

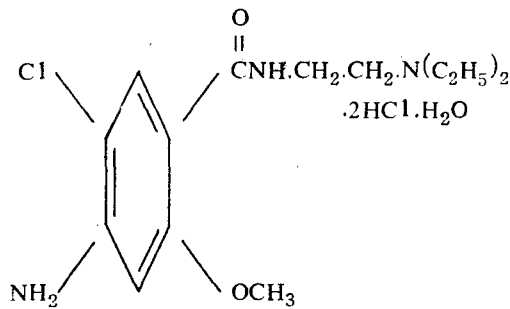
# Metoclopramide

พินิจ กุลละวณิชย์\*

Metoclopramide\*\* เป็นยาที่นิยมใช้รักษาอาการคลื่นไส้และอาเจียน นอกจากนี้แพทย์บางท่านยังใช้ในการรักษาโรคชนิดอื่นในระบบทางเดินอาหารด้วย ด้วยเหตุที่ยานี้มีที่ใช้กว้างขวาง ผู้เขียนจึงเห็นสมควรที่จะรวบรวมความรู้ทางด้านพื้นฐาน รวมทั้งคุณและโทษในการใช้มาเสนอ

เพื่อประโยชน์แก่แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป

Metoclopramide สังเคราะห์ขึ้นและนำมาใช้ในวงการแพทย์เมื่อ ค.ศ. 1964<sup>20</sup> เป็นสารพวก orthopramide สูตรโครงสร้างทางเคมี คือ 4-amino 5-chloro N { 2 (diethylamino) ethyl }-o-anisamide dihydrochloride hydrate



สารนี้เป็นอนุพันธ์ของ procaine ในระยะต่อมา มีผู้ใช้น้ำรักษาโรคต่างๆ ในระบบทางเดินอาหารแทบทุกโรค อย่างแพร่หลายในประเทศฝรั่งเศส<sup>21</sup> แม้ว่าในขณะนั้นจะยังไม่มีการศึกษาฤทธิ์ของยาอย่างถูกต้องและได้มาตรฐานแต่เริ่มมีการศึกษาอย่างกว้างขวางเมื่อมีผู้นำยานี้มาใช้รักษาอาการอาเจียนในประเทศอังกฤษ และอเมริกาในระยะต่อมา

เนื่องจาก metoclopramide เป็นที่รู้จักกันทั่วไปว่าเป็นยาแก้อาเจียน จึงขอกล่าวถึงกลไกที่

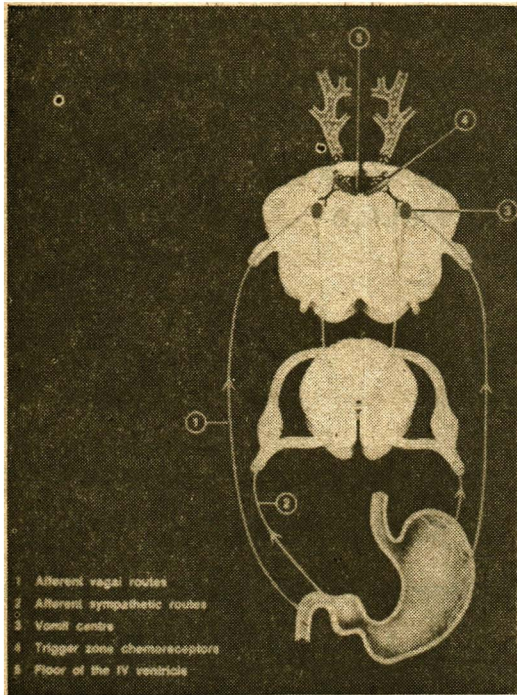
ทำให้เกิดอาการอาเจียน และกลุ่มของยาต่างๆ ที่ใช้ในการแก้อาการนี้โดยสังเขป

อาการอาเจียนมิใช่เกิดเฉพาะจากโรคในระบบทางเดินอาหารเท่านั้น อาจเกิดจากโรคในระบบอื่นๆ เช่น โรคไต โรคทางสมอง และเบาหวาน เป็นต้น กลไกเกิดขึ้นจากมีการกระตุ้น "vomiting centre" ซึ่งอยู่ในสมองที่ตำแหน่ง lateral reticular formation ใต้ 4<sup>th</sup> ventricle การกระตุ้นนี้อาจจะเกิดผ่านมาทางอวัยวะต่างๆ เช่น คอ หู หัวใจ สมอง กระเพาะอาหารหรือ

