



บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

The efficacy of imipramine in functional gastrointestinal disorders

ผู้เขียนบทความ

ภญ.ธาริณี เทียงสกุล, อ.ภญ.สิรนนท์ กลั่นบุศย์*

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ อ.องครักษ์ จ.นครนายก

*ติดต่อผู้เขียน: siranan@gs.wvu.ac.th

รหัสการศึกษาต่อเนื่อง	1008-1-000-004-12-2563
จำนวนหน่วยกิต	3.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง	วันที่ 30 ธันวาคม พ.ศ. 2563
วันที่หมดอายุ	วันที่ 29 ธันวาคม พ.ศ. 2564

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อทราบข้อมูลเบื้องต้นของการรักษา functional gastrointestinal disorders
2. เพื่อทราบประสิทธิภาพของ imipramine ในการรักษา functional gastrointestinal disorders

บทคัดย่อ

Imipramine เป็นยาในกลุ่ม Tricyclic antidepressants (TCAs) ออกฤทธิ์ยับยั้ง norepinephrine และ serotonin reuptake transporter ส่งผลเพิ่มระดับสารสื่อประสาท norepinephrine และ serotonin จึงมีฤทธิ์ในการลดปวดได้ ปัจจุบันได้มีคำแนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม TCAs เป็นยาสำหรับรักษาอาการปวดจากภาวะทางเดินอาหารทำหน้าที่ผิดปกติได้โรคทางกายหรือ functional gastrointestinal disorders (FGIDs) ในทุกอาการย่อย โดยมีสมมติฐานว่ายากลุ่ม TCAs เป็น neuromodulatory agents ออกฤทธิ์บริเวณ brain-gut axis ส่งผลให้อาการปวดจาก FGIDs ดีขึ้นได้ จากหลักฐานทางวิชาการเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ Imipramine ในการรักษา FGIDs ยังพบไม่มากนัก การศึกษาในปี ค.ศ. 2009 พบว่า imipramine สามารถลดอาการปวดของภาวะ Irritable bowel syndrome (IBS) ได้อย่างมีนัยสำคัญในการวิเคราะห์แบบ per-protocol ($p=0.037$) ส่วนการศึกษาในปี ค.ศ. 2016 ในกลุ่มผู้ที่มีอาการ esophageal hypersensitivity และ functional heartburn พบว่ายาไม่มีประโยชน์ในการลดอาการกลุ่มนี้เมื่อเทียบกับ placebo ($p=0.98$ และ 0.72 เมื่อวิเคราะห์แบบ intention-to-treat และ per-protocol ตามลำดับ) และการศึกษาปี ค.ศ. 2018 พบว่า Imipramine สามารถลดอาการปวดในกลุ่ม functional dyspepsia ในสัปดาห์ที่ 12 ได้อย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.0051$ และ 0.018 เมื่อวิเคราะห์แบบ intention-to-treat และ per-protocol ตามลำดับ) เมื่อเทียบกับ placebo ด้านอาการไม่พึงประสงค์ พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยของ imipramine ได้แก่ ท้องผูก ปากแห้ง และใจสั่น แม้จะไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง แต่อย่างไรก็ตาม ยังคงควรเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

คำสำคัญ : Imipramine, functional gastrointestinal disorders, tricyclic antidepressants

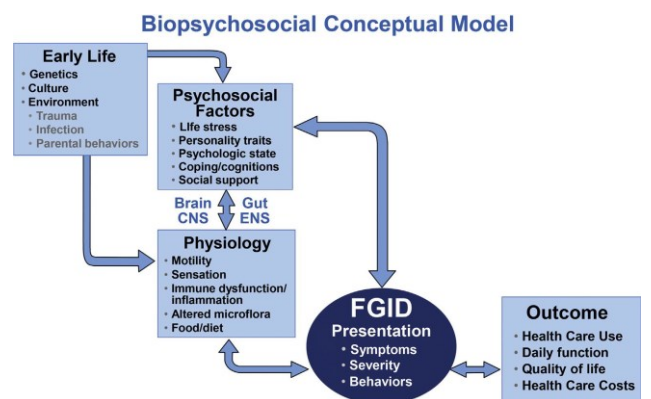
บทนำ

ภาวะทางเดินอาหารทำหน้าที่ผิดปกติที่โรคทางกาย (Functional gastrointestinal disorders, FGIDs) ตามคำจำกัดความของเกณฑ์วินิจฉัย Rome IV criteria หมายถึงกลุ่มของความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับทางเดินอาหาร โดยไม่มีความผิดปกติของโครงสร้างหรือชีวเคมีในร่างกาย ที่มีอาการอย่างใดอย่างหนึ่งหรือมีหลายอาการต่อไปนี้ร่วมกัน ได้แก่ ทางเดินอาหารเคลื่อนไหวผิดปกติ (motility disturbance), อวัยวะในทางเดินอาหารตอบสนองไวเกิน (visceral hypersensitivity), เยื่อเมือกและระบบภูมิคุ้มกันในบริเวณทางเดินอาหารถูกเปลี่ยนแปลง (altered mucosal and immune function), จุลชีพในทางเดินอาหารถูกเปลี่ยนแปลง (altered gut microbiota) และความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง (altered central nervous system processing) ซึ่งตามเกณฑ์ของ Rome IV criteria ได้แบ่งความผิดปกติของภาวะ FGIDs ในเด็กและผู้ใหญ่ ออกเป็น 3 กลุ่มอาการ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ภาวะ FGIDs ในเด็กและผู้ใหญ่ตามเกณฑ์การประเมินของ Rome IV criteria⁽¹⁾

ภาวะ FGIDs แบ่งตามกลุ่มอาการ
1. Functional nausea and vomiting disorders (ภาวะคลื่นไส้และอาเจียน) <ol style="list-style-type: none"> Cyclic vomiting syndrome (กลุ่มอาการอาเจียนเวียนซ้ำ) Functional nausea and functional vomiting (ภาวะคลื่นไส้และภาวะอาเจียน) Rumination syndrome (กลุ่มอาการเคี้ยวเอื้อง) Aerophagia (ภาวะกลืนลม)
2. Functional abdominal pain disorders (ภาวะปวดท้องไร้โรคทางกาย) <ol style="list-style-type: none"> Functional dyspepsia (ภาวะย่อยอาหารผิดปกติไร้โรคทางกาย) Irritable bowel syndrome (กลุ่มอาการลำไส้แปรปรวน) Abdominal migraine (ภาวะปวดท้องไมเกรน) Functional abdominal pain not otherwise specified (ภาวะปวดท้องไร้โรคทางกายซึ่งไม่ได้ระบุไว้เป็นอย่างอื่น)
3. Functional defecation disorders (การขับถ่ายอุจจาระผิดปกติ) <ol style="list-style-type: none"> Functional constipation (ภาวะท้องผูกไร้โรคทางกาย) Nonretentive fecal incontinence (ภาวะกลั้นอุจจาระไม่อยู่โดยไม่มีอุจจาระคั่ง)

พยาธิกำเนิดที่แท้จริงของภาวะ FGIDs นั้น ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด เชื่อว่าภาวะ FGIDs เกิดจากความผิดปกติที่แกนเชื่อมโยงระหว่างสมองและระบบทางเดินอาหาร (brain-gut axis) ซึ่งเป็นความผิดปกติของการทำงานประสานกันระหว่างอวัยวะในทางเดินอาหาร ระบบประสาทอัตโนมัติในทางเดินอาหารประสาท (enteric nervous system) และสมอง อาจอธิบายได้ว่าจิตใจ อารมณ์และพฤติกรรมมีผลต่อการทำงานของระบบทางเดินอาหาร และการทำงานที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารก็ส่งผลต่อจิตใจ อารมณ์และพฤติกรรมได้เช่นเดียวกัน⁽²⁾ โดยกลุ่มอาการ FGIDs นั้น เชื่อว่าเกิดจากความผิดปกติในช่วงต้นของชีวิต (early life) ได้แก่ พันธุกรรม การเลี้ยงดู และสิ่งแวดล้อม ทั้งนี้การเกิด FGIDs ในทารกเชื่อว่าอาจเกิดจากขั้นตอนการพัฒนาและการทำหน้าที่ของระบบทางเดินอาหารที่ยังไม่สมบูรณ์ ปัจจัยเหล่านี้ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาของระบบทางเดินอาหารขึ้น ได้แก่ การรับรู้ไวเกินของระบบทางเดินอาหาร (visceral hypersensitivity) ความผิดปกติของการเคลื่อนไหว (motility) ของกระเพาะอาหารหรือลำไส้ และการอักเสบเฉพาะที่ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงภูมิคุ้มกันเฉพาะที่ของเยื่อบุทางเดินอาหาร (altered mucosal and immune function) ซึ่งทำให้เกิดภาวะ FGIDs ขึ้นตามมา โดยความผิดปกติเหล่านี้จะมีปฏิสัมพันธ์ร่วมกับปัจจัยทางจิตสังคม (psychosocial factor) ได้แก่ ความเครียด อารมณ์ความรู้สึก การแก้ปัญหา/บริหารปัญหา และการสนับสนุนทางสังคม ผ่านทาง brain-gut axis แล้วทำให้เกิดการแสดงออกและความรุนแรงของภาวะ FGIDs ตามมานั้นเอง^(1,2) แสดงดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 ความสัมพันธ์ของการเกิด FGIDs กับปัจจัยด้านต่าง ๆ

