

บทบาทและวิธีการเลือกใช้ยากระตุ้น Prokinetic[®] ในการรักษาผู้ป่วย “โรคกรดไหลย้อน”

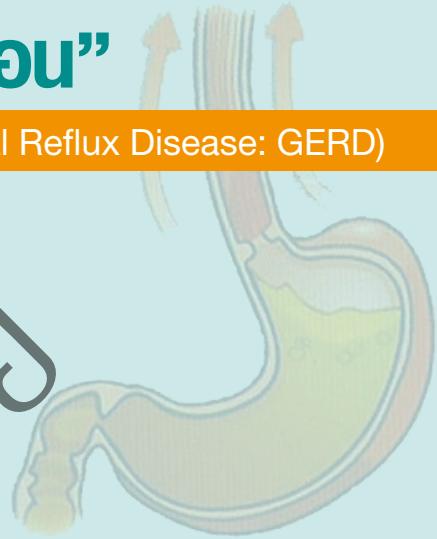
(Role of prokinetic agents for treatment of Gastro-Esophageal Reflux Disease: GERD)



นพ.สุริยา กิรติชนาณบงกช์

อายุรแพทย์โรคระบบทางเดินอาหารและตับ

ศูนย์ระบบทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลกรุงเทพ

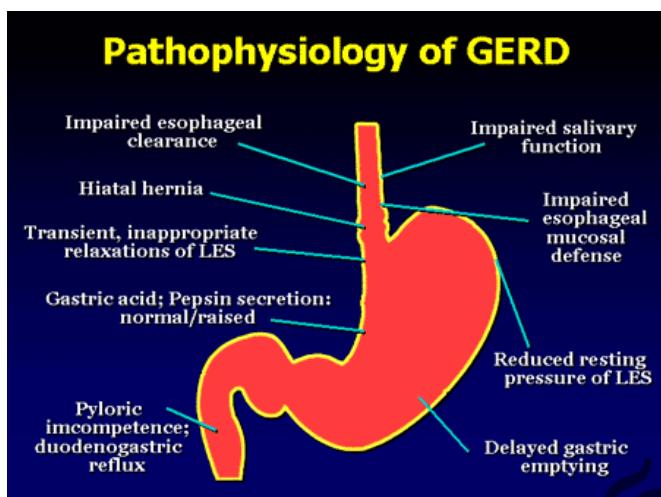


โรคกรดไหลย้อน (GERD) หรือเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า โรคกรดในหลอดอาหาร เป็นโรคที่พบได้บ่อยในชีวิตประจำวัน เกิดจาก การที่น้ำกรด น้ำย่อย น้ำดีหรือฟองอากาศในกระเพาะอาหาร ไหลย้อนไปประคายเคืองต่อผิวหลอดอาหารแบบข้ามจากจนเกิด พยาธิสภาพในหลอดอาหารตามมา ทำให้เกิดอาการผิดปกติ ได้หลายอย่าง เช่น แสบร้อน จุกแน่น รู้สึกไม่สบายบวมบึง คล่องอก ยอดอก ลิ้นปี เรอลมบอย ฯ หรือสำรอกน้ำย่อยที่มีรสเปรี้ยว รสขม โดยอาการเหล่านี้จะเป็น ๆ หาย ๆ มักเป็นหลัง รับประทานอาหาร เอนตัวลงนอนขณะนอนหลับหรือหลังตื่นนอน โดยในระยะแรกของโรคนั้น ผู้ป่วยจะมีเฉพาะอาการแสดง แต่ เมื่อได้รับการส่องกล้องตรวจหลอดอาหารแล้วจะไม่พบแผลใน หลอดอาหาร เสียผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่า non-erosive reflux disease (NERD) แต่เมื่อเป็นนานถึงจุดหนึ่งพบว่า ร้อยละ 40 ของผู้ป่วย จะกล้ายเป็นชนิดที่รุนแรงขึ้นคือ จะเกิดการอักเสบของเยื่อบุผิว หลอดอาหารจนเกิดเป็นแผลปริแยกในหลอดอาหาร (erosive reflux disease: ERD) ทำให้เสียงต่อการตกลงตับ โลหิตจาง เกิดแผลเป็นตามมาทำให้หลอดอาหารตับแคบ ผู้ป่วยจะมีอาการ กลืนลำบาก น้ำหนักลด และอาจเกิดการกล้ายพันธุ์ ของเยื่อบุดังกล่าวจนเกิดเป็นมะเร็งหลอดอาหารตามมาได้

