

โรคแผลในกระเพาะอาหาร: อาการ วิธีวินิจฉัย และแนวทางการรักษา

[Gastric ulcer: symptoms, diagnostic methods and management]



นพ.สุริยา เกียรติชานนท์

อายุรแพทย์โรคระบบทางเดินอาหาร

ศูนย์โรคระบบทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลกรุงเทพ

(Dr.Suriya Keeratichananont, MD. Gastroenterologist and Hepatologist)

Gastroenterology and Hepatology Center, Department of Medicine, Bangkok Hospital

(Bangkok Dusit Medical Services: BDMS Hospital network)

ความสำคัญ

โรคแผลในกระเพาะอาหาร (gastric ulcer; GU) จัดเป็นโรคหรือสาเหตุที่พบได้บ่อยในผู้ที่มีอาการปวดท้องบริเวณกระเพาะอาหารแบบชนิด organic dyspepsia¹ จากข้อมูลการสำรวจพบว่า ทุก ๆ 100 รายของผู้ที่ปวดท้องกระเพาะอาหาร (หรือที่นิยมเรียกกันว่า “ปวดท้อง dyspepsia”) นั้น จะตรวจพบแผลในกระเพาะอาหารได้ตั้งแต่ 5-15 ราย โดยความชุกของโรคนี้จะมีมากขึ้นในประเทศกำลังพัฒนา²⁻⁶

โรคแผลในกระเพาะอาหารนอกจากจะทำให้เกิดอาการปวดท้องไม่สบายท้องขึ้นแล้ว ยังทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่อันตรายตามมาได้หลายอย่าง เช่น เกิดการตกเลือดจากแผล (upper GI bleeding) ซึ่งอาจรุนแรงถึงขั้นช็อกและเสียชีวิต, ผนังกระเพาะอาหารทะลุหรือฉีกขาด (gastric perforation) จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดโดยเร่งด่วนหรือเกิดการตีบตันในทางออกของกระเพาะอาหาร (gastric outlet obstruction) ทำให้อาเจียนและรับประทานอาหารไม่ได้ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ที่มีแผลชนิดเรื้อรังนั้นจะมีความเสี่ยงต่อการกลายพันธุ์ของเนื้อเยื่อบริเวณแผลจนเกิดเป็นโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร (gastric cancer) ตามมาได้ ซึ่งมะเร็งชนิดนี้จัดเป็นมะเร็งที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดี ทำให้ผู้ป่วยมีอายุขัยที่สั้น⁷⁻¹²

ปัจจัยเสี่ยงและสาเหตุของการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร (Risk factors and etiology of GU)

สาเหตุและปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นแผลในกระเพาะอาหาร (GU) นั้นมีอยู่ด้วยกันหลายสาเหตุ แต่ที่มีความสำคัญมากมี 2 ประการคือ เกิดการติดเชื้อแบคทีเรียเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร (*H. pylori*) ในกระเพาะอาหาร ซึ่งพบได้บ่อยในประเทศไทย โดยได้รับเชื้อนี้ผ่านทางอาหารและน้ำดื่มที่ไม่สุกสะอาด หรือจากการสัมผัสสารคัดหลั่งของผู้ที่มีเชื้อนี้อยู่ก่อน เช่น น้ำลาย น้ำย่อยหรือคราบอาเจียน เชื้อ *H. pylori* จะทำให้ผิวกระเพาะอาหารเกิดการอักเสบที่เรื้อรังจนเกิดเป็นแผล และในบางรายอาจรุนแรงถึงขั้นกลายพันธุ์ต่อไปจนเกิดเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารชนิด gastric adenocarcinoma หรือมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในกระเพาะอาหาร (gastric lymphoma) ตามมาได้ ส่วนสาเหตุที่สำคัญอีกประการหนึ่งของการเกิดแผล GU คือ มีการใช้ยาแก้ปวดแก้อักเสบในกลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ในขนาดสูงหรือใช้ติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน (ยาในกลุ่มนี้มีฤทธิ์กัดกร่อนผิวกระเพาะอาหาร) นอกจากนี้ยังมีปัจจัยหรือสาเหตุอื่น ๆ อีกหลายประการที่สามารถทำให้เกิดแผล GU ขึ้นได้^{2,13-28} (ดังแสดงในตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 สาเหตุและปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรคแผลในกระเพาะอาหาร (Etiology and risk factors of gastric ulcer)

สาเหตุและปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรคแผลในกระเพาะอาหาร

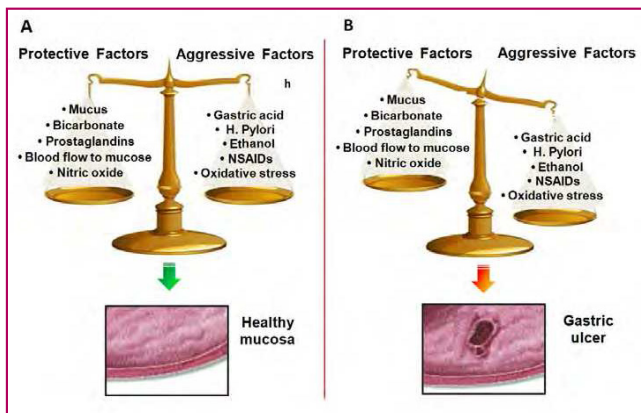
1. ติดเชื้อโรคบางชนิดในกระเพาะอาหาร เช่น เชื้อแบคทีเรีย *H. pylori*, เชื้อรา ไวรัส หรือเชื้อวัณโรค
2. รับประทานที่มีฤทธิ์กัดกร่อนเยื่อผิวกระเพาะอาหาร เช่น ยาแก้ปวดแก้อักเสบในกลุ่ม NSAIDs
3. รับประทานต้านเกล็ดเลือดหรือยาลดไขมันเลือด เช่น แอสไพริน (aspirin), clopidogrel, ticlopidine, warfarin เป็นต้น
4. รับประทานกลุ่มสเตียรอยด์ (steroid) โดยเฉพาะเมื่อได้ยาร่วมกับ aspirin หรือ NSAIDs
5. ผู้สูงอายุและมีโรคประจำตัวร่วม เช่น โรคตับแข็ง (liver cirrhosis), โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD), ไตวายเรื้อรัง (CRF), ผู้ป่วยหนัก (critical illness), โรคเยื่ออักเสบ Behcet, ลำไส้อักเสบชนิด Crohn, ปลูกถ่ายอวัยวะ (organ transplantation), primary hyperparathyroidism, eosinophilic gastroenteritis, เนื้องอกทางเดินอาหารชนิด gastrinoma, ได้รับการฉายรังสีของท้องในขนาดสูง เป็นต้น
6. รับประทานเคมีบำบัดบางชนิดหรือใช้สารเสพติดประเภทโคเคน (cocaine), methamphetamine
7. ภายหลังการตัดเลาะตั้งเนื้องอกหรือมะเร็งกระเพาะอาหารระยะต้นออกโดยผ่านการส่องกล้อง (Post-endoscopic submucosal dissection induced ulcer; Post-ESD induced ulcer)
8. สูบบุหรี่ (ส่วนแอลกอฮอล์จะเป็นปัจจัยเสริมที่ทำให้ผิวกระเพาะอาหารเกิดการอักเสบ)

พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร (Pathophysiology of GU)

การที่จะเกิดแผลในกระเพาะอาหารขึ้นได้นั้น มักต้องมีสาเหตุ (ตารางที่ 1) มาทำให้เกิดการเสียสมดุลในระหว่าง 2 ปัจจัยที่สำคัญในบริเวณเยื่อเมือกของกระเพาะอาหาร (ดังภาพที่ 1)²⁹⁻⁴¹ ดังนี้

1. มีปัจจัยเร่งการทำลายเยื่อเมือกกระเพาะอาหาร (aggressive factors-induced gastric mucosal damage) เช่น ติดเชื้อแบคทีเรีย *H. pylori*, ใช้น้ำยาแอสไพริน และ NSAIDs, ต่อมแอลกอฮอล์ในปริมาณสูง มีภาวะที่ทำให้กระเพาะอาหารหลั่งกรดไฮโดรคลอริก (HCL), น้ำย่อยเพปซิน (pepsin) หรือสาร oxidative stress (oxygen free radicals) มากเกินไป เป็นต้น
2. เกิดความบกพร่องในปัจจัยที่ช่วยปกป้องและซ่อมแซมเยื่อเมือกกระเพาะอาหาร (defects in protective and mucosal repair factors) เช่น กระเพาะอาหารขาดสาร

ภาพที่ 1 การเสียสมดุลระหว่างปัจจัยเร่งการทำลาย (aggressive factors) และปัจจัยที่ช่วยปกป้องเยื่อเมือกกระเพาะอาหาร (mucosal protective factors) ทำให้เกิดเป็นแผลในกระเพาะอาหาร (gastric ulcer)



endogenous prostaglandins (โดยเฉพาะ PGE₂), มีภาวะที่ทำให้ผิวกระเพาะอาหารสร้างเยื่อเมือก (gastric mucus) ลดลง, มีการลดลงของสาร bicarbonate (HCO₃⁻) และ nitric oxide (NO), ผิวกระเพาะอาหารขาดเลือดมาเลี้ยง (decrease mucosal blood flow) ทำให้เกิดความบกพร่องในการสร้างเยื่อเมือก (epithelial proliferation defect), สูบบุหรี่ เป็นต้น

อาการ (Symptoms)

ผู้ป่วยโรคแผลในกระเพาะอาหารสามารถมีอาการหรืออาการแสดงที่ผิดปกติได้หลายอย่าง (ดังตารางที่ 2) ส่วนมากมักมีอาการปวดท้องชนิดเป็น ๆ หาย ๆ ในตำแหน่งช่องท้องส่วนบน เช่น บริเวณเหนือสะดือ ลึนปี่ หรือยอดอก โดยมักปวดในลักษณะแสบร้อนท้อง จุกเสียดแน่นท้อง รู้สึกท้องเกร็งแข็ง หรือรู้สึกปวดบีบมวนท้อง คล้ายอยากถ่ายอุจจาระ โดยอาการเหล่านี้มักเป็นในช่วงท้องว่าง ก่อนมื้ออาหาร ตอนกลางคืน ขณะนอนหลับ หรือเกิดภายหลังรับประทานอาหารที่มีฤทธิ์ระคายเคืองต่อผิวกระเพาะอาหาร (เช่น ยาแอสไพริน ยากลุ่ม NSAIDs เป็นต้น) ในบางครั้งอาการปวดท้องดังกล่าวอาจดีขึ้นได้ชั่วคราวเมื่อดื่มนม รับประทานอาหารหรือใช้ยาลดกรด นอกจากอาการปวดท้องในลักษณะดังกล่าวข้างต้นแล้ว พบว่าผู้ป่วย GU บางรายอาจมีอาการเด่นในรูปแบบของความไม่สบายท้อง เช่น รู้สึกท้องอืด ท้องเฟ้อ เหมือนอาหารไม่ย่อย รับประทานอาหารแล้วท้องอืดโต มีลมในท้องมาก คลื่นไส้ อาเจียน เรอบ่อย เบื่ออาหาร และน้ำหนักลดผิดปกติ^{12,42,43} นอกจากนี้ยังพบว่าประมาณร้อยละ 40 ของผู้ป่วย GU (เช่น ผู้ที่ใช้ยา NSAIDs เป็นเวลานานหรือใช้ในขนาดสูง, ผู้ป่วยสูงอายุที่มีโรคประจำตัวเรื้อรัง) จะมาพบแพทย์ด้วยอาการของภาวะแทรกซ้อนอันเกิดจากแผลในกระเพาะอาหารโดยที่ไม่เคยมีอาการปวดท้องนำมาก่อน (ตารางที่ 2) เช่น จะมาด้วยอาการอาเจียนเป็นเลือดแดงสด หรือสีดำเหมือนผงกาแฟ ถ่ายอุจจาระเป็น