คัดลอกจากเอกสารอ้างอิงที่ 1⁽¹⁾

บทความนี้จะขออธิบายถึงภาวะ Functional abdominal pain disorders (ภาวะปวดท้องไร้โรคทางกาย) เป็นข้อมูลเบื้องต้น เนื่องจากยาในกลุ่ม tricyclic antidepressants (TCAs) มีการนำมาใช้สำหรับลดอาการปวด ในภาวะนี้เป็นหลักซึ่งยาในกลุ่ม TCAs มีข้อมูลว่าสามารถลดอาการปวดได้ดีที่สุดสำหรับภาวะ IBS และใช้ได้ดีสำหรับภาวะ functional dyspepsia ด้วย นอกจากนี้ยาในกลุ่ม TCAs ยังมีประโยชน์และเป็นยาที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาอาการปวดจากภาวะ FGIDs ทุกอาการที่อยู่ในช่วงที่มีอาการปวดเด่นขึ้นมา^(1,3) โดยภาวะ Functional abdominal pain disorders ตามเกณฑ์การประเมินของ Rome IV criteria หมายถึง ภาวะที่มีอาการปวดท้องเรื้อรัง หรือมีอาการปวดท้องแบบเป็น ๆ หาย ๆ เป็นเวลาอย่างน้อย 2 เดือน โดยไม่มีสาเหตุจากโรคทางกาย หรืออาจกล่าวได้ว่าเป็นอาการปวดท้องทั้งหมดที่มีความเกี่ยวข้องกับภาวะ FGIDs

ภาวะ Functional abdominal pain disorders จัดเป็นความผิดปกติที่พบได้ในเด็กโตและวัยรุ่น ตลอดจนพบความผิดปกติได้ในผู้ใหญ่ แบ่งเป็น 4 ภาวะย่อย ได้แก่ functional dyspepsia, irritable bowel syndrome (IBS), abdominal migraine และ functional abdominal pain-NOS (not otherwise specified)^(1,3) ซึ่งภาวะ **functional dyspepsia** (ภาวะย่อยอาหารผิดปกติไร้โรคทางกาย) หมายถึง อาการปวดหรือไม่สบายท้องเรื้อรัง หรือเป็น ๆ หาย ๆ ที่บริเวณท้องส่วนบน โดยไม่มีสาเหตุจากโรคทางกาย มักมีอาการมากขึ้นหรือทุเลาหลังกินอาหาร เมื่อแบ่งภาวะนี้ตามอาการเด่น แบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ epigastric pain syndrome มีอาการปวดหรือแสบท้องที่ตื้อเป็นอาการเด่น และ postprandial distress syndrome มีอาการเด่นเป็นอาการแน่นอึดอัดท้องหลังกินอาหาร คลื่นไส้ เรอบ่อย ท้องอืดแน่น ที่บริเวณท้องส่วนบน สำหรับภาวะ **irritable bowel syndrome** (กลุ่มอาการลำไส้แปรปรวน) คือ กลุ่มอาการปวดท้องร่วมกับการเปลี่ยนแปลงในการขับถ่ายอุจจาระ ได้แก่ ความถี่การขับถ่าย หรือลักษณะอุจจาระ แบ่งเป็น IBS with constipation, IBS with diarrhea และ IBS with constipation and diarrhea ส่วนภาวะ **abdominal migraine** (ภาวะปวดท้องไมเกรน) เป็นภาวะคล้ายกับโรคปวดศีรษะไมเกรน ผู้ป่วยมักมีอาการปวดท้องรุนแรงอย่างฉับพลันร่วมกับการปวดศีรษะ และมักจะมีอาการอาเจียนร่วมด้วย จนมีผลกระทบต่อกิจวัตรประจำวัน ส่วนภาวะ

functional abdominal pain-NOS จะเป็นอาการปวดท้องในเด็กซึ่งไม่เข้ากับ functional dyspepsia, IBS และ abdominal migraine และไม่มีโรคอื่นที่เป็นสาเหตุ⁽³⁾

การรักษา Functional abdominal pain disorders ส่วนใหญ่เป็นการรักษาตามอาการ การศึกษาที่ยืนยันประสิทธิภาพของยาในการบรรเทาภาวะนี้ยังมีน้อย ดังนั้นควรใช้ยารักษาเมื่อจำเป็นและควรพิจารณาถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยาด้วย โดยยาที่มีการใช้สำหรับรักษาภาวะนี้ได้แก่⁽³⁾

- 1) ยาในกลุ่ม Antispasmodics ที่มีฤทธิ์ anticholinergic เช่น dicyclomine, hyoscine ควรใช้เพื่อบรรเทาอาการปวดท้องแบบเป็นครั้งคราว แต่ไม่ควรใช้เป็นระยะเวลายาวนาน เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์จากฤทธิ์ anticholinergic ส่วนยาในกลุ่ม smooth muscle relaxant เช่น mebeverine อาจใช้บรรเทาอาการปวดได้ แต่ผลการศึกษาด้านประสิทธิภาพยังไม่ชัดเจน อย่างไรก็ตามอาการไม่พึงประสงค์จากฤทธิ์ anticholinergics จะพบได้น้อยกว่า
- 2) ยาที่ยับยั้งการหลั่งกรด ได้แก่ H₂-receptor antagonists และ proton pump inhibitors จะใช้ในกรณี functional dyspepsia ที่มีอาการของ epigastric pain syndrome
- 3) ยาในกลุ่ม prokinetics เช่น domperidone อาจพิจารณาใช้ในผู้ป่วย functional dyspepsia ที่มีอาการแบบ postprandial distress syndrome
- 4) ยาในกลุ่ม antihistamines มีรายงานของยา cyproheptadine ว่าทำให้อาการ functional abdominal pain-NOS ลดลง
- 5) กลุ่มยาบดบังกันไมเกรน เช่น amitriptyline และ propranolol จะลดภาวะปวดท้องไมเกรนและสามารถบดบังอาการกำเริบซ้ำได้
- 6) ยาในกลุ่ม TCAs เช่น amitriptyline จะพิจารณาใช้ในกรณีที่มีอาการปวดท้องรุนแรงที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาเบื้องต้น

การใช้ยาในกลุ่ม tricyclic antidepressants ในการรักษา FGIDs

ยาในกลุ่ม TCAs เป็นยาที่มีบทบาทในการนำมาใช้สำหรับรักษาอาการปวดจากภาวะ FGIDs ตามคำแนะนำของหลายองค์กร จากคำแนะนำของ The Rome Foundation ปี ค.ศ. 2018 ได้แนะนำให้ใช้ TCAs ในการรักษา chronic gastrointestinal pain และ painful FGIDs โดย TCAs มี