นอกจากนี้หากน้ำกรดไหลย้อนสูงขึ้นจนไปประคายเคืองต่อผิว ลำคอ กล่องเสียง หลอดลม จะทำให้มีอาการเจ็บแสบร้อน ลำคอ คอแห้ง เสียงแหบ รู้สึกเมเสมหรือลำคอมากโดยเฉพาะ หลังตื่นนอน ไอเรื้อรัง และมีความรู้สึกว่ามีไวน้ำงอย่างติดค้าง อยู่ในลำคอ (laryngopharyngeal reflux: LPR) นอกจากนี้ยัง สามารถทำให้เกิดอาการหืดหอบและเกิดพังผืดในปอดตามมา ได้ เสียกกลุ่มอาการเหล่านี้ว่า extraesophageal GERD⁽¹⁾

กลไกสำคัญที่ทำให้เกิดโรคกรดไหลย้อนคือ เกิดความ หย่อนยานของหูดูดส่วนปลายที่กั้นระหว่างหลอดอาหารและ กระเพาะอาหาร (tLESr) นอกจากนี้ยังมีกลไกอื่น ๆ อีกหลาย อย่างที่ทำให้เกิดโรคขึ้น ได้แก่ การมีระดับในหลอดอาหาร ส่วนล่าง (hiatal hernia), ความตันขณะพักตัวในหลอดอาหาร ส่วนล่างลดลง (reduced resting pressure of LES), การปีบตัว ที่ผิดปกติของหลอดอาหาร (impaired esophageal motility and clearance), หลอดอาหารมีความไวต่อสิ่งกระตุ้นมากเกินไป (impaired tissue resistance), ร่างกายสร้างน้ำลายซึ่งช่วย ในการสะเทินน้ำกรดน้อยเกินไป, มีความผิดปกติในการปีบໄล อาหารของกระเพาะอาหาร (impaired gastric emptying time), เกิดการอุดกั้นของกระเพาะอาหารส่วนปลาย (gastric

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



ภาพที่ 1: พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคกรดไหลย้อน (pathophysiology of GERD)

สำหรับการรักษาโรคกรดไหลย้อนมีวัตถุประสงค์เพื่อบรรเทาอาการผิดปกติที่เกิดขึ้น ช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตและคุณภาพการอนหลับที่ดีขึ้น และสามารถกลับมาทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพ รวมทั้งช่วยป้องกันและรักษาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากโรคนี้ด้วย หลักในการรักษาประกอบด้วยการใช้ยาที่มีประโยชน์ร่วมกับการให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยในการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมบางอย่างเพื่อให้โรคดีขึ้นอย่างรวดเร็วและป้องกันการกลับเป็นซ้ำ ในรายที่เป็นรุนแรงอาจต้องอาศัยการผ่าตัดดัดหูรูดส่วนปลายของหลอดอาหาร

สำหรับกลุ่มยาที่มีประโยชน์ในการรักษาโรคกรดไหลย้อน มีหลายชนิด ได้แก่

- ยาควบคุมความเป็นกรดของน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร ได้แก่ ยาガลุ่ม proton-pump inhibitors (PPIs) หรือ ยาガลุ่ม histamine-receptor antagonists (H_2 RA)^(1,3,17)
- ยากระตุ้นการบีบตัวหรือช่วยปรับการทำงานของหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร (prokinetic drugs)^(1,3,17) ให้เข้าสู่ภาวะปกติ ตัวอย่างยาガลุ่ม