ตารางที่ 2 อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยโรคแผลในกระเพาะอาหาร (Symptoms and signs of gastric ulcer)

อาการที่พบบ่อยของโรคแผลในกระเพาะอาหาร
<ul style="list-style-type: none"> • ปวดท้องบริเวณเหนือสะดือ ลึนปี่ หรือยอดอก เป็น ๆ หาย ๆ (epigastric pain) • รู้สึกไม่สบายท้องส่วนบน เช่น ท้องอืด ท้องเฟ้อ รู้สึกมีลมในท้องมาก รับประทานอาหารแล้วไม่สบายท้อง คลื่นไส้ อาเจียน
อาการที่แสดงออกถึงภาวะแทรกซ้อนอันเกิดจากแผลในกระเพาะอาหาร
<ul style="list-style-type: none"> • ตกเลือดในทางเดินอาหาร (upper GI bleeding) อาเจียนเป็นเลือดสดหรือสีดำคล้ายผงกาแฟ หรือถ่ายอุจจาระเป็นเลือดสีดำแดง หรือสีดำมีกลิ่นคาว ชีดเพลี้ย โลหิตจาง หน้ามืด เป็นลม ช็อก • ผนังกระเพาะอาหารทะลุหรือฉีกขาด (gastric perforation) มีอาการปวดท้องส่วนบนเฉียบพลันและรุนแรง หน้าท้องเกร็งแข็ง ไข้ขึ้น หอบเหนื่อย ชีพจรเต้นเร็ว ความดันโลหิตตก ต้องเข้ารับการผ่าตัดช่วยชีวิตโดยเร่งด่วน • เกิดภาวะตีบตันในทางออกของกระเพาะอาหาร (gastric outlet obstruction) ท้องส่วนบนจะพองโตขึ้นอย่างต่อเนื่อง รับประทานอาหารไม่ได้ รับประทานอาหารแล้วอาเจียนบ่อย น้ำหนักตัวลดลง • เกิดการกลายพันธุ์ของแผลเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร (gastric cancer) มีอาการผิดปกติที่เรื้อรังและทรุดลงอย่างต่อเนื่อง ไม่ตอบสนองต่อการรักษา เมื่อส่องกล้องตรวจกระเพาะอาหารจะพบว่ามีแผลใหญ่ขึ้น และตรวจพบเซลล์มะเร็งด้วยวิธีการตรวจพิสูจน์ชิ้นเนื้อจากแผล

เลือดสีดำแดง หรือสีดำเหมือนยางมะตอย ความดันโลหิตตก ซีดเพลีย โลหิตจาง หน้ามืด เป็นลม ซึ่งอาจเป็นอันตรายต่อชีวิตหากไม่ได้รับการแก้ไขอย่างทันท่วงที⁴²⁻⁴⁸

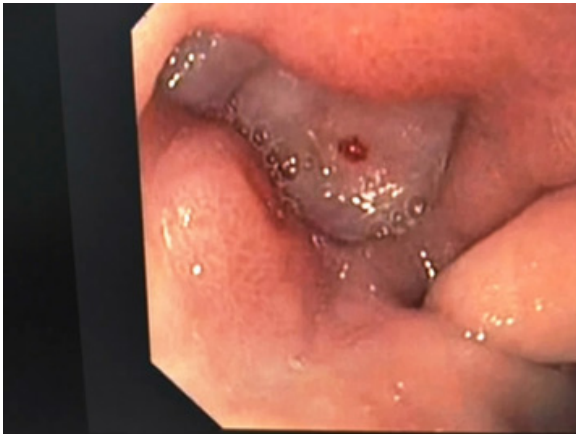
วิธีตรวจเพื่อวินิจฉัยโรคแผลในกระเพาะอาหาร (Diagnostic methods for GU)

ผู้ที่มีอาการหรืออาการแสดงที่สงสัยว่าจะป่วยเป็นโรคแผลในกระเพาะอาหาร (ดังตารางที่ 2) ควรเข้ารับการตรวจสอบส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน (Esophagogastroduodenoscopy; EGD) ซึ่งจัดเป็นวิธีมาตรฐานทางการแพทย์ที่มีความแม่นยำสูงสุดสำหรับการวินิจฉัยโรคนี้ และยังช่วยให้แพทย์สามารถวินิจฉัยแยกโรคแผล GU ออกจากโรคอื่น ๆ ที่มีอาการคล้ายคลึงกันได้ (เช่น โรคของหลอดอาหาร โรคกระเพาะอาหารชนิดอื่น ๆ รวมถึงโรคในลำไส้เล็กส่วนต้น)^{12,49,50} การตรวจ EGD ถือเป็นหัตถการที่ไม่ยุ่งยากสำหรับแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคระบบทางเดินอาหาร ไม่มีความเจ็บปวดที่รุนแรง โอกาสเกิดอาการข้างเคียงต่ำ ใช้เวลาตรวจเพียง 15-45 นาที ในขณะที่ตรวจสอบส่องกล้อง EGD นั้นจะสามารถทำการบันทึกภาพจริง