\* หน่วยระบบทางเดินอาหาร แผนกอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\*\* ชื่อยาซึ่งมีจำหน่ายในประเทศไทยคือ Plasil และ Primperan

ลำไส้ เป็นต้น นอกจากนี้อาจจะถูกกระตุ้นโดย impulse จาก chemoreceptor trigger zone (ตังรูป) ซึ่งไวต่อสารบางประเภท เช่น apomorphine, digitalis, oestrogen ภาวะ uremia และ เบาหวาน เช่น ในรายที่เป็น เบาหวานแล้วเกิด ketoacidosis ขึ้น<sup>4</sup>



ตำแหน่งที่ยาแก้อาเจียนต่าง ๆ ออกฤทธิ์มี 3 แห่ง คือ

1. vomiting centre
2. chemoreceptor trigger zone
3. ที่อวัยวะต่างๆ ในร่างกายที่เป็นต้น

กำเนิดการกระตุ้นผ่านทางประสาท

ยาแก้อาเจียนแบ่งออกได้เป็น 4 ประเภทคือ

1. Anticholinergics ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ที่ vomiting centre ตัวอย่างคือ atropine, hyoscine ที่ใช้ได้ผลดีในการแก้อาการเมาคลื่น ยาพวกนี้มีอาการข้างเคียงค่อนข้างมาก เช่น มีตา มัว และปากแห้ง เป็นต้น

2. Antihistamines ออกฤทธิ์ที่ vomiting centre เช่นเดียวกัน มีฤทธิ์แก้อาเจียน มีข้อเสียที่ทำให้แห้ง ส่วนมากนิยมใช้ในผู้ป่วยซึ่งมีอาการ อาเจียนจากโรครุ และเมาคลื่นตัวอย่างเช่น cyclizine diphenhydramine promethazine และ meclozine เป็นต้น

3. Phenothiazines ออกฤทธิ์ที่ chemo-receptor trigger zone ตัวอย่างเช่น chlorpromazine เป็นต้น ยานี้ทำให้มีอาการง่วง และอาจทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำ ดีซ่าน หรือเกิดอาการทางระบบประสาท extrapyramid ได้

4. Orthopramide ออกฤทธิ์ที่ chemo-receptor trigger zone และอวัยวะต้นกำเนิด การกระตุ้นประสาท ตัวอย่างคือ metoclopramide

**กลไกการออกฤทธิ์ของ metoclopramide**

ดังกล่าวนมาแล้วยานี้ออกฤทธิ์ที่อวัยวะต้นกำเนิดการกระตุ้นประสาทโดยตรง คือ อวัยวะในระบบทางเดินอาหาร และที่ระบบส่วนกลางโดย รั้งับการกระตุ้นที่ chemoreceptor trigger zone

ผลที่เกิดขึ้นต่อระบบทางเดินอาหารภายหลังได้รับ metoclopramide มีหลายประการ จะขอล่าวเป็นลำดับดังต่อไปนี้

ยานี้ทำให้หลอดอาหาร (oesophagus) บีบตัวมากขึ้น และช่วยให้แรงรัดตัวของ cardiac sphincter ในขณะที่ไม่ได้ทำงานสูงขึ้น<sup>1, 7, 8, 11</sup> ฤทธิ์ทั้งสองประการนี้ทำให้ภาวะ reflux จากกระเพาะอาหารเข้าหลอดอาหารลดน้อยลง แต่ฤทธิ์เหล่านี้ไม่ทำให้การกลืนอาหารเปลี่ยนแปลงจากปกติ