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

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

กรณีที่ผู้ป่วยมีอาการนาน ๆ ครั้งควรเลือกใช้ยา antacid หรือ alginate เนื่องจากยาออกฤทธิ์ช้าเรื่อยแต่ในกรณีที่มีอาการป่วยจนรบกวนชีวิตประจำวันควรเลือกรับประทานยาガลุ่ม เป็นหลัก เนื่องจากยา antacid, alginate ไม่ได้ทำให้โรคสงบในระยะยาว ไม่สามารถรักษาอย่างอัคเสบและแผลในหลอดอาหาร และไม่สามารถรักษาหรือป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากโรคกรดไหลย้อนได้

สำหรับยาガลุ่ม GABA-B agonist เช่น baclofen สามารถเพิ่มความแข็งแรงของหูรูดหลอดอาหารได้ ช่วยทำให้ผู้ป่วยมีอาการที่ดีขึ้น แต่ยานี้ต้องรับประทานวันละ 3-4 เวลา และมักมีอาการข้างเคียงร่วม เช่น ง่วงซึม วิงเวียนศีรษะ สามารถมีดี ท้องผูก จึงนักถูกเลือกใช้เป็นยาเสริมหลังการใช้ยาหลักกุลุ่ม PPIs แล้ว แต่ได้ผลไม่ดีเท่าที่ควร ในปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีแล้วว่ายาหลักที่ใช้รักษาโรคกรดไหลย้อนคือ ยาガลุ่ม PPIs ซึ่งรักษาได้ทั้งอาการผิดปกติที่เกิดขึ้น ช่วยทำให้แผลในหลอดอาหารหายเร็วขึ้น ป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคและยังช่วยลดภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการดัดหูรูดได้อีกด้วย แต่จากการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนจำนวนตั้งแต่ร้อยละ 15 ถึงร้อยละ 50⁽⁵⁾ จะไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา PPI ขนาดมาตรฐานโดยเฉพาะผู้ป่วยกรดไหลย้อนชนิดไม่มีแผล (NERD)⁽⁴⁾ และผู้ป่วยกรดไหลย้อนชนิด extraesophageal GERD⁽⁶⁾ ที่เป็นเช่นนี้เนื่องจากยาガลุ่ม PPIs ออกฤทธิ์ช่วยลดเฉพาะปริมาณและความเป็นกรดของน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร ลดฤทธิ์กัดกร่อนต่อผิวหลอดอาหาร แต่ยา PPIs ไม่ได้ช่วยแก้ไขกลไกอื่น ๆ รวมทั้งไม่ได้ทำให้จำนวนครั้งของการไหลย้อนลดลงจากเดิม ดังนั้น แพทย์ผู้รักษาควรพิจารณาเลือกใช้ยาガลุ่มอื่น ๆ ช่วยเสริมสำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาガลุ่ม PPIs ทั้งนี้ เพื่อเพิ่มประสิทธิผลของการรักษาให้ดียิ่งขึ้น เช่น พิจารณาเสริมยา H_2 RA เพื่อลดอาการขณะนอนหลับ หรือให้ผู้ป่วยรับประทานยา PPI ร่วมกับยาガลุ่ม prokinetic หรือเลือกเสริมด้วยยา GABA-B agonist

โดยทฤษฎี ยากลุ่ม prokinetics มีกลไกการออกฤทธิ์หล่าย_parallel ที่ช่วยในการรักษาผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนกล่าวคือ ช่วยกระตุ้นการบีบตัวของหลอดอาหารจากด้านบนสู่ด้านล่าง ช่วยเพิ่มแรงดันในหลอดอาหารส่วนล่าง ซึ่งช่วยผลักดันน้ำกรดขึ้นมาที่หลอดอาหารให้กลับลงสู่กระเพาะอาหาร นอกจากนี้ prokinetic ยังช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของกระเพาะอาหารในการบีบไล่อาหาร น้ำกรดขึ้นมา น้ำดีที่เหลือคงค้างให้เข้าสู่ลำไส้เล็กได้ดีขึ้น เป็นการป้องกันการไหลย้อนได้อีกด้วย ซึ่งสรุปประโยชน์ของยากลุ่ม prokinetic ได้ดังตารางที่ 1