ประโยชน์ในการรักษาอาการปวดจากภาวะ FGIDs ในทุกกลุ่มอาการย่อยในช่วงที่มีอาการปวดเด่น โดยมีข้อมูลว่าสามารถลดอาการปวดในภาวะ IBS ได้ดีที่สุด และลดอาการปวดในภาวะ functional dyspepsia ได้ดี⁽⁴⁾ สำหรับ American College of Gastroenterology (ACG) guideline ปี ค.ศ. 2017 ได้แนะนำให้ใช้ TCAs สำหรับการรักษาอาการปวดที่มีสาเหตุมาจากภาวะ functional dyspepsia โดยเฉพาะในรายที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการยับยั้งกรด (acid-suppression therapy) และยาในกลุ่ม prokinetics แล้วผลการรักษาไม่ดี⁽⁵⁾ รวมถึง Asian consensus on irritable bowel syndrome ปี ค.ศ. 2010 ได้แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม TCAs เพื่อบรรเทาอาการปวดในโรค IBS เมื่อใช้ยา antispasmodics แล้วไม่ได้ผล⁽⁶⁾ นอกจากนี้ยังพบว่ามีการใช้ยาในกลุ่ม TCAs ในผู้ที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับหลอดอาหารจากภาวะกรดไหลย้อนที่ไม่มีความผิดปกติทางด้านโครงสร้าง (non-erosive reflux disease, NERD) ด้วย ทั้งนี้ยาในกลุ่ม TCAs ที่มีการมาใช้สำหรับรักษาภาวะ FGIDs ได้แก่ Amitriptyline, Imipramine, Desipramine และ Nortriptyline โดยข้อมูลการรักษาอาการในกลุ่ม functional dyspepsia จากการศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) มีข้อมูลเฉพาะยา Amitriptyline และ Imipramine เท่านั้น พบว่ายาลดอาการของโรคโดยรวมได้ โดยมี relative risk ของ Persistence of global symptoms เท่ากับ 0.74 (95% CI, 0.61-0.91) ส่วนภาวะ IBS จากการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่ายาลดอาการของโรคโดยรวมได้ โดยมี relative risk ของ Persistence of global symptoms เท่ากับ 0.69 และสามารถลดอาการปวดจาก IBS ได้ โดยมี Persistence of abdominal pain เท่ากับ 0.69 (95% CI, 0.58 to 0.82)⁽⁴⁾

ยา imipramine เป็นหนึ่งในยาในกลุ่ม TCAs ที่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการรักษาอาการผิดปกติในทางเดินอาหาร ตามเกณฑ์ของ Rome IV criteria ในด้านต่อไปนี้ 1) รักษาอาการปวดท้องจากภาวะ FGIDs ในโรค Irritable bowel syndrome (IBS) จากการศึกษาในปี ค.ศ. 2009⁽⁷⁾ 2) รักษาอาการปวดจาก functional heartburn และ reflux hypersensitivity ซึ่งเป็นอาการที่พบในกลุ่มอาการ NERD จากการศึกษาในปี ค.ศ. 2016⁽⁸⁾ และ 3) รักษาอาการ functional dyspepsia ซึ่งเป็นหนึ่งในอาการปวดจาก FGIDs จากการศึกษาในปี ค.ศ. 2018⁽⁹⁾ โดยยาในกลุ่ม TCAs ออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาท serotonin (5-HT) และ noradrenalin

(NE) ที่บริเวณ presynaptic (Presynaptic serotonin and noradrenalin reuptake inhibition) และออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ (antagonist) post-synaptic หลายชนิด ได้แก่ 5-HT₂, 5-HT₃, H₁, muscarinic-1 และ α 1 receptors ยาสามารถออกฤทธิ์เปลี่ยน Gastrointestinal Sensorimotor Function โดยลดความผิดปกติของการเคลื่อนไหว (motility) ของภาวะ FGIDs ด้วยการชะลอระยะเวลาที่อาหารผ่านลำไส้ (slow GI transit) จากผลของยาที่มีฤทธิ์ต้าน cholinergic และคุณสมบัติของยาต้าน noradrenergic (anticholinergic and noradrenergic properties) โดยอาการไม่พึงประสงค์ของยาในกลุ่ม TCAs ในการใช้เพื่อรักษา FGIDs ที่มีรายงานได้แก่ drowsiness (มึนงง), dry mouth (ปากแห้ง), constipation (ท้องผูก), sexual dysfunction (ความผิดปกติทางเพศ), arrhythmias (หัวใจเต้นผิดปกติ) และ weight gain (น้ำหนักเพิ่ม) โดยอาการไม่พึงประสงค์จากยาอาจพบประโยชน์ในการลดภาวะ FGIDs จากผลที่ลดอาการท้องเสีย⁽⁴⁾

ผลในการลดปวดจากภาวะ FGIDs ของยาในกลุ่ม TCAs มีสมมติฐานจากกลไกการออกฤทธิ์ที่เป็น neuromodulator agents สำหรับระงับการปวดในบริเวณ brain-gut axis ซึ่งเกิดจากยาไปออกฤทธิ์ในบริเวณ dorsal root ganglion ของไขสันหลัง ซึ่งในบริเวณ dorsal root ganglion นี้ จะมีสารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้องกับความปวดหลายชนิดที่ทำหน้าที่ในการปรับหรือส่งกระแสความปวดไปเลี้ยงยังอวัยวะภายใน รวมไปถึงอวัยวะภายในของระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal tract, GI tract) ด้วย โดย imipramine จะไปออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับ descending inhibitory pathway ของการปวดจากการไปยับยั้งตัวรับบริเวณ presynaptic ของ norepinephrine reuptake transporter (Presynaptic noradrenalin reuptake inhibition) และ serotonin reuptake transporter (Presynaptic serotonin reuptake inhibition) ส่งผลให้ระดับสารสื่อประสาท norepinephrine และ serotonin เพิ่มขึ้นในบริเวณ synaptic cleft พร้อมกันนี้การเพิ่มขึ้นของ norepinephrine และ serotonin จะมีผลยับยั้ง nociception (inhibitory) ของการปวดลง โดยจะไปยับยั้งกระบวนการ pain transmission ลง ทำให้ลดอาการปวดลงได้ อีกทั้งคาดว่า imipramine จะไปช่วยลดอาการวิตกกังวล ความเครียด รวมทั้งทำให้อารมณ์อยู่ในระดับปกติ ซึ่งผลด้านนี้จะไปช่วยลด psychosocial factor ซึ่งเป็นปัจจัยร่วมต่อการเกิด FGIDs ทำให้

ความผิดปกติของระบบ brain-gut axis ลดลง ส่งผลให้อาการปวดจากภาวะ FGIDs ดีขึ้นได้^(4,10) แม้จะมีข้อมูลว่ายานในกลุ่ม Tricyclic antidepressants มีความสามารถในการลดอาการปวดในกลุ่มอาการ FGIDs แต่ยังคงมีหลักฐานทางวิชาการเกี่ยวกับประสิทธิภาพในการรักษา FGIDs ของยา Imipramine ไม่มากนัก ในบทความนี้จะขอนำเสนอการศึกษา จำนวน 3 การศึกษา ที่ทำการศึกษเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ imipramine ในการรักษาอาการปวดจาก FGIDs โดยการศึกษาทั้งหมดมีช่วงระยะเวลาการติดตามผลด้านประสิทธิภาพตรงตามระยะเวลาที่แนวทางการรักษามาตรฐานแนะนำ คือ ที่เวลา 8-12 สัปดาห์หลังเริ่มยารักษาอาการปวดจาก FGIDs ซึ่งรายละเอียดของแต่ละการศึกษาเป็นดังนี้

การศึกษาประสิทธิภาพของยา imipramine ในการรักษาอาการ Irritable bowel syndrome (IBS)

การศึกษาของ Abdul-Baki H และคณะ ปี ค.ศ. 2009⁽⁷⁾ เป็นการศึกษา randomized placebo-controlled trial แบบ double blind มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา imipramine ในขนาดต่ำ สำหรับรักษาอาการปวดในผู้ป่วย Irritable bowel syndrome (IBS) โดยเปรียบเทียบผลของการได้รับยา imipramine ขนาด 25 mg กับผลของการได้รับ placebo ในสัปดาห์ที่ 12 ทั้งนี้ในวิธีการศึกษาระบุว่ากรณีมีอาการปวดท้องจาก IBS ไม่ดีขึ้น ผู้ป่วยจะได้รับการเพิ่มขนาดยา imipramine เป็น 2 เท่า ในสัปดาห์ที่ 2 หลังจากเริ่มยา สำหรับผลลัพธ์หลักของการศึกษา คือ อาการปวดท้องจาก IBS ซึ่งจะประเมินด้วยการสอบถามผู้ป่วยว่า “หลังจากที่ได้รับยาไปแล้ว ผู้ป่วยรู้สึกว่าการปวดท้องดีขึ้นหรือไม่” แล้วให้ผู้ป่วยเลือกตอบว่า “ใช่ หรือไม่ใช่” และคุณภาพชีวิต (Quality of life) ของผู้ป่วย ซึ่งจะประเมินโดยใช้แบบสอบถาม 36-Item Short Form Survey (SF-36 questionnaire)

