอกเหนือจากการควบคุมอาการยังพบว่า PPI มีประสิทธิภาพสูงกว่ายาอื่นในการเกิด mucosal healing ในกลุ่ม EE และสามารถลดทั้งการกำเริบของอาการและการอักเสบซ้ำของหลอดอาหาร<sup>(39)</sup> ข้อมูลจากการวิเคราะห์ห่อภิมาณพบว่า PPI ให้ผลที่ดีกว่า H2RA ในการรักษาและประเมินผลในระยะสั้น (short term treatment) ในผู้ป่วยกลุ่ม GERD liked symptoms และ NERD จากการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบ 7 การศึกษาโดยมีค่า Relative Risk (RR) เป็น 0.66 (95% CI: 0.6-0.73) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบ empirical treatment และลดอาการแสบร้อนกลางอกของผู้ป่วย NERD ได้ดีกว่าโดยมี RR 0.78 (95% CI: 0.62-0.97)<sup>(87)</sup> PPI ทั้ง omeprazole, lansoprazole, rabeprazole, pantoprazole ให้ผลการรักษาในลักษณะเดียวกัน กล่าวคือ มีประสิทธิภาพในการเกิด mucosal healing และลดการเกิดการเป็นซ้ำที่ดีกว่า H2RA ในผู้ป่วย EE<sup>(88)</sup>

เมื่อเปรียบเทียบกับยาในกลุ่ม alginate ข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ และการวิเคราะห์หือภิมานพบว่า PPI มีแนวโน้มลดอาการของ GERD ได้ดีกว่าโดยมี odd ratio(OR) 0.58 (95% CI: 0.27-1.22) และสามารถควบคุมอาการได้ดีกว่าทั้ง alginate และ antacid มีค่า OR 4.42 (95% CI: 2.45-7.97)<sup>(89)</sup> ยาดังกล่าวอาจมีประโยชน์โดยใช้เสริมเพื่อควบคุมอาการของกรดไหลย้อนที่ดีกว่าการใช้ยา PPI เพียงอย่างเดียว (ขนาดที่แนะนำ คือ 10-20 มิลลิลิตร วันละ 4 เวลา หลังอาหาร และก่อนนอน)<sup>(90,91)</sup>

**Q คำถามที่ 11:** ยา PPI ขนาดสูงมีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการกรดไหลย้อนเหนือกว่าขนาดมาตรฐานในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือไม่

**S ข้อเสนอแนะที่ 11:** การให้ยา PPI ขนาดสูงมีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการแสบร้อนยอดอก ไม่ต่างจากการให้ยาขนาดมาตรฐานในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา

คุณภาพหลักฐาน: ดี

การให้น้ำหนักคำแนะนำ: แนะนำแบบมีเงื่อนไข

มติที่ประชุมเห็นชอบข้อเสนอแนะ: เห็นด้วย 85%

เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 10%

ไม่เห็นด้วย 5%

## คำอธิบาย

มีการวิเคราะห์ห่อภิมาณ ที่รวบรวมการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบระหว่าง ยาลดการหลั่งกรดขนาดมาตรฐาน กับการให้ยา PPI ขนาดสูง (ขนาดมาตรฐาน 2 ครั้งต่อวัน) ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาขนาดมาตรฐาน พบว่า ประสิทธิภาพในการควบคุมอาการแสบร้อนยอดอกไม่แตกต่างกัน  $OR=1.29$ , 95% CI: 0.82–2.02,  $p=0.27^{(92)}$  อย่างไรก็ตาม คำแนะนำ จากหลายสถาบันแนะนำให้เพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่าของขนาดมาตรฐาน<sup>(14,21)</sup> โดยมีข้อมูลสนับสนุนจากหลักฐานโดยอ้อมโดยการวัดความเป็นกรดต่าง ของหลอดอาหารในผู้ป่วยกรดไหลย้อน โดยเทียบระหว่างยา PPI ขนาดมาตรฐานและขนาดสูง พบว่ายาขนาดสูงควบคุมการหลั่งกรด ได้ดีกว่า<sup>(93)</sup> นอกจากนี้ในทางปฏิบัติ ผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่ไม่ตอบสนองต่อ PPI ขนาดสูง มักหมายถึงการได้รับยา PPI ขนาดมาตรฐาน วันละ 2 ครั้ง ติดต่อกันนานเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ข้อเสนอแนะนี้จึงมีข้อจำกัดในการ นำไปใช้จริง เนื่องจากมีผู้ป่วยกรดไหลย้อนจำนวนหนึ่งที่ไม่ตอบสนองต่อ การรักษาด้วยยา PPI ขนาดสูงได้ และหากจำกัดการเพิ่มยา PPI เป็นขนาดสูง ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา PPI ขนาดมาตรฐาน จะทำให้ ผู้ป่วยต้องได้รับการส่องทางเดินอาหารส่วนบนเพิ่มขึ้นเป็นจำนวนมาก ซึ่งการเข้าถึงการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนยังเป็นข้อจำกัด ในประเทศไทย ดังนั้น คณะผู้จัดทำแนวทางเวชปฏิบัติจึงมีมติว่า ควรเพิ่มยาเป็นขนาดสูง หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา PPI ขนาดมาตรฐาน ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1



**Q คำถามที่ 12:** การเปลี่ยนชนิดยา PPI มีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการกรดไหลย้อน เหนือกว่าการใช้ยา PPI เดิมที่ได้รับการปรับเพิ่มขนาดยาในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือไม่

**S ข้อเสนอแนะที่ 12:** การเปลี่ยนชนิดยา PPI ในผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการกรดไหลย้อน ไม่แตกต่างจากการเพิ่มขนาดยา PPI เดิม

คุณภาพหลักฐาน: ปานกลาง

การให้น้ำหนักคำแนะนำ: แนะนำแบบมีเงื่อนไข

มติที่ประชุมเห็นชอบข้อเสนอแนะ: เห็นด้วยอย่างยิ่ง 15%

เห็นด้วย 65%

เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 10%

ไม่เห็นด้วย 10%

### คำอธิบาย

มีรายงานจากการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบ 1 การศึกษา<sup>(94)</sup> ในผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย PPI ขนาดมาตรฐาน โดยเปรียบเทียบระหว่างการเพิ่มขนาดยาเป็นขนาดสูง lansoprazole 30 มก. วันละ 2 ครั้ง เปรียบเทียบกับการให้ esomeprazole 40 มก. ต่อวัน พบว่าผลการควบคุมอาการของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน นอกจากนี้ยังมีการทดลองสุ่มแบบคลัสเตอร์ (clustered randomized trial) จากประชากรในแคนาดา พบว่าการเปลี่ยนชนิดของยาลดการหลั่ง

กรด เทียบกับการรักษาด้วยยาเดิม ไม่ว่าจะ เป็นกลุ่ม PPI หรือ H2RA เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่า กลุ่มที่ได้รับการเปลี่ยนชนิดยามีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นโดยคิดเป็นต้นทุนต่อเดือนที่เพิ่มขึ้นที่จะอยู่อย่างมีความสุข หรือ quality adjusted life months (QALM) เพิ่มขึ้น 0.071 (95% CI: 0.091-0.051;  $p < 0.0001$ )<sup>(95)</sup> การศึกษาขนาดเล็กระดับไม่ควบคุม ในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่น พบว่าการเปลี่ยนชนิดของยา PPI ช่วยลดอาการและเพิ่มคุณภาพชีวิตเช่นเดียวกัน<sup>(96)</sup>

**Q คำถามที่ 13.1:** การใช้ยาปรับการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร (prokinetics) ร่วมกับยาลดการหลั่งกรด PPI มีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน (PPI non-responsive GERD) เหนือกว่าการใช้ยาลดการหลั่งกรดอย่างเดียวหรือไม่

**S ข้อเสนอแนะที่ 13.1:** การใช้ยาในกลุ่ม prokinetics ในระยะสั้น ร่วมกับยา PPI มีแนวโน้มที่จะช่วยควบคุมอาการของผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่ไม่ตอบสนองต่อการใช้ยา PPI ในขนาดมาตรฐาน

คุณภาพหลักฐาน: ปานกลาง

การให้น้ำหนักคำแนะนำ: แนะนำแบบมีเงื่อนไข

มติที่ประชุมเห็นชอบข้อเสนอแนะ: เห็นด้วยอย่างยิ่ง 5.6%  
เห็นด้วย 94.4%

## คำอธิบาย

การศึกษาการใช้ prokinetics เพื่อเพิ่มการทำงานของหลอดอาหาร โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการ dyspepsia ร่วมด้วยพบว่า จะตอบสนองดีกว่ากลุ่มที่มีเฉพาะอาการของกรดไหลย้อนเพียงอย่างเดียว<sup>(97)</sup> อย่างไรก็ตาม การศึกษาส่วนใหญ่พบว่า การใช้ prokinetics ร่วมกับ PPI ไม่ช่วยให้อาการของกรดไหลย้อนที่ไม่ตอบสนองต่อยา PPI ดีขึ้นกว่าการใช้ยา PPI เพียงอย่างเดียว<sup>(98-105)</sup> จากการวิเคราะห์ห่อภิมาณโดย Ren และคณะ พบว่า prokinetics ช่วยให้ผู้ป่วยดีขึ้นในแง่ของคุณภาพชีวิตแต่ไม่มีผลกับอาการทางหลอดอาหารรวมถึงรอยโรคจากการส่องกล้อง<sup>(106)</sup> แต่เนื่องจากการศึกษาที่นำมารวม มีจำนวนผู้ป่วยค่อนข้างน้อย และมีความแตกต่างของการศึกษาค่อนข้างมากซึ่งนับว่าเป็นข้อจำกัด อย่างไรก็ตาม การศึกษาในระยะหลังของ prokinetics สำหรับกลุ่มผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่ไม่ตอบสนองต่อการใช้ PPI โดย Lee และคณะ พบว่าการใช้ mosapride ร่วมกับ esomeprazole มีแนวโน้มทำให้อาการของกรดไหลย้อน การเรอ รวมถึงอาการปวดลิ้นปี่ดีขึ้นเมื่อเทียบกับ esomeprazole เพียงอย่างเดียว<sup>(107)</sup> นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงการใช้ prokinetics ชนิดอื่นๆ เช่น acotiamide ก็พบว่าสามารถลดอาการกรดไหลย้อนในผู้ป่วยที่ไม่พบรอยโรคจากการส่องกล้องได้เช่นกัน<sup>(108)</sup> ส่วน prucalopride นั้นยังมีข้อมูลเพียงแค่ case series<sup>(109)</sup> ยังต้องรอ clinical trial ที่กำลังเก็บรวบรวมข้อมูลอยู่ในขณะนี้

**Q คำถามที่ 13.2 :** การใช้ยากลุ่ม alginate ร่วมกับยาลดการหลั่งกรด PPI มีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน (PPI non-responsive GERD) เหนือกว่าการใช้ยาลดการหลั่งกรดอย่างเดียวหรือไม่

**S** ข้อเสนอแนะที่ 13.2: ไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนในการใช้ยากลุ่ม alginate ร่วมกับยา PPI ในการรักษาผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อน ที่ไม่สามารถควบคุมอาการด้วยยา PPI ในขนาดมาตรฐาน

คุณภาพหลักฐาน: ปานกลาง

การให้คำแนะนำ: แนะนำแบบมีเงื่อนไข

มติที่ประชุมเห็นชอบข้อเสนอแนะ: เห็นด้วยอย่างยิ่ง 5.9%

เห็นด้วย 76.5%

เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 11.8%

ไม่เห็นด้วย 5.8%

บทที่

4

**คำอธิบาย**

มีการศึกษาถึงการใช้ alginate เป็น add on therapy เพื่อลดอาการกรดไหลย้อนในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรับประทานยา PPI โดยจากการศึกษาของ Reimer และคณะ พบว่าอาการของผู้ป่วยที่ทาน alginate ร่วมด้วย ดีกว่ากลุ่มควบคุม (LS mean difference = -0.9, 95% CI: -1.6 to -0.2,  $p < 0.01$ )<sup>(110)</sup> อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ Coyle และคณะ ให้ผลที่ต่างออกไป กล่าวคือ ในกลุ่มที่ทำการศึกษาเป็น exploratory study ให้ผลเป็นลบ mean difference = -2.10 95% CI: -3.71 to -0.48  $p = 0.012$ ) แต่ในกลุ่มที่เป็น confirmatory study กลับให้ผลเป็นลบ โดยมี OR=1.15 (95% CI: 0.69-1.91,  $p = 0.59$ ) โดยจุดด้อยของการศึกษาทั้งสองที่กล่าวมานั้นคือผู้ป่วยยังไม่ได้รับการส่องกล้องเพื่อหาสาเหตุอื่น<sup>(111)</sup>

เมื่อพิจารณาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการส่องกล้องแต่ไม่พบความผิดปกติ พบว่าการ add on alginate คู่กับ PPI ดีกว่าการใช้ PPI เพียงอย่างเดียว (ร้อยละ 56.7 เทียบกับร้อยละ 25.7)<sup>(90)</sup> ทั้งนี้รูปแบบของ alginate ที่ใช้ในปัจจุบันมีหลายรูปแบบ โดยจากการศึกษาถึงการใช้ non-bicarbonate alginate เป็น add on therapy กลับไม่พบประโยชน์ด้วยการรักษาวิธีนี้<sup>(112)</sup>

**Q คำถามที่ 13.3:** การใช้ยากลุ่ม neuromodulator ร่วมกับ ยาลดการหลั่งกรด PPI มีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการผู้ป่วย กรดไหลย้อนที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน (PPI-non responsive GERD) เหนือกว่าการใช้ยาลดการหลั่งกรดอย่างเดียวหรือไม่

**S ข้อเสนอแนะที่ 13.3:** ไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนสำหรับการพิจารณา เพื่อเลือกใช้ในกลุ่ม neuromodulator ร่วมกับยา PPI ในการ รักษาผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่ไม่สามารถควบคุมอาการด้วยยา PPI ในขนาดมาตรฐาน

คุณภาพหลักฐาน: ปานกลาง

การให้น้ำหนักคำแนะนำ: แนะนำแบบมีเงื่อนไข

มติที่ประชุมเห็นชอบข้อเสนอแนะ: เห็นด้วยอย่างยิ่ง 11.1%

เห็นด้วย 88.9%

### คำอธิบาย

สำหรับการใช้ยากลุ่ม neuromodulator เพื่อรักษาผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่ไม่ตอบสนองต่อการใช้ยา PPI ขนาดมาตรฐาน การศึกษาส่วนใหญ่ทำในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการส่องกล้องแล้วไม่พบความผิดปกติ โดยพบว่า fluoxetine มีประสิทธิภาพเหนือกว่า PPI (median differences 35.7

vs. 7.14;  $p < 0.001$ ) ในการควบคุมอาการ โดยอาจจะได้ประโยชน์มากกว่าในกลุ่มที่ได้ผลลบจากการทำ 24-hr pH monitoring<sup>(113)</sup> จากการศึกษาโดย Viazis พบการรักษากลุ่ม hypersensitive esophagus ที่ไม่ตอบสนองต่อยา PPI ด้วยยา citalopram ขนาด 20 mg เป็นระยะเวลา 6 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่ได้ยา citalopram มีอาการน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างชัดเจน (ร้อยละ 38.5 เทียบกับร้อยละ 66.7;  $p = 0.021$ )<sup>(114)</sup> โดยเชื่อว่าเกิดจากที่ยาไปลดความไวต่อสิ่งเร้าทั้งทางกายภาพและเคมี<sup>(115)</sup>

ในทางตรงกันข้าม ยากลุ่ม tricyclic antidepressant (TCA) ให้ผลการศึกษาที่เป็นลบในแง่ของการควบคุมอาการกรดไหลย้อน ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการใช้ยา PPI ดังเช่นการศึกษาของ Limsrivilai J และคณะ พบว่า imipramine ในขนาด 25 mg ไม่ได้ประโยชน์ในแง่ควบคุมอาการกรดไหลย้อนแต่อาจจะได้ประโยชน์ในแง่ของคุณภาพชีวิต<sup>(116)</sup> ซึ่งก็เป็นไปในลักษณะเดียวกันกับการศึกษาของ Hershcovici T และคณะที่ศึกษาเปรียบเทียบการ add on nortriptyline เทียบกับการเพิ่มขนาดยา PPI และการให้ PPI ขนาดเดิม พบว่าทั้ง 3 กลุ่มให้ผลการรักษาไม่ต่างกันในแง่การควบคุมอาการ<sup>(117)</sup> ถึงแม้จะพบข้อมูลว่ายา TCA อาจจะลดการตอบสนองของสมองที่มีต่อกรดแต่พบว่าการตอบสนองนี้ไม่ต่างกับกลุ่มควบคุม<sup>(118)</sup>

อย่างไรก็ดีจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบโดย Xiong N และคณะ พบว่ายา antidepressant มีประโยชน์อยู่บ้าง โดยมี number needed to treat = 7.4 (95% CI: 5.4-11.9) แต่ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงรวมถึงไม่สามารถทนยาได้ในระยะยาว กล่าวคือ มี number needed to harm = 4.8 (95% CI: 3.7-6.8) ดังนั้นควรมีการพิจารณาโดยรอบด้านและให้คำแนะนำก่อนพิจารณาเลือกใช้ยากลุ่มนี้<sup>(119)</sup>

**Q คำถามที่ 14:** ยา PPI มีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการเจ็บหน้าอกที่ไม่ได้เกิดจากโรคหัวใจเหนือกว่าการให้ยาหลอกหรือไม่