จากการประชุมของอายุรแพทย์ระบบทางเดินอาหาร ระดับภูมิภาคเอเชียแปซิฟิกในปี พ.ศ. 2551⁽³⁾ ได้ให้คำแนะนำไว้ว่า สามารถเลือกใช้ยากลุ่ม prokinetic เช่น itopride ซึ่งมีข้อมูลว่าสามารถใช้เป็นยาเดี่ยวสำหรับการรักษาผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่อาการไม่รุนแรง หรือสามารถใช้เสริมการรักษาร่วมกับยา PPI ได้ในกรณีที่ผู้ป่วยยังคงมีอาการทั้งๆ ที่ใช้ยา PPI อยู่แล้ว เนื่องจากยาดังกล่าวช่วยลดจำนวนและระยะเวลาของการเกิดกรดไหลย้อน (reduction in total time of esophageal pH < 4, percent time with pH < 4)⁽⁷⁾ และพบว่ายา itopride ยังช่วยลดจำนวนครั้งของการหายใจนานของหูดูดหลอดอาหารส่วนปลายได้อีกด้วย (reduction in the rate of tLES)⁽⁸⁾ ทำให้ผู้ป่วยอาการดีขึ้นและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ซึ่งนอกจากนี้ ยา mosapride ยังเป็น prokinetic อีกชนิดหนึ่งที่สามารถพิจารณาในการเลือกใช้ได้ จากการศึกษาวิจัยขนาดใหญ่อย่างเป็นระบบทางการแพทย์ (systematic review and meta-analysis) ของ Ren LH ในปี พ.ศ. 2557⁽⁹⁾ ซึ่งศึกษาความรวมข้อมูลผู้ป่วยกรดไหลย้อนจำนวน 2,403 ราย พบว่าหากใช้ยากลุ่ม prokinetic ร่วมกับยาหลัก PPI ต่อเนื่องอย่างน้อย 2 สัปดาห์ มีแนวโน้มช่วยให้อาการผู้ป่วยดีขึ้นกว่าการใช้ยา PPI เพียง単独เดียว โดยวัดผลจากคะแนนรวมของอาการที่ดีขึ้น (greater symptoms

FSSG score change) และพบว่ายา prokinetic ยังช่วยลดจำนวนครั้งของการเกิดกรดไหลย้อนได้อีกด้วย (reduction in the number of reflux episodes) จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ยา prokinetic จะให้ผลการรักษาที่ดียิ่งขึ้นในผู้ป่วยที่มีการทำทำงานของกระเพาะอาหารที่ผิดปกติหรือมีอาการห้อง幽門ร่วมอยู่ด้วยในผู้ป่วยรายเดียวกัน

ปัจจุบันยากลุ่ม prokinetic ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยสามารถแบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ได้เป็น 3 กลุ่มย่อย ๆ ดังนี้

- ยาที่ออกฤทธิ์ผ่าน anti-dopaminergic receptor (anti-D₂) เช่น ยา domperidone, metoclopramide⁽¹⁷⁾
- ยาที่ออกฤทธิ์ผ่าน serotonin receptor agonist (5-HT₄ receptor agonist) เช่น ยา cisapride, mosapride^(3,17)
- ยาที่ออกฤทธิ์ผ่านได้ 2 กลไกร่วมกันคือ anti-D₂/ acetylcholine esterase inhibitor เช่น ยา itopride^(3,17)