ในการศึกษาได้กำหนดเกณฑ์การคัดเข้าการศึกษา คือ ผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค Irritable bowel syndrome (IBS) ตาม Rome II criteria และเคยได้รับการรักษาอาการปวดท้องด้วยยา antispasmodics ได้แก่ trimebutine, mebeverine hydrochloride, otilonium bromide, หรือ alverine citrate แล้วอาการปวดท้องไม่ดีขึ้น สำหรับเกณฑ์การคัดออก ได้แก่ 1) ผู้ที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปี, ผู้ที่แพ้ยา imipramine 2) ผู้ที่เคยมีประวัติเป็นโรคเลือดจางหรือ hematochezia 3) ผู้ที่

มีอาการท้องผูกมาก 4) ผู้ที่เป็นโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะหรือโรคซึมเศร้า 5) ผู้ที่ได้รับยาต่อไปนี้ได้อย่างหนึ่ง ก่อนหน้าที่จะเริ่มการศึกษา 1 เดือน ได้แก่ tegaserod (เป็นยาในกลุ่ม 5-HT₄ agonist ซึ่งสามารถทำให้อาการท้องผูกดีขึ้นในผู้ป่วย IBS), laxatives, antibiotics และ probiotics 6) ผู้ที่มีภาวะ lactose intolerance 7) ผู้ที่ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร และ 8) ผู้ที่ใช้ยา antidepressants อยู่ ซึ่งในการศึกษานี้มีผู้เข้าร่วมการศึกษารวมจำนวน 107 คน หลังจากผ่านการ randomization แล้ว จัดเป็นกลุ่มที่ได้รับยา imipramine ขนาด 25 mg จำนวน 59 คน และกลุ่มที่ได้รับ placebo จำนวน 48 คน และเมื่อสิ้นสุดการศึกษาที่ 12 สัปดาห์ พบว่าเหลือผู้ป่วย จำนวน 31 คนในกลุ่มที่ได้รับยา imipramine และเหลือผู้ป่วยจำนวน 26 คน ในกลุ่มที่ได้รับ placebo สำหรับลักษณะ baseline characteristics ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน แสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ลักษณะ baseline characteristics ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา⁽⁷⁾

	Imipramine (n=59)	Placebo (n=48)
Mean age, years (s.d.)	42.6 (12.4)	45.3 (13.8)
male, n (%)	33 (55.9)	29 (60.4)
bloating/ distension, n (%)	57 (96.6)	46 (95.8)
abdominal pain, n (%)	58 (98.3)	47 (97.9)
flatulence, n (%)	45 (76.3)	40 (83.3)
constipation, n (%)	17 (28.8)	15 (31.3)
diarrhea, n (%)	11 (18.6)	7 (14.6)
mixed pattern, n (%)	14 (23.7)	15 (31.3)
Mean baseline SF-36 score (s.d.)	98.6 (21.3)	102.8 (16.6)

หมายเหตุ : Standard Deviation = s.d.

จากการวิเคราะห์แบบ intention-to-treat ที่สัปดาห์ที่ 12 พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยา imipramine มีอาการปวดดีขึ้น (42.4%) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo (25.0%) อย่างมีนัยสำคัญ (p=0.06) ในขณะที่การวิเคราะห์แบบ per-protocol พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยา imipramine มีอาการปวดดีขึ้น (80.6%) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo (48.0%) อย่างมีนัยสำคัญ (p=0.01) สำหรับในด้านคุณภาพชีวิต เมื่อเปรียบเทียบคะแนน SF-36 ก่อนและหลังการรักษา พบว่าในกลุ่มผู้ที่ได้รับยา imipramine มีคะแนน SF-36 เพิ่มขึ้นหลังได้รับการรักษา

มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo อย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.02$) แสดงว่าหลังได้รับการรักษาผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา imipramine มีคุณภาพชีวิตดีขึ้นกว่าตอนไม่ได้รับยา เมื่อเทียบกับ placebo แต่เมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาที่สัปดาห์ที่ 12 พบว่าค่าคะแนน SF-36 ในกลุ่มที่ได้รับยา imipramine และกลุ่มที่ได้รับ placebo ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.3$) แสดงว่าที่สัปดาห์ที่ 12 ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีคุณภาพชีวิตไม่ต่างกัน

สำหรับด้านอาการไม่พึงประสงค์ การศึกษานี้พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา imipramine เกิดอาการไม่พึงประสงค์ จำนวน 14 คน (23.7%) ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo ที่พบจำนวน 6 คน (12.5%) แต่ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.094$) โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยา imipramine ได้แก่ นอนไม่หลับ 3 คน, ใจสั่น 2 คน, ปัสสาวะคั่ง 2 คน, กระวนกระวาย 1 คน, ร้อนวูบวาบและเหงื่อออก 1 คน, ท้องผูก 1 คน, เวียนหัว 3 คน และปากแห้ง 1 คน นอกจากนี้พบว่าในผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขนาดยา imipramine เป็นสองเท่าในวันที่ 14 ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาจนทำให้ต้องออกจากการศึกษา มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีการเพิ่มขนาดยาจากขนาดยาเริ่มต้น อย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.038$) ดังนั้นในการศึกษานี้สรุปได้ว่า imipramine ช่วยลดอาการปวดและช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยที่มีอาการปวดจาก IBS ด้วยการใช้เป็นยาลำดับถัดมาในกรณีผู้ป่วยที่เคยได้ยาในกลุ่ม antispasmodics แล้วแต่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ทั้งนี้ในการใช้ imipramine ควรระวังอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้ โดยควรเริ่มการรักษาด้วยยาในขนาดต่ำ และเพิ่มขนาดยาทีละน้อยครั้งละ 10 mg

การศึกษาประสิทธิภาพของยา imipramine ในผู้ที่มีอาการ esophageal hypersensitivity และ functional heartburn

การศึกษาของ Limsrivilai J และคณะ ปี ค.ศ. 2016⁶⁾ ทำการศึกษา randomized placebo-controlled trial แบบ double blind ในผู้ที่มีอาการ esophageal hypersensitivity หรือ functional heartburn ซึ่งทั้งสองอาการเป็นส่วนหนึ่งของกลุ่มอาการ FGIDs โดยทำการติดตามประสิทธิภาพของยา imipramine ขนาด 25 mg ในการลดอาการ reflux symptoms ด้วยคะแนนประเมิน Gastroesophageal reflux disease score (GERD score) และติดตามคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย (Quality of life) ด้วยคะแนนประเมิน SF-36 ที่สัปดาห์ที่ 8 โดย

แบบประเมิน GERD score เป็นเครื่องมือสำหรับการติดตามอาการ reflux symptoms ที่มีการศึกษายืนยันถึง reproducibility, validity, และ responsiveness แบบประเมินนี้สามารถประเมิน reflux symptoms ทั้งในแง่ความรุนแรงและความถี่ของอาการได้ สำหรับ reflux symptoms ประกอบด้วย 6 อาการ ได้แก่ heartburn, regurgitation, epigastric or chest pain, epigastric fullness, dysphagia, และ cough ส่วนด้านความรุนแรงของ reflux symptoms ประเมินจากการที่ผู้ป่วยให้คะแนนความรุนแรงของ reflux symptoms แต่ละอาการ โดยให้คะแนนความรุนแรงจากน้อยไปมาก ได้ตั้งแต่ 0-3 ส่วนด้านความถี่ของ reflux symptoms ประเมินจากการที่ผู้ป่วยให้คะแนนตั้งแต่ 0-4 ตามความถี่ที่เกิดขึ้นจากน้อยไปมาก หลังการประเมินทุกด้านเสร็จสิ้น จะมีคะแนนมากที่สุดที่เป็นไปได้ คือ 72 คะแนน และคะแนนน้อยสุดที่เป็นไปได้ คือ 0 คะแนน โดยคะแนนรวมที่มากจะบ่งบอกว่าผู้ป่วยมีความรุนแรงและมีความถี่ของอาการ reflux symptoms ที่มาก ซึ่งในการศึกษากำหนดผลลัพธ์หลักในการติดตามประสิทธิภาพของยา imipramine คือ คะแนน GERD score หลังได้ยาที่สัปดาห์ที่ 8 มีการลดลง 50% เมื่อเทียบกับก่อนที่จะได้รับยา