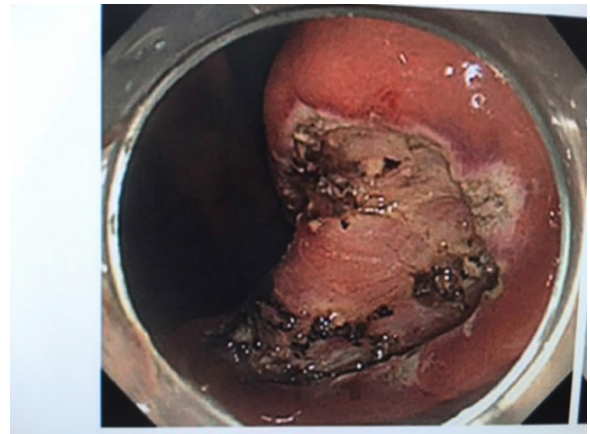
ของแผล GU (ดังภาพที่ 2), ตรวจหาเชื้อแบคทีเรีย *H. pylori* และที่สำคัญคือ สามารถทำการตรวจพิสูจน์ชิ้นเนื้อจากแผลซึ่งจะช่วยแยกโรค GU ออกจากโรคแผลมะเร็งกระเพาะอาหารได้อย่างแม่นยำ (ภาพที่ 3) นอกจากประโยชน์ดังกล่าวแล้ว การส่องกล้อง EGD ยังช่วยให้แพทย์สามารถทำการแก้ไขภาวะแทรกซ้อนอันเกิดจากแผล GU ได้ในเวลาเดียวกัน เช่น ทำการห้ามเลือดที่ออกจากแผล⁵¹ (ภาพที่ 4), ช่วยถ่วงขยายรูติบแคบในกระเพาะอาหาร^{52,53} เป็นต้น จึงช่วยให้ผู้ป่วยมีความปลอดภัย และลดความจำเป็นที่ต้องเข้ารับการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดใหญ่ดังเช่นในอดีต

สำหรับการวินิจฉัยโรคแผล GU ด้วยวิธีทางรังสีวิทยา เช่น การตรวจภาพรังสีภายหลังกลืนแป้งแบเรียม (UGI barium study) นั้นพบว่าเป็นการตรวจที่มีความไว ความจำเพาะ และความแม่นยำในการวินิจฉัยโรคต่ำ การตรวจด้วยวิธีนี้ไม่สามารถแยกแผล GU ออกจากแผลมะเร็งได้ ไม่สามารถตรวจหาเชื้อ *H. pylori* รวมถึงไม่สามารถใช้เพื่อติดตามผลการรักษาได้ ดังนั้น ในปัจจุบันจึงไม่นิยมวินิจฉัยโรค GU ด้วยวิธีการนี้^{54,55}

ภาพที่ 2 แผลในกระเพาะอาหารที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรีย *H. pylori* และแผลที่เกิดจากการตัดเลาะมะเร็งกระเพาะอาหารระยะต้นออก โดยผ่านการส่องกล้อง (Post-ESD induced ulcer)



ภาพที่ 2.1 แผล GU จากเชื้อ *H. pylori* มีลักษณะเป็นหลุมแผลลึก (ulcer crater) เกิน 5 มิลลิเมตร เยื่อรอบขอบแผล (ulcer edge) บวมอักเสบ

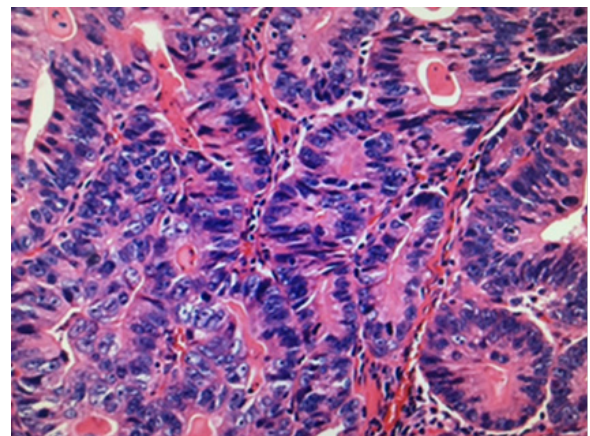


ภาพที่ 2.2 แผลที่เกิดจากการตัดเลาะมะเร็งกระเพาะอาหารระยะต้นออก โดยผ่านการส่องกล้อง (Post-ESD induced ulcer)

ภาพที่ 3 แผลกระเพาะอาหารชนิดแผลมะเร็ง (gastric adenocarcinoma) และลักษณะเซลล์มะเร็งจากกล้องจุลทรรศน์ (adenocarcinoma cells)