ผู้ที่การบีบตัวของกระเพาะอาหารลดน้อยลง ยานี้จะทำให้ส่วน antrum บีบตัวเร็วขึ้นได้จึงหวั่นกับการบีบตัวของ duodenum เป็นผลให้สิ่งซึ่งอยู่ในกระเพาะอาหารถูกขับออกเร็วขึ้น<sup>5, 14, 17, 22</sup> และช่วยป้องกันไม่ให้สิ่งซึ่งอยู่ใน duodenum ถูกขับย้อนกลับเข้าไปในกระเพาะอาหารด้วย ฤทธิ์ของยาที่กล่าวมานี้ไม่เกิดขึ้นในกรณีซึ่งกระเพาะอาหารมีการบีบตัวปกติอยู่แล้ว

จากการทดลองมีข้อสันนิษฐานว่าสามารถช่วยให้กล้ามเนื้อบีบตัวโดยตอบสนองต่อ acetylcholine เพิ่มขึ้น ทั้งนี้เพราะยานี้ใช้ได้ผลแม้ในกรณีซึ่ง vagus nerve ถูกตัดแล้ว<sup>9</sup> ยานี้ไม่มีผลโดยตรงต่อ secretion ของกระเพาะอาหาร<sup>15</sup> ยาประเภท anticholinergics มีฤทธิ์ต่อต้าน metoclopramide<sup>17</sup> ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ยา 2 ประเภทนี้ร่วมกัน

Metoclopramide เป็นอนุพันธ์ของ procaine แต่ผลที่เกิดในร่างกายไม่เหมือนกันเลย และยังไม่มียันตรายต่อหัวใจแม้กระทั่งในรายที่มีโรคหัวใจอยู่ด้วย<sup>31</sup>

เมื่อบริเวณที่ได้รับ metoclopramide จะกระตุ้นให้ duodenal bulb ขยายโตขึ้น<sup>14</sup> การเปลี่ยนแปลงนี้เป็นประโยชน์ต่อการศึกษาพยาธิสภาพของระบบทางเดินอาหารด้วยวิธีถ่ายภาพรังสี ภายหลังรับประทาน barium มาก เพราะช่วยให้เห็นแผลใน duodenum ได้สะดวกขึ้น และยังช่วยให้ barium ผ่านจากกระเพาะอาหารลงสู่ลำไส้เล็กได้เร็ว เป็นเหตุให้ได้ภาพรังสีของลำไส้เล็กชัดเจนขึ้นและใช้จำนวนฟิล์มน้อยลงด้วย<sup>27</sup> และมีประโยชน์เป็นพิเศษในรายที่สงสัยว่าผู้ป่วยเป็นโรคมะเร็งของลำไส้เล็ก เพราะอาจจะทำให้สามารถตรวจพบพยาธิสภาพได้ดีกว่าที่เคยมีผู้รายงานว่าตรวจพบได้เพียงร้อยละ 40 ด้วยวิธีถ่ายภาพรังสี ภายหลังรับประทาน barium<sup>3</sup>

### ข้อบ่งใช้ metoclopramide

1. ข้อบ่งใช้โดยตรง
  - 1.1 อาการอาเจียนจากสาเหตุต่างๆ
  - 1.2 อาการแน่นจุกในท้อง ในผู้ป่วยซึ่งมีอาการท้องอืด หรือภาวะย่อยอาหารไม่ปกติ (dyspepsia)<sup>16, 18, 19</sup> ทั้งนี้ควรจะต้องแน่ใจว่าไม่มีพยาธิสภาพในระบบทางเดินอาหารโดยการ

ศึกษาทางภาพรังสีเช่น barium meal barium enema และ oral cholecystogram เป็นต้น

1.3 ใช้เป็นยาประกอบช่วยในการตรวจวินิจฉัยโรคด้วยภาพรังสี เช่น ช่วยให้ผู้ป่วยกลืน barium ได้ดีขึ้น<sup>21</sup> ในการศึกษาด้วยวิธี barium meal เป็นต้น

นอกจากนี้ยังอาจใช้ช่วยในการตัดชิ้นเนื้อจาก jejunum ให้สะดวกขึ้นโดยเฉพาะสำหรับในเด็ก<sup>10</sup> ยาจะช่วยให้สายยางผ่าน pylorus เข้าสู่ jejunum ได้เร็วขึ้น