**S ข้อเสนอแนะที่ 14:** การให้ยา PPI ขนาดสูงมีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการเจ็บแน่นหน้าอกที่สัมพันธ์กับกรดไหลย้อน

คุณภาพหลักฐาน: ปานกลาง

การให้น้ำหนักคำแนะนำ: แนะนำแบบมีเงื่อนไข

มิติที่ประชุมเห็นชอบข้อเสนอแนะ: เห็นด้วยอย่างยิ่ง 22.2%

เห็นด้วย 72.2%

เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 5.6%

### คำอธิบาย

ข้อมูลจากการศึกษาที่เป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม 2 ชั้น (randomized, double-blind, placebo-controlled trial) 2 การศึกษา การศึกษาแรก ทำในผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บหน้าอกที่ไม่ได้เกิดจากโรคหัวใจ และได้รับการตรวจยืนยันว่ามีกรดไหลย้อนด้วย 24-hour pH testing พบว่าการให้ยา omeprazole 20 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ สามารถลดจำนวนวันที่มีอาการเจ็บหน้าอกและมีความรุนแรงของอาการเจ็บหน้าอกลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับการให้ยาหลอก ( $p=0.006$  และ  $p=0.032$  ตามลำดับ) และมีอาการโดยรวมดีขึ้น (overall symptom improvement) ในกลุ่มที่ได้รับ omeprazole ในขนาดดังกล่าวร้อยละ 81 เทียบกับร้อยละ 6 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ( $p=0.001$ )<sup>(120)</sup> อีกการศึกษาหนึ่งเป็นการให้ยา esomeprazole 40 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่าการให้ยา esomeprazole สามารถทำให้สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บหน้าอกดีขึ้น (โดยมีเกณฑ์ คือ ไม่มีอาการเจ็บหน้าอกเลยหรือมีเพียง

เล็กน้อยไม่เกิน 1 วันในช่วงสัปดาห์สุดท้ายที่ได้รับยา) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 33.1 ในกลุ่มที่ได้รับesomeprazole และร้อยละ 24.9 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก;  $p=0.035$ )<sup>(121)</sup> อย่างไรก็ตามพบว่าประโยชน์ที่เกิดขึ้นจะเกิดเฉพาะในกลุ่มที่มีอาการแสบร้อนหน้าอก (heartburn) น้อยกว่า 2 ครั้งต่อสัปดาห์ (ร้อยละ 38.7 เทียบกับร้อยละ 25.5;  $p=0.018$ ) แต่ไม่พบความแตกต่างในกลุ่มที่มีอาการแสบร้อนหน้าอกมากกว่า 2 ครั้งต่อสัปดาห์ (ร้อยละ 27.2 เทียบกับร้อยละ 24.2;  $p=0.541$ ) จากข้อมูลทั้งหมดสนับสนุนการให้ PPI ในขนาดสูง ในการควบคุมอาการเจ็บหน้าอกที่ไม่ได้เกิดจากโรคหัวใจ

### การรักษาโรคกรดไหลย้อนด้วยการผ่าตัด

การรักษาโรคกรดไหลย้อนด้วยการผ่าตัดหรือการทำ fundoplication อาจมีความเหมาะสมในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้<sup>(122)</sup> โดยการผ่าตัดสามารถช่วยลดอาการของผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจยืนยันว่าเป็นกรดไหลย้อนได้ถึงร้อยละ 90 เมื่อทำการติดตามเป็นระยะเวลา 10 ปี<sup>(123)</sup> โดยผู้ป่วยที่มีลักษณะดังต่อไปนี้ คือ การตรวจพบความผิดปกติจากการตรวจวัดค่าความเป็นกรดในหลอดอาหาร (24-hr pH monitoring) การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านการหลั่งกรด และอาการเด่นเป็นอาการแสบร้อนกลางอกหรือเรอเปรี้ยว จะเป็นตัวชี้วัดการตอบสนองโรคที่ดีตามหลังการรักษาด้วยการผ่าตัด<sup>(124)</sup>

### ข้อบ่งชี้การรักษาด้วยการผ่าตัด<sup>(122)</sup>

- อาการของโรคไม่สามารถควบคุมด้วยยา PPI
- อาการเกิดจากการไหลย้อนของสารที่ไม่ใช่กรดขณะรับการรักษาด้วยยา PPI
- มีอาการร่วมกับการตรวจพบ hiatal hernia ขนาดใหญ่
- ขาดความสม่ำเสมอในการรักษาด้วยยา
- ได้รับผลข้างเคียงของยา PPI
- มีปัญหาเรื่องค่าใช้จ่ายสำหรับยารักษาในระยะยาว



### การเตรียมผู้ป่วยก่อนทำการผ่าตัด

ผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่จะเข้ารับการผ่าตัดสมควรได้รับการประเมินเบื้องต้นตามคำแนะนำของ Esophageal Diagnostic Advisory Panel ประกอบด้วย การตรวจด้วยการส่องกล้องทางเดินอาหารตอนบน การตรวจหลอดอาหารทางรังสีด้วยการกลืนแบเรียม การตรวจการเคลื่อนไหวทางเดินอาหารของหลอดอาหาร และการตรวจวัดค่าความเป็นกรดในหลอดอาหาร<sup>(125)</sup>

## 4.4 การรักษาโรคไหลย้อนในหญิงตั้งครรภ์

ในหญิงมีครรภ์ ควรเลือกใช้การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการใช้ชีวิตประจำวัน เป็นวิธีการรักษาเป็นอันดับแรก เนื่องจากมีความปลอดภัยมากที่สุด โดยแนะนำให้รับประทานอาหารให้มีปริมาณต่อมื้อลดลง หลีกเลี่ยงการรับประทานอาหารก่อนนอน และพิจารณาการยกหัวเตียงนอนสูงขึ้น ในผู้ป่วยที่มีอาการขณะอยู่ในท่านอนและหลีกเลี่ยงท่าทางหรืออาหารที่กระตุ้นให้เกิดอาการกำเริบ<sup>(126)</sup>

ข้อมูลจาก Cochrane Database of Systematic Review พบว่าจากการศึกษาที่เป็น randomized controlled trials ขนาดเล็กจำนวน 9 การศึกษาเกี่ยวกับการรักษาอาการแสบร้อนหน้าอก (heartburn) ในหญิงตั้งครรภ์แสดงประโยชน์ของการรักษาด้วยยาลดกรดในกลุ่ม antacid โดยพบว่า การให้ยา magnesium hydroxide และ aluminum hydroxide ร่วมกับ simethicone สามารถทำให้เกิด complete heartburn relief ได้มากกว่าการได้รับยาหลอกหรือไม่ได้รับการรักษา โดยมีค่า risk ratio เท่ากับ 1.85 (95% CI: 1.36-2.50) โดยอัตราการเกิดผลข้างเคียงจากการรักษาไม่มีความแตกต่างกัน (RR 0.63, 95% CI: 0.21-1.89) ส่วน sucralfate มีหนึ่งการศึกษาเปรียบเทียบการให้ยา sucralfate 1 กรัมเทียบกับการให้คำแนะนำเกี่ยวกับอาหารและการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการใช้ชีวิตประจำวัน พบว่า sucralfate ทำให้เกิด complete heartburn relief

ได้มากกว่า (RR 2.41, 95% CI: 1.42-4.07) โดยมีอัตราการเกิดผลข้างเคียงจากการรักษาไม่แตกต่างกัน (RR 1.74, 95% CI: 0.07-41.21) อย่างไรก็ตามพบว่าการศึกษาทั้งหมดที่รวบรวมมาใน Cochrane Database of Systematic Review นี้มี mixed risk of bias<sup>(127)</sup>

antacid ที่ประกอบด้วย aluminum-, calcium- หรือ magnesium hydroxide มีความปลอดภัยมากกว่า antacid ที่มีส่วนผสมอื่นๆ ส่วนการใช้ยา magnesium trisilicate นั้นไม่ควรใช้ในขนาดสูงหรือในระยะยาว เนื่องจากสัมพันธ์กับการเกิด nephrolithiasis, hypotonia, cardiovascular impairment และ respiratory disease ใน fetus และไม่แนะนำการใช้ sodium bicarbonate เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด fluid overload และ metabolic alkalosis ในช่วงตั้งครรภ์<sup>(128)</sup>

alginate เป็นยาที่มีประสิทธิภาพและได้รับการพิจารณาว่าใช้ได้ ปลอดภัยในหญิงตั้งครรภ์ที่มีอาการ heartburn<sup>(126)</sup> ซึ่งจากข้อมูลที่เป็น uncontrolled, open-label study พบว่าสามารถบรรเทาอาการได้ภายใน 10 นาทีหลังรับประทานยา alginate<sup>(129)</sup> มีการศึกษาแบบ double-blinded, randomized, controlled trial 1 การศึกษาที่เปรียบเทียบการให้ยา alginate กับ magnesium-aluminium antacid gel ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 36 สัปดาห์และมีอาการ heartburn อย่างน้อย 2 ครั้งต่อสัปดาห์ จำนวน 100 คน พบว่าความถี่ของ heartburn ที่ลดลง ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 80 เทียบกับ ร้อยละ 88,  $p=0.275$ ) เช่นเดียวกับความรุนแรงของ heartburn ที่ลดลง (ร้อยละ 92 เทียบกับร้อยละ 92,  $p=1.000$ ) การศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างของผลข้างเคียง pregnancy outcomes และ neonatal outcomes ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ alginate และ antacid<sup>(130)</sup> เนื่องจากยาในกลุ่ม alginate มีโซเดียมเป็นส่วนประกอบจึงควรระวังความดันโลหิตสูงในช่วงตั้งครรภ์จากการใช้ยาชนิดนี้ด้วย

จากการศึกษาแบบ double-blind, placebo-controlled, triple-crossover เปรียบเทียบการรักษากรดไหลย้อนในหญิงตั้งครรภ์จำนวน 20 รายที่มีอายุครรภ์อย่างน้อย 20 สัปดาห์ เป็นเวลา 4 สัปดาห์ โดยเปรียบเทียบผลการรักษาด้วยยา ranitidine เทียบกับยาหลอก พบว่าการรับประทาน ranitidine 150 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้งมีประสิทธิภาพในการรักษามากกว่าการให้ยาหลอก ( $p < 0.01$ ) และมีอาการดีขึ้นเมื่อเทียบกับก่อนให้การรักษา ( $p < 0.001$ ) และพบว่าการให้ยวันละ 2 ครั้งมีประสิทธิภาพดีกว่าการให้ยวันละครั้ง<sup>(131)</sup> ข้อมูลจาก meta-analysis ในหญิงตั้งครรภ์จำนวน 2,398 คนที่ได้รับยาในกลุ่ม H2RA พบว่ามี odd ratio (OR) ในการเกิด congenital malformation เท่ากับ 1.14 (95% CI: 0.89-1.45) และไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของความเสี่ยงในการเกิด spontaneous abortion หรือ preterm delivery เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยากับกลุ่มควบคุม<sup>(132)</sup>

ส่วนยาในกลุ่ม PPI แม้จะเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีกว่ายาในกลุ่ม H2RA ในการรักษาอาการกรดไหลย้อน แต่มีข้อมูลจำกัดเกี่ยวกับความปลอดภัยในการใช้ในหญิงตั้งครรภ์ จึงควรสงวนไว้ใช้รักษาหญิงตั้งครรภ์ที่มีอาการแสบร้อนหน้าอกเฉพาะในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อ H2RA เท่านั้น นอกจากนี้ ข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมและการวิเคราะห์ห่อภิมาณที่รวบรวมจาก 19 การศึกษา พบว่ายากลุ่ม PPI เพิ่มความเสี่ยงของการเกิด congenital malformations (OR 1.28, 95% CI: 1.09-1.52) โดยเฉพาะเมื่อประเมินจาก case-control studies (OR 2.04, 95% CI: 1.46-2.86) แต่ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับการเกิด abortion, stillbirth, neonatal death, preterm birth และ low-birth weight<sup>(133)</sup> นอกจากนี้ยังมีข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยา PPI ในช่วงตั้งครรภ์ว่า อาจสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด childhood allergy และ asthma ด้วย<sup>(134)</sup>

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมขนาดใหญ่ (large-scale RCTs) ที่ศึกษาเกี่ยวกับการรักษาอาการ heartburn ในหญิงตั้งครรภ์ จึงยังมีข้อมูลที่จำกัดที่จะแนะนำให้การรักษาอาการดังกล่าวในหญิงตั้งครรภ์ ด้วยยา แพทย์ผู้รักษาควรอธิบายเกี่ยวกับประโยชน์และความเสี่ยงของการใช้ยาในกลุ่มต่างๆ ที่ใช้ในการรักษา ในกรณีที่อาการไม่ทุเลา หรือยังไม่เป็นที่น่าพอใจหลังได้ทำการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการใช้ชีวิตประจำวันแล้ว<sup>(126,127,135)</sup>

**Q คำถามที่ 15:** การใช้ยาที่ยับยั้งการหลั่งกรดชนิด PPI มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่มีอาการนอกหลอดอาหารหรือไม่

**S ข้อเสนอแนะที่ 15:** การใช้ยา PPI ได้ประโยชน์ในผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่มีอาการหรืออาการแสดงนอกหลอดอาหาร (established extraesophageal GERD symptoms) โดยเฉพาะผู้ที่มีอาการจำเพาะต่อโรคกรดไหลย้อน (typical symptoms of GERD) ร่วมกับ

คุณภาพหลักฐาน: ต่ำ

การให้น้ำหนักคำแนะนำ: แนะนำแบบมีเงื่อนไข

มติที่ประชุมเห็นชอบข้อเสนอแนะ: เห็นด้วยอย่างยิ่ง 27.8%

เห็นด้วย 72.2%

### คำอธิบาย

**กรดไหลย้อนกับหอบหืด (asthma):** ผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่มีอาการแสดงของอาการหอบหืด (asthma) สามารถใช้ยา PPI ในผู้ป่วยโรคหอบหืดระดับความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงที่มีอาการจำเพาะของกรดไหลย้อน และ/หรือ มีหลักฐานว่าอาการหอบหืดสัมพันธ์กับภาวะกรดไหลย้อน (acid reflux) จากการศึกษาดูแลแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (RCT)

ขนาดใหญ่โดยให้ยา PPI วันละ 2 ครั้งเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่ควบคุมอาการหอบหืดได้ไม่ดี (inadequate control asthma) โดยกว่าร้อยละ 40 ของผู้ป่วยเป็นกรดไหลย้อนที่ตรวจพบได้จากวัดภาวะความเป็นกรดในหลอดอาหารที่ไม่แสดงอาการ และอีกร้อยละ 15 ของผู้ป่วยเคยมีอาการของกรดไหลย้อนแต่อาการไม่รุนแรง พบว่าการรักษาด้วยยา PPI ไม่สามารถควบคุมอาการหอบของผู้ป่วยได้<sup>(136)</sup>

อีกการศึกษาหนึ่งซึ่งเป็น multicenter double-blind RCT ในผู้ป่วยที่มีอาการจำเพาะของกรดไหลย้อนร่วมด้วย พบว่า การให้ยา PPI ไม่ช่วยลดอาการหอบและไม่ทำผลการตรวจสมรรถภาพของปอดดีขึ้น แต่พบว่าการลดอัตราการเกิด exacerbation และลดการใช้ยารับประทานกลุ่ม corticosteroid ได้<sup>(137)</sup>

นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (RCT) ในผู้ป่วยภาวะหอบหืดปานกลางไปจนถึงรุนแรง (moderate to severe asthma) แบ่งตามอาการจำเพาะของกรดไหลย้อน (typical reflux symptom) และอาการระบบทางเดินหายใจตอนกลางคืน (nocturnal respiratory symptom) พบว่าการให้ยา PPI วันละ 2 ครั้ง ในผู้ป่วยที่มีทั้งอาการจำเพาะของกรดไหลย้อน (typical reflux symptom) และอาการผิดปกติของทางเดินหายใจในตอนกลางคืน (nocturnal respiratory symptom) ช่วยทำให้ peak expiratory flow ของผู้ป่วยดีขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญ<sup>(138)</sup>

**กรดไหลย้อน กับ laryngopharyngeal reflux (LPR):** ผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่มีอาการแสดงของ LPR สามารถให้การรักษาด้วยยา PPI ได้ และไม่มี ความจำเป็นต้องติดตาม laryngeal signs หลังให้การรักษา โดยมีการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมขนาดเล็กพบว่า การให้ยา PPI ในผู้ป่วย LPR สามารถทำให้อาการดีขึ้นเมื่อเทียบกับยาหลอก แต่รอยโรคที่ใช้วินิจฉัย LPR ก่อนและหลังการรักษาไม่แตกต่างกัน<sup>(139)</sup> อย่างไรก็ตามจากการศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณ ไม่พบความแตกต่างในด้าน overall improvement ในผู้ป่วยที่ได้รับยา PPI เมื่อเทียบกับยาหลอก (RR=1.22; 95% CI: 0.93–1.58; p=0.149)<sup>(140-143)</sup>

**กรดไหลย้อน กับ ภาวะไอเรื้อรัง (chronic cough syndrome):** ผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่มีอาการไอเรื้อรัง (chronic cough syndrome) พิจารณาให้ยา PPI ได้หากสงสัยว่ามีเหตุจากกรดไหลย้อน มีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบโดยรวม 11 การศึกษา และการวิเคราะห์ห่อภิมาณจาก 5 การศึกษาทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมตามลำดับพบว่า การให้ยา PPI อาจได้ประโยชน์เมื่อเทียบกับยาหลอก แม้ไม่พบผลลัพธ์ดังกล่าวใน pooled analysis<sup>(144)</sup> รวมไปถึงมีการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม 7 การศึกษา เพื่อศึกษาผลของยา PPI ในผู้ป่วยไอเรื้อรังโดยมีการตรวจวัดกรดในหลอดอาหารร่วมด้วย ในการประเมินพบว่ามีประโยชน์ต่อการรักษา (therapeutic gain) มากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา PPI (ร้อยละ 12.5-35.8 เทียบกับร้อยละ 0.0-8.6)<sup>(145)</sup>

