

บทบาทของยา simethicone สำหรับการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนบน และโรคกระเพาะอาหารแปรปรวน

(Role of Simethicone in Upper Gastrointestinal Endoscopy and Functional Dyspepsia)



นายแพทย์ สุริยา กীরติชานานนท์ (Suriya Keeratichananont, MD.)
อายุรแพทย์โรคระบบทางเดินอาหาร (Gastroenterologist)
ศูนย์โรคระบบทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลกรุงเทพ

ยา simethicone สำหรับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน

ปัจจุบัน การตรวจส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน (esophagogastroduodenoscopy) หรือที่นิยมเรียกกันโดยทั่วไปว่า “ส่องกล้อง EGD” นั้นจัดเป็นหัตถการมาตรฐานทางการแพทย์ที่ใช้สำหรับตรวจพิสูจน์โรคในหลอดอาหาร, กระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น (ดังภาพที่ 1) เพราะนอกจากจะให้ประโยชน์ต่อผู้ป่วยในด้านการวินิจฉัยที่แม่นยำแล้ว การตรวจ EGD ยังช่วยให้แพทย์สามารถทำการแก้ไขและรักษาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากโรคต่าง ๆ ในอวัยวะดังกล่าวได้ในช่วงเวลาเดียวกัน เช่น ช่วยห้ามเลือดที่ตกจากแผล ช่วยถ่วงขยายรูติบแคบในท่อนทางเดินอาหาร หรือช่วยตัดเนื้องอกออกก่อนที่จะกลายเป็นมะเร็ง เป็นต้น¹⁻² อย่างไรก็ตาม หากขาดความสมบูรณ์ในการเตรียมความพร้อมของผู้ป่วยก่อนทำ EGD เช่น ระยะเวลางดอาหารสั้นเกินไป ทำให้มีเศษอาหารตกค้าง หรือในผู้ป่วยบางรายเกิดมีการสะสมของฟองแก๊ส

ปริมาณมาก (intraluminal foam, bubbles) เคลือบอยู่ตามผิวของทางเดินอาหาร (ดังภาพที่ 2) ซึ่งฟองแก๊สดังกล่าวเกิดจากการผสมกันระหว่างลมในท่อนทางเดินอาหารกับเยื่อเมือก (gastric mucus) หรือน้ำดี (bile)³ ทำให้เกิดอาการไม่สบายท้องและรบกวนต่อประสิทธิภาพการมองเห็นเยื่อผิวทางเดินอาหาร (impaired mucosal visualization) ทำให้ต้องสูญเสียเวลาในการชะล้างขณะส่องกล้องและที่สำคัญจะทำให้ความแม่นยำในการวินิจฉัยโรคลดต่ำลง (decrease in diagnostic accuracy)⁴⁻⁶ ดังนั้น จึงควรงดอาหารทุกชนิดอย่างน้อย 6-8 ชั่วโมง และหรือพิจารณาให้ยา prokinetic (เช่น intravenous erythromycin) เพื่อช่วยขับไล่อาหารที่ตกค้าง⁷ หรือเลือกให้ยาที่มีคุณสมบัติในการสลายฟองแก๊สดังกล่าว (anti-foaming agent) เช่น simethicone แก่ผู้ป่วยก่อนทำการส่องกล้อง EGD⁸⁻¹⁰ เป็นต้น

ภาพที่ 1: ภาพถ่ายหลอดอาหาร, กระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น (Upper GI mucosa) ขณะตรวจส่องกล้อง EGD



แผลในหลอดอาหาร



แผลในกระเพาะอาหาร



ลำไส้เล็กส่วนต้นอักเสบ

ภาพที่ 2: ฟองแก๊สตกค้าง (foam, bubbles) ในทางเดินอาหารส่วนบนส่งผลต่อประสิทธิภาพการมองเห็นเยื่อบุผิวทางเดินอาหาร