1.4 ใช้ช่วยให้กระเพาะอาหารว่างเร็วขึ้นในรายที่ต้องการผ่าตัดฉุกเฉิน ทั้งนี้เพราะในผู้ป่วยส่วนมากอาหารในกระเพาะอาหารจะยังไม่หมดภายหลังจากอาหารแล้ว 4 ชม.<sup>24</sup> และอาหารบางประเภทต้องใช้เวลานานถึง 8 ชม. กว่าจะผ่านไปจากกระเพาะอาหาร ส่วนวิธีใส่สายยางเข้าไปดูอาหารออกจากกระเพาะอาหารนั้นแม้จะช่วยให้แต่ก็ยังไม่แน่นอน และไม่สะดวกสำหรับผู้ป่วย การทำให้กระเพาะอาหารว่างก่อนผ่าตัดนั้นมีความสำคัญมาก เพราะผู้ป่วยซึ่งถึงแก่กรรมขณะวางยาสลบนั้นอาจถึงแก่กรรมเพราะอาการอาเจียนเป็นสาเหตุถึงร้อยละ 12—23.5<sup>6</sup> นอกจากนี้อาจใช้ metoclopramide ช่วยให้กระเพาะว่างในระหว่างคลอดบุตรได้ การให้ยาสลบขณะคลอดบุตรทำให้เกิดอาเจียนได้ง่าย ถ้ากระเพาะอาหารไม่ว่างอาจเกิดสำลักอาหารเข้าปอด และ

อาจเป็นสาเหตุให้ปอดเกิด oedema และถึงแก่กรรมได้<sup>13</sup> (โรคนี้เรียกว่า Mendelson syndrome รายงานไว้เมื่อ ค.ศ. 1946) ร้อยละ 5.5 ของอัตราตายของมารดา (Maternal mortality) เกิดจากสาเหตุนี้

1.5 ใช้เป็นยาแก้การสะอึก<sup>26</sup>

2. ข้อบ่งใช้อื่น ๆ

2.1 ใช้ในการรักษาแผลในกระเพาะอาหาร ปัจจุบันมีสมมติฐาน<sup>28</sup> ที่แพทย์ส่วนมากเชื่อว่าต้นเหตุของโรคแผลในกระเพาะอาหารมีอยู่ 2 ประการคือ

อาการผิดปกติที่ pylorus ทำให้มีอาหารค้างค้างในกระเพาะอาหารนานกว่าปกติ เป็นเหตุให้ส่วน antrum ขยายตัว และกระตุ้นให้ร่างกายผลิต gastrin และกรดมากขึ้น สมมติฐานอีกข้อคือความผิดปกติที่ pylorus ทำให้สิ่งซึ่งอยู่ใน duodenum ถูกขับย้อนกลับเข้าไปในกระเพาะอาหารอีก ซึ่งจะเป็เหตุให้เกิดกระเพาะอาหารอักเสบ และกลายเป็นแผลขึ้นในที่สุด เนื่องจาก metoclopramide มีคุณสมบัติช่วยให้อาหารผ่านไปจากกระเพาะอาหารได้เร็วขึ้น จึงน่าจะเป็นยาที่ใช้รักษาโรคกระเพาะอาหารเป็นแผลได้ ขณะนี้มีรายงานเสนอผลดีของยานี้ในการรักษาแผลในกระเพาะอาหารแล้ว<sup>12</sup> แต่ถ้าจะมีการศึกษายืนยันให้แน่นอนก็จะเป็นประโยชน์มาก เพราะจนบัดนี้ยังไม่มียานชนิดใดที่ได้ผลดีพอ ยาที่ใช้ได้ผลดีใน

การรักษาแผลในกระเพาะที่เป็นที่ยอมรับทั่วไปมีเพียงตัวเดียวคือ carbenoxolone sodium ซึ่งราคาแพง และมีฤทธิ์ข้างเคียงที่อาจมีอันตรายได้<sup>33</sup>

2.2 ใช้รักษาโรคหลอดอาหารอักเสบ แต่โรคนี้มีน้อยในประเทศไทย

### ขนาดยาที่ใช้

1. ขนาดสำหรับรับประทานคือ 10 มก. วันละ 3 ครั้งก่อนอาหาร
2. ใช้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือหลอดเลือดดำ 10 มก. ทุก 6—8 ชม.