เกณฑ์ในการคัดเข้าการศึกษา ได้แก่ ผู้ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ที่มีอาการ typical reflux symptoms ได้แก่ heartburn และหรือ regurgitation มากกว่าหรือเท่ากับ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นเวลานานกว่า 3 เดือน แต่ไม่พบ esophageal mucosal ถูกทำลาย จากการตรวจด้วย upper endoscopy และต้องเป็นผู้ป่วยที่เคยได้รับยาในกลุ่ม proton pump inhibitor (PPI) มาอย่างน้อย 3 เดือนแต่อาการไม่ดีขึ้น สำหรับเกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา ได้แก่ 1) ผู้ที่เคยได้รับการผ่าตัดบริเวณหน้าอก หลอดอาหาร หรือกระเพาะอาหาร 2) ผู้ที่เป็นมีการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารผิดปกติ 3) ผู้ที่เป็นโรค Barrett's esophagus 4) ผู้ที่ทำการตรวจ upper endoscopy แล้วพบ duodenal หรือ gastric ulceration 5) ผู้ที่มีอาการทางจิตประสาท 6) หญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร และ 6) ผู้ที่เคยได้รับยาในกลุ่ม TCAs หรือ selective serotonin reuptake inhibitor (SSRIs) ภายใน 3 เดือนก่อนเริ่มการศึกษา โดยในการศึกษานี้มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด จำนวน 83 คน หลังจากรandomization สามารถแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยา imipramine 25 mg จำนวน 43 คน และกลุ่มที่ได้รับ placebo จำนวน 40 คน เมื่อสิ้นสุดการศึกษาที่ 8 สัปดาห์

พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา imipramine มีผู้ป่วยเหลืออยู่ 33 คน และกลุ่มที่ได้รับ placebo มีผู้ป่วยเหลืออยู่ 34 คน ซึ่งผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม มีลักษณะ baseline characteristics ไม่แตกต่างกัน แสดงดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ลักษณะ baseline characteristics ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษา⁽⁸⁾

	Imipramine (n=43)	Placebo (n=40)	P value
Female, n (%)	37 (86)	30 (75)	0.27
Mean age, years (s.d.)	47.88 (11.47)	50.82 (14.37)	0.30
Body mass index, kg/m ² (s.d.)	22.54 (2.97)	22.05 (3.39)	0.48
Alcohol use, n (%)	2 (4.7)	3 (7.5)	0.80
Smoking, n (%)	1 (2.3)	3 (7.5)	0.42
Hiatal hernia, n (%)	2 (4.7)	1 (2.5)	1.00
Duration of symptoms, months (range)	24 (3-120)	24 (3-84)	0.73
Total GERD score (s.d.)	17.40 (10.32)	17.58 (10.77)	0.94

หมายเหตุ : Standard Deviation = s.d.

ผลการศึกษาด้านประสิทธิภาพ พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่มีคะแนน GERD score หลังจากได้รับ imipramine เปรียบเทียบก่อนได้รับยาที่มีการลดลงเท่ากับ 50% มีจำนวนไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา imipramine และกลุ่มที่ได้รับ placebo (OR=0.99, p=0.98 เมื่อวิเคราะห์แบบ intention-to-treat และ OR=1.19, p=0.72 เมื่อวิเคราะห์แบบ per-protocol ตามลำดับ) เมื่อทำการวิเคราะห์จำนวนผู้ป่วยที่มีคะแนน GERD score ที่ลดลงเท่ากับ 25% และลดลงเท่ากับ 75% พบว่ามีจำนวนไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา imipramine กับกลุ่มที่ได้รับ placebo (p=0.34 และ p=0.66 ตามลำดับ) อีกทั้งเมื่อทำการวิเคราะห์ความรุนแรงของ reflux symptoms แยกย่อยในแต่ละอาการทั้ง 6 อาการ ก็พบว่าค่าเฉลี่ยคะแนนของแต่ละอาการไม่แตกต่างกันระหว่างก่อนและหลังการศึกษา ทั้งการวิเคราะห์แบบ intention-to-treat และ per-protocol สำหรับด้านคุณภาพชีวิต พบว่าคะแนน SF-36 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา imipramine เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ placebo จากการวิเคราะห์แบบ per-protocol (p=0.048) แต่ไม่มีนัยสำคัญ เมื่อวิเคราะห์แบบ intention-to-treat (p=0.26) แสดงดังรูปที่ 2

อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจาก imipramine ในการศึกษานี้ได้แก่ ตาพร่า (20%) ใจสั่น (26.8%) ปัสสาวะคั่ง (4.9%) อ่อนเพลีย (29.3%) ท้องผูก (51.2%) ปากแห้ง (41.5%) เวียนศีรษะ (51.2%) และน้ำหนักไหล (2.4%) ดังนั้นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้มากในกลุ่มที่ได้รับ imipramine คือ ท้องผูก เวียนศีรษะ และปากแห้ง อย่างไรก็ตามมีเพียงอาการท้องผูกเพียงอย่างเดียวเท่านั้น ที่กลุ่มที่ได้รับยา imipramine พบได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (51.2% และ 22.5%, p=0.01) จากการศึกษาขั้นสูงได้ว่ายาน imipramine ไม่มีประโยชน์ในการลดอาการปวดในกลุ่ม reflux symptoms แต่อาจช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ที่มีอาการแบบ esophageal hypersensitivity หรือ functional heartburn ได้ ทั้งนี้ในการใช้ยาควรเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ เช่น ท้องผูก ง่วงซึม ปากแห้ง โดยเฉพาะอาการท้องผูกที่ควรติดตามอย่างใกล้ชิดขณะใช้ยา

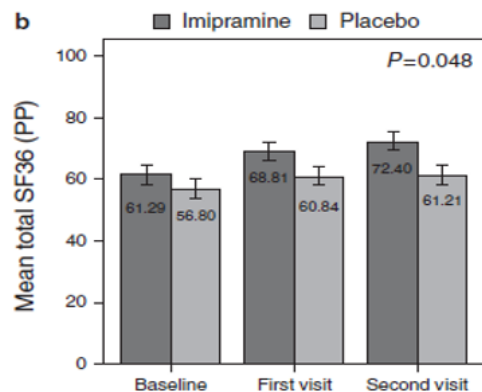
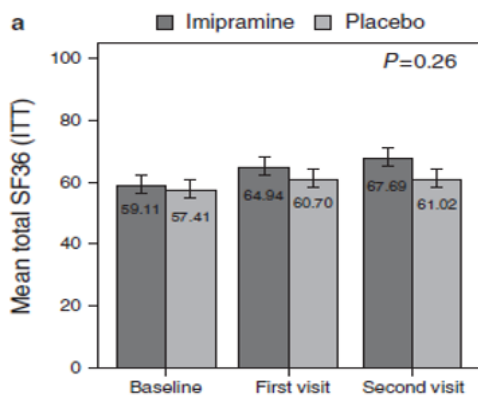
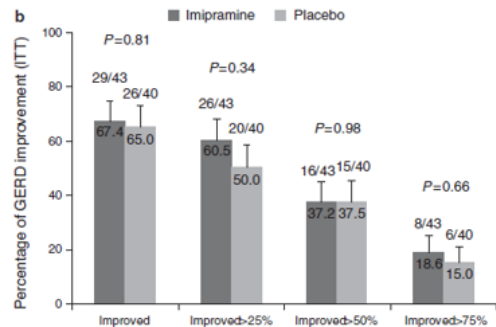
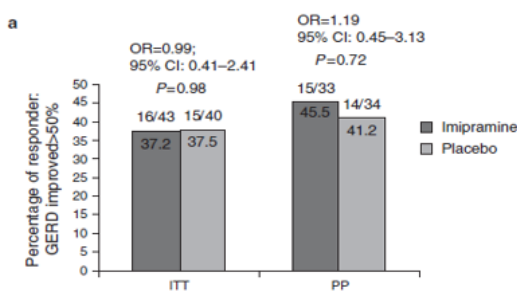
การศึกษาประสิทธิภาพของยา imipramine ใน functional dyspepsia