ฟองแก๊สในหลอดอาหาร



ฟองแก๊สในกระเพาะอาหาร



ฟองแก๊สในลำไส้เล็กส่วนต้น

ยา simethicone ประกอบด้วย polydimethylsiloxane และ silicon dioxide เป็นยาที่ไม่มีรสไม่มีกลิ่นไม่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายจึงออกฤทธิ์เฉพาะในทางเดินอาหารเท่านั้น นอกจากนี้ simethicone ยังไม่รบกวนการดูดซึมของยาชนิดอื่น ๆ ที่จำเป็นต้องรับประทานร่วมกัน (ยกเว้น eltroxin) และพบว่าสามารถให้ยา simethicone ได้ในขนาดถึง 900 มิลลิกรัมต่อวันโดยไม่เกิดอาการข้างเคียงใดๆ ต่อร่างกาย¹¹⁻¹⁶ กลไกหลักในการออกฤทธิ์ของ simethicone คือยานี้สามารถช่วยลด

แรงตึงผิวของฟองแก๊สที่เกิดขึ้น (decreases surface tension) จึงช่วยให้ฟองแก๊สขนาดเล็กที่เคลือบอยู่บนผิวทางเดินอาหารสามารถมารวมตัวกันและถูกขจัดออกได้อย่างง่ายดาย¹⁷⁻²¹ โดยสามารถเห็นผลได้อย่างรวดเร็วภายหลังการใช้สารละลาย simethicone ฉีดล้างฟองแก๊สในขณะส่องกล้อง EGD (ดังภาพที่ 3) นอกจากนี้ ยังพบว่า simethicone มีคุณสมบัติในการช่วยปกป้องผิวทางเดินอาหารจากการระคายเคืองของกรด hydrochloric (HCL) และน้ำดีได้อีกทางหนึ่งด้วย^{8, 12, 17-20}

ภาพที่ 3: ประสิทธิภาพของการใช้ยา simethicone ที่เหนือกว่าน้ำเปล่าในการสลายฟองแก๊สที่เกิดขึ้นในลำไส้เล็กขณะส่องกล้อง EGD



ก่อนฉีดล้างฟอง



5 วินาทีหลังฉีดล้างฟองด้วยน้ำเปล่า



5 วินาทีหลังฉีดล้างฟองด้วย simethicone

นอกจากยา simethicone จะมีประโยชน์ต่อการสลาย ฟองแก๊สในตำแหน่งที่ฉีดล้างได้สะดวกในขณะที่ส่องกล้อง EGD แล้ว (intra-procedural simethicone) จากการศึกษาวิจัยยังพบว่าทำให้ ผู้ป่วยรับประทานยา simethicone ตั้งแต่ก่อนส่องกล้อง EGD หรือที่เรียกว่า pre-endoscopic simethicone นั้นจะช่วยขจัดฟองแก๊สในตำแหน่งที่ ยากต่อการฉีดล้างได้ดีอีกด้วย (เช่น upper corpus หรือ angulus ของ กระเพาะอาหาร)²¹ จึงช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการมองเห็นเยื่อบุผิว ทางเดินอาหาร (increases endoscopic visibility) และยังช่วยลด ทั้งความถี่และระยะเวลาที่ต้องใช้สำหรับการฉีดล้างฟองในขณะที่ทำ EGD โดยงานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับประโยชน์ของ pre- endoscopic simethicone ได้เริ่มต้นขึ้นในคริสต์ศตวรรษที่ 50 ด้วยการศึกษาถึง ประโยชน์ของยา simethicone ชนิดน้ำในงานวิจัยลักษณะที่ยังไม่มีกลุ่ม ควบคุม (uncontrolled trials)²²⁻²⁵ ต่อมาในปี ค.ศ.1967 และ 1978 เริ่มมี งานวิจัยขนาดเล็กในรูปแบบ randomized double-blind และพบว่า การรับประทานยา simethicone ก่อนทำ EGD สามารถลดปริมาณ ฟองแก๊สในทางเดินอาหารส่วนบนได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^{4,26} ถัดมาในปี ค.ศ.1992 แพทย์ชาวอิตาลีชื่อ Bertoni G และคณะ³ ได้ทำการ ศึกษาวิจัยถึงประโยชน์ของยา simethicone ในรูปแบบ prospective randomized, double-blind, placebo-controlled ในผู้ป่วยที่ต้องส่อง กล้อง EGD ถึง 330 ราย พบว่าการรับประทานยา liquid simethicone ในขนาด 65 มิลลิกรัมโดยผสมกับน้ำ 90 มิลลิลิตรก่อนการส่องกล้อง EGD 15 นาที จะช่วยลดปริมาณฟองแก๊สที่บดบังเยื่อบุผิว (reduces obscuring foam) และช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการมองเห็นผิวทางเดินอาหาร (improves endoscopic visibility) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยวัด จากคะแนนรวมของการเกิดฟอง (cumulative scores of obscuring foam) นอกจากนี้ ยังพบว่าการใช้ simethicone ก่อนทำ EGD ยังช่วย ลดความถี่ที่ต้องใช้สารละลาย simethicone ฉีดล้างฟองเพิ่มเติมขณะส่อง กล้อง (reduces the frequency of adjunctive simethicone lavage) ได้อีกด้วย ต่อมาในปี ค.ศ.2009 นายแพทย์ สุริยา กิริตขนานนท์ จาก