**Q คำถามที่ 16:** การรักษาด้วยยาอื่นๆ ร่วมกับยา PPI มีประโยชน์ในผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่มีอาการนอกหลอดอาหารหรือไม่

**S ข้อเสนอแนะที่ 16:** ผู้ป่วยที่มีอาการจำเพาะต่อโรคกรดไหลย้อนที่มีอาการแสดงนอกหลอดอาหารร่วม (established extraesophageal GERD symptoms) หลังจากใช้ยายับยั้งการหลั่งกรดชนิด PPI แล้ว แต่ไม่ตอบสนอง ยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ชัดเจนในการใช้ยากลุ่มกระตุ้นการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร (prokinetics) ยาคลายกล้ามเนื้อ (baclofen) ยาบรรเทาอาการปวด (gabapentin) หรือยากลุ่ม alginate ร่วมกับยา PPI

คุณภาพหลักฐาน: ต่ำ

การให้น้ำหนักคำแนะนำ: แนะนำแบบมีเงื่อนไข

มติที่ประชุมเห็นชอบข้อเสนอแนะ: เห็นด้วยอย่างยิ่ง 22.2%

เห็นด้วย 66.6%

เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 5.6%

ไม่เห็นด้วย 5.6%

### คำอธิบาย

กลุ่มยากระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร (Prokinetics): มีการทบทวนวรรณกรรม จาก 3 ใน 4 ของการทดลองแบบสุ่ม และมีกลุ่มควบคุม พบว่าการ add on prokinetics ร่วมกับ PPI อาจช่วยให้ symptom ของผู้ป่วยดีขึ้นแต่ไม่ช่วยให้รอยโรคที่ใช้วินิจฉัย LPR ดีขึ้น<sup>(146)</sup>

กลุ่มยา alginate: มีการศึกษา open labelled เปรียบเทียบ alginate suspension 10 มิลลิลิตร วันละ 4 ครั้ง เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ใช้ยา alginate

พบว่าสามารถทำให้คะแนนของอาการกรดไหลย้อนดีขึ้นที่ 2 เดือน และ 6 เดือนอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังช่วยให้คะแนนของรอยโรคในกรดไหลย้อน (reflux finding score) ดีขึ้นได้ที่ 6 เดือน<sup>(147)</sup>

Baclofen: มีการศึกษาแบบไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ (single arm) ขนาดเล็ก พบว่า baclofen ขนาด 20 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้งช่วยให้อาการไอของผู้ป่วยดีขึ้น โดยเห็นผลชัดในผู้ป่วยที่มีการลดลงของจำนวนครั้งของภาวะกรดไหลย้อนลดลงร่วมด้วย<sup>(148)</sup> และยังมีอีกการศึกษาที่สนับสนุนเป็น randomized open labeled study เปรียบเทียบ baclofen กับ gabapentin ในผู้ป่วย refractory GERD ที่มีอาการไอจากภาวะกรดไหลย้อน พบว่า baclofen ช่วยกดอาการไอ (cough suppression) ได้ถึงร้อยละ 53 โดยไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ได้ยา gabapentin ร้อยละ 57.3 ( $p=0.55$ )<sup>(149)</sup>

Gabapentin: นอกเหนือไปจากการศึกษาที่ทำเปรียบเทียบดังกล่าวข้างต้นแล้ว มีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (2 การทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม, 1 prospective case series, 2 retrospective and 2 case reports) พบว่า gabapentin ให้ความรุนแรงของอาการไอ (cough severity) และคุณภาพชีวิตที่จำเพาะต่ออาการไอ (cough-specific quality of life) ของผู้ป่วยดีขึ้นเมื่อเทียบกับยาหลอก<sup>(150)</sup>

อย่างไรก็ตามยังขาดหลักฐานในการสนับสนุนอย่างเพียงพอในการรักษาภาวะกรดไหลย้อนนอกหลอดอาหารด้วยยากลุ่มเหล่านี้ ดังนั้นการศึกษาเพิ่มเติมประกอบในการรักษาภาวะกรดไหลย้อนนอกหลอดอาหารทั้งในส่วนของการรักษาเพิ่มเติมภายหลังการได้รับยาลดกรดกลุ่ม PPI และรวมไปถึงยาลดกรดกลุ่ม PCAB (Potassium-Competitive Acid Blockers) ซึ่งมีผลการรักษากรดไหลย้อนไม่ด้อยไปกว่ายาลดกรดกลุ่ม PPI จึงมีความจำเป็นเพื่อใช้ประกอบการตัดสินใจในการรักษาต่อไป



## 4.5 การติดตามการรักษา

**Q** **คำถามที่ 17:** ผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่ไม่รุนแรง การให้ยาเมื่อมีอาการ ดีกว่าการให้ยาอย่างต่อเนื่องหรือไม่

**S** **ข้อเสนอแนะที่ 17:** ผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่ตอบสนองต่อการรักษาเบื้องต้นจนไม่มีอาการรบกวนแล้ว สามารถให้การรักษาด้วยยา PPI เมื่อมีอาการกำเริบ (on-demand therapy) ได้

คุณภาพหลักฐาน: ปานกลาง

การให้น้ำหนักคำแนะนำ: แนะนำแบบมีเงื่อนไข

มติที่ประชุมเห็นชอบข้อเสนอแนะ: เห็นด้วยอย่างยิ่ง 22.2%

เห็นด้วย 66.7%

เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 11.1%

### คำอธิบาย

ผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่ไม่รุนแรง ได้แก่ กลุ่มที่ไม่มีหลอดอาหารอักเสบ และกลุ่มที่มีหลอดอาหารอักเสบระดับ A ถึง B ของ LA classification หลังได้รับการรักษาเบื้องต้นด้วย PPI เป็นระยะเวลา 4-8 สัปดาห์แล้ว และตอบสนองจนไม่มีอาการรบกวนแล้ว การรักษาในระยะยาวนั้น มีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมาน เพื่อเปรียบเทียบการให้ยา PPI เมื่อมีอาการกำเริบ (on-demand therapy) กับการให้ยา PPI อย่างต่อเนื่อง (continuous therapy) 2 การศึกษาฉบับแรกโดย Khan และคณะรวบรวมการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม

10 การศึกษา ประกอบด้วยผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่ไม่รุนแรง 4,574 ราย ติดตามเป็นระยะเวลา 6-7 เดือน พบผลการศึกษาลึก คือ การหยุดการรักษา ซึ่งเป็นสิ่งบ่งชี้ความไม่พึงพอใจของผู้ป่วยและการควบคุมอาการไม่ได้ ในกลุ่มให้ยาเมื่อมีอาการกำเริบดีกว่ากลุ่มที่ให้ยาอย่างต่อเนื่อง (pooled OR = 0.50; 95% CI: 0.35-0.72,  $p=0.0002$ )<sup>(151)</sup> อีกรการศึกษาโดย Boghossian และคณะ พบว่าการให้ยาเมื่อมีอาการกำเริบจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการควบคุมอาการไม่ได้เมื่อเปรียบเทียบกับกรให้ PPI อย่างต่อเนื่อง (RR 1.71, 95% CI: 1.31-2.21) แต่มีการใช้ปริมาณยาน้อยกว่า (โดยเฉลี่ยลดการใช้ PPI ลง 3.79 เม็ดต่อสัปดาห์, 95% CI: -4.73 to -2.84,  $p<0.00001$ )<sup>(152)</sup> ด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขมีการศึกษาวิเคราะห์ต้นทุนในยุโรปพบว่า กลุ่มให้ยาเมื่อมีอาการกำเริบมีค่าใช้จ่ายโดยตรงจากการใช้ยาน้อยกว่า<sup>(153)</sup> นอกเหนือจากการใช้ยา PPI เมื่อมีอาการกำเริบนั้นมีข้อมูลพบว่า การให้ยากลุ่ม alginate เมื่อมีอาการก็สามารถบรรเทาอาการของกรดไหลย้อนได้ดีกว่ายาหลอกและ antacids<sup>(89)</sup>

**Q คำถามที่ 18:** ผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่มีความรุนแรงปานกลางถึงมาก การให้ยาอย่างต่อเนื่องดีกว่าการให้ยาเมื่อมีอาการหรือไม่

**S ข้อเสนอแนะที่ 18.1:** การให้ PPI อย่างต่อเนื่อง มีประโยชน์ในผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่มีหลอดอาหารอักเสบรุนแรง

คุณภาพหลักฐาน: ปานกลาง

การให้น้ำหนักคำแนะนำ: แนะนำแบบมีเงื่อนไข

มติที่ประชุมเห็นชอบข้อเสนอแนะ: เห็นด้วยอย่างยิ่ง 31.2%

เห็นด้วย 68.8%

## คำอธิบาย

ผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่มีหลอดอาหารอักเสบรุนแรง หมายถึง ผู้ป่วยที่ตรวจพบความรุนแรงของการอักเสบจากการส่องกล้องระดับ C ถึง D ตาม LA classification การรักษาในระยะยาวของผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการทดลองแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบการให้ esomeprazole วันละครั้งอย่างต่อเนื่องกับให้เมื่อมีอาการเพื่อควบคุมการหายของหลอดอาหารอักเสบ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ PPI อย่างต่อเนื่องสามารถควบคุมการหายของหลอดอาหารอักเสบที่ 6 เดือนได้ดีกว่าการให้ยาเฉพาะเมื่อมีอาการ (ร้อยละ 81 เทียบกับร้อยละ 58;  $p < 0.0001$ ) แต่การกลับเป็นซ้ำของอาการโดยรวมของกรดไหลย้อนไม่แตกต่างกัน ยกเว้นอาการแสบร้อนยอดอกพบน้อยกว่าในกลุ่มให้ยาอย่างต่อเนื่อง<sup>(154)</sup> นอกเหนือจากยาในกลุ่ม PPI มีการศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมและปกปิดข้อมูลทั้งสองทางพบว่ายาในกลุ่ม PCAB ได้แก่ vonoprazan ขนาด 20 และ 10 มก. สามารถลดอาการหลอดอาหารอักเสบกลับเป็นซ้ำที่ 24 สัปดาห์ได้ไม่ด้อยกว่าและมีแนวโน้มดีกว่า lansoprazole 15 มก. (ร้อยละ 2 เทียบกับร้อยละ 5.1 และร้อยละ 16.8;  $p < 0.0001$ )<sup>(155)</sup> รวมถึงการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายเปรียบเทียบโดยอ้อมก็พบว่า vonoprazan ป้องกันหลอดอาหารอักเสบกลับเป็นซ้ำได้ดีกว่า PPI ส่วนใหญ่ สำหรับผู้ป่วยกลุ่มที่มีหลอดอาหารอักเสบรุนแรง<sup>(156)</sup>

## S ข้อเสนอแนะที่ 18.2: การให้ PPI อย่างต่อเนื่อง มีประโยชน์ในผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่มีอาการรุนแรง และเป็นซ้ำบ่อย

คุณภาพหลักฐาน: ต่ำ

การให้นำหนักคำแนะนำ: แนะนำแบบมีเงื่อนไข

มติที่ประชุมเห็นชอบข้อเสนอแนะ: เห็นด้วย 93.8%

เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 6.2%

**คำอธิบาย**

ความรุนแรงและความถี่ของอาการกรดไหลย้อนมักใช้การประเมินโดย modified Likert scale หรือชุดคำถามประเมินอาการและให้คะแนน เช่น Gastrointestinal symptom rating scale (GSRS), Frequency scale for symptoms of GERD (FSSG) โดยกลุ่มที่มีอาการรุนแรงจะหมายถึงอาการที่ทำให้ไม่สามารถทำกิจวัตรปกติได้<sup>(157,158)</sup> ทั้งนี้ ความรุนแรงและความถี่ของอาการแสบร้อนกลางอกหรือขย้อนสำรอกอาจไม่สัมพันธ์กับการพบการอักเสบของหลอดอาหาร<sup>(159)</sup> อย่างไรก็ตาม แม้ผู้ป่วยจะไม่มีหลอดอาหารอักเสบ ข้อมูลการศึกษาในระยะยาวพบว่าเกิดการเกิดอาการเป็นซ้ำพบได้บ่อยและมีความรุนแรงระดับกลางถึงระดับสูงได้มากกว่าร้อยละ 60<sup>(160)</sup> มีการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบการให้ยาในระยะยาวในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการกรดไหลย้อนกลับเป็นซ้ำบ่อยและมีความรุนแรงระดับปานกลางขึ้นไป พบว่าการให้ยาอย่างต่อเนื่องมีแนวโน้มลดอัตราการเกิดอาการที่ 6 เดือนได้มากกว่า (ร้อยละ 86.4 vs. ร้อยละ 74.6;  $p=0.065$ ) และมีความพึงพอใจสูงกว่า (visual analogue scale 90 mm เทียบกับ 83 mm;  $p=0.026$ ) กลุ่มที่ให้ยาเมื่อมีอาการ<sup>(161)</sup>

**Q คำถามที่ 19:** ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาเบื้องต้นด้วยยา PPI นาน 8 สัปดาห์ การค่อยๆ ลดขนาดยาลงป้องกันอาการกำเริบดีกว่า การหยุดยาทันทีแล้วให้ยาเฉพาะเมื่อมีอาการหรือไม่

**S ข้อเสนอแนะที่ 19:** การหยุดยาทันทีหลังตอบสนองต่อการรักษาด้วย PPI ในขนาดมาตรฐาน 4-8 สัปดาห์ มีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการไม่ต่างจากการค่อยๆ ลดขนาดยาลง

คุณภาพหลักฐาน: ปานกลาง

การให้น้ำหนักคำแนะนำ: แนะนำแบบมีเงื่อนไข

มติที่ประชุมเห็นชอบข้อเสนอแนะ: เห็นด้วย 100%

## คำอธิบาย

ข้อมูลการศึกษาในอดีตแสดงให้เห็นว่าหลังจากหยุดยาในผู้ป่วยกรดไหลย้อน พบว่าร้อยละ 75 ของกลุ่มที่ไม่มีอาการอีกเสบของหลอดอาหาร และร้อยละ 90 กลุ่มที่มีการอักเสบของหลอดอาหารจะมีการกำเริบของอาการภายใน 6 เดือน<sup>(162,163)</sup> อย่างไรก็ตาม การศึกษาแบบพื้นฐานประชากรในประเทศสหรัฐอเมริกาในปี 2546 รวบรวมผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่ต้องใช้ยา PPI สูงกว่าขนาดมาตรฐานแสดงให้เห็นว่า ร้อยละ 80 ของผู้ป่วยไม่มีอาการกำเริบหลังจากปรับลดยาเหลือเป็นขนาดมาตรฐาน<sup>(164)</sup> นอกจากนี้ การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในผู้ป่วยกรดไหลย้อนไม่พบว่ามีอาการกำเริบที่เกิดจากการหลังกรดมากขึ้นหลังจากหยุดยา PPI<sup>(165)</sup> ดังนั้นการหยุดยาหลังจากอาการตอบสนองเบื้องต้นน่าจะทำได้ โดยมีหลักฐานจากการศึกษาแบบสุ่มขนาดเล็กในประเทศเกาหลี ในผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่ตอบสนองต่อการรักษาเบื้องต้นแล้วแบ่งเป็นกลุ่มที่หยุดยาและใช้ยาเมื่อมีอาการ เปรียบเทียบกับการลดยาเหลือครึ่งหนึ่งของขนาดเดิม พบว่าร้อยละ 64 และร้อยละ 71 ของผู้ป่วยแต่ละกลุ่มตามลำดับมีกรดไหลย้อนที่ไม่รุนแรง คือเป็น grade M (minimal) ของ modified Los Angeles classification<sup>(166)</sup> และแสดงให้เห็นว่า ความรุนแรงและความถี่ของอาการแสบยอดอกและเรอเปรี้ยวไม่ต่างกัน ทั้งตอนเริ่มต้นที่ 4 สัปดาห์และที่ 12 สัปดาห์<sup>(167)</sup> อีกการศึกษาแบบพหุสถาบันในยุโรปและแอฟริกา พบว่าร้อยละ 82 ของผู้ป่วยที่ใช้วิธีหยุดยาและกินยาเมื่อมีอาการ และร้อยละ 86 ของกลุ่มที่กินยาอย่างต่อเนื่อง มีความพอใจในการควบคุมอาการแสบยอดอกและเรอเปรี้ยว (ซึ่งไม่แตกต่างกัน)<sup>(168)</sup> ดังนั้นแม้ว่าหลักฐานของการปรับยาเหลือเฉพาะเวลามีอาการจะมีไม่มาก แต่ก็พบว่าน่าจะมีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการไม่แตกต่างจากการลดขนาดยาหรือใช้ยาอย่างต่อเนื่อง

**Q** **คำถามที่ 20:** ในภาวะหลอดอาหารอักเสบรุนแรง ยา PCAB ดีกว่า PPI หรือไม่

**S** **ข้อเสนอแนะที่ 20:** ยากลุ่ม PCAB มีประสิทธิภาพในการรักษาและป้องกันหลอดอาหารอักเสบกลับซ้ำในผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่มีหลอดอาหารอักเสบไม่ต้อกว่ายากลุ่ม PPI และมีแนวโน้มได้ผลดีกว่ายากลุ่ม PPI ในผู้ป่วยที่มีหลอดอาหารอักเสบรุนแรง