การศึกษาของ Cheong PK และคณะ ปี ค.ศ. 2018⁽⁹⁾ เป็นการศึกษา randomized placebo-controlled trial แบบ double blind ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นโรค functional dyspepsia ทำการติดตามที่สัปดาห์ที่ 12 โดยติดตามอาการผลลัพธ์รวมของ functional dyspepsia จากการสอบถามผู้ป่วยว่า “หลังจากที่ได้รับยาไปแล้ว ผู้ป่วยรู้สึกว่าการไม่สบายท้องดีขึ้นหรือไม่” โดยให้ผู้ป่วยเลือกตอบว่า “ใช่ หรือไม่ใช่” ร่วมกับการติดตามอาการ ได้แก่ epigastric pain, epigastric burning, postprandial fullness, early satiety, belching, bloating, nausea และ vomiting โดยใช้แบบสอบถาม eight-item dyspepsia symptom score questionnaire ซึ่งเป็นแบบสอบถามเกี่ยวกับความรุนแรงของอาการทั้ง 8 อาการ โดยให้ผู้ป่วยให้คะแนนของแต่ละอาการตามความรุนแรง ตั้งแต่ 0-3 คะแนน และเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของคะแนนรวม และคะแนนของแต่ละอาการ ในช่วงก่อนและหลังสิ้นสุดการศึกษา นอกจากนี้ยังมีการติดตามภาวะร่วมอื่น ๆ ได้แก่ 1) ภาวะนอนไม่หลับ ด้วยการสอบถามผู้ป่วยว่า “มีอาการนอนไม่หลับมากกว่าหรือเท่ากับ 1 วันต่อสัปดาห์หรือไม่” 2) ภาวะอารมณ์โดยใช้ Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) และ 3) ประเมิน quality of life ด้วยแบบสอบถาม Severity of

Dyspepsia Assessment (SODA) ซึ่งเป็นแบบสอบถามที่ใช้ประเมินคุณภาพชีวิตในผู้ที่เป็น functional dyspepsia หลังจากนั้นจะเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของคะแนนรวม SODA ก่อนและหลังสิ้นสุดการศึกษา เพื่อดูว่ามีคะแนนลดลงหรือไม่

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าการศึกษา ได้แก่ ผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปี จนถึง 80 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค functional dyspepsia ตามเกณฑ์ Rome II โดยเป็นผู้ที่ได้รับการตรวจ upper-gastrointestinal endoscopy และ abdominal ultrasound แล้วไม่พบความผิดปกติทางด้านโครงสร้าง และต้องไม่ติดเชื้อ *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) หรือเคยมีประวัติติดเชื้อแต่ได้ทำการรักษาจนหายดี แต่อาการของ

dyspepsia symptoms ยังคงไม่ดีขึ้น สำหรับเกณฑ์การคัดออก การศึกษา ได้แก่ ผู้ที่ตรวจพบความผิดปกติทางด้านโครงสร้างของระบบทางเดินอาหาร, ผู้ที่มีภาวะเลือดจางหรือมีภาวะเลือดออกที่ระบบทางเดินอาหาร, ผู้ที่มีอาการเด่นของโรค gastro-oesophageal reflux disease หรือ IBS, และผู้ที่ใช้ยา non-steroidal anti-inflammatory drugs, neuroleptics, antidepressants หรือยาในกลุ่ม TCAs, ผู้ที่เคยได้รับการผ่าตัดที่ระบบทางเดินอาหาร, ผู้ที่เป็นโรคต่อมลูกหมากโต หัวใจเต้นผิดจังหวะ, ผู้ที่ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร และผู้ที่ได้รับยาในกลุ่ม PPIs, histamine-2 receptor antagonists, หรือ prokinetic ในขณะที่ทำการศึกษา



รูปที่ 2 ผลการศึกษาประสิทธิภาพของ imipramine ในการลด Reflux symptoms และด้านคุณภาพชีวิต คัดลอกจากเอกสารอ้างอิงที่ 8⁽⁸⁾

รูป a และ b ส่วนบนแสดงผลด้านประสิทธิภาพของ imipramine จากค่า GERD score ที่ลดลงหลังได้ยาเทียบกับ placebo

รูป a และ b ส่วนล่างแสดงผลด้านคุณภาพชีวิต จากค่าเฉลี่ย SF-36 ก่อนและหลังได้ยา imipramine

หมายเหตุ : odd ratio = OR,

GERD improve > 25% = GERD score หลังได้รับ imipramine เปรียบเทียบกับก่อนได้รับยาลดลงเท่ากับ 25%,

GERD improve > 50% = GERD score หลังได้รับ imipramine เปรียบเทียบกับก่อนได้รับยาลดลงเท่ากับ 50%,

GERD improve > 75% = GERD score หลังได้รับ imipramine เปรียบเทียบกับก่อนได้รับยาลดลงเท่ากับ 75%

วิธีดำเนินการศึกษาทำโดยให้ผู้ที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้า การศึกษา รับประทานยา esomeprazole 20 mg OD เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ ตามด้วยยา domperidone 10 mg TID อีกเป็นเวลา 4 สัปดาห์ จากนั้นจะติดตามอาการ dyspepsia symptoms หากได้รับยาทั้ง 2 ชนิดแล้วผู้ป่วยยังคงมี dyspepsia symptoms อยู่ในระดับ moderate จึงจะนำผู้ป่วยเข้าสู่กระบวนการ randomization พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับการ randomization ทั้งหมด 107 คน จัดเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา imipramine 50 mg จำนวน 55 คน และผู้ป่วยที่ได้รับ placebo จำนวน 52 คน โดยใน 2 สัปดาห์แรกจะเริ่มให้ยา imipramine ขนาด 25 mg ก่อน เพื่อให้ผู้ป่วยทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ของ ยาได้ ซึ่งหลังจากได้รับยาไปแล้ว 2 สัปดาห์ผู้ป่วยจะถูกติดตาม อาการไม่พึงประสงค์ทางโทรศัพท์ หลังจากนั้นจึงจะเพิ่มขนาดยา ให้สูงขึ้นเป็น 50 mg และหลังจากนั้นจะมีการติดตามอาการ dyspepsia symptoms อาการนอนไม่หลับ อารมณ์ และ คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในสัปดาห์ที่ 6 และ 12 ผลการศึกษาเมื่อ สิ้นสุดการศึกษาที่ 12 สัปดาห์ พบว่าเหลือผู้ป่วยอยู่จำนวน 40 คน ในกลุ่มที่ได้รับยา imipramine และเหลือผู้ป่วยจำนวน 41 คน ในกลุ่มที่ได้รับ placebo โดยทั้ง 2 กลุ่ม มีลักษณะ baseline characteristics ไม่แตกต่างกัน แสดงดังตารางที่ 4

ผลการศึกษาพบว่าในการวิเคราะห์แบบ intention-to-treat พบว่ามีผู้ที่มีอาการดีขึ้น 35 คน จาก 55 คน ในกลุ่มที่ได้รับ ยา imipramine และ 19 คน จาก 52 คน ในกลุ่มที่ได้รับ placebo เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม พบว่ากลุ่มที่ได้รับ ยา imipramine มีผู้ที่อาการ functional dyspepsia (รวมถึง อาการปวดท้องจาก functional dyspepsia) ดีขึ้นมากกว่ากลุ่ม ที่ได้รับ placebo อย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.0051$) ซึ่งสอดคล้อง กับการวิเคราะห์แบบ per-protocol โดยพบว่าผู้ที่มีอาการ functional dyspepsia ดีขึ้น 28 คน จาก 40 คนในกลุ่มที่ได้รับ ยา imipramine และดีขึ้น 18 คน จาก 41 คนในกลุ่มที่ได้รับ placebo เมื่อเปรียบเทียบผลระหว่าง 2 กลุ่ม พบว่ากลุ่มที่ได้รับ ยา imipramine มีผู้ที่อาการดีขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo อย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.018$) สำหรับอาการนอนไม่หลับ การศึกษานี้ พบว่ามีผู้ที่มีอาการนอนไม่หลับมากกว่าหรือเท่ากับ 1 วันต่อสัปดาห์เท่ากับ 7 คน และ 11 คน ในกลุ่มที่ได้รับยา imipramine และในกลุ่มที่ได้รับ placebo ตามลำดับ ซึ่งเมื่อ เปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม พบว่ามีจำนวนผู้ที่เกิดอาการนอนไม่ หลับไม่แตกต่างกัน ($p=0.24$) ส่วนการติดตามทางด้านอารมณ์ พบว่า total HADS score ในกลุ่มที่ได้รับยา imipramine ลดลง

อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบระหว่างก่อนและหลังได้รับยา imipramine ($p=0.049$)

ตารางที่ 4 ลักษณะ baseline characteristics ของผู้ป่วย เมื่อ สิ้นสุดการให้ยา imipramine และ placebo ที่ 12 สัปดาห์⁽⁹⁾