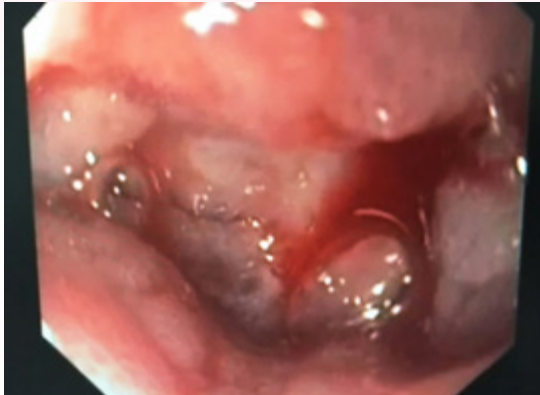


ภาพที่ 3.1 แผลในกระเพาะอาหารชนิดที่เป็นมะเร็ง

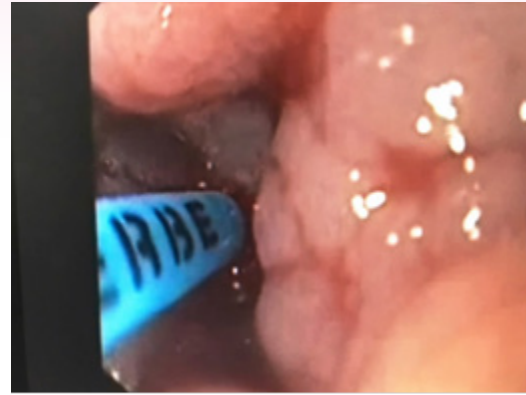


ภาพที่ 3.2 เซลล์มะเร็ง adenocarcinoma ที่ตรวจพบจากแผล

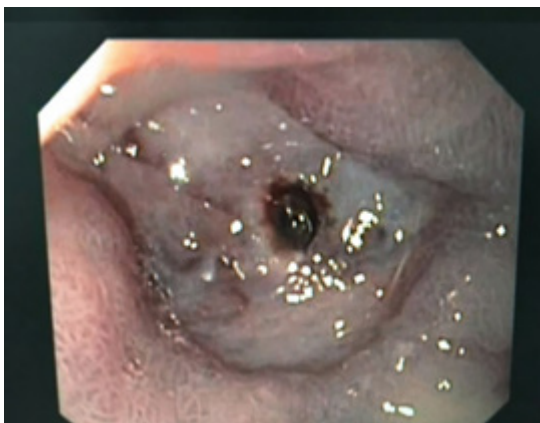
ภาพที่ 4 การห้ามเลือดที่ออกจากแผล GU โดยใช้คลื่นความร้อนผ่านการส่องกล้อง EGD



ภาพที่ 4.1 แผลกำลังตกเลือด



ภาพที่ 4.2 ขณะห้ามเลือดด้วยคลื่นความร้อนผ่านกล้อง EGD



ภาพที่ 4.3 ห้ามเลือดได้สำเร็จโดยผ่านทางกล้อง EGD

แนวทางการรักษาโรคแผลในกระเพาะอาหาร (Management of gastric ulcer)

หลักการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคแผลในกระเพาะอาหาร ประกอบด้วย การสืบค้นและแก้ไขต้นเหตุที่ก่อให้เกิดแผล (เช่น ตรวจหาและให้ยาปฏิชีวนะแก่ผู้ที่ติดเชื้อ *H. pylori* หลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่ม NSAIDs เป็นต้น) บรรเทาอาการปวดท้องและให้ยารักษาแผลโดยรับประทานอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลาประมาณ 8-12 สัปดาห์เพื่อสมานแผลจนแผลหายดี เป็นการป้องกันการกลับเป็นซ้ำและป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากแผลดังกล่าว ในบทความนี้จะขอกกล่าวถึงรายละเอียดเกี่ยวกับประสิทธิภาพและวิธีการเลือกให้ยารักษาแผล GU

ชนิดต่าง ๆ รวมถึงวิธีการดูแลตนเองสำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรคแผลในกระเพาะอาหาร โดยมีรายละเอียดดังนี้

ยารักษาแผลในกระเพาะอาหาร ปัจจุบันมียาหลายชนิดที่ใช้รักษาแผล GU ได้ สามารถแบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ๆ ได้ดังตารางที่ 3^{24,56-61}

1. ยาควบคุมการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร (antisecretory agents)

- ยากลุ่ม PPIs ทำหน้าที่เป็น H^+-K^+ ATPase inhibitors ที่ parietal cells จึงสามารถยับยั้งการหลั่งกรด HCL ในกระเพาะอาหารได้ดี ช่วยให้แผลปลอดจากฤทธิ์กัดกร่อนของกรดดังกล่าว เป็นการส่งเสริมกระบวนการซ่อมแซมแผลของร่างกายให้ทำงานได้ดียิ่งขึ้น (promote wound healing) จากการศึกษาวิจัยพบว่า ยา PPIs มีประสิทธิภาพในการรักษาแผล GU ให้หายสนิทที่ 8-12 สัปดาห์ได้สูงถึงร้อยละ 80-90 จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด และให้ประสิทธิภาพการรักษาที่ดีกว่ายาลดกรดในกลุ่ม H2RA และยา sucralfate อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สามารถเลือกรับประทานยา PPIs ชนิดใดชนิดหนึ่ง (เช่น esomeprazole, lansoprazole, omeprazole หรือ rabeprazole เป็นต้น) ในขนาดมาตรฐานก่อนมื้ออาหารเช้า 30-60 นาทีติดต่อกันทุกวัน เป็นระยะเวลา 8-12 สัปดาห์ สำหรับข้อจำกัดของการใช้ยา PPIs มักเป็นในเรื่องราคา

ตารางที่ 3 กลุ่มยาและรายชื่อยาที่ใช้สำหรับรักษาแผลในกระเพาะอาหาร (Drugs used for treatment of gastric ulcer)

1. ยาควบคุมการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร (antisecretory agents) ได้แก่

- ยากลุ่ม proton pump inhibitors (PPIs)
- ยากลุ่ม H2-receptor antagonists (H2RA)