ประเทศไทยและคณะ²⁷ ได้ทำการศึกษาวิจัยในรูปแบบ prospective randomized, double-blind, placebo-controlled เช่นกัน โดย เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา liquid simethicone ในขนาด 133.3 มิลลิกรัม (2 มิลลิลิตร) ผสมกับน้ำ 60 มิลลิลิตรรับประทาน ภายใน 15-30 นาทีก่อนทำ EGD เทียบกับการรับประทานยาหลอกใน ผู้ป่วยที่เข้ารับการส่องกล้องจำนวน 121 ราย พบว่าการรับประทานยา liquid simethicone ก่อนส่องกล้อง EGD สามารถช่วยลด obscuring foam ได้ในทุก ๆ ตำแหน่งของทางเดินอาหารส่วนต้น, ช่วยลดจำนวน ผู้ป่วยที่ต้องใช้ adjunctive simethicone lavage (17.5% vs. 74.1%, $p<0.001$), ช่วยประหยัดเวลาเฉลี่ยที่ต้องใช้ในการฉีดล้างฟอง (0 vs.19 วินาที, $p<0.001$), ช่วยเพิ่ม endoscopic visibility (cumulative scores of obscuring foam 6.83 ± 2.4 vs. 11.05 ± 2.6 , $p<0.001$) นอกจากนี้ ยังพบว่า simethicone สามารถช่วยเพิ่มระดับความพึงพอใจของแพทย์ ผู้ส่องกล้อง (endoscopist satisfaction) ที่มีต่อการมองเห็นเยื่อบุผิวทาง เดินอาหารในระดับที่ดีถึงดีมาก (70.0% vs.15.4%, $p<0.001$) และยังช่วย เพิ่มระดับความประทับใจของผู้ป่วยที่มีต่อการส่องกล้อง EGD โดยพบว่า ยา simethicone สามารถลดอาการอึดแน่นท้อง คลื่นไส้อาเจียนภายหลัง การส่องกล้องได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยไม่พบอาการ ข้างเคียงใดๆ จากการใช้ยา simethicone ต่อจากนั้นในปี ค.ศ.2011 แพทย์ชาวอิหร่านชื่อ Ahsan M และคณะ²⁸ ได้ทำการวิจัยโดยเลือกใช้ยา simethicone ชนิดเม็ดเคี้ยวขนาด 40 มิลลิกรัมแล้วดื่มน้ำตาม 30 มิลลิลิตรก่อนส่องกล้อง EGD ในผู้ป่วย 173 ราย พบว่าการรับประทาน simethicone ชนิดเม็ด 40 มิลลิกรัมสามารถช่วยลดปริมาณฟองแก๊สใน กระเพาะอาหารได้อย่างมีนัยสำคัญแต่ไม่ช่วยลดแก๊สในลำไส้เล็กส่วนต้น เนื่องจากเลือกใช้ยา simethicone ในขนาดที่น้อยเกินไป ล่าสุดในปี ค.ศ.2014 แพทย์ชาวไต้หวันชื่อ Chang WK และคณะ²¹ ได้ศึกษาวิจัย เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรับประทานยา liquid simethicone ขนาด 100 มิลลิกรัมผสมกับน้ำ 100 มิลลิลิตรเทียบกับการใช้ยา simethicone ในขนาดดังกล่าวร่วมกับยา N-acetylcysteine (NAC)