คุณภาพหลักฐาน: สูง

การให้น้ำหนักคำแนะนำ: แนะนำแบบมีเงื่อนไข

มติที่ประชุมเห็นชอบข้อเสนอแนะ: เห็นด้วยอย่างยิ่ง 60%

เห็นด้วย 26.7%

เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 13.3%

### คำอธิบาย

การศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบ 3 การศึกษา (จำนวนผู้ป่วยหลอดอาหารอักเสบมากกว่า 1,500 ราย)<sup>(169-171)</sup> และการศึกษาแบบการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย (network meta-analysis)<sup>(172)</sup> พบว่า vonoprazan 20 มก. ต่อวัน มีประสิทธิภาพสูงและไม่ต้อกว่า lansoprazole 30 มก. ต่อวัน ในการรักษาหลอดอาหารอักเสบที่ 8 สัปดาห์ โดยพบว่าการหายของหลอดอาหารอักเสบที่ 2 และ 4 สัปดาห์ด้วยยา vonoprazan ดีกว่า lansoprazole เล็กน้อย<sup>(169)</sup> และเมื่อวิเคราะห์ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีหลอดอาหารอักเสบรุนแรง (LA classification grade C/D) พบว่า vonoprazan 20 มก. ต่อวัน มีประสิทธิภาพสูงกว่า lansoprazole 30 มก. ต่อวัน ในการรักษาหลอดอาหารอักเสบที่ 8 สัปดาห์ (อัตราหายร้อยละ 98.7 เทียบกับร้อยละ 87.5;  $p=0.0082$ , ตามลำดับจากการศึกษาในประเทศญี่ปุ่น; และร้อยละ 92.4 เทียบกับร้อยละ 91.3;  $p<0.05$ , ตามลำดับ จากการศึกษานในเอเชีย)<sup>(169,170)</sup> ในการศึกษา

แบบสุ่มเปรียบเทียบในผู้ป่วย 607 รายที่หายจากหลอดอาหารอักเสบด้วยยา vonoprazan พบโอกาสเกิดหลอดอาหารอักเสบกลับซ้ำที่ 24 สัปดาห์ ร้อยละ 8, ร้อยละ 5.1 และร้อยละ 2 ด้วยการรักษาแบบต่อเนื่องด้วยยา lansoprazole 15 มก. ต่อวัน, vonoprazan 10 มก. ต่อวัน, และ vonoprazan 20 มก. ต่อวัน ตามลำดับ ( $p < 0.0001$  เมื่อเทียบสองขนาดของ vonoprazan กับ vonoprazan ทั้งสองขนาด;  $p > 0.05$  ระหว่างสองขนาดของ vonoprazan)<sup>(155)</sup> การวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย รวบรวมการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบ 22 การศึกษาในผู้ป่วยหลอดอาหารอักเสบพบว่า vonoprazan มีประสิทธิภาพในการป้องกันหลอดอาหารอักเสบกลับซ้ำเทียบเท่า และสูงกว่า PPI บางตัว<sup>(156)</sup> ทั้งนี้การศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบควบคุมขนาดใหญ่ซึ่งเปรียบเทียบ vonoprazan กับ lansoprazole ในการรักษาหลอดอาหารอักเสบและป้องกันหลอดอาหารอักเสบกลับซ้ำ ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาที่มีการวางแผนวิจัยและวิเคราะห์แบบ non-inferiority trials<sup>(155,169,170)</sup>

**Q คำถามที่ 21:** การใช้ยา prokinetics, alginates หรือ rebamipide ร่วมกับยา PPI มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่มีหลอดอาหารอักเสบ ดีกว่าการให้ยา PPI อย่างเดียวหรือไม่

**S ข้อเสนอแนะที่ 21:** ผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่มีหลอดอาหารอักเสบ การใช้ prokinetics, alginates, หรือ rebamipide ร่วมกับยา PPI มีหลักฐานว่าช่วยลดอาการ แต่ไม่ช่วยลดการอักเสบของหลอดอาหาร เทียบกับการให้ยา PPI อย่างเดียว

คุณภาพหลักฐาน: ปานกลาง

การให้น้ำหนักคำแนะนำ: แนะนำแบบมีเงื่อนไข

มติที่ประชุมเห็นชอบข้อเสนอแนะ: เห็นด้วยอย่างยิ่ง 12.5%

เห็นด้วย 87.5%

### คำอธิบาย

ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่น่าเชื่อถือสนับสนุนว่าการใช้ยากกลุ่ม prokinetics, alginates, หรือ rebamipide ร่วมกับยากกลุ่ม PPI จะช่วยเพิ่มการหายของหลอดอาหารอักเสบเมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยา PPI ตัวเดียว ข้อมูลการศึกษายากกลุ่ม prokinetics ร่วมกับยา PPI ในผู้ป่วยหลอดอาหารอักเสบมีค่อนข้างจำกัด การศึกษาทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมหลายการศึกษาพบว่าการใช้ยา cisapride<sup>(173)</sup> หรือ mosapride<sup>(174,175)</sup> ร่วมกับยา PPI ไม่ช่วยเพิ่มการหายของหลอดอาหารอักเสบอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยา PPI อย่างเดียว (ผู้ป่วยส่วนมากในการศึกษาเหล่านี้มีหลอดอาหารอักเสบแบบไม่รุนแรง LA classification grade A/B) อย่างไรก็ตาม พบว่าการให้ยา mosapride ร่วมกับยา PPI ในการรักษาผู้ป่วยหลอดอาหารอักเสบสามารถช่วยให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นได้มากกว่าการใช้ยา PPI อย่างเดียว โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการกรดไหลย้อนรุนแรง และ/หรือ มีอาการอัดแน่นท้อง (dyspeptic symptoms) ร่วมด้วย<sup>(174-177)</sup>

ข้อมูลการศึกษายากกลุ่ม mucoprotective ร่วมกับยา PPI ในผู้ป่วยหลอดอาหารอักเสบมีค่อนข้างจำกัด การศึกษาทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ในทวีปเอเชีย (รวมทั้งประเทศไทย) พบว่าการให้ยา rebamipide ร่วมกับยา PPI ในการรักษาผู้ป่วยหลอดอาหารอักเสบสามารถช่วยให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นที่ 4 สัปดาห์ได้มากกว่าการใช้ยา PPI อย่างเดียว<sup>(178)</sup> ทั้งนี้ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดในการศึกษาเหล่านี้มีหลอดอาหารอักเสบแบบไม่รุนแรง LA classification grade A/B และไม่มีการประเมินการหายของหลอดอาหารอักเสบด้วยการส่องกล้องในการศึกษานี้<sup>(178)</sup> การศึกษาทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมขนาดเล็กในผู้ป่วยหลอดอาหารอักเสบที่หายจากการอักเสบโดยยา PPI พบว่าการให้ยา rebamipide ร่วมกับยา PPI อย่างต่อเนื่องมีประสิทธิภาพในการป้องกันอาการกรดไหลย้อนกลับซ้ำที่ 1 ปีดีกว่าการใช้ยา PPI ตัวเดียว (ร้อยละ 20 เทียบกับร้อยละ 52.4 ตามลำดับ;  $p < 0.05$ )<sup>(179)</sup>



ข้อมูลการศึกษาในกลุ่ม alginates ร่วมกับยา PPI ในผู้ป่วยหลอดอาหารอักเสบมีน้อย การศึกษาทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (ตีพิมพ์แบบบทความ) พบว่าการให้ยา sodium alginate ร่วมกับยา PPI ในการรักษาผู้ป่วยหลอดอาหารอักเสบสามารถช่วยลดอาการ ลด duration of intragastric pH <4 และลดจำนวน total reflux number ได้มากกว่าการให้ยา PPI อย่างเดียว ทั้งนี้ผู้ป่วยร้อยละ 90 ในการศึกษาเหล่านี้หลอดอาหารอักเสบแบบไม่รุนแรง LA classification grade A/B และไม่มีภาวะประเมินการหายของหลอดอาหารอักเสบด้วยการส่องกล้องในการศึกษา<sup>(180)</sup>

**Q คำถามที่ 22:** การให้ PPI ระยะยาวสามารถลดความเสี่ยงการเกิดมะเร็งหลอดอาหารในผู้ป่วย Barrett's esophagus หรือไม่

**S ข้อเสนอแนะที่ 22:** ในผู้ป่วย Barrett's esophagus การให้ PPI ระยะยาว อาจช่วยลดความเสี่ยงของมะเร็งหลอดอาหารและแนะนำให้ปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ

คุณภาพหลักฐาน: ต่ำ

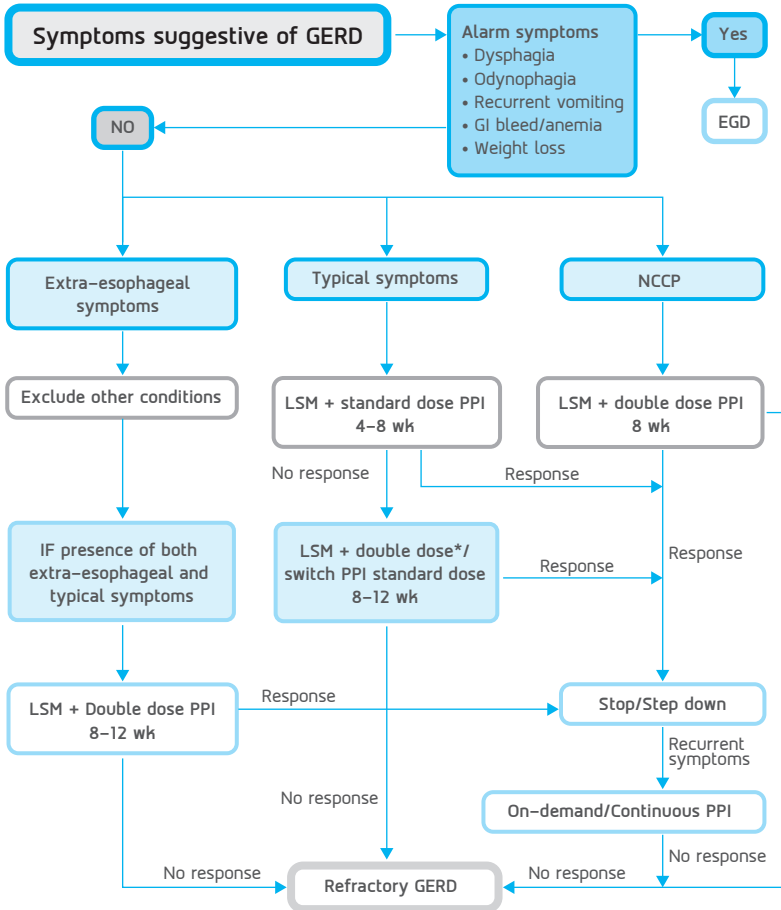
การให้น้ำหนักคำแนะนำ: แนะนำแบบมีเงื่อนไข

มติที่ประชุมเห็นชอบข้อเสนอแนะ: เห็นด้วยอย่างยิ่ง 13.3%

เห็นด้วย 86.7%

การวิเคราะห์ห่อภิมาณโดย Singh S และคณะ รวบรวมการวิจัยโดยการสังเกต 7 การศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างการให้ยาลดกรดกับความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งหลอดอาหารหรือเซลล์แบ่งตัวแบบผิดปกติมาก (high grade dysplasia) ในผู้ป่วย Barrett's esophagus พบว่าการใช้ยา PPI สัมพันธ์กับการลดความเสี่ยงของมะเร็งหลอดอาหารและเซลล์แบ่งตัวแบบผิดปกติลงได้ร้อยละ 71 (adjusted OR 0.29; 95% CI: 0.12-0.79)<sup>(181)</sup> อย่างไรก็ตามการศึกษาชนิดนี้มีกลุ่มควบคุมต่อมา ยังมีข้อมูลที่ขัดแย้งกันอยู่ โดย Hvid-Jensen และคณะ ศึกษาในกลุ่มประชากรทั่วประเทศเดนมาร์ก ซึ่งประกอบด้วยผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย Barrett's esophagus ใหม่ 9,883 ราย และพบมะเร็งหลอดอาหาร 140 ราย พบว่าการใช้ PPI ระยะยาวมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงมะเร็งหลอดอาหารและเซลล์แบ่งตัวแบบผิดปกติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่ใช้ยาอย่างสม่ำเสมอ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดค่อนข้างมาก เช่น ไม่มีข้อมูลดัชนีมวลกาย การสูบบุหรี่หรือดื่มสุรา และการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร ซึ่งมีผลต่อการเกิดเซลล์แบ่งตัวแบบผิดปกติ<sup>(182)</sup> อีกการศึกษาโดย Tan MC และคณะ พบว่าการใช้ยา PPI สัมพันธ์กับการลดลงของความเสี่ยงมะเร็งหลอดอาหารร้อยละ 41 (OR 0.59; 95% CI: 0.35-0.99) และยิ่งลดความเสี่ยงในขนาดยา PPI ที่สูงขึ้น<sup>(183)</sup>

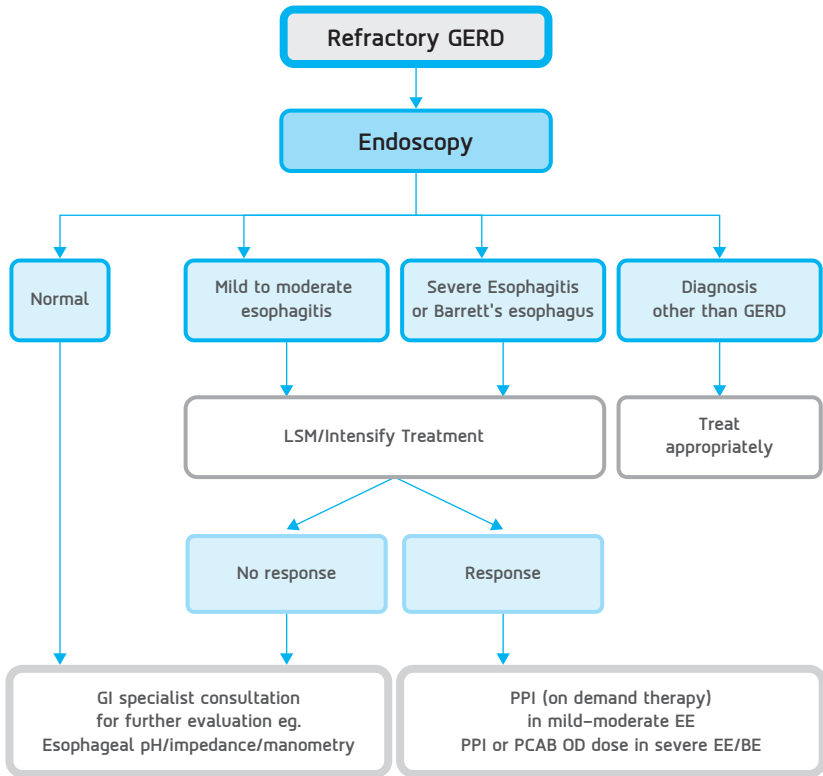
## แผนภูมิที่ 1 แสดงแนวทางการวินิจฉัย และให้การรักษา ในผู้ป่วยกรดไหลย้อนในเวชปฏิบัติ



### \*ดูข้อเสนอแนะที่ 12.1

EGD = esophagogastroduodenoscopy, GERD = gastroesophageal reflux disease, NCCP = non-cardiac chest pain, LSM = life style modification

## แผนภูมิที่ 2 แสดงแนวทางการสืบค้นและการรักษาหลังได้รับการตรวจสอบกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น



BE = Barrett's esophagus, EE = erosive esophagitis, GERD = gastroesophageal reflux disease, P-CAB = potassium competitive acid blocker

## ตารางสรุปข้อเสนอนะแนวทางการเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อน ในประเทศไทย พ.ศ. 2563

การวินิจฉัย	คุณภาพหลักฐาน	การให้น้ำหนักคำแนะนำ
ผู้ป่วยที่มีอาการจำเพาะต่อโรคกรดไหลย้อน ได้แก่ อาการแสบร้อนกลางอกหรือเรอเปรี้ยว เป็นอาการเด่น ตรวจร่างกายปกติ และไม่มีสัญญาณเตือน (alarm features) สามารถให้การวินิจฉัยเบื้องต้นและรักษาโรคกรดไหลย้อนได้โดยไม่ต้องตรวจพิเศษเพิ่มเติม	ปานกลาง	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
ผู้ป่วยที่มีอาการของโรคกรดไหลย้อนและมีสัญญาณเตือน ควรได้รับการตรวจด้วยการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน	สูง	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
ผู้ป่วยที่มีอาการเข้าได้กับกรดไหลย้อนนอกหลอดอาหาร (extraesophageal symptoms of GERD) และไม่มีสัญญาณเตือน หลังจากให้การวินิจฉัยแยกโรคอื่นแล้ว อาการดังกล่าวอาจมีสาเหตุจากโรคกรดไหลย้อนได้	ต่ำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
ผู้ป่วยที่มีอาการแน่น/เจ็บหน้าอกคล้ายโรคหลอดเลือดหัวใจ หากตรวจไม่พบความผิดปกติของโรคหัวใจและตอบสนองต่อการใช้ยาลดการหลั่งกรดชนิด PPI สามารถวินิจฉัยว่าเป็นจากกรดไหลย้อนได้ (non-cardiac chest pain symptoms of GERD)	ปานกลาง	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
ผู้ป่วยที่มีอาการจำเพาะของกรดไหลย้อนและไม่มีสัญญาณเตือน หากตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาลดการหลั่งกรดกลุ่ม PPI เป็นเวลา 2 สัปดาห์ อาจให้การวินิจฉัยโรคกรดไหลย้อนได้	ต่ำมาก	แนะนำแบบมีเงื่อนไข