	Imipramine (n=55)	Placebo (n=52)
Female, n (%)	45 (82)	40 (77)
Mean age, years (s.d.)	46.4 (11.8)	46.0 (10.1)
Duration of dyspepsia		
< 2 years	7 (13)	10 (19)
2-5 years	17 (31)	22 (42)
5-10 years	12 (22)	9 (17)
>10 years	19 (35)	11 (21)
Subtypes of dyspepsia		
Dysmotility-like	32 (58)	29 (56)
Ulcer-like	11 (20)	9 (17)
Unspecified	12 (22)	14 (27)
Prior <i>Helicobacter pylori</i> infection	5 (9)	10 (19)
Concomitant IBS	13 (24)	4 (8)
Prevalence of anxiety (HADS-A ≥ 8)	29 (53)	32 (62)
Prevalence of depression (HADS-D ≥ 8)	15 (27)	19 (37)
Sleep disturbance ≥ 1 day per week	18 (33)	14 (27)

HADS-A= Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety, HADS-D= HADS-depression

สำหรับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ พบว่ามีการเกิด อาการไม่พึงประสงค์รวมทั้งหมด 10 คน ในกลุ่มที่ได้รับ imipramine คิดเป็น 18% ของผู้ป่วยทั้งหมด และพบจำนวน 4 คน ในกลุ่มที่ได้รับ placebo คิดเป็น 4% ของผู้ป่วยทั้งหมด โดย อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ได้แก่ ตาพร่า ใจสั่น นอนไม่หลับ ท้องผูก ง่วงซึม ปากแห้ง และอาการ reflux ที่แย่งลง ดังนั้นจาก การศึกษานี้พบว่า imipramine เป็นยาเสริมที่สามารถลดอาการ ในกลุ่ม functional dyspepsia และช่วยลดอาการวิตกกังวลได้ ในผู้ป่วยที่เคยได้รับยากลุ่ม proton pump inhibitors และ prokinetics ตามการรักษามาตรฐานแล้วไม่ตอบสนองต่อการ รักษา ดังการศึกษาที่ผู้ป่วยได้รับesomeprazole 20 mg OD เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ ตามด้วยยา domperidone 10 mg

TID อีก 4 สัปดาห์ แล้วยังคงมี dyspepsia symptoms อยู่ในระดับ moderate

บทสรุป

Imipramine เป็นหนึ่งในยาในกลุ่ม TCAs ที่มีประโยชน์ในการลดปวดในภาวะ FGIDs เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่เกี่ยวข้องกับการยับยั้ง pain transmission และการช่วยลด psychosocial factors ของภาวะ FGIDs ได้ จากการศึกษาทั้งสามการศึกษาที่กล่าวแล้วข้างต้น พบว่า imipramine เป็นยาที่มีประโยชน์ในการบรรเทาอาการปวดในภาวะ FGIDs ที่เกิดจาก functional dyspepsia และโรค IBS และเป็นยาที่ช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ แต่พบว่า imipramine ไม่มีประโยชน์ในการลดอาการปวดในกลุ่ม reflux symptoms ทั้งนี้ ยาช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ที่มีอาการแบบ esophageal hypersensitivity หรือ functional heartburn ได้เท่ากัน ดังนั้น imipramine จึงอาจเป็นตัวเลือกหนึ่งของยาในกลุ่ม TCAs ที่ใช้สำหรับรักษาอาการปวดเรื้อรังจาก FGIDs โดยกรณีที่มีการปวดจากภาวะ IBS จะพิจารณาใช้เป็นยาลำดับถัดมา เมื่อใช้ antispasmodics แล้วไม่ได้ผล และกรณีปวดจากภาวะ functional dyspepsia จะใช้เป็นลำดับถัดมากรณีรักษาด้วยวิธีการยับยั้งกรดและยาในกลุ่ม prokinetics แล้วผลการรักษาไม่ดี สำหรับขนาดการใช้ imipramine ในภาวะ FGIDs ที่พบในการศึกษาทั้งสาม คือ ขนาด 25-50 mg ต่อวัน จัดอยู่ในขนาดต่ำ และตรงตามขนาดยาที่ Rome IV แนะนำ ระยะเวลาการใช้ยาที่พบในการศึกษา คือ 8-12 สัปดาห์ ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ของ imipramine ที่สำคัญ คือ ทำให้เกิดอาการท้องผูกได้มากเมื่อเทียบกับ placebo จึงควรเสี่ยงการใช้ยาในผู้ป่วย IBS ที่มีอาการท้องผูกเป็นอาการเด่น เนื่องจากอาจทำให้อาการท้องผูกแย่ลงได้ นอกจากนี้ imipramine ยังทำให้เกิดอาการจากฤทธิ์ anticholinergic อื่น ๆ ได้มาก เช่น ปากแห้ง ตาพร่า ปัสสาวะคั่ง ซึ่งควรติดตามอาการเหล่านี้ระหว่างที่ใช้ยา

เอกสารอ้างอิง

1. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150:1262–1279.
2. บุศรา เจริญวัฒน์. Functional Gastrointestinal Disorders in Neonate/ Toddler. *Srinagarind Med J* 2018; 33 (suppl):17-22.
3. สุพร ตรีพงษ์กรรณา. Functional abdominal pain disorders [Internet]. 2020. [cited 2020 Dec 8]. Available from: www.thaipediatics.org.
4. Drossman DA, Tack J, Ford AC, et al. Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. *Gastroenterology*. 2018;154(4):1140-1171.
5. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, et al. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):988-1013.
6. Gwee KA, et al. Asian consensus on irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(7):1189-205.
7. Abdul-Baki H, et al. A randomized controlled trial of imipramine in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2009;15(29):3636-42.
8. Limsrivilai J, Charatcharoenwitthaya P, Pausawasdi N, et al. Imipramine for Treatment of Esophageal Hypersensitivity and Functional Heartburn: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(2):217-24.
9. Cheong PK, Ford AC, Cheung CKY, Ching JYL, Chan Y, Sung JYJ, Chan FKL, et al. Low-dose imipramine for refractory functional dyspepsia: a randomised, double-blind, placebo-

controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(12):837-844.

10. Coss-Adame E, et al. Brain and gut interactions in irritable bowel syndrome: new paradigms and new understandings. *Curr Gastroenterol Rep.* 2014;16(4):379.

คำถามท้ายบทความ

- ข้อใดเป็นคำจำกัดความของภาวะ functional gastrointestinal disorders (FGIDs) ตามคำจำกัดความของเกณฑ์วินิจฉัย Rome IV criteria
 - กลุ่มของความผิดปกติเกี่ยวกับทางเดินอาหาร โดยมีความผิดปกติของโครงสร้างหรือชีวเคมีในร่างกาย
 - กลุ่มของความผิดปกติเกี่ยวกับทางเดินอาหาร โดยไม่มีความผิดปกติของโครงสร้างหรือชีวเคมีในร่างกาย
 - กลุ่มของความผิดปกติเกี่ยวกับทางเดินอาหาร ที่เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันในบริเวณทางเดินอาหารเท่านั้น
 - กลุ่มของความผิดปกติที่เกี่ยวกับทางเดินอาหารที่เกิดจากอวัยวะในทางเดินอาหารตอบสนองไวเกินเท่านั้น
- ข้อใดไม่จัดเป็นภาวะ FGIDs
 - functional abdominal pain disorders
 - irritable bowel syndrome
 - functional dyspepsia
 - duodenal ulcer with *H. pylori* infection
- ข้อใดกล่าว ไม่ถูกต้อง เกี่ยวกับพยาธิกำเนิดของ FGIDs
 - เกิดจากความผิดปกติที่แกนเชื่อมโยงระหว่างสมองและระบบทางเดินอาหาร (brain-gut axis)
 - เชื่อว่าเกิดจากความผิดปกติในช่วงต้นของชีวิต (early life)
 - เชื่อว่าพยาธิกำเนิดมีปฏิสัมพันธ์กับปัจจัยทางจิตสังคม (psychosocial factor)
 - จิตใจ อารมณ์ และพฤติกรรมไม่มีผลต่อการเกิดพยาธิกำเนิด
- ข้อใดไม่ถูกต้องเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาของระบบทางเดินอาหาร ที่ทำให้เกิด FGIDs
 - มีการรับรู้ไวเกินของระบบทางเดินอาหาร (visceral hypersensitivity)
 - มีความผิดปกติของการเคลื่อนไหว (motility) ของกระเพาะอาหารหรือลำไส้
 - มีการอักเสบเฉพาะที่ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงภูมิคุ้มกันเฉพาะที่ของเยื่อทางเดินอาหาร (altered mucosal and immune function)
 - มีการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของระบบทางเดินอาหารที่ตรวจพบด้วยการทำ endoscopy
- ข้อใดเป็นคำจำกัดความของ Functional abdominal pain disorders ตามเกณฑ์ Rome IV criteria
 - อาการปวดท้องเรื้อรัง หรือมีอาการปวดท้องแบบเป็น ๆ หาย ๆ เป็นเวลาอย่างน้อย 2 เดือนโดยมีสาเหตุจากโรคทางกาย
 - อาการปวดท้องเรื้อรัง หรือมีอาการปวดท้องแบบเป็น ๆ หาย ๆ เป็นเวลาอย่างน้อย 2 เดือนโดยไม่มีสาเหตุจากโรคทางกาย
 - อาการปวดท้องเรื้อรัง หรือมีอาการปวดท้องแบบเป็น ๆ หาย ๆ เป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือนโดยมีสาเหตุจากโรคทางกาย
 - อาการปวดท้องเรื้อรัง หรือมีอาการปวดท้องแบบเป็น ๆ หาย ๆ เป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือนโดยไม่มีสาเหตุจากโรคทางกาย
- ข้อใด ไม่ใช่ อาการของ Functional abdominal pain disorders ตามเกณฑ์ Rome IV criteria
 - functional dyspepsia
 - irritable bowel syndrome
 - upper gastrointestinal bleeding
 - functional abdominal pain-NOS (not otherwise specified)
- ข้อใดเป็นยา antispasmodic ที่มีฤทธิ์ anticholinergic ที่ใช้ลดอาการปวดใน functional abdominal pain disorders
 - hyoscyne
 - mebeverine
 - cyproheptadine
 - naproxen