200 มิลลิกรัม ก่อนส่องกล้อง EGD 10-30 นาทีในผู้ป่วยจำนวนถึง 1,380 ราย พบว่ายา liquid simethicone ในขนาด 100 มิลลิกรัมเพียงชนิดเดียวสามารถช่วยเพิ่ม endoscopic visibility ได้ดีเทียบเท่ากับการรับประทานยา 2 ชนิดร่วมกัน (total mucosal visibility score 7.67 ± 1.06 vs. 7.52 ± 0.96 , $p=0.16$)

โดยสรุป ยา simethicone สามารถช่วยขจัดฟองแก๊สที่เคลือบอยู่บนผิวทางเดินอาหารส่วนบนในขณะที่ทำการส่องกล้อง EGD ได้อย่างมีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ การรับประทานยา simethicone ก่อนเข้ารับการตรวจ EGD ยังช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการมองเห็นเยื่อบุผิวทางเดินอาหาร ช่วยประหยัดเวลาในการชะล้างฟองแก๊ส สามารถเพิ่มระดับความพึงพอใจของแพทย์ผู้ส่องกล้องและยังช่วยให้ผู้ป่วยรู้สึกสบายท้องภายหลังการตรวจ EGD

กระเพาะอาหาร รวมถึงอาจเกิดจากยาบางชนิด เป็นต้น³⁴⁻³⁷ หลักในการรักษาโรคกระเพาะอาหารแปรปรวนประกอบด้วย การศึกษาและทำความเข้าใจเกี่ยวกับสาเหตุ การดำเนินโรค การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมบางประการ รวมถึงเลือกใช้ยาที่มีประโยชน์เพื่อช่วยให้โรคสงบและป้องกันการกลับเป็นซ้ำ สำหรับยาที่ใช้รักษาโรคกระเพาะอาหารแปรปรวนนั้นมียาอยู่ด้วยกันหลายชนิด เช่น ยา proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists, prokinetics, anxiolytic/anti-depressant และยา simethicone เป็นต้น³⁶⁻⁴⁰ ปัจจุบันพบว่า ยังไม่มียาชนิดใดเพียงชนิดเดียวที่สามารถรักษาโรคนี้ให้หายขาดได้ เนื่องจากโรคกระเพาะอาหารแปรปรวนเกิดขึ้นจากหลายสาเหตุ ดังนั้น จึงควรพิจารณาเลือกใช้ยาให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยในแต่ละราย

สำหรับข้อมูลวิจัยเกี่ยวกับประโยชน์ของยา simethicone เพื่อใช้รักษาโรคกระเพาะอาหารแปรปรวนนั้นเริ่มมีขึ้นในปี ค.ศ.1999 โดยแพทย์ชาวเยอรมันชื่อ Holtmann G และคณะ⁴¹ ได้ทำการวิจัยในรูปแบบ prospective randomized double-blind ในผู้ป่วยจำนวน 166 รายโดยเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา simethicone ในขนาด 84 มิลลิกรัมกับยา prokinetic (cisapride) ขนาด 10 มิลลิกรัมโดยรับประทานวันละ 3 เวลาติดต่อกัน 4 สัปดาห์ พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา simethicone ให้ผลการรักษาที่ 4 สัปดาห์ได้ดีเทียบเท่ากับยามาตรฐาน cisapride และยังคงพบว่ายานี้สามารถช่วยให้อาการดีขึ้นได้รวดเร็วกว่ายา cisapride อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (โดยวัดจากการลดลงของคะแนนรวมในการผิดปกติที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย (global symptom score) ก่อนเริ่มการรักษาเทียบกับขณะรับยาได้ 2 สัปดาห์ โดยในกลุ่มที่ได้รับยา simethicone มีคะแนนลดลงจาก 14 ± 3.7 เหลือเพียง 5.4 ± 3.0 เทียบกับคะแนนรวมจาก 14.1 ± 3.3 เหลือ 7.7 ± 3.4 ในกลุ่มที่ได้รับยา cisapride, $p < 0.001$) ต่อมาในปี ค.ศ.2002 นายแพทย์ Holtmann G และคณะ⁴² ได้ทำการวิจัยชนิด prospective randomized, double-blind, placebo-controlled ในผู้ป่วยโรคกระเพาะอาหารแปรปรวนจำนวน 184 ราย โดยเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรับประทานยา simethicone ในขนาด