การสืบค้นเพิ่มเติม	คุณภาพหลักฐาน	การให้น้ำหนักคำแนะนำ
ผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่บริหารยา PPI อย่างถูกวิธีแล้วยังไม่ตอบสนองต่อการรักษา ควรได้รับคำแนะนำให้ตรวจด้วยการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน	ต่ำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
การตรวจหาและรักษาการติดเชื้อเฮลิคอบัคเตอร์ไพโลไรไม่เป็นที่แนะนำเสมอไปในผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อน	สูง	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
ผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนบางรายที่มีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยา PPI ในระยะยาว อาจพิจารณาให้ได้รับการตรวจและรักษาการติดเชื้อเฮลิคอบัคเตอร์ไพโลไร เพื่อป้องกันอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นของการเกิดกระเพาะอาหารอักเสบเรื้อรังแบบเยื่อผิวบาง (atrophic gastritis) หรือการเกิดเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์เยื่อบุของลำไส้เล็ก (intestinal metaplasia)	ปานกลาง	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
ผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่ไม่ตอบสนองต่อยา PPI (refractory GERD) ที่มีผลการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนปกติ ไม่แนะนำการตรวจชิ้นเนื้อบริเวณหลอดอาหาร ยกเว้นสงสัยภาวะหลอดอาหารอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิล	ต่ำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
ผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอย่างเหมาะสม (refractory GERD) และผลการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนไม่พบสาเหตุที่อธิบายอาการของผู้ป่วย ควรพิจารณาส่งตรวจวัดกรดในหลอดอาหาร และ/หรือ ตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร	ปานกลาง	แนะนำแบบมีเงื่อนไข

การดูแลรักษา	คุณภาพหลักฐาน	การให้น้ำหนักคำแนะนำ
แนะนำการลดน้ำหนักในผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่มีน้ำหนักเกินมาตรฐาน หรือผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบเพิ่มขึ้นหลังน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น	ปานกลาง	แนะนำ แบบมีเงื่อนไข
แนะนำการหยุดสูบบุหรี่และการงดดื่มสุราในผู้ป่วยกรดไหลย้อน	ปานกลาง	แนะนำ แบบมีเงื่อนไข
หลีกเลี่ยงการรับประทานอาหารในช่วง 3 ชั่วโมงก่อนเข้านอนและพิจารณาการนอนยกหัวเตียงสูงในผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่มีอาการหลังนอนหลับไปแล้ว	ปานกลาง	แนะนำ แบบมีเงื่อนไข
การใช้ PPI ขนาดมาตรฐานเป็นระยะเวลา 4-8 สัปดาห์มีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการจากกรดไหลย้อน เหนือกว่ายา histamine2-receptor antagonists (H2RA) และ antacids จึงแนะนำให้ใช้ PPI เป็นยากลุ่มแรกที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่สงสัยโรคกรดไหลย้อน	ดี	แนะนำ แบบมีเงื่อนไข
การให้ยา PPI ขนาดสูงมีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการแสบร้อนยอดอก ไม่ต่างจากการให้ยาขนาดมาตรฐานในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา	ดี	แนะนำ แบบมีเงื่อนไข
การเปลี่ยนชนิดยา PPI ในผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการกรดไหลย้อน ไม่แตกต่างจากการเพิ่มขนาดยา PPI เดิม	ปานกลาง	แนะนำ แบบมีเงื่อนไข
การใช้ยาในกลุ่ม prokinetics ในระยะสั้น ร่วมกับยา PPI มีแนวโน้มที่จะช่วยควบคุมอาการของผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ยา PPI ในขนาดมาตรฐาน	ปานกลาง	แนะนำ แบบมีเงื่อนไข
ไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนในการใช้ยากลุ่ม alginate ร่วมกับยา PPI ในการรักษาผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่ไม่สามารถควบคุมอาการด้วยยา PPI ในขนาดมาตรฐาน	ปานกลาง	แนะนำ แบบมีเงื่อนไข

การดูแลรักษา	คุณภาพหลักฐาน	การให้คำแนะนำ
ไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนสำหรับการพิจารณาเพื่อเลือกใช้ยาในกลุ่ม neuromodulator ร่วมกับยา PPI ในการรักษาผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่ไม่สามารถควบคุมอาการด้วยยา PPI ในขนาดมาตรฐาน	ปานกลาง	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
การให้ยา PPI ขนาดสูงมีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการเจ็บแน่นหน้าอกที่สัมพันธ์กับกรดไหลย้อน	ปานกลาง	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
การใช้ยา PPI ได้ประโยชน์ในผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่มีอาการหรืออาการแสดงนอกหลอดอาหาร (established extraesophageal GERD symptoms) โดยเฉพาะผู้ที่มีอาการจำเพาะต่อโรคกรดไหลย้อน (typical symptoms of GERD) ร่วมด้วย	ต่ำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
ผู้ป่วยที่มีอาการจำเพาะต่อโรคกรดไหลย้อนที่มีอาการแสดงนอกหลอดอาหารร่วม (established extraesophageal GERD symptoms) หลังจากใช้ยาที่ยับยั้งการหลั่งกรดชนิด PPI แล้ว แต่ไม่ตอบสนอง ยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ชัดเจนในการใช้ยากกลุ่มกระตุ้นการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร (prokinetics) ยาคลายกล้ามเนื้อ (baclofen) ยาบรรเทาอาการปวด (gabapentin) หรือยากกลุ่ม alginate ร่วมกับยา PPI	ต่ำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข

การติดตามการรักษา	คุณภาพหลักฐาน	การให้คำแนะนำ
ผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่ตอบสนองต่อการรักษาเบื้องต้นจนไม่มีอาการรบกวนแล้ว สามารถให้การรักษาด้วยยา PPI เมื่อมีอาการกำเริบ (on-demand therapy) ได้	ปานกลาง	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
การให้ PPI อย่างต่อเนื่อง มีประโยชน์ในผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่มีหลอดอาหารอักเสบรุนแรง	ปานกลาง	แนะนำแบบมีเงื่อนไข



การติดตามการรักษา	คุณภาพหลักฐาน	การให้น้ำหนักคำแนะนำ
การให้ PPI อย่างต่อเนื่อง มีประโยชน์ในผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่มีอาการรุนแรง และเป็นซ้ำบ่อย	ต่ำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
การหยุดยาทันทีหลังตอบสนองต่อการรักษาด้วย PPI ในขนาดมาตรฐาน 4-8 สัปดาห์ มีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการไม่ต่างจากการค่อยๆ ลดขนาดยาลง	ปานกลาง	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
ยากลุ่ม PCAB มีประสิทธิภาพในการรักษาและป้องกันหลอดอาหารอักเสบกลับซ้ำ ในผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่มีหลอดอาหารอักเสบไม่ต้อกว่ายากลุ่ม PPI และมีแนวโน้มได้ผลดีกว่ายากลุ่ม PPI ในผู้ป่วยที่มีหลอดอาหารอักเสบรุนแรง	สูง	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
ผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่มีหลอดอาหารอักเสบ การใช้ prokinetics, alginates, หรือ rebamipide ร่วมกับยา PPI มีหลักฐานว่าช่วยลดอาการ แต่ไม่ช่วยลดการอักเสบของหลอดอาหาร เทียบกับการให้ยา PPI อย่างเดียว	ปานกลาง	แนะนำแบบมีเงื่อนไข
ในผู้ป่วย Barrett's esophagus การให้ PPI ระยะยาว อาจช่วยลดความเสี่ยงของมะเร็งหลอดอาหาร และแนะนำให้ปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ	ต่ำ	แนะนำแบบมีเงื่อนไข



แผนภูมิที่ 1 แสดงแนวทางการวินิจฉัยและให้การรักษาในผู้ป่วยกรดไหลย้อนในเวชปฏิบัติ และแผนภูมิที่ 2 แสดงแนวทางการสืบค้นและการรักษาหลังได้รับการตรวจสอบกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น



ตารางสรุปข้อเสนอแนะแนวทางเวชปฏิบัติ การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อน ในประเทศไทย พ.ศ. 2563

# คำแนะนำ

## ที่ไม่เป็นที่ยอมรับ

**Q คำถาม ก:** การส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนตั้งแต่แรก ในผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดหลอดอาหารอักเสบชนิดรุนแรงหรือภาวะแทรกซ้อนจากโรคกรดไหลย้อน มีประโยชน์หรือไม่

**S ข้อเสนอแนะ ก:** ผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดหลอดอาหารอักเสบชนิดรุนแรงหรือภาวะแทรกซ้อนจากโรคกรดไหลย้อน ได้แก่ อ้วน เพศชาย ต้มสุรา มีประวัติเป็น hiatal hernia การส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนตั้งแต่แรกอาจมีประโยชน์ในการพยากรณ์โรคและกำหนดระยะเวลาการรักษา

คุณภาพหลักฐาน: ต่ำ

การให้น้ำหนักคำแนะนำ: ไม่ยอมรับ

มติที่ประชุมเห็นชอบข้อเสนอแนะ: เห็นด้วย 10%

เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 30%

ไม่เห็นด้วย 55%

### คำอธิบาย

การศึกษาในประชากรชาวจีน 2,580 รายที่ได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนที่เป็นส่วนหนึ่งของการตรวจสุขภาพตามปกติ พบว่ามีปัจจัยเสี่ยงบางประการที่สัมพันธ์กับการเกิดหลอดอาหารอักเสบที่รุนแรง ได้แก่ เพศชาย (OR = 2.87, 95% CI: 1.24-6.66; p=0.014) hiatal hernia (OR = 9.68, 95% CI: 5.00-17.95; p<0.001) และ

การตีรสุมรา (OR = 3.17, 95% CI: 1.44-6.97; p=0.004)<sup>(184)</sup> นอกจากนี้ การศึกษาแบบการวิเคราะห์ห่อภิมาน (meta-analysis) ที่มีการศึกษา ในเอเชียรวมอยู่ด้วยก็แสดงให้เห็นว่า ค่าดัชนีมวลกาย  $\geq 25$  กิโลกรัม/ ตารางเมตร เพิ่มความเสี่ยงของการมีหลอดอาหารอักเสบมากกว่าผู้ป่วย ที่มีดัชนีมวลกายน้อยกว่า 25 กิโลกรัม/ตารางเมตร (adjusted odd ratio 1.76; 95% CI: 1.16-2.68; p=0.004)<sup>(185)</sup>

โรคกรดไหลย้อนที่มีหลอดอาหารอักเสบ (erosive esophagitis) และโรคกรดไหลย้อนที่ไม่มีหลอดอาหารอักเสบ (non-erosive reflux disease, NERD) จะนับเป็นโรคเดียวกันที่มีความรุนแรงต่างกัน (disease spectrum) หรือเป็นคนละโรคกันนั้น ยังไม่เป็นที่แน่ชัดเนื่องจากข้อมูลที่มี ในปัจจุบันส่วนใหญ่เป็นการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้า อย่างไรก็ตามการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) พบว่าอัตราการตอบสนองต่อการรักษามีความแตกต่างกัน ระหว่างผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม โดยในผู้ป่วย NERD มีการตอบสนองต่อยา PPI ที่ต่ำกว่า (ร้อยละ 36.7 (95% CI: 34.1-39.3) เทียบกับร้อยละ 55.5 (95% CI: 51.5-59.5) ในผู้ที่มี erosive esophagitis<sup>(162)</sup> และพบว่า ผู้ป่วยที่มี erosive esophagitis จะมีอัตราการหายของหลอดอาหาร อักเสบและอัตราการหายของอาการสูงขึ้นเมื่อใช้ PPI ในขนาดที่สูงขึ้น<sup>(186)</sup> นอกจากนี้การศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษาในผู้ป่วยกรดไหลย้อน ที่มีหลอดอาหารอักเสบพบว่า มีอัตราการกลับเป็นซ้ำของหลอดอาหาร อักเสบสูงในกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอกหลังตรวจพบการหายของ การอักเสบของหลอดอาหารหลังการรักษาในระยะแรก<sup>(187)</sup> มีการศึกษา แบบสุ่มเปรียบเทียบที่มีกลุ่มควบคุมระหว่างการให้ PPI ต่อเนื่อง เทียบกับ ยาหลอกในผู้ป่วย 445 รายที่เคยมีหลอดอาหารอักเสบนรุนแรง (LA classification grade C, D) และมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด หลอดอาหารอักเสบ คือมีดัชนีมวลกายเฉลี่ยมากกว่า 30 กิโลกรัม/ ตารางเมตร หลังให้ยาลดกรด 4-8 สัปดาห์และการส่องกล้อง

ทางเดินอาหารส่วนบนไม่พบหลอดอาหารอักเสบแล้ว พบว่าในกลุ่มผู้ที่ได้รับยาหลอกมีอัตราการกลับเป็นซ้ำของหลอดอาหารอักเสบที่ 6 เดือนสูงถึงร้อยละ 85 เทียบกับร้อยละ 15 และ 37 ในกลุ่มที่ได้รับยา PPI ในขนาดสูงและขนาดมาตรฐานตามลำดับ<sup>(188)</sup> ในทางกลับกันพบว่า การให้การรักษาเฉพาะเมื่อมีอาการ (on demand therapy) นั้น มีประสิทธิภาพดีเมื่อติดตามระยะยาวในผู้ป่วย NERD<sup>(151)</sup> ทั้งนี้ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่ใช้ on demand therapy ในผู้ป่วย erosive reflux disease และยังมีข้อมูลว่าอาการไม่สัมพันธ์กับการหายอักเสบของหลอดอาหาร<sup>(189)</sup>

อย่างไรก็ดีแม้ว่าความชุกของหลอดอาหารอักเสบที่รุนแรง (LA classification grade C, D) จะมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในเอเชีย แต่ก็ยังคงอยู่ในระดับต่ำ โดยพบได้ร้อยละ 1-12 ในผู้ที่มาตรวจสุขภาพตามปกติ และพบได้ร้อยละ 5-20 ในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคทางเดินอาหารส่วนบน<sup>(9)</sup> ส่วนภาวะแทรกซ้อนของโรคกรดไหลย้อนยังมีรายงานน้อยมาก กล่าวคือพบหลอดอาหารตีบได้น้อยกว่าร้อยละ 0.1 และพบ long-segment Barrett's esophagus ได้น้อยกว่าร้อยละ 0.05<sup>(190)</sup>

ดังนั้นกรณีผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนมีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดหลอดอาหารอักเสบชนิดรุนแรงหรือภาวะแทรกซ้อนจากโรคกรดไหลย้อน ได้แก่ อ้วน เพศชาย ต้มสุรา มีประวัติเป็น hiatal hernia การส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนตั้งแต่แรกอาจมีประโยชน์ในการพยากรณ์โรค และกำหนดระยะเวลาการรักษาที่เหมาะสม แต่ปัจจัยเรื่องความคุ้มค่าและข้อมูลทางระบาดวิทยาที่ยังพบว่าความชุกของการพบ erosive esophagitis หลอดอาหารตีบ และพบ long-segment Barrett's esophagus ยังต่ำอยู่มากในเอเชียเป็นสิ่งที่ต้องคำนึงถึงและ

ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติม ดังนั้นจึงยังไม่ยอมรับคำแนะนำให้ส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนตั้งแต่แรกแม้ผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนนั้นจะมีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดหลอดอาหารอักเสบชนิดรุนแรงหรือภาวะแทรกซ้อนจากโรคกรดไหลย้อน ได้แก่ อ้วน เพศชาย ตีมสุรา มีประวัติเป็น hiatal hernia ก็ตามหากไม่มีข้อบ่งชี้อื่น

**Q คำถาม ข:** การใช้ไขมันชั้นร่วมกับยาลดการหลั่งกรด PPI มีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน (refractory GERD) เหนือกว่าการใช้ยาลดการหลั่งกรดอย่างเดียวหรือไม่

**S ข้อเสนอแนะ ข:** แม้จะยังไม่มีการศึกษาถึงการไขมันชั้นเพื่อรักษาอาการโรคกรดไหลย้อนที่ควบคุมได้ยาก แต่อาจจะพิจารณาการใช้ยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่มีโรกระบบทางเดินอาหารอื่นร่วมด้วย

คุณภาพหลักฐาน: ต่ำ

การให้น้ำหนักคำแนะนำ: ไม่ยอมรับ

มติที่ประชุมเห็นชอบข้อเสนอแนะ: เห็นด้วย 5.6%

เห็นด้วยแบบมีเงื่อนไข 11.1%

ไม่เห็นด้วย 77.7%

ไม่เห็นด้วยอย่างยิ่ง 5.6%

## คำอธิบาย

Curcumin เป็นสารออกฤทธิ์ที่อยู่ในลำต้นใต้ดินของต้นขมิ้นชัน Turmeric (Curcumin longa) สำหรับประเทศในแถบเอเชีย นั้น ขมิ้นชันถูกจัดเป็นตัวยาสสมุนไพรรักษาโรคมะเร็งเป็นระยะเวลานาน โดยอาศัยกลไกการออกฤทธิ์หลายอย่างร่วมกัน เช่น การออกฤทธิ์ต้านการอักเสบผ่านการยับยั้งการทำงานของ cyclooxygenase -2, 5-lipoxygenase, inducible nitric oxide synthase (iNOS) enzymes, tumor necrosis factor-alpha, interleukin (IL) -1, -2, -6, -8, -12, Toll-like receptor (TLR) -4 และ nuclear factor-kappa B (NFkB) การปรับการทำงานของ brain-gut axis ทั้งนี้รวมถึงการปรับการเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหาร<sup>(191)</sup>