3. ขนาดสำหรับเด็ก (อายุ 5—15 ปี) คือ 2.5—5 มก. วันละ 3 ครั้ง

### ผลข้างเคียงของ metoclopramide<sup>30</sup>

อาการข้างเคียงทุกชนิดรวมกันอาจพบได้ประมาณร้อยละ 11.3 (ตารางที่ 1) อาการที่สำคัญคือ ง่วงนอน (ร้อยละ 4—9.8) นอกนั้นอาจมีการขับถ่ายอุจจาระเปลี่ยนแปลง เวียนศีรษะและอาการจากระบบประสาทส่วน extrapyramid อาการข้างเคียงประการหลังนี้ Meyler<sup>25</sup> ได้แบ่งไว้เป็น 3 ประเภทตามลักษณะอาการคือ

ตารางที่ 1 แสดงถึงอุบัติการณ์การเกิดอาการข้างเคียงจาก Metoclopramide

อาการ	รายงานจากวารสารต่าง ๆ จากผู้ป่วย 1023 ราย	สำรวจจากแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป จากผู้ป่วย 788 ราย
ง่วงนอน	41 (ร้อยละ 4)	77 (ร้อยละ 9.8)
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร	12 (ร้อยละ 1.2)	9 (ร้อยละ 1.1)
อาการ Extrapyramidal	10 (ร้อยละ 1)	—
เวียนศีรษะหรือเป็นลม	8 (ร้อยละ 0.8)	6 (ร้อยละ 0.8)
อาการอื่น ๆ	44 (ร้อยละ 4.3)	—

1. Agitation, motor restlessness อาการพวกนี้เกิดน้อย และส่วนมากเป็นในรายที่ใช้ฉีด และอาการจะผ่านไปอย่างรวดเร็ว

2. เกิดปฏิกิริยา tone ของกล้ามเนื้อเปลี่ยนไปจากปกติ (Dystonic reactions) เช่น trismus คอเคล็ด (Torticollis) เขม่นตามหน้า opithotonus และ oculogyric crisis อาการกลุ่มนี้ส่วนมากเกิดกับพวกวัยรุ่น และเป็นอาการที่พบได้บ่อยที่สุดในจำพวกอาการข้างเคียงทั้งหมด

3. เกิดอาการคล้าย ๆ parkinsonism เช่น อาการสั่น กล้ามเนื้อเกร็ง และเคลื่อนไหวลำบาก (Akinaesia) อาการพวกนี้ไม่ค่อยพบ เกิดขึ้นเฉพาะในพวกที่รับประทานยามากเกินขนาด และเป็นกับผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย จากรายงานทั่วโลกมีเพียง 2 ราย ซึ่งรับประทานยาเกินขนาดสูงถึง 360 และ 800 มก. แต่ก็ไม่มีอันตรายถึงชีวิต

ข้อควรระวังคือ ไม่ควรจะใช้ metoclopramide ร่วมกับยาอื่นซึ่งมีผลข้างเคียงต่อระบบ

ประสาทส่วน extrapyramid เช่น reserpine  
phenothiazine haloperidol (Serenace)  
fluphenazine และ imipramine