ในด้านความปลอดภัยของยากลุ่ม prokinetic นั้นพบว่ายา cisapride ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่อันตรายต่อหัวใจถึงขั้นเสียชีวิตได้ หลาย ๆ ประเทศจึงถอนยาเนื่องจากห้องคลาด ยา metoclopramide สามารถซึมเข้าสู่เยื่อหุ้มสมองทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิด extrapyramidal symptoms เช่น tardive dyskinesia นอกจากนี้ยังมีผลเพิ่มการหลั่งฮอร์โมน prolactin ที่ต่อนได้สมอง ทำให้มีอาการเต้านมโตขึ้นและเกิดอาการน้ำนมไหลผิดปกติ จึงมีข้อจำกัดในการใช้ในระยะยาว ส่วนยา domperidone ถึงแม้จะมีอาการข้างเคียงที่น้อยกว่า metoclopramide แต่ก็มีรายงานว่ายาเนื่องจากทำให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะถึงขั้นเสียชีวิตได้ เช่นกัน⁽¹⁰⁻¹²⁾ ยานี้จึงไม่มีจำหน่ายในประเทศไทยหรือสหภาพยุโรป และมีคำเตือนจากประเทศไทยว่าปัจจุบันไม่ควรใช้ยา itopride เป็นยาที่มีความปลอดภัยสูงใน

ตารางที่ 1: กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม prokinetic ที่มีส่วนช่วยในการรักษาโรคกรดไหลย้อน (Potentially useful mechanism of prokinetic agents in GERD)

Improve esophageal motility
Improve esophageal clearance
Increase lower esophageal sphincter (LES) basal pressure
Facilitate gastric emptying time
Reduce reflux episodes

บทบาทและวิธีการเลือกใช้ยากรุ่น Prokinetic ในการรักษาผู้ป่วย “โรคกรดไหลย้อน”

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

การรักษาผู้ป่วยกรดไหลย้อน จากข้อมูลการวิจัย^(3,13,14) พบว่ายา itopride ขนาด 50 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 3 เวลา แทบจะไม่ถูกดูดซึมผ่านเข้าสู่เยื่อหุ้มสมอง แทบไม่เพิ่มระดับของริโนน prolactin ดังนั้น จึงพบอาการเต้านมโตและอาการไม่พึงประสงค์เรื่องการปวดศีรษะบ่อย⁽²⁰⁾ นอกจากนี้ยังพบว่ายา itopride ไม่มีผลกระตุ้นต่อจังหวะการเต้นของหัวใจ และไม่เป็นรายงานการเสียชีวิตกะทันหันจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะเมื่อนอนยาบางชนิดที่กล่าวถึงในข้างต้น⁽¹⁵⁾ และกระบวนการเมtabolize ของยา itopride ไม่ได้พึ่งเอนไซม์ liver cytochrome P450 enzymes⁽²⁰⁾ เมื่อนอนยา prokinetic ชนิดอื่นๆ ดังนั้น จึงไม่น่าเกิดอันตรายร้ายกับยาอื่น^(16,20)

โดยสรุป การรักษาโรคกรดไหลย้อนให้เกิดประสิทธิภาพที่ดีนั้น ควรประกอบด้วยความเข้าใจในกลไกการเกิดโรค การดำเนินโรค ควรเลือกใช้ยาให้ถูกชนิด และถูกวิธีร้ายให้การกำกับดูแลของแพทย์และเภสัชกร ยา PPIs ยังคงเป็นยาหลักในการรักษา สำหรับยากรุ่น prokinetic เป็นทางเลือกที่ดี อีกทางเลือกหนึ่ง แนะนำสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรงหรือผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการใช้ยา PPI เพียงชนิดเดียว การรักษาโรคกรดไหลย้อนด้วยยา prokinetic จะให้ผลที่ดียิ่งขึ้นในผู้ป่วยที่มีการทำหน้าที่ที่ผิดปกติของกระเพาะอาหารหรือมีอาการท้องผูกร่วมอยู่ด้วย นอกจากนี้จากด้านประสิทธิภาพของยาแล้ว แพทย์ควรเลือกใช้ยา prokinetic ที่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยที่สูง นอกจากนี้ควรแนะนำให้ผู้ป่วยปรับเปลี่ยนพฤติกรรมบางอย่างให้เหมาะสมจะช่วยทำให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้นเรื่อยๆ และยังช่วยป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคได้ดีด้วย