8. ข้อใด ไม่ถูกต้อง เกี่ยวกับยาในกลุ่ม tricyclic antidepressants
- The Rome Foundation ปี ค.ศ. 2018 แนะนำให้ใช้รักษา painful FGIDs
 - The Rome Foundation ปี ค.ศ. 2018 แนะนำให้ใช้รักษา acute gastrointestinal pain
 - American College of Gastroenterology guideline ปี ค.ศ. 2017 แนะนำให้ใช้รักษา อาการปวดจากภาวะ functional dyspepsia โดยเฉพาะในรายที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการยับยั้งกรด (acid-suppression therapy) และยา prokinetics แล้วไม่ได้ผล
 - Asian consensus on irritable bowel syndrome ปี ค.ศ. 2010 แนะนำให้ใช้เพื่อ บรรเทาอาการปวดในโรค Irritable bowel syndrome เมื่อใช้ยา antispasmodics แล้วไม่ได้ผล
9. ข้อใดคาดว่าจะเป็นกลไกของ imipramine ในการลด การปวดของภาวะ FGIDs
- ออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับ descending inhibitory pathway ของการปวด จากการไปยับยั้ง norepinephrine reuptake transporter และ serotonin reuptake transporter
 - ออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับ descending inhibitory pathway ของการปวด จากการไปกระตุ้น norepinephrine reuptake transporter และ serotonin reuptake transporter
 - ส่งผลให้ระดับสารสื่อประสาท norepinephrine และ serotonin ลดลงใน บริเวณ synaptic cleft
 - ผลการลดลงของ norepinephrine และ serotonin จะมีผลยับยั้ง nociception ของ การปวดลง
10. ระยะเวลาที่เหมาะสมต่อการประเมินผลการรักษาการ ปวดจาก FGIDs ที่เหมาะสม คือข้อใด
- 2 สัปดาห์
 - 4 สัปดาห์
 - 6 สัปดาห์
 - 8 สัปดาห์
11. ข้อใด ถูกต้อง เกี่ยวกับผลการศึกษาของ imipramine ในการรักษาอาการปวดจาก Irritable bowel syndrome
- จากการวิเคราะห์แบบ intention-to-treat ที่ สัปดาห์ที่ 12 พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยา imipramine มีอาการปวดดีขึ้นจำนวน มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo อย่างไม่มี นัยสำคัญทางสถิติ
 - จากการวิเคราะห์แบบ per-protocol ที่ สัปดาห์ที่ 12 พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยา imipramine มีอาการปวดดีขึ้น จำนวน มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo อย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ
 - ในด้านคุณภาพชีวิต ที่สัปดาห์ที่ 12 พบว่าค่า คะแนน SF-36 ในกลุ่มที่ได้รับยา imipramine ดีขึ้นกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
 - ในด้านคุณภาพชีวิต ที่สัปดาห์ที่ 12 พบว่าค่า คะแนน SF-36 ในกลุ่มที่ได้รับยา imipramine แย่ลงกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
12. ข้อใด ไม่ถูกต้อง เกี่ยวกับผลการศึกษาประสิทธิภาพ ของยา imipramine ในผู้ที่มีอาการ esophageal hypersensitivity และ functional heartburn
- จำนวนผู้ป่วยที่มีคะแนน GERD score หลังจากได้รับ imipramine เปรียบเทียบก่อน ได้รับยาที่มีการลดลงเท่ากับ 50% มีจำนวนไม่ แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา imipramine และกลุ่มที่ได้รับ placebo (OR=0.99, p=0.98) เมื่อวิเคราะห์แบบ intention-to-treat

- b) จำนวนผู้ป่วยที่มีคะแนน GERD score หลังจากได้รับ imipramine เปรียบเทียบก่อนได้รับยาที่มีการลดลงเท่ากับ 50% มีจำนวนไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา imipramine และกลุ่มที่ได้รับ placebo (OR=1.19, p=0.72) เมื่อวิเคราะห์แบบ per-protocol ตามลำดับ)
- c) เมื่อทำการวิเคราะห์คะแนน GERD score ที่ลดลงเท่ากับ 25% และลดลงเท่ากับ 75% พบว่าไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา imipramine กับกลุ่มที่ได้รับ placebo (p=0.34 และ p=0.66 ตามลำดับ)
- d) ด้านคุณภาพชีวิต พบว่าคะแนน SF-36 ในกลุ่มผู้ที่ได้รับยา imipramine เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ placebo ทั้งจากการวิเคราะห์แบบ per-protocol (p=0.048) และการวิเคราะห์แบบ intention-to-treat (p=0.026)
13. ข้อใด ถูกต้อง เกี่ยวกับลักษณะผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเข้าการศึกษาและได้รับการทำ randomization ในการศึกษาของ Cheong PK และคณะ ที่ทำการศึกษาประสิทธิภาพของยา imipramine ใน functional dyspepsia
- a) รับประทานยา esomeprazole 20 mg OD เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ ตามด้วยยา domperidone 10 mg TID อีก 2 สัปดาห์ แล้วยังคงมี dyspepsia symptoms อยู่ในระดับ moderate
- b) รับประทานยา esomeprazole 20 mg OD เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ ตามด้วยยา domperidone 10 mg TID อีก 2 สัปดาห์ แล้วไม่มี dyspepsia symptoms
- c) รับประทานยา esomeprazole 20 mg OD เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ ตามด้วยยา domperidone 10 mg TID อีก 4 สัปดาห์ แล้วยังคงมี dyspepsia symptoms อยู่ในระดับ moderate
- d) รับประทานยา esomeprazole 20 mg OD เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ ตามด้วยยา domperidone 10 mg TID อีก 4 สัปดาห์ แล้วไม่มี dyspepsia symptoms
14. ข้อใด ไม่ถูกต้อง เกี่ยวกับผลการศึกษาประสิทธิภาพของยา imipramine ใน functional dyspepsia
- a) การวิเคราะห์แบบ intention-to-treat พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา imipramine มีผู้ที่อาการ functional dyspepsia ดีขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo อย่างมีนัยสำคัญ (p=0.0051)
- b) การวิเคราะห์แบบ per-protocol พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา imipramine มีผู้ที่อาการ functional dyspepsia ดีขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo อย่างไม่มีนัยสำคัญ (p=0.18)
- c) กลุ่มที่ได้รับยา imipramine มีจำนวนผู้เกิดอาการนอนไม่หลับ ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ placebo (p=0.24)
- d) การติดตามทางด้านอารมณ์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา imipramine มีคะแนน total HADS score ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (p=0.049) เมื่อเปรียบเทียบระหว่างก่อนและหลังได้รับยา imipramine
15. ข้อใดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยของ imipramine และควรพิจารณาถึงความเหมาะสมการใช้ยาในผู้ป่วย FGIDs ที่มีอาการ IBS
- a) ท้องผูก
- b) ปากแห้ง
- c) ตาพร่า
- d) ใจสั่น