แม้จะมีการศึกษาถึงการใช้ curcumin ในหลายๆ ภาวะ อาทิ irritable bowel syndromes, peptic ulcer diseases และ Helicobacter pylori eradication<sup>(192)</sup> รวมถึงตัวยามีความปลอดภัยสูง ได้รับการรับรองในฐานะ Generally Recognized As Safe (GRAS) จากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา และมีบางรายงานถึงการให้ยาได้สูงถึง 12 กรัมต่อวัน เป็นระยะเวลานาน 3 เดือนโดยไม่พบความผิดปกติที่รุนแรง<sup>(193)</sup> แต่เนื่องจากการศึกษาในโรคกรดไหลย้อนเป็นการศึกษาขนาดเล็ก โดยใช้ยา curcumin เป็นตัวยาทดแทนการใช้ยากลุ่ม PPI และ H2RA พบว่าสามารถลดการใช้ยากลุ่มนี้ได้ถึงร้อยละ 79<sup>(194)</sup> และยังไม่มีการศึกษาการใช้ curcumin ในการรักษาผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่ไม่ตอบสนองต่อการใช้ PPI ทางคณะผู้จัดทำจึงยังไม่แนะนำการใช้ curcumin ในข้อบ่งชี้นี้ แต่อาจจะพิจารณาการใช้ยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่มีโรคระบบทางเดินอาหารอื่นร่วมด้วย

**Q คำถาม ค:** การรักษาด้วยการผ่าตัด มีประโยชน์ในผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่มีอาการนอกหลอดอาหารหรือไม่

**S ข้อเสนอแนะ ค:** การผ่าตัด fundoplication ในผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่มีอาการนอกหลอดอาหาร ควรอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์เฉพาะทางเท่านั้น

คุณภาพหลักฐาน: **น้อย**

การให้น้ำหนักคำแนะนำ: **ไม่ยอมรับ**

มติที่ประชุมเห็นชอบข้อเสนอแนะ: เห็นด้วยอย่างยิ่ง 5.9%

เห็นด้วย 35.3%

ไม่เห็นด้วย 47.1%

ไม่เห็นด้วยอย่างยิ่ง 11.7%

## คำอธิบาย

จากการศึกษาแบบ prospective เปรียบเทียบการผ่าตัด fundoplication กับการให้ยาต่อเนื่อง พบว่าผลระยะยาวในแง่ symptom improvement ที่ 1 ปี ไม่แตกต่างกัน<sup>(195)</sup> และในการศึกษา retrospective study พบว่าการผ่าตัด fundoplication ได้ประโยชน์ชัดเจนกว่าในผู้ป่วยที่มี primary symptom เป็น typical GERD เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มี primary symptom เป็น extraesophageal symptom<sup>(196,197)</sup>

ถ้าดูในกลุ่มผู้ป่วย extraesophageal GERD ที่ตอบสนองต่อการให้ยา PPI มาก่อน มีการศึกษาแสดงว่ามีผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วยการผ่าตัดดีกว่ากลุ่มที่ไม่ตอบสนอง<sup>(196,197)</sup> การมี co-existing typical reflux symptom ในผู้ป่วยที่เป็น extraesophageal GERD ยังไม่สามารถสรุปได้ว่าจะลดโอกาสในการกลับมีอาการใหม่หลัง 12 เดือนหลังการรักษา

เนื่องจากผลลัพธ์ของการศึกษาออกมาต่างกัน และในแต่ละการศึกษา มีประชากรในการศึกษาจำนวนน้อย<sup>(196,197)</sup> ส่วนข้อมูลจากการวิเคราะห์ อภิमान<sup>(196)</sup> พบว่ากลุ่มผู้ป่วย extraesophageal GERD ที่มี Hiatal hernia ขนาดใหญ่ และตรวจพบภาวะ pH < 4 มากเกินกว่าร้อยละ 12 มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยการผ่าตัดให้ผลค่อนข้างดีภายใน 12 เดือนแรก

ในกลุ่มผู้ป่วย extraesophageal GERD ที่มีอาการแสดงของ chronic cough syndrome พบว่ากลุ่มที่มีความสัมพันธ์ระหว่างอาการไอและ ภาวะกรดย้อน (temporal correlation) จากการตรวจวัดกรด ในหลอดอาหารมีผลตอบสนองต่อการรักษาด้วยการผ่าตัดดีกว่ากลุ่มที่ไม่มี temporal correlation ร้อยละ 83 ต่อร้อยละ 57<sup>(198)</sup> ตามลำดับ และมีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบจาก 13 การศึกษา สนับสนุน ว่ากลุ่มผู้ป่วย extraesophageal GERD ที่มีอาการแสดงของ chronic cough syndrome ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการผ่าตัดมากกว่า ร้อยละ 60<sup>(199)</sup>

จากความเห็นของที่ประชุมไม่ยอมรับกับข้อเสนอแนะนี้ เนื่องจากการพิจารณาผ่าตัดในผู้ป่วยภาวะนี้ จำเป็นต้องปรึกษาแพทย์เฉพาะทาง และต้องพิจารณาเป็นรายๆ ไป จึงไม่เหมาะสมต่อการใช้ในเวชปฏิบัติทั่วไป



# เอกสารอ้างอิง

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus G. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900-20; quiz 43.
2. Yamasaki T, Fass R. Noncardiac chest pain: diagnosis and management. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017;33(4):293-300.
3. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology.* 2016:1368-79.
4. Moloy PJ, Charter R. The globus symptom. Incidence, therapeutic response, and age and sex relationships. *Arch Otolaryngol.* 1982;108(11):740-4.
5. Timon C, O'Dwyer T, Cagney D, Walsh M. Globus pharyngeus: long-term follow-up and prognostic factors. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1991;100(5 Pt 1):351-4.
6. Methodology WCCFDS. DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS 2019 [Available from: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=A02BC](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A02BC).
7. ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย. คู่มือการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติ. ๒๕๖๑.
8. Hunt R. The Gernal, Montreal and Vevey Consensus on GERD: Where are we now? Open questions and a look to the future. 2015. p. 12-9.
9. Hungin APS, Molloy-Bland M, Scarpignato C. Revisiting Montreal: new insights into symptoms and their causes, and implications for the future of GERD. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(3):414-21.
10. Broderick R, Fuchs KH, Breithaupt W, Varga G, Schulz T, Babic B, et al. Clinical presentation of gastroesophageal reflux disease: A prospective study on symptom diversity and modification of questionnaire application. *Dig Dis.* 2019:1-8.
11. Klausner AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet.* 1990;335(8683):205-8.
12. Moayyedi P, Axon AT. The usefulness of the likelihood ratio in the diagnosis of dyspepsia and gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(11):3122-5.
13. Patcharatrakul T, Gonlacharvit S. Gastroesophageal reflux symptoms in typical and atypical GERD: roles of gastroesophageal acid refluxes and esophageal motility. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(2):284-90.
14. Iwakiri K, Kinoshita Y, Habu Y, Oshima T, Manabe N, Fujiwara Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015. *J Gastroenterol.* 2016;51(8):751-67.
15. Anderson WD, 3<sup>rd</sup>, Strayer SM, Mull SR. Common questions about the management of gastroesophageal reflux disease. *Am Fam Physician.* 2015;91(10):692-7.
16. Shiota S SS, Anshasi A, El-Serag The Prevalence of Barrett's Esophagus in Asian Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. 2017:1032-57.
17. Gunay E, Ozkan E, Odabasi HM, Abuoglu HH, Eris C, Yildiz MK, et al. Symptom-histopathology relation in upper GI endoscopy. *Ulus Cerrahi Derg.* 2013;29(3):115-8.
18. Krugmann J, Neumann H, Vieth M, Armstrong D. What is the role of endoscopy and oesophageal biopsies in the management of GERD? *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27(3):373-85.
19. Kabil MS, Eby JB, Shahinian HK. Endoscopic vascular decompression versus microvascular decompression of the trigeminal nerve. *Minim Invasive Neurosurg.* 2005;48(4):207-12.
20. Fransen GA, Janssen MJ, Muris JW, Laheij RJ, Jansen JB. Meta-analysis: the diagnostic value of alarm symptoms for upper gastrointestinal malignancy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(10):1045-52.
21. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(3):308-28; quiz 29.
22. Shaheen NJ, Weinberg DS, Denberg TD, Chou R, Qaseem A, Shekelle P, et al. Upper endoscopy for gastroesophageal reflux disease: best practice advice from the clinical guidelines committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2012;157(11):808-16.
23. Peng S, Xiong LS, Xiao YL, Lin JK, Wang AJ, Zhang N, et al. Prompt upper endoscopy is an appropriate initial management in uninvestigated chinese patients with typical reflux symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(9):1947-52.
24. Sandhu DS, Fass R. Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut Liver.* 2018;12(1):7-16.

25. Westhoff B, Brotze S, Weston A, McElhinney C, Cherian R, Mayo MS, et al. The frequency of Barrett's esophagus in high-risk patients with chronic GERD. *Gastrointest Endosc.* 2005;61(2):226-31.
26. Fock KM, Talley N, Goh KL, Sugano K, Katelaris P, Holtmann G, et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus. *Gut.* 2016;65(9):1402-15.
27. Allen CJ, Anvari M. Gastro-oesophageal reflux related cough and its response to laparoscopic fundoplication. *Thorax.* 1998;53(11):963-8.
28. Kamel PL, Hanson D, Kahrilas PJ. Omeprazole for the treatment of posterior laryngitis. *Am J Med.* 1994;96(4):321-6.
29. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, Greenlee H, Schnell T, Nemchausky B, et al. Asthmatics with gastroesophageal reflux: long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(5):987-99.
30. Larain A, Carrasco E, Galleguillos F, Sepulveda R, Pope CE, 2<sup>nd</sup>. Medical and surgical treatment of nonallergic asthma associated with gastroesophageal reflux. *Chest.* 1991;99(6):1330-5.
31. Warsi I, Ahmed J, Younus A, Rasheed A, Akhtar TS, Ain QU, et al. Risk factors associated with oral manifestations and oral health impact of gastro-oesophageal reflux disease: a multicentre, cross-sectional study in Pakistan. *BMJ Open.* 2019;9(3):e021458.
32. Committee ASoP, Muthusamy VR, Lightdale JR, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, et al. The role of endoscopy in the management of GERD. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(6):1305-10.
33. Park SH, Choi JY, Park EJ, Lee JJ, Lee S, Na JO, et al. Prevalence of gastrointestinal diseases and treatment status in noncardiac chest pain patients. *Korean Circ J.* 2015;45(6):469-72.
34. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, Wong WM, Lam SK, Karlberg J, et al. Is proton pump inhibitor testing an effective approach to diagnose gastroesophageal reflux disease in patients with noncardiac chest pain?: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2005;165(11):1222-8.
35. Dekel R, Pearson T, Wendel C, De Garmo P, Fennerty MB, Fass R. Assessment of oesophageal motor function in patients with dysphagia or chest pain - the Clinical Outcomes Research Initiative experience. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(11-12):1083-9.
36. Burgstaller JM, Jenni BF, Steurer J, Held U, Wertli MM. Treatment efficacy for non-cardiovascular chest pain: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(8):e104722.
37. Dent J, Vakil N, Jones R, Bytzer P, Schoning U, Halling K, et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study. *Gut.* 2010;59(6):714-21.
38. Modlin IM, Hunt RH, Malfertheiner P, Moayyedi P, Quigley EM, Tytgat GN, et al. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease—the Vevey NERD Consensus Group. *Digestion.* 2009;80(2):74-88.
39. Khan M, Santana J, Donnellan C, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(2):CD003244.
40. Weijenborg PW, Cremonini F, Smout AJ, Bredenoord AJ. PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(8):747-57, e350.
41. Fock KM, Ang TL. Global epidemiology of Barrett's esophagus. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;5(1):123-30.
42. Lee HS, Jeon SW. Barrett esophagus in Asia: same disease with different pattern. *Clin Endosc.* 2014;47(1):15-22.
43. Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA, Wallander MA, Johansson S, Eklund S. Esophageal stricture: incidence, treatment patterns, and recurrence rate. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(12):2685-92.
44. Siffim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut.* 2012;61(9):1340-54.
45. Saad AM, Choudhary A, Bechtold ML. Effect of Helicobacter pylori treatment on gastroesophageal reflux disease (GERD): meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(2):129-35.
46. Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuan Y, Hunt RH. Is there an increased risk of GERD after Helicobacter pylori eradication?: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(5):1007-13; quiz 6, 14.
47. Qian B, Ma S, Shang L, Qian J, Zhang G. Effects of Helicobacter pylori eradication on gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter.* 2011;16(4):255-65.
48. Eslami L, Nasser-Moghaddam S. Meta-analyses: does long-term PPI use increase the risk of gastric premalignant lesions? *Arch Iran Med.* 2013;16(8):449-58.
49. Song H, Zhu J, Lu D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(12):Cd010623.
50. Lundell L, Vieth M, Gibson F, Nagy P, Kahrilas PJ. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(6):649-63.

51. Yang HB, Sheu BS, Wang ST, Cheng HC, Chang WL, Chen WY. H. pylori eradication prevents the progression of gastric intestinal metaplasia in reflux esophagitis patients using long-term esomeprazole. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(7):1642-9.
52. Jiang K, Jiang X, Wen Y, Liao L, Liu FB. Relationship between long-term use of proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: A systematic analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(11):1898-905.
53. Kinoshita Y, Ishimura N, Oshima N, Ishihara S. Systematic review: Eosinophilic esophagitis in Asian countries. *World J Gastroenterol.* 2015;21(27):8433-40.
54. Kapel RC, Miller JK, Torres C, Aksoy S, Lash R, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups. *Gastroenterology.* 2008;134(5):1316-21.
55. Kim GH, Park YS, Jung KW, Kim M, Na HK, Ahn JY, et al. An increasing trend of eosinophilic esophagitis in Korea and the clinical implication of the biomarkers to determine disease activity and treatment response in eosinophilic esophagitis. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019;25(4):525-33.
56. Sa CC, Kishi HS, Silva-Werneck AL, Moraes-Filho JP, Eisig JN, Barbuti RC, et al. Eosinophilic esophagitis in patients with typical gastroesophageal reflux disease symptoms refractory to proton pump inhibitor. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(4):557-61.
57. Garcia-Compean D, Gonzalez Gonzalez JA, Marrufo Garcia CA, Flores Gutierrez JP, Barboza Quintana O, Galindo Rodriguez G, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: A prospective study. *Dig Liver Dis.* 2011;43(3):204-8.
58. Foroutan M, Norouzi A, Molaei M, Mirbagheri SA, Irvani S, Sadeghi A, et al. Eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci.* 2010;55(1):28-31.
59. Anis K, Chandnani A, Ahmed MU, Shaikat F. Retrospective analysis of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Cureus.* 2019;11(7):e5252.
60. Shimura S, Ishimura N, Tanimura T, Yuki T, Miyake T, Kushiya Y, et al. Reliability of symptoms and endoscopic findings for diagnosis of esophageal eosinophilia in a Japanese population. *Digestion.* 2014;90(1):49-57.
61. Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ, Dellon ES. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(9):988-96 e5.
62. Savarino E, Bredenoord AJ, Fox M, Pandolfino JE, Roman S, Gyawali CP. Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(11):665-76.
63. Roman S, Gyawali CP, Savarino E, Yadlapati R, Zerbib F, Wu J, et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(10):1-15.
64. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Conchillo JM, Smout AJ. Addition of esophageal impedance monitoring to pH monitoring increases the yield of symptom association analysis in patients off PPI therapy. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(3):453-9.
65. Roman S, Keefer L, Imam H, Korrapati P, Mogni B, Eident K, et al. Majority of symptoms in esophageal reflux PPI non-responders are not related to reflux. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(11):1667-74.
66. Kessing BF, Bredenoord AJ, Smout AJ. Objective manometric criteria for the rumination syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(1):52-9.
67. Kessing BF, Bredenoord AJ, Smout AJ. Erroneous diagnosis of gastroesophageal reflux disease in achalasia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(12):1020-4.
68. Chan WW, Haroian LR, Gyawali CP. Value of preoperative esophageal function studies before laparoscopic antireflux surgery. *Surg Endosc.* 2011;25(9):2943-9.
69. Herregods TV, Troelstra M, Weijenborg PW, Bredenoord AJ, Smout AJ. Patients with refractory reflux symptoms often do not have GERD. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(9):1267-73.
70. Wang F, Li P, Ji GZ, Miao L, Fan Z, You S, et al. An analysis of 342 patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms using questionnaires, high-resolution manometry, and impedance-pH monitoring. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(5):e5906.
71. Roman S, Huot L, Zerbib F, Bruley des Varannes S, Gourcerol G, Coffin B, et al. High-resolution manometry improves the diagnosis of esophageal motility disorders in patients with dysphagia: A randomized multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(3):372-80.
72. Yadlapati R, Tye M, Roman S, Kahrlas PJ, Ritter K, Pandolfino JE. Postprandial high-resolution impedance manometry identifies mechanisms of nonresponse to proton pump inhibitors. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(2):211-8.e1.
73. Gyawali CP, Kahrlas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout A, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018;67(7):1351-62.