### เอกสารอ้างอิง

- Bennett JR, Stanciu C : The effect of metoclopramide in gastro-oesophageal reflux. *Postgrad Med J Suppl* 4,49 : 65-8, 73
- Boisson I, Albot G : The therapeutic value of metoclopramide in 2300 cases. Critical analysis and indications for its use. *Cahiers du Collège de Médecine Hospital Paris* 7 : 45-63, 66
- Carlson HC, Good CA : Benign neoplasms of the small bowel. *Alimentary tract roentgenology* edited by Margulis AR, Burbenne HJ. St. Louis, C.V. Mosby Co., 1967, pp 648-666
- Cockel R : Anti-emetics. *Practitioner* 206 : 56-63, 71
- Connell AM, George JD : Effect of metoclopramide on gastric function in man. *Gut* 10 : 678-80, 69
- Davies JAH, Howells TH : Management of anaesthesia for the full stomach case in the casualty department. *Postgrad Med J Suppl* 4,49 : 58-64, 73
- Dilawari JB, Misiewicz JJ : Action of oral metoclopramide on the gastrooesophageal junction in man. *Gut* 14 : 380-2, 73
- Dilawari JB, Misiewicz JJ : The response of human gastro-oesophageal junction to orally administered metoclopramide. *Postgrad Med J Suppl* 4,49 : 70-1, 73
- Eisner M : Gastrointestinal effects of metoclopramide in man. In vitro experiments with human smooth muscle preparations. *Br Med J* 4 : 679-80, 68
- Harris MJ, Harrington G, Beneridge J : Modification to the technique for small bowel biopsy in children. *Am J Dis Child* 115 : 43, 68
- Heitmann P, Moller N : The effect of metoclopramide on the gastrooesophageal junctional zone and the distal oesophagus in man. *Scand J Gastroent* 5 : 620-6, 70
- Hoskins EOL : Metoclopramide in benign gastric ulceration. *Postgrad Med J Suppl* 4,49 : 95-8, 73
- Howard FA, Sharp DS : The effect of intramuscular metoclopramide on gastric emptying during labour. *Postgrad Med J Suppl* 4,49 : 53-6, 73
- James WB, Hume R : Action of metoclopramide on gastric emptying and small bowel transit time. *Gut* 9 : 203-5, 68
- Jacobby HI, Brodie DA : Gastrointestinal actions of metoclopramide. *Gastroenterology* 52 : 676-84, 67
- Johnson AG : Controlled trial of metoclopramide in the treatment of flatulent dyspepsia. *Br Med J* 2 : 25-6, 71
- Johnson AG : The effect of metoclopramide on gastroduodenal and gall-bladder contractions. *Gut* 12 : 158-63, 71
- Johnson AG : Flatulent dyspepsia. *Postgrad Med J Suppl* 4,49 : 104-6, 73
- Johnson AG : Pyloric function and gall-stone dyspepsia. *Br J Surg* 59 : 449-57, 72
- Justin-Besancon L, Grivaux M, Cornet A, et al : Recherches sur certaines dyskinesies et troubles fonctionnels digestifs. *Bull Soc Med Hosp Paris* 115 : 729-39, 64
- Kreel L : The use of metoclopramide in radiology. *Postgrad Med J Suppl* 4,49 : 42-5, 73
- Kreel L : The use of oral metoclopramide in the barium meal and follow-through examination. *Br J Radiol* 43 : 31-5, 70
- Kreel L, Trott M, Howells TH : The influence of oral metoclopramide on gastric emptying after a fixed water load. *Clin Radiol* 23 : 213-8, 72
- Mendelson CL : Aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anaesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 52 : 191-205, 46
- Meyler L : Side effects of drug. *Excerpta Medica* Vol. 5, 66
- Middleton RSW : The use of metoclopramide in the elderly. *Postgrad Med J Suppl* 4,49 : 90-3, 73
- Pearson MC, Edwards D, Tate A, et al : Comparison of the effects of oral and intravenous metoclopramide on the small bowel. *Postgrad Med J Suppl* 4,49 : 47-50, 73
- Rhodes T, Calcraft B : Aetiology of gastric ulcer with special references to the roles of reflex and mucosal damage. *Peptic Ulceration Clinics in Gastroenterology* 2, 1973 pp 227-243
- Robinson OPW : Discussion. *Postgrad Med J Suppl* 4,49 : 12, 73
- Robinson OPW : Metoclopramide side effects and safety. *Postgrad Med J Suppl* 4,49 : 77-80, 73
- Thorburn CW, Sowton E : The haemodynamic effects of metoclopramide. *Postgrad Med J Suppl* 4,49 : 22-4, 73
- Trafford JA, Fisher AM, Masshall S, et al : Metoclopramide-A new anti-emetic. *Br J Clin Pract* 21 : 457-60, 67
- พินิจ กุลละวณิชย์ : Peptic ulcer. *วิชาการระบบทางเดินอาหาร กรุงเทพมหานคร บริษัท ซี. ประมวลกิจ จำกัด 2517 หน้า 86-61*