2. ยาปกป้องและถนอมผิวกระเพาะอาหาร (mucosal protective agents) ได้แก่

- Rebamipide
- Sucralfate
- Colloidal bismuth
- Misoprostol

นอกจากนี้ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา omeprazole ในผู้ที่มีโรคประจำตัวเรื้อรังร่วมด้วย เนื่องจากยา omeprazole มักมีปฏิกิริยากับยาอื่น ๆ ที่ต้องใช้ร่วมกัน (drug-drug interactions [DDI]) เช่น ยาต้านเกล็ดเลือด clopidogrel, ยาละลายลิ่มเลือด warfarin, ยาชัก phenytoin, ยารักษาเชื้อรา ketoconazole และยารักษาโรคจิตกังวล diazepam เป็นต้น⁷⁰ ซึ่งอาจส่งผลเสียต่อโรคประจำตัวเดิมของผู้ป่วยได้ สำหรับอาการข้างเคียงที่สามารถพบได้ในช่วงแรกของการใช้ยา PPIs ได้แก่ ปวดศีรษะ และท้องเสีย (พบได้ร้อยละ 2-8)^{71,72}

- ยากลุ่ม H2RA เช่น ยา cimetidine, ranitidine และ famotidine เป็นต้น ยากลุ่มนี้จะลดการหลั่งกรด HCL โดยออกฤทธิ์เป็น competitive inhibitors of histamine-stimulated gastric acid secretion สามารถเลือกรับประทานยา H2RA วันละ 1-2 ครั้งติดต่อกัน 8-12 สัปดาห์ สำหรับข้อจำกัดของยา H2RA มีด้วยกันหลายประการ เช่น ประสิทธิภาพการรักษาแผลจะด้อยกว่ายา PPIs และพบว่ายา cimetidine และ ranitidine มักเกิด DDI กับยาอื่น ๆ หลายชนิด⁷³ ยา H2RA สามารถซึมผ่านเยื่อหุ้มสมองได้ (blood-brain barrier) หากใช้ติดต่อกันเป็นเวลานานอาจทำให้เกิดอาการง่วงนอน มีนงงปวดศีรษะ สับสน กระสับกระส่าย กล้ามเนื้อกระดูกได้⁷⁴⁻⁷⁶ นอกจากนี้ยา H2RA สามารถกดการทำงานของไขกระดูก (bone marrow suppression)⁷⁷⁻⁷⁹ มีฤทธิ์เป็น antiandrogenic ทำให้เกิดภาวะเต้านมโต (gynecomastia), น้ำนมไหล (galactorrhea) หรือเกิดภาวะเสื่อมสมรรถภาพทางเพศได้ (impotence)⁸⁰⁻⁸¹ และจำเป็นต้องปรับลดขนาดยา H2RA เมื่อใช้ในผู้ป่วยโรคไตเสื่อมหรือไตวาย (CrCl < 50 ml/min)⁸²

2. ยาปกป้องและถนอมผิวกระเพาะอาหาร (mucosal protective agents)

- **Rebamipide** เป็นยาที่มีคุณสมบัติที่ดีทั้งในด้านการปกป้องผิวกระเพาะอาหารให้ปลอดภัยจาก aggressive factors ต่าง ๆ จึงช่วยป้องกันการเกิดแผล GU จาก

การใช้ยาแอสไพริน หรือ NSAIDs ได้เป็นอย่างดี⁸³⁻⁸⁶ นอกจากนี้ยา rebamipide ยังมีคุณสมบัติและกลไกหลายประการ (ดังตารางที่ 4)⁸⁷⁻⁹⁰ ที่สามารถช่วยเร่งกระบวนการสร้างเนื้อเยื่อทดแทน promote wound healing จึงช่วยให้แผล GU สามารถสมานตัวและหายได้รวดเร็วยิ่งขึ้น

จากข้อมูลการศึกษาวิจัยชนิด prospective randomized, double-blind, placebo-controlled เมื่อปี พ.ศ. 2550 ในผู้ป่วยโรคแผล GU ที่เกิดจากเชื้อ *H. pylori* จำนวน 309 ราย พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา rebamipide ขนาด 100 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 3 เวลา ติดต่อกันนาน 7 สัปดาห์ มีอัตราการหายของแผลที่สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (80.0% vs. 66.1%, p = 0.01)⁹¹ ถัดมาในปี พ.ศ. 2554 มีงานวิจัยในลักษณะ prospective randomized, double-blind, multinational, multi-institutional comparative study ในผู้ป่วยแผล GU จากเชื้อ *H. pylori* เช่นกันจำนวน 132 ราย ซึ่งเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษาแผล GU ระหว่างการใช้ยา rebamipide 100 มิลลิกรัม วันละ 3 เวลา เทียบกับยา PPI (omeprazole 20 มิลลิกรัมต่อวัน) นาน 7 สัปดาห์ พบว่ายา rebamipide ให้ประสิทธิผลในการรักษาแผล GU ได้ดีเทียบเท่ากับยา PPI (อัตราการหายของแผลที่ 12 สัปดาห์ คิดเป็น 81.5% vs. 82.5%, p = 0.8)⁹² ต่อมาในปี พ.ศ. 2556 มีงานวิจัยที่ช่วยยืนยันว่ายา rebamipide มีประสิทธิภาพที่สูงเทียบเท่ากับยา PPI (lansoprazole) สำหรับใช้รักษาแผล GU ที่เกิดจาก post-ESD โดยมีอัตราการหายของแผลที่ 8 สัปดาห์ คิดเป็นร้อยละ 90.9 เทียบกับร้อยละ 93.3 ตามลำดับ (p = 0.67)⁹³ และสำหรับผู้ป่วย post-ESD ที่แผล GU มีขนาดใหญ่ (ตั้งแต่ 2-4 เซนติเมตรขึ้นไป) ซึ่งเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนนั้น จากรายงานวิจัยในรูปแบบของ systematic review และ meta-analysis พบว่า การรับประทานยา rebamipide ร่วมกับยา PPI ตั้งแต่เริ่มแรก จะช่วยเพิ่มอัตราการหายของแผล GU ที่มีขนาดใหญ่ได้ดีกว่าการใช้ยา PPI เพียงขนานเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²⁵⁻²⁸ โดยไม่มีรายงานการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่อันตรายใด ๆ จากการใช้ยา rebamipide เนื่องจากยานี้ออกฤทธิ์เฉพาะที่กระเพาะอาหารเป็นหลักเพียงร้อยละ 5 ของปริมาณยาเท่านั้นที่จะถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายและ

ตารางที่ 4 กลไกการออกฤทธิ์ของยา rebamipide เพื่อรักษาแผลในกระเพาะอาหาร (Mechanism of actions of rebamipide for the treatment of gastric ulcer)

กลไกการออกฤทธิ์ของยา rebamipide สำหรับรักษาแผลในกระเพาะอาหาร	
1. เร่งการสมานแผล โดย	<ul style="list-style-type: none"> • กระตุ้นการสร้าง gastric mucus และ PGE2 โดยผ่านการกระตุ้น prostaglandin E receptors, cyclooxygenase • กระตุ้นการสร้าง epidermal growth factor, hepatocyte growth factor, vascular endothelial growth factor จึงช่วยเพิ่ม gastric mucosal blood flow • กระตุ้นการสร้าง nitric oxide, heat-shock proteins
2. ลดการเกิดกระบวนการอักเสบในบริเวณแผล โดย	<ul style="list-style-type: none"> • ยับยั้ง neutrophil activity, ยับยั้งการหลั่ง proinflammatory cytokines • ลด adhesion molecule • ลด active oxygen free radicals

สามารถถูกขับออกทางไตได้โดยตรงโดยไม่จำเป็นต้องพึ่งพาตับในการช่วยขจัดยา ดังนั้น ยา rebamipide จึงมักไม่มีปฏิกิริยา DDI กับยาอื่น ๆ ที่จำเป็นต้องใช้ร่วมกัน^{87,89,91-95}

- Sucralfate** เป็นยารักษาแผล GU ที่มีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับยา H2RA⁹⁶⁻¹⁰¹ ยา sucralfate มีองค์ประกอบจาก sulfated polysaccharide, sucrose octasulfate และ aluminum hydroxide ออกฤทธิ์กระตุ้นการสร้าง growth factors, เร่งกระบวนการ angiogenesis และกระตุ้นการสร้าง PGE2, mucus-bicarbonate และ granulation tissue เพื่อซ่อมแซมแผล นอกจากนี้ sucralfate ยังช่วยเคลือบหลุมแผลป้องกันการซึมผ่านของกรด HCL, pepsin และ oxygen free radicals เข้าสู่แผล^{102,103} สามารถใช้ sucralfate ขนาด 1 กรัมรับประทานวันละ 4 เวลา หรือเลือกรับประทานเป็นครั้งละ 2 กรัมในมื้อเช้า และก่อนนอน โดยต้องรับประทานห่างจากยาโรคประจำตัวอื่น ๆ 2 ชั่วโมง จากข้อมูลพบว่าแร่ธาตุ aluminium ที่อยู่ใน sucralfate สามารถดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ในปริมาณเล็กน้อย และจะถูกขับออกทางไต แต่ควรหลีกเลี่ยงการใช้น้ำนี้เป็นระยะเวลาสั้น ๆ ในผู้ป่วยไตวาย เพราะจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภัยอันตรายต่อระบบประสาทได้ (aluminium neurotoxicity)¹⁰⁴⁻¹⁰⁷ นอกจากนี้ยา sucralfate สามารถรบกวนการดูดซึมของยาหลายชนิด เช่น ยา H2RA, ยาปฏิชีวนะกลุ่ม fluoroquinolone และยากันชัก phenytoin เป็นต้น ดังนั้น ควรรับประทานยา sucralfate ภายหลังจากยาอื่น ๆ แล้วอย่างน้อย 2 ชั่วโมง¹⁰⁸
- Colloidal bismuth subcitrate หรือ bismuth subsalicylate** มีประสิทธิภาพในการรักษาแผล GU ได้ดีเทียบเท่ากับยากกลุ่ม H2RA¹⁰⁹⁻¹¹¹ โดยเชื่อว่า bismuth จะช่วยกระตุ้นการสร้าง PGE2, ลด peptic activity, จับกับ mucus ช่วยลดการซึมผ่านของกรด HCL เข้าสู่แผล นอกจากนี้ bismuth ยังมีฤทธิ์กำจัดเชื้อ *H. pylori* ได้อีกด้วย¹¹²⁻¹¹⁵ สามารถรับประทานยา bismuth subsalicylate ขนาด 524 มิลลิกรัม วันละ 4 เวลา หรือขนาด 1,045 มิลลิกรัม วันละ 2 เวลา ติดต่อกันนาน 8-12 สัปดาห์ ยานี้ออกฤทธิ์ในทางเดินอาหารเป็นหลัก และถูกแบคทีเรียในลำไส้เปลี่ยนให้เป็น bismuth sulfide ทำให้อุจจาระมีสีดำ แต่ไม่ส่งผลเสียต่อร่างกาย สาร bismuth สามารถดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดได้เล็กน้อย และจะถูกขับออกทางไตเป็นหลัก แต่ไม่ควรใช้น้ำในขนาดสูง เพราะจะเสี่ยงการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน^{116,117} และควรระวังการใช้เป็นพิษในผู้ป่วยที่มีไตวายอยู่เดิม เพื่อป้องกันภาวะ bismuth induced encephalopathy¹¹⁸ นอกจากนี้ยังต้องระวังปฏิกิริยา DDI ระหว่างยา bismuth กับยาบางชนิดที่ต้องใช้ร่วมกัน เช่น ยา bismuth จะเพิ่มระดับยา methotrexate และ warfarin ทำให้เสี่ยงต่ออาการข้างเคียงจากยาดังกล่าว และพบว่า ยา bismuth จะลดระดับยาปฏิชีวนะ tetracycline