74. Mathus-Vliegen EMH, Tytgat GNJ. Gastro-oesophageal reflux in obese subjects: influence of overweight, weight loss and chronic gastric balloon distension. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2002;37(11):1246-52.
75. Mathus-Vliegen EMH, van Weeren M, van Eerten PV. LOS function and obesity: the impact of untreated obesity, weight loss, and chronic gastric balloon distension. *Digestion*. 2003;68(2-3):161-8.
76. Singh M, Lee J, Gupta N, Gaddam S, Smith BK, Wani SB, et al. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: A prospective intervention trial. *Obesity*. 2013;21(2):284-90.
77. Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, Hveem K. Tobacco smoking cessation and improved gastroesophageal reflux: a prospective population-based cohort study: The HUNT study. *American Journal of Gastroenterology*. 2014;109(2):171-7.
78. Pan J, Cen L, Chen W, Yu C, Li Y, Shen Z. Alcohol consumption and the risk of gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *Alcohol and Alcoholism*. 2018;54(1):62-9.
79. Piesman M, Hwang I, Maydonovitch C, Wong RKH. Nocturnal reflux episodes following the administration of a standardized meal. Does timing matter? *American Journal of Gastroenterology*. 2007;102(10):2128-34.
80. Johnson T, Gerson L, Hershcovici T, Stave C, Fass R. Systematic review: the effects of carbonated beverages on gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2010;31(6):607-14.
81. Kim J, Oh SW, Myung SK, Kwon H, Lee C, Yun JM, et al. Association between coffee intake and gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Diseases of the Esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*. 2014;27(4):311-7.
82. Cao H, Huang X, Zhi X, Han C, Li L, Li Y. Association between tea consumption and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(4):e14173.
83. Hamilton JW, Boisen RJ, Yamamoto DT, Wagner JL, Reichelderfer M. Sleeping on a wedge diminishes exposure of the esophagus to refluxed acid. *Digestive Diseases and Sciences*. 1988;33(5):518-22.
84. Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, Afhene M, Bane A, Bhatia S, et al. World gastroenterology organisation global guidelines: GERD global perspective on gastroesophageal reflux disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 2017;51(6):467-78.
85. Zhang C, Kwong JS, Yuan RX, Chen H, Xu C, Wang YP, et al. Effectiveness and tolerability of different recommended doses of PPIs and H2RAs in GERD: network meta-analysis and GRADE system. *Scientific reports*. 2017;7:41021.
86. Zhang JX, Ji MY, Song J, Lei HB, Qiu S, Wang J, et al. Proton pump inhibitor for non-erosive reflux disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(45):8408-19.
87. Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, Lau J, Numans ME. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(5):Cd002095.
88. Caro JJ, Salas M, Ward A. Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials. *Clinical therapeutics*. 2001;23(7):998-1017.
89. Leiman DA, Riff BP, Morgan S, Metz DC, Falk GW, French B, et al. Alginate therapy is effective treatment for gastroesophageal reflux disease symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*. 2017;30(2):1-8.
90. Manabe N, Haruma K, Ito M, Takahashi N, Takasugi H, Wada Y, et al. Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*. 2012;25(5):373-80.
91. Coyle C, Crawford G, Wilkinson J, Thomas SJ, Bytzer P. Randomised clinical trial: addition of alginate-antacid (Gaviscon Double Action) to proton pump inhibitor therapy in patients with breakthrough symptoms. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(12):1524-33.
92. Zhang H, Yang Z, Ni Z, Shi Y. A Meta-Analysis and Systematic Review of the Efficacy of Twice Daily PPIs versus Once Daily for Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:9865963.
93. Scarpellini E, Ang D, Pauwels A, De Santis A, Vanuysel T, Tack J. Management of refractory typical GERD symptoms. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2016;13(5):281-94.
94. Fass R, Sontag SJ, Traxler B, Sostek M. Treatment of patients with persistent heartburn symptoms: a double-blind, randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(1):50-6.
95. Moayyedi P, Armstrong D, Hunt RH, Lei Y, Bukoski M, White RJ. The gain in quality-adjusted life months by switching to esomeprazole in those with continued reflux symptoms in primary care: EncomPASS-a cluster-randomized trial. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(11):2341-6.

96. Takeshima F, Hashiguchi K, Onitsuka Y, Tanigawa K, Minami H, Matsushima K, et al. Clinical characteristics of patients with gastroesophageal reflux disease refractory to proton pump inhibitors and the effects of switching to 20 mg esomeprazole on reflux symptoms and quality of life. *Med Sci Monit.* 2015;21:4111-21.
97. Cho YK, Choi M-G, Park EY, Lim CH, Kim JS, Park JM, et al. Effect of Mosapride combined with Esomeprazole improves Esophageal peristaltic function in patients with gastroesophageal reflux disease: A study using high resolution manometry. *Digestive Diseases and Sciences.* 2013;58(4):1035-41.
98. Hsu Y-C, Yang T-H, Hsu W-L, Wu H-T, Cheng Y-C, Chiang M-F, et al. Mosapride as an adjunct to lansoprazole for symptom relief of reflux oesophagitis. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(2):171-9.
99. Miwa H, Inoue K, Ashida K, Kogawa T, Nagahara A, Yoshida S, et al. Randomised clinical trial: efficacy of the addition of a prokinetic, mosapride citrate, to omeprazole in the treatment of patients with non-erosive reflux disease—a double-blind, placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2011;33(3):323-32.
100. Liu Q, Feng C-C, Wang E-M, Yan X-J, Chen S-L. Efficacy of mosapride plus proton pump inhibitors for treatment of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *World journal of gastroenterology.* 2013;19(47):9111-8.
101. Yamaji Y, Isomura Y, Yoshida S, Yamada A, Hirata Y, Koike K. Randomized controlled trial comparing the efficacy of mosapride plus omeprazole combination therapy to omeprazole monotherapy in gastroesophageal reflux disease. *Journal of Digestive Diseases.* 2014;15(9):469-76.
102. Lim HC, Kim JH, Youn YH, Lee EH, Lee BK, Park H. Effects of the addition of Mosapride to gastroesophageal reflux disease patients on proton pump inhibitor: a prospective randomized, double-blind study. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19(4):495-502.
103. Miyamoto M, Haruma K, Takeuchi K, Kuwabara M. Frequency scale for symptoms of gastroesophageal reflux disease predicts the need for addition of prokinetics to proton pump inhibitor therapy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2008;23(5):746-51.
104. Miyamoto M, Manabe N, Haruma K. Efficacy of the Addition of prokinetics for proton pump inhibitor (PPI) resistant non-erosive reflux disease (NERD) patients: significance of frequency scale for the symptom of GERD (FSSG) on decision of treatment strategy. *Internal Medicine.* 2010;49(15):1469-76.
105. Futagami S, Iwakiri K, Shindo T, Kawagoe T, Horie A, Shimpuku M, et al. The prokinetic effect of mosapride citrate combined with omeprazole therapy improves clinical symptoms and gastric emptying in PPI-resistant NERD patients with delayed gastric emptying. *Journal of Gastroenterology.* 2010;45(4):413-21.
106. Ren L-H, Chen W-X, Qian L-J, Li S, Gu M, Shi R-H. Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *World journal of gastroenterology.* 2014;20(9):2412-9.
107. Lee JY, Kim SK, Cho KB, Park KS, Kwon JG, Jung JT, et al. A double-blind, randomized, multicenter clinical trial investigating the efficacy and safety of Esomeprazole single therapy versus Mosapride and Esomeprazole combined therapy in patients with esophageal reflux disease. *Journal of Neurogastroenterology and Motility.* 2017;23(2):218-28.
108. Yamashita H, Okada A, Naora K, Hongoh M, Kinoshita Y. Adding Acotiamide to gastric acid inhibitors is effective for treating refractory symptoms in patients with non-erosive reflux disease. *Digestive Diseases and Sciences.* 2019;64(3):823-31.
109. Nennstiel S, Bajbouj M, Schmid RM, Becker V. Prucalopride reduces the number of reflux episodes and improves subjective symptoms in gastroesophageal reflux disease: a case series. *J Med Case Rep.* 2014;8:34.
110. Reimer C, Lødrup AB, Smith G, Wilkinson J, Bytzer P. Randomised clinical trial: alginate (Gaviscon Advance) vs. placebo as add-on therapy in reflux patients with inadequate response to a once daily proton pump inhibitor. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2016;43(8):899-909.
111. Coyle C, Crawford G, Wilkinson J, Thomas SJ, Bytzer P. Randomised clinical trial: addition of alginate-antacid (Gaviscon Double Action) to proton pump inhibitor therapy in patients with breakthrough symptoms. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2017;45(12):1524-33.
112. Kim J-H, Lee YC, Kim EH, Park JC, Shin SK, Lee SK, et al. The clinical efficacy of a pure alginate formulation (Lamina G) for controlling symptoms in individuals with reflux symptoms: A randomized clinical study. *Gut and liver.* 2019;13(6):642-8.
113. Ostovaneh MR, Saeidi B, Hajifathalian K, Farrokhi-Khajeh-Pasha Y, Fotouhi A, Mirbagheri SS, et al. Comparing omeprazole with fluoxetine for treatment of patients with heartburn and normal endoscopy who failed once daily proton pump inhibitors: Double-blind placebo-controlled trial. *Neurogastroenterology & Motility.* 2014;26(5):670-8.
114. Viazis N, Keyoglou A, Kanellopoulos AK, Karamanolis G, Vlachogiannakos J, Triantafyllou K, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *American Journal of Gastroenterology.* 2012;107(11):1662-7.

115. Broekaert D, Fischler B, Sifrim D, Janssens J, Tack J. Influence of citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, on oesophageal hypersensitivity: a double-blind, placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2006;23(3):365-70.
116. Limsrivilai J, Charatcharoenwittaya P, Pausawasdi N, Leelakusolvong S. Imipramine for treatment of esophageal hypersensitivity and functional heartburn: A randomized placebo-controlled trial. *American Journal of Gastroenterology*. 2016;111(2):217-24.
117. Hershcovici T, Jha LK, Gadam R, Fass OZ, Wendel C, Navarro-Rodriguez T, et al. Comparison of therapeutic strategies for patients with refractory gastroesophageal reflux disease (GERD) &#x2013; A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2011;140(5):S-579.
118. Forcelini CM, Tomiozzo JC, Farré R, Van Oudenhove L, Callegari-Jacques SM, Ribeiro M, et al. Effect of nortriptyline on brain responses to painful esophageal acid infusion in patients with non-erosive reflux disease. *Neurogastroenterology & Motility*. 2014;26(2):187-95.
119. Xiong N, Duan Y, Wei J, Mewes R, Leonhart R. Antidepressants vs. placebo for the treatment of functional gastrointestinal disorders in adults: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Psychiatry*. 2018;9:659.
120. Achem SR, Kolts BE, Macmath T, Richter J, Mohr D, Burton L, et al. Effects of Omeprazole versus placebo in treatment of noncardiac chest pain and gastroesophageal reflux. *Digestive Diseases and Sciences*. 1997;42(10):2138-45.
121. Flook NW, Moayyedi P, Dent J, Talley NJ, Persson T, Karlson BW, et al. Acid-suppressive therapy with Esomeprazole for relief of unexplained chest pain in primary care: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(1):56-64.
122. Schlottmann F, Herbella FA, Allaix ME, Rebecchi F, Patti MG. Surgical Treatment of gastroesophageal reflux disease. *World journal of surgery*. 2017;41(7):1685-90.
123. Dallemagne B, Weerts J, Markiewicz S, Dewandre JM, Wahlen C, Monami B, et al. Clinical results of laparoscopic fundoplication at ten years after surgery. *Surgical endoscopy*. 2006;20(1):159-65.
124. Campos GM, Peters JH, DeMeester TR, Oberg S, Crookes PF, Tan S, et al. Multivariate analysis of factors predicting outcome after laparoscopic Nissen fundoplication. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 1999;3(3):292-300.
125. Jobe BA, Richter JE, Hoppo T, Peters JH, Bell R, Dengler WC, et al. Preoperative diagnostic workup before antireflux surgery: an evidence and experience-based consensus of the Esophageal Diagnostic Advisory Panel. *Journal of the American College of Surgeons*. 2013;217(4):586-97.
126. Theelin CS, Richter JE. Review article: the management of heartburn during pregnancy and lactation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(4):421-34.
127. Phupong V, Hanprasertpong T. Interventions for heartburn in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(9):Cd011379.
128. Mahadevan U. Gastrointestinal medications in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(5):849-77.
129. Lindow SW, Regnell P, Sykes J, Little S. An open-label, multicentre study to assess the safety and efficacy of a novel reflux suppressant (Gaviscon Advance) in the treatment of heartburn during pregnancy. *International journal of clinical practice*. 2003;57(3):175-9.
130. Meteorattanapipat P, Phupong V. Efficacy of alginate-based reflux suppressant and magnesium-aluminium antacid gel for treatment of heartburn in pregnancy: a randomized double-blind controlled trial. *Scientific reports*. 2017;7:44830.
131. Larson JD, Patatianian E, Miner PB, Jr., Rayburn WF, Robinson MG. Double-blind, placebo-controlled study of ranitidine for gastroesophageal reflux symptoms during pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1997;90(1):83-7.
132. Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, Koren G. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(6):1541-5; quiz 0, 6.
133. Li CM, Zhemakova A, Engstrand L, Wijmenga C, Brusselsaers N. Systematic review with meta-analysis: the risks of proton pump inhibitors during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(4):410-20.
134. Lai T, Wu M, Liu J, Luo M, He L, Wang X, et al. Acid-suppressive drug use during pregnancy and the risk of childhood asthma: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;141(2).
135. Library WRH. WHO recommendation on interventions for the relief of heartburn during pregnancy. The WHO Reproductive Health Library; Geneva: World Health Organization. November 2016:1-5.
136. American Lung Association Asthma Clinical Research C, Mastroradarde JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1487-99.
137. Littner MR, Leung FW, Ballard ED, 2<sup>nd</sup>, Huang B, Samra NK, Lansoprazole asthma study G. Effects of 24 weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life, and pulmonary function in adult asthmatic patients with acid reflux symptoms. *Chest*. 2005;128(3):1128-35.

138. Kiljander TO, Harding SM, Field SK, Stein MR, Nelson HS, Ekelund J, et al. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(10):1091-7.
139. Lam PK, Ng ML, Cheung TK, Wong BY, Tan VP, Fong DY, et al. Rabeprazole is effective in treating laryngopharyngeal reflux in a randomized placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(9):770-6.
140. Liu C, Wang H, Liu K. Meta-analysis of the efficacy of proton pump inhibitors for the symptoms of laryngopharyngeal reflux. *Braz J Med Biol Res.* 2016;49(7).
141. Qadeer MA, Phillips CO, Lopez AR, Steward DL, Noordzij JP, Wo JM, et al. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(11):2646-54.
142. Gatta L, Vaira D, Sorrenti G, Zucchini S, Sama C, Vakil N. Meta-analysis: the efficacy of proton pump inhibitors for laryngeal symptoms attributed to gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(4):385-92.
143. Megwalu UC. A systematic review of proton-pump inhibitor therapy for laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat J.* 2013;92(8):364-71.
144. Chang AB, Lasserson TJ, Kiljander TO, Connor FL, Gaffney JT, Garske LA. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux. *BMJ.* 2006;332(7532):11-7.
145. Kahrias PJ, Howden CW, Hughes N, Molloy-Bland M. Response of chronic cough to acid-suppressive therapy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Chest.* 2013;143(3):605-12.
146. Glicksman JT, Mick PT, Fung K, Carroll TL. Prokinetic agents and laryngopharyngeal reflux disease: prokinetic agents and laryngopharyngeal reflux disease: a systematic review. *Laryngoscope.* 2014;124(10):2375-9.
147. McGlashan JA, Johnstone LM, Sykes J, Strugala V, Dettmar PW. The value of a liquid alginate suspension (Gaviscon Advance) in the management of laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266(2):243-51.
148. Xu XH, Yang ZM, Chen Q, Yu L, Liang SW, Lv HJ, et al. Therapeutic efficacy of baclofen in refractory gastroesophageal reflux-induced chronic cough. *World J Gastroenterol.* 2013;19(27):4386-92.
149. Dong R, Xu X, Yu L, Ding H, Pan J, Yu Y, et al. Randomised clinical trial: gabapentin vs baclofen in the treatment of suspected refractory gastro-oesophageal reflux-induced chronic cough. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(6):714-22.
150. Shi G, Shen Q, Zhang C, Ma J, Mohammed A, Zhao H. Efficacy and safety of gabapentin in the Treatment of chronic cough: A systematic review. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2018;81(3):167-74.
151. Khan Z, Alastal Y, Khan MA, Khan MS, Khalil B, Shrestha S, et al. On-demand therapy with proton pump inhibitors for maintenance treatment of nonerosive reflux disease or mild erosive esophagitis: A systematic review and meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2018;2018:6417526.
152. Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, Welch V, Moayyedi P, Rojas-Fernandez C, et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD011969.
153. Szucs T, Thalmann C, Michetti P, Beglinger C. Cost analysis of long-term treatment of patients with symptomatic gastroesophageal reflux disease (GERD) with esomeprazole on-demand treatment or esomeprazole continuous treatment: an open, randomized, multicenter study in Switzerland. *Value Health.* 2009;12(2):273-81.
154. Sjöstedt S, Befrits R, Sylvan A, Harthon C, Jörgensen L, Carling L, et al. Daily treatment with esomeprazole is superior to that taken on-demand for maintenance of healed erosive esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(3):183-91.
155. Ashida K, Iwakiri K, Hiramatsu N, Sakurai Y, Hori T, Kudou K, et al. Maintenance for healed erosive esophagitis: Phase III comparison of vonoprazan with lansoprazole. *World J Gastroenterol.* 2018;24(14):1550-61.
156. Miwa H, Igarashi A, Teng L, Uda A, Deguchi H, Tango T. Systematic review with network meta-analysis: indirect comparison of the efficacy of vonoprazan and proton-pump inhibitors for maintenance treatment of gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol.* 2019;54(8):718-29.
157. Bytzer P. Assessment of reflux symptom severity: methodological options and their attributes. *Gut.* 2004;53 Suppl 4:i28-34.
158. Fass R. Symptom assessment tools for gastroesophageal reflux disease (GERD) treatment. *Journal of clinical gastroenterology.* 2007;41(5):437-44.