ยา simethicone สำหรับโรคกระเพาะอาหารแปรปรวน

โรคกระเพาะอาหารแปรปรวน หรือที่นิยมเรียกกันว่า functional dyspepsia (FD) นั้นจัดเป็นโรคหรือต้นเหตุที่พบได้บ่อยที่สุดของอาการปวดท้องส่วนบน (dyspeptic symptoms) โดยมีเกณฑ์การวินิจฉัยตาม ROME III Committee criteria²⁹⁻³⁰ กล่าวคือ ผู้ป่วยจะมีอาการแน่นท้องท้องอืดเพื่อเหมือนอาหารไม่ย่อย รู้สึกมีลมมากและหรือมีอาการปวดท้องแสบร้อนท้องร่วมด้วย โดยอาการเหล่านี้จะมีลักษณะเป็น ๆ หาย ๆ อย่างน้อย 3 เดือน และเมื่อได้รับตรวจส่องกล้อง EGD จะไม่พบพยาธิสภาพที่รุนแรงจากการศึกษาและติดตามผู้ป่วยในระยะยาวพบว่า ผู้ป่วยโรคกระเพาะอาหารแปรปรวนมีความจำเป็นที่ต้องเข้ารับบริการทางการแพทย์บ่อยและมีคุณภาพชีวิตในด้านสุขภาพ (health-related quality of life) ที่ลดลงเมื่อเทียบกับประชากรโดยทั่วไป³¹⁻³³ สำหรับสาเหตุและกลไกที่ก่อให้เกิดโรคนี้มีด้วยกันหลายประการ ได้แก่ กระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นรับรู้ความรู้สึกที่มากเกินไปต่อกรดถูกถ่ายมายังอันเกิดจากแก๊สอาหารหรือจากกรด HCL, กระเพาะไม่สามารถทนต่ออาหารบางชนิดหรือมีความบกพร่องในการทำหน้าที, มีการติดเชื้อแบคทีเรีย *H.pylori* ใน

105 มิลลิกรัมเทียบกับยา cisapride ขนาด 10 มิลลิกรัมและเทียบกับการรับประทานยาหลอกโดยการรับประทานยาดังกล่าววันละ 3 เวลาติดต่อกัน 8 สัปดาห์ พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา simethicone หรือยา cisapride จะมีอาการที่ดีขึ้นกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าที่ 8 สัปดาห์ของการรักษานั้นยา simethicone สามารถให้ประสิทธิภาพการรักษาได้ดีเทียบเท่ากับยามาตรฐาน cisapride และเช่นกันจากการวิจัยนี้พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา simethicone จะมีอาการโดยรวมดีขึ้นรวดเร็วกว่าการใช้ยา cisapride อย่างมีนัยสำคัญโดยที่ไม่พบอาการข้างเคียงใด ๆ จากการใช้ยา simethicone

จากนั้นในปี ค.ศ.2009 และ 2011 ได้มีการศึกษาวิจัยถึงประโยชน์ของการรับประทานยา simethicone ในขนาด 45-90 มิลลิกรัม