Disclaimer:

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

เอกสารอ้างอิงที่สำคัญ

1. Phyll O. Katz, Lauren B. Gerson, Marcelo F. Vela, et al. Guidelines for Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Am J Gastroenterol 2013;108:308-328.
2. Kahrilas PJ. GERD pathogenesis, pathophysiology, and clinical manifestations. Cleve Clin J Med 2003;70 Suppl 5:S4-S19.
3. Kwong Ming Fock, Nicholas J Talley, Rnonnie Fass, et al. Asia-Pacific consensus on management of gastroesophageal reflux disease: Update. J of Gastroenterol and Hepatol 2008;23:8-22.
4. Dean BB, Gano AD, Knight K, et al. Effectiveness of proton pump inhibitors in non-erosive reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:256-664.
5. Fass R, Sharro M, Dekel R, et al. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease-where next? Aliment Pharmacol Ther 2005;22:79-94.
6. Moore JM, Vaizey MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: real or imagined? Curr Opin Gastroenterol 2010;26:389-394.
7. Kim YS, Kim TH, Choi CS, et al. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. World J Gastroenterol 2005;11(27):4210-4214.
8. Scarpellini E, Vos R, Blondeau K, et al. The effects of itopride on oesophageal motility and lower oesophageal sphincter function in man. Aliment Pharmacol Ther 2011;33(1):99-105.
9. Ren LH, Chen WX, QWu LJ, et al. Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. World J Gastroenterol 2014;20(9):2412-2419.
10. Straus SM, Sturkenboom MC, Bleumink GS, et al. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. Eur Heart J 2005;26(19):2007-2012.
11. Van Noord C, Dieleman JP, van Herpen G, et al. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands. Drug Saf 2010;33(11):1003-1014.
12. Johannes CB, Varas-Lorenzo C, McQuay LJ, et al. Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in a cohort of users of domperidone: a nested case-control study. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010;19(9):881-888.
13. Xuan Huang, Bin Lv, Shuo Zhang, Yi-Hong Fan and Li-Na Meng. Itopride therapy for functional dyspepsia: A meta-analysis. World J Gastroenterol. 2012 December 28;18(48):7371-7377.
14. Byung-Joon Chun, Dong-Soo Lee. The effect of itopride combined with lansoprazole in patients with laryngopharyngeal reflux disease. Eur Arch Otorhinolaryngol 2013;270:1385-1390.
15. Gupta S, Kapoor V, Gupta B.M., et al. Effect of itopride hydrochloride on QT interval in adult healthy volunteers. JK Practitioner 2005;12(4):207-210.
16. Mushiroda T, Douya R, Takahara E, et al. The involvement of flavin-containing monooxygenase but not CYP3A4 in metabolism of itopride hydrochloride, a gastropotokinetic agent: comparison with cisapride and mosapride citrate. Drug Metab Dispos 2000;28(10):1231-1237.
17. Wang YK, Hsu WH, Wang SSW, et al. Current Pharmacological Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Gastroenterology Research and Practice; Volume 2013; Article ID 983653, 1-12. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/983653>
18. Savarino E, Bortoli N, Zentilin P, et al. Alginate controls heartburn in patients with erosive and non-erosive reflux disease. World J Gastroenterol 2012;18(32):4371-4378.
19. The European Medicine Agency's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) communication: PRAC recommends restricting use of domperidone Benefits still considered to outweigh risks when given short-term and in low doses to treat nausea or vomiting: Available from access URL http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Domperidone_31/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500162559.pdf
20. Itopride Thailand Package Insert, 2014.