159. Lee SW, Lee TY, Lien HC, Yang SS, Yeh HZ, Chang CS. Characteristics of symptom presentation and risk factors in patients with erosive esophagitis and nonerosive reflux disease. *Med Princ Pract*. 2014;23(5):460-4.
160. Pace F, Bollani S, Molteni P, Bianchi Porro G. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease without oesophagitis (NERD)—a reappraisal 10 years on. *Dig Liver Dis*. 2004;36(2):111-5.
161. Bour B, Staub JL, Chousterman M, Labayle D, Nalet B, Nouel O, et al. Long-term treatment of gastro-oesophageal reflux disease patients with frequent symptomatic relapses using rabeprazole: on-demand treatment compared with continuous treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(7):805-12.
162. Dean BB, Gano AD, Knight K, Ofman JJ, Fass R. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(8):656-64.
163. Kinoshita Y, Ashida K, Hongo M, NERD JRSf. Randomised clinical trial: a multicentre, double-blind, placebo-controlled study on the efficacy and safety of rabeprazole 5 mg or 10 mg once daily in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(2):213-24.
164. Inadomi JM, McIntyre L, Bernard L, Fendrick AM. Step-down from multiple- to single-dose proton pump inhibitors (PPIs): a prospective study of patients with heartburn or acid regurgitation completely relieved with PPIs. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(9):1940-4.
165. Lødrup AB, Reimer C, Bytzer P. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2013;48(5):515-22.
166. Hoshihara Y, Hashimoto M. [Endoscopic classification of reflux esophagitis]. *Nihon Rinsho*. 2000;58(9):1808-12.
167. Cho JH, Koo JY, Kim KO, Lee SH, Jang BI, Kim TN. On-demand versus half-dose continuous therapy with esomeprazole for maintenance treatment of gastroesophageal reflux disease: A randomized comparative study. *Medicine*. 2018;97(43):e12732.
168. Bayerdörffer E, Bigard MA, Weiss W, Mearin F, Rodrigo L, Dominguez Muñoz JE, et al. Randomized, multicenter study: on-demand versus continuous maintenance treatment with esomeprazole in patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease. *BMC Gastroenterol*. 2016;16:48.
169. Xiao Y, Zhang S, Dai N, Fei G, Goh KL, Chun HJ, et al. Phase III, randomised, double-blind, multicentre study to evaluate the efficacy and safety of vonoprazan compared with lansoprazole in Asian patients with erosive oesophagitis. *Gut*. 2020;69(2):224-30.
170. Ashida K, Sakurai Y, Hori T, Kudou K, Nishimura A, Hiramatsu N, et al. Randomised clinical trial: vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the healing of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(2):240-51.
171. Ashida K, Sakurai Y, Nishimura A, Kudou K, Hiramatsu N, Umegaki E, et al. Randomised clinical trial: a dose-ranging study of vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the treatment of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(6):685-95.
172. Miyazaki H, Igarashi A, Takeuchi T, Teng L, Uda A, Deguchi H, et al. Vonoprazan versus proton-pump inhibitors for healing gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(8):1316-28.
173. van Rensburg CJ, Bardhan KD. No clinical benefit of adding cisapride to pantoprazole for treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13(8):909-14.
174. Madan K, Ahuja V, Kashyap PC, Sharma MP. Comparison of efficacy of pantoprazole alone versus pantoprazole plus mosapride in therapy of gastroesophageal reflux disease: a randomized trial. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*. 2004;17(4):274-8.
175. Lee JY, Kim SK, Cho KB, Park KS, Kwon JG, Jung JT, et al. A double-blind, randomized, multicenter clinical trial investigating the efficacy and safety of Esomeprazole single therapy versus Mosapride and Esomeprazole combined therapy in patients with esophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(2):218-28.
176. Hsu YC, Yang TH, Hsu WL, Wu HT, Cheng YC, Chiang MF, et al. Mosapride as an adjunct to lansoprazole for symptom relief of reflux oesophagitis. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(2):171-9.
177. Ren LH, Chen WX, Qian LJ, Li S, Gu M, Shi RH. Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(9):2412-9.
178. Hong SJ, Park SH, Moon JS, Shin WG, Kim JG, Lee YC, et al. The benefits of combination therapy with Esomeprazole and Rebamipide in symptom improvement in reflux esophagitis: An international multicenter study. *Gut Liver*. 2016;10(6):910-6.
179. Yoshida N, Kamada K, Tomatsuri N, Suzuki T, Takagi T, Ichikawa H, et al. Management of recurrence of symptoms of gastroesophageal reflux disease: synergistic effect of rebamipide with 15 mg lansoprazole. *Dig Dis Sci*. 2010;55(12):3393-8.



180. Pakhomova I, Uspenskiy Y, Baryshnikova N. Comparison of combined therapy of proton pump inhibitor and alginates and a monotherapy of proton pump inhibitor in treatment of patients with erosive esophagitis after usage of non-steroid anti-inflammatory drugs. UEG Week; Berlin, Germany: United European Gastroenterology Journal; 2013. p. A135-A587.
181. Singh S, Garg SK, Singh PP, Iyer PG, El-Seraf HB. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis. Gut. 2014;63(8):1229-37.
182. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Funch-Jensen P, Drewes AM. Proton pump inhibitor use may not prevent high-grade dysplasia and oesophageal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: a nationwide study of 9883 patients. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39(9):984-91.
183. Tan MC, El-Seraf HB, Yu X, Thrift AP. Acid suppression medications reduce risk of oesophageal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: a nested case-control study in US male veterans. Aliment Pharmacol Ther. 2018;48(4):469-77.
184. Peng S, Cui Y, Xiao YL, Xiong LS, Hu PJ, Li CJ, et al. Prevalence of erosive esophagitis and Barrett's esophagus in the adult Chinese population. Endoscopy. 2009;41(12):1011-7.
185. Hampel H, Abraham NS, El-Seraf HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. Ann Intern Med. 2005;143(3):199-211.
186. Li MJ, Li Q, Sun M, Liu LQ. Comparative effectiveness and acceptability of the FDA-licensed proton pump inhibitors for erosive esophagitis: A PRISMA-compliant network meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017;96(39):e8120.
187. Sharma N, Donnellan C, Preston C, Delaney B, Duckett G, Moayyedi P. A systematic review of symptomatic outcomes used in oesophagitis drug therapy trials. Gut. 2004;53 Suppl 4:iv58-65.
188. Metz DC, Howden CW, Perez MC, Larsen L, O'Neil J, Atkinson SN. Clinical trial: dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with dual delayed-release technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29(7):742-54.
189. Richter JE, Bochenek W. Oral pantoprazole for erosive esophagitis: a placebo-controlled, randomized clinical trial. Pantoprazole US GERD Study Group. Am J Gastroenterol. 2000;95(11):3071-80.
190. Goh KL. Gastroesophageal reflux disease in Asia: A historical perspective and present challenges. J Gastroenterol Hepatol. 2011;26 Suppl 1:2-10.
191. Patcharatrakul T, Gonlacharvit S. Chili Peppers, Curcumins, and Prebiotics in gastrointestinal health and disease. Current gastroenterology reports. 2016;18(4):19.
192. Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. The AAPS journal. 2013;15(1):195-218.
193. Lao CD, Ruffin MT, Normolle D, Heath DD, Murray SI, Bailey JM, et al. Dose escalation of a curcuminoid formulation. BMC complementary and alternative medicine. 2006;6:10.
194. Park JH, Contreas CN. W1074 Curcumin, a possible alternative treatment for gastroesophageal reflux. Gastroenterology. 2010;138(5):S-646.
195. Swager J, Ponsky J, Hicks DM, Richter JE, Abelson TI, Milstein C, et al. Surgical fundoplication in laryngopharyngeal reflux disease unresponsive to aggressive acid suppression: a controlled study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4(4):433-41.
196. Krill JT, Naik RD, Higginbotham T, Slaughter JC, Holzman MD, Francis DO, et al. Association between response to acid-suppression therapy and efficacy of antireflux surgery in patients with extraesophageal reflux. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(5):675-81.
197. Francis DO, Goutte M, Slaughter JC, Garrett CG, Hagan D, Holzman MD, et al. Traditional reflux parameters and not impedance monitoring predict outcome after fundoplication in extraesophageal reflux. Laryngoscope. 2011;121(9):1902-9.
198. Patti MG, Arcerito M, Tamburini A, Diener U, Feo CV, Safadi B, et al. Effect of laparoscopic fundoplication on gastroesophageal reflux disease-induced respiratory symptoms. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2000;4(2):143-9.
199. Iqbal M, Batch AJ, Spychal RT, Cooper BT. Outcome of surgical fundoplication for extraesophageal (atypical) manifestations of gastroesophageal reflux disease in adults: a systematic review. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2008;18(6):789-96.

# ภาพผนวก

คณะกรรมการผู้จัดทำแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนในประเทศไทย พ.ศ. 2563

1. นพ.กวิน ตั้งวรวงศ์ชัย	อายุรศาสตร์ โรกระบบทางเดินอาหาร	โรงพยาบาลศรีนครินทร์
2. นพ.กาจพงศ์ เดชธวานันท์	อายุรศาสตร์ โรกระบบทางเดินอาหาร	โรงพยาบาลวชิระ
3. นพ.กิตติ จันทร์เลิศฤทธิ์	อายุรศาสตร์ โรกระบบทางเดินอาหาร	โรงพยาบาลศรีนครินทร์
4. นพ.กุลเทพ รัตนโกวิท	อายุรศาสตร์ โรกระบบทางเดินอาหาร	โรงพยาบาลกรุงเทพ
5. พ.ท.นพ.คามิน ทรนิมวรรณ	อายุรศาสตร์ โรกระบบทางเดินอาหาร	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
6. นพ.เฉลิมรัฐ บัญชาชเวทกุล	อายุรศาสตร์ โรกระบบทางเดินอาหาร	โรงพยาบาลราชวิถี
7. พญ.ฐนินสา พัชรตระกูล	อายุรศาสตร์ โรกระบบทางเดินอาหาร	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
8. พญ.ดวงพร วีระวัฒนกานนท์	อายุรศาสตร์ โรกระบบทางเดินอาหาร	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
9. นพ.ปรีชาพล ธารทรศรัณย์	อายุรแพทย์	โรงพยาบาลบางบัวทอง
10. พญ.ปัญญาวีร์ ปิติสุทธิธรรม	อายุรศาสตร์ โรกระบบทางเดินอาหาร	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
11. นพ.ภูริพงศ์ กิจดำรงธรรม	อายุรศาสตร์ โรกระบบทางเดินอาหาร	โรงพยาบาลมหาราช เชียงใหม่
12. พญ.มณฑิรา มณีรัตน์พระ	อายุรศาสตร์ โรกระบบทางเดินอาหาร	โรงพยาบาลศิริราช
13. พญ.รภััส พิทยานนท์	อายุรศาสตร์ โรกระบบทางเดินอาหาร	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
14. ดร.พญ.เรวีกา ไชยโกมินทร์	สรีรวิทยา ระบบทางเดินอาหาร	โรงพยาบาลศิริราช

หน้า  
6

15. พ.อ.นพ.วานิช ปิยนรินทร์	อายุรศาสตร์ โรคระบบทางเดินอาหาร	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
16. พญ.วโรชา มหาชัย	อายุรศาสตร์ โรคระบบทางเดินอาหาร	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
17. พ.ต.นพ.ศักรินทร์ จิรพงศธร	อายุรศาสตร์ โรคระบบทางเดินอาหาร	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
18. นพ.สยาม ศิรินธรปัญญา	อายุรศาสตร์ โรคระบบทางเดินอาหาร	โรงพยาบาลราชวิถี
19. นพ.สมชาย ลีลากุลวงศ์	อายุรศาสตร์ โรคระบบทางเดินอาหาร	โรงพยาบาลศิริราช
20. นพ.สว่างพงษ์ จันดี	อายุรศาสตร์ โรคระบบทางเดินอาหาร	โรงพยาบาลสงขลานครินทร์
21. พ.อ.นพ.สุรพล สุรางค์ศรีรัฐ	อายุรศาสตร์ โรคระบบทางเดินอาหาร	โรงพยาบาลพญาไท
22. นพ.สุเทพ กลชาญวิทย์	อายุรศาสตร์ โรคระบบทางเดินอาหาร	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
23. นพ.สันติ กิจวัฒนาไพบลีย์	แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป	โรงพยาบาลแพทย์รังสิต
24. นพ.อนุพงศ์ ตั้งอรุณสันติ	อายุรศาสตร์ โรคระบบทางเดินอาหาร	โรงพยาบาลสมิติเวช สุขุมวิท
25. พญ.อวยพร คำสมบัติวัฒนา	อายุรศาสตร์ โรคระบบทางเดินอาหาร	โรงพยาบาลศิริราช
26. นพ.อัศวิน สุดเจริญ	อายุรศาสตร์ โรคระบบทางเดินอาหาร	ศูนย์การแพทย์ สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี

ทั้งนี้ กรรมการผู้จัดทำแนวทางเวชปฏิบัตินี้ทั้งหมด ไม่มีส่วนได้ส่วนเสีย ทั้งทางตรงและทางอ้อม ในธุรกิจนำเข้า ผลิต หรือจำหน่ายยา หรือเวชภัณฑ์ ที่จะมีการนำเสนอในการจัดแนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้ โดยทุกท่าน ได้ลงมือชื่อไว้ในเอกสารแบบแสดงการมีส่วนได้ส่วนเสียของคณะทำงาน จัดทำแนวทางเวชปฏิบัติ ตามแนวทางของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ แห่งประเทศไทย

## รายนามคณะกรรมการสมาคมประสาททางเดินอาหารและการเคลื่อนไหว (ไทย) 2562-2563

1. พ.อ.นพ.วานิช ปิยนรินทร์	นายกสมาคม
2. นพ.สยาม ศิรินธรปัญญา	รองตำแหน่งนายก
3. นพ.สุเทพ กลชาญวิทย์	อุปนายก
4. พญ.มณฑิรา มณีรัตน์พร	เลขาธิการ
5. พญ.บุษบา วิวัฒน์เวคิน	เหรัญญิก
6. นพ.สมชาย สีสากุลสงวศ์	ประธานฝ่ายปฎิคมและสวัสดิการ
7. พญ.ฐนิตา พัชรตระกูล	ประธานฝ่ายวิชาการ
8. พญ.ศุภมาส เชิญอักษร	ประธานฝ่ายวิจัย
9. พญ.นฤมล วิเศษโอภาส	นายทะเบียน
10. พญ.สุพร ตริพงษ์กรูณา	ประชาสัมพันธ์
11. นพ.กิตติ จันทร์เลิศฤทธิ์	กรรมการกลาง
12. นพ.กุลเทพ รัตนโกวิท	กรรมการกลาง
13. พ.ท.นพ.คามิน หริณวรรณ	กรรมการกลาง
14. พญ.ดวงพร วีระพัฒนากานนท์	กรรมการกลาง
15. นพ.พีระนาท โชติวิทยธารากร	กรรมการกลาง
16. นพ.พฤษพงศ์ ทิมรัตน์	กรรมการกลาง
17. นพ.ภูริพงษ์ กิจดำรงธรรม	กรรมการกลาง
18. พญ.รภัส พิทยานนท์	กรรมการกลาง
19. พญ.เรวิกา ไชโยมินทร์	กรรมการกลาง
20. พ.ต.นพ.ศักรินทร์ จิรพงศธร	กรรมการกลาง
21. นพ.สว่างพงษ์ จันดี	กรรมการกลาง
22. นพ.เสกสิต โอสธากุล	กรรมการกลาง
23. นพ.อนุพงศ์ ตั้งอรุณสันติ	กรรมการกลาง
24. พญ.โฉมศรี โฆษิตชัยวัฒน์	ที่ปรึกษา
25. นพ.บัญญัติ โอวาทพารพร	ที่ปรึกษา
26. นพ.ทวี รัตนชูเอก	ที่ปรึกษา

- |                                |           |
|--------------------------------|-----------|
| 27. นพ.พินิจ กุลละวณิชย์       | ที่ปรึกษา |
| 28. พญ.วโรชา มหาชัย            | ที่ปรึกษา |
| 29. นพ.ศตวรรษ ทองสวัสดิ์       | ที่ปรึกษา |
| 30. นพ.สิน อนุราษฎร์           | ที่ปรึกษา |
| 31. พล.ท.นพ.สุรพล ชื่นรัตน์กุล | ที่ปรึกษา |
| 32. พ.อ.นพ.สุรพล สุรางค์ศรีรัฐ | ที่ปรึกษา |
| 33. นพ.สุริยะ จักกะพาก         | ที่ปรึกษา |
| 34. นพ.อุดม คชินทร             | ที่ปรึกษา |



**Thai Neurogastroenterology and Motility Society**

สมาคมประสาททางเดินอาหารและการเคลื่อนไหว (ไทย)

[www.thaimotility.or.th](http://www.thaimotility.or.th)

9 786169 358800