เอกสารอ้างอิงที่สำคัญ

1. Cohen J, Safdi MA, Deal SE, et al. Quality indicators for esophagogastroduodenoscopy. *Am J Gastroenterol* 2006;101(4):886-91.
2. Park WG, Shaheen NJ, Cohen J, et al. Quality indicators for EGD. *Am J Gastroenterol* 2015;110(1):60-71.
3. Bertoni G, Gumina C, Conigliaro R, et al. Randomized placebo-controlled trial of oral liquid simethicone prior to upper gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy* 1992;24:268-70.
4. Waye JD, Pitman E, Weiss A, et al. The bubble problem in endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1967;14:34-5.
5. Petersen BT. Quality assurance for endoscopist. *Best Pract resp clin Gastroenterol* 2011;25:349-60.
6. Kwan V, Deviere J. Endoscopy essentials: preparation, sedation, and surveillance. *Endoscopy* 2008;40:65-70.
7. Coffin B, Pocard M, Panis Y, et al. Erythromycin improves the quality of EGD in patients with acute upper GI bleeding: a randomized controlled trial study. *Gastrointest Endosc* 2002;56:174-9.
8. Meier R, Steuerwald M. Review of the therapeutic use of simethicone in gastroenterology. *Schweiz Zschr GanzheitsMedizin* 2007;19(7/8):380-7.
9. Wu L, Cao Y, Liao C, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of simethicone for gastrointestinal endoscopic visibility. *Scand J Gastroenterol* 2011;46(2):227-35.
10. Chen HW, Hsu HC, Hsieh TY, et al. Pre-medication to improved esophagogastroduodenoscopic visibility: a meta-analysis and systemic review. *Hepatogastroenterology* 2014;31(134):1642-8.
11. *Drug and therapeutic bulletin* 1986;24:21-2.
12. Brecevic L, Bosan-Kilibarda I, Strajnar F. Mechanism of antifoaming action of simethicone. *J Appl Toxicol* 1994;14(3):207-11.

วันละ 3 เวลาร่วมกับยา activated charcoal⁴³ และหรือยา magnesium oxide ตามลำดับ⁴⁴ พบว่า การรับประทานยา simethicone ร่วมกับยาดังกล่าวสามารถทำให้อาการโดยรวมของผู้ป่วยโรคกระเพาะอาหารแปรปรวนดีขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

โดยสรุป โรคกระเพาะอาหารแปรปรวนยังคงเป็นโรคที่พบได้บ่อยในปัจจุบันและยังไม่มียาที่ดีที่สุดสำหรับรักษาโรคนี้ จากข้อมูลวิจัยข้างต้นยืนยันว่า simethicone เป็นยาที่ช่วยให้อาการโดยรวมของผู้ป่วยดีขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญ จึงสามารถพิจารณาเลือกใช้ยา simethicone เป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่มีประโยชน์สำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคกระเพาะอาหารแปรปรวน

13. Savarese DMF, Zand JM. Simethicone: drug information. UpToDate online 18.2: Drug Information. <http://www.uptodate.com>. Access Date: September 28, 2010.
14. Ducrotte P, Grimaud JC, Dapoigny M, et al. On-demand treatment with alverine citrate/simeticone compared with standard treatments for irritable bowel syndrome: results of a randomized pragmatic study. *Int J Clin Pract* 2014;68(2):245-54.
15. Martínez-Vázquez MA, Vázquez-Elizondo G, González-González JA, et al. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: systematic review and meta-analysis. *Rev Gastroenterol Mex* 2012;77(2):82-90.
16. López-Alvarenga JC, Sobrino-Cossío S, Remes-Troche JM, et al. Polar vectors as a method for evaluating the effectiveness of irritable bowel syndrome treatments: an analysis with pinaverium bromide 100 mg plus simethicone 300 mg po bid. *Rev Gastroenterol Mex* 2013;78(1):21-7.
17. Wess J. Etiology and management of gastrointestinal gas. *GEN* 1978;32(3):259-63.
18. Van Ness MM, Cattau EL Jr. Flatulence pathophysiology and treatment. *Am Fam Physician* 1985;31(4):198-208.
19. Danhof IE, Stavola JJ. Accelerated transit of intestinal gas with simethicone. *Obstet Gynecol* 1974;44(1):148-54.
20. Bergmann JF, Simoneau G, Chantelair G, et al. Use of dimethicone to reduce the fall in gastric potential difference induced by bile salts. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36(4):379-81.
21. Chang WK, Yeh MK, Hsu HC, et al. Efficacy of simethicone and N-acetylcysteine as premedication in improving visibility during upper endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29(4):769-74.
22. Dailey ME, Rider JA. Silicone antifoam tablet in gastroscopy. *JAMA* 1954;155:859.
23. Hirschowitz BI, Bolt RJ, Pollard HM. Defoaming in gastroscopy with silicone. *Gastroenterology* 1954;27:649-51.
24. Gasster M, Westwater JO, Molle WE. Use of defoaming agent in gastroscopy. *Gastroenterology* 1954;27:652-5.
25. Garry MW. Use of silicone antifoam in gastroscopy. *Am J Gastroenterol* 1956;26:733-4.
26. McDonald GB, O'leary R, Stratton C. Pre-endoscopic use of oral simethicone. *Gastrointest Endosc* 1978;24(6):283.
27. Keeratichanonont S, Sobhonslidsuk A, Kitiyakara T, et al. The role of liquid simethicone in enhancing endoscopic visibility prior to esophagogastroduodenoscopy (EGD): A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Med Assoc Thai* 2010;93(8):892-7.
28. Ahsan M, Babaei L, Gholamrezaei A, et al. Efficacy of simethicone in preparation prior to upper gastrointestinal endoscopy. *J of Isfahan Medical School* 2011;29(127):95-101.
29. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1466.
30. Tack J, Talley NJ. Functional dyspepsia-symptoms, definitions and validity of the Rome III criteria. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:134-41.
31. Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM. The impact of functional gastrointestinal disorders on quality of life. *Am J Gastroenterol* 2000;95:67-71.
32. Ford AC, Forman D, Bailey AG, et al. Initial poor quality of life

- and new onset of dyspepsia: result from a longitudinal 10-year follow up study. *Gut* 2007;56:321-7.
33. Aro P, Talley NJ, Agreus L, et al. Functional dyspepsia impairs quality of life in the adult population. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1215-24.
34. Tack J, Caenepeel P, Fischler B, et al. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2001;121(3):526-35.
35. Carbone F, Tack J. gastroduodenal mechanisms underlying functional gastric disorders. *Dig Dis* 2014;32:222-9.
36. Talley NJ, Holtmann G. Functional dyspepsia. *Curr Opin Gastroenterol* 2015;31:492-8.
37. Sleisenger and Fordtran's. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 10th ed. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editor. Philadelphia USA; 2016.
38. Talley NJ, Vakil N. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005;100(10):2324-37.
39. กลุ่มวิจัยโรคกระเพาะอาหาร, สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติในการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยดิสเปปเซีย (Dyspepsia) และผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร (*Helicobacter pylori*) ในประเทศไทย พ.ศ.2553. สำนักพิมพ์กรุงเทพเวชสาร, 2010.
40. Miwa H, Ghoshal UC, Gonlachanvit S, et al. Asian consensus report on functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol motil* 2012;18(2):150-68.
41. Holtmann G, Gschossmann J, Karaus M, et al. Randomised double-blind comparison of simethicone with cisapride in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1459-65.
42. Holtmann G, Gschossmann J, Mayr P, et al. A randomized placebo-controlled trial of simethicone and cisapride for the treatment of patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1641-48.
43. Lecuyer M, Cousin T, Monnot MN, et al. Efficacy of an activated charcoal-simethicone combination in dyspeptic syndrome: Results of a placebo-controlled prospective study in general practice. *Gastroenterologie Clinique et Biologique* 2009;33:478-84.
44. Coffin B, Bortolotti C, Bourgeois O, et al. Efficacy of a simethicone, activated charcoal and magnesium oxide combination (Carbosymag[®]) in functional dyspepsia: Results of a general practice-based randomized trial. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2011;35:494-99.