และลดประสิทธิภาพของยารักษาโรคข้อเกาต์ probenecid เป็นต้น^{73,119}

- Misoprostol** มีคุณสมบัติเป็น prostaglandin E1 analogue จึงช่วยยับยั้งการหลั่งกรด HCL ช่วยปกป้องผิวกระเพาะอาหาร¹²⁰ ประโยชน์ของยา misoprostol จะเด่นด้านการป้องกันการเกิดแผล GU จากการใช้น้ำยา NSAIDs เป็นหลัก^{121,122} ส่วนข้อมูลที่ใช้สำหรับรักษาแผล GU มีอยู่น้อยมาก นอกจากนี้ยังมีข้อจำกัดในการใช้น้ำยา misoprostol หลายประการด้วยกัน เช่น ต้องรับประทานยาครั้งละ 200 ไมโครกรัม วันละ 3-4 เวลา อาการข้างเคียงที่เกิดจากยามีหลายอย่าง เช่น ท้องเสีย (พบได้ร้อยละ 30) และอาจถึงขั้นรุนแรงได้^{123,124} ปวดเกร็งท้องคลื่นไส้ ปวดศีรษะ ไข้หนาวสั่น ที่สำคัญ misoprostol มีฤทธิ์กระตุ้นการบีบตัวของมดลูกอย่างรุนแรง มีผลทำให้เกิดการแท้งบุตรหรือคลอดก่อนกำหนดได้ จึงเป็นข้อห้ามใช้น้ำยาในผู้หญิงที่อยู่ในภาวะเสี่ยงหรือกำลังตั้งครรภ์ (absolute contraindication for childbearing potential or pregnant women)^{121,125,126}

โดยสรุป ยาที่ใช้สำหรับรักษาแผล GU มีอยู่ด้วยกันหลายชนิด จากข้อมูลวิจัยที่ผ่านมาพบว่า ยา PPIs และยา rebamipide เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงสำหรับรักษาแผล GU อย่างไรก็ตาม ควรพิจารณาถึงองค์ประกอบอื่น ๆ เช่น อาการข้างเคียงของยาแต่ละชนิด โรคประจำตัวที่มีอยู่ ยาอื่น ๆ ที่ต้องใช้ร่วมกัน รวมถึงราคาความเป็นปัจจัยร่วมในการตัดสินใจเลือกใช้น้ำยาให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยในแต่ละราย

หลักการดูแลตนเองสำหรับผู้ที่ป่วยเป็นโรคแผลในกระเพาะอาหาร สามารถสรุปได้ดังตารางที่ 5

ท้ายนี้

โรคแผลในกระเพาะอาหารยังคงเป็นโรคที่พบได้บ่อย สามารถทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่อันตรายต่อร่างกายได้หลายอย่าง การดูแลรักษาประกอบด้วย การแก้ไขที่ต้นเหตุ การให้ยาที่มีประสิทธิภาพสูงเพื่อรักษาแผลให้หาย และป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากแผล นอกจากนี้ควรให้ความสำคัญกับวิธีการดูแลตนเองในขณะที่เป็นโรค เพื่อช่วยบรรเทาอาการ ช่วยเสริมการหายของแผล และเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค

ตารางที่ 5 วิธีการดูแลตนเองสำหรับผู้ป่วยโรคแผลในกระเพาะอาหาร

วิธีการดูแลตนเองสำหรับผู้ป่วยโรคแผลในกระเพาะอาหาร

- รับประทานยารักษาแผลให้ตรงเวลา ครบจำนวนมื้อและครบระยะเวลา 8-12 สัปดาห์
- เรียนรู้วิธีการปรับใช้ยาสำหรับบรรเทาอาการขณะที่มีอาการปวดท้อง
- ศึกษาและสังเกตอาการข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้นได้ระหว่างการใช้ยา และควรปรึกษาแพทย์เมื่อสงสัยว่ามีอาการข้างเคียงดังกล่าวเกิดขึ้น
- ระมัดระวังการใช้ยาอื่น ๆ ร่วมกัน หรือควรปรึกษาแพทย์ก่อนใช้ยาดังกล่าว โดยเฉพาะยาแอสไพริน ยา NSAIDs ยาต้านเกล็ดเลือด ยาละลายลิ่มเลือด ยาสเตียรอยด์ เป็นต้น
- รับประทานอาหารอ่อนและย่อยง่ายในช่วงแรก เช่น ข้าวต้ม โจ๊ก ซุป ก๋วยเตี๋ยวที่ไม่ใส่น้ำส้มสายชูและพริก หลีกเลี่ยงผักสด ปริมาณสูง ควรรับประทานผักที่ผ่านความร้อนแล้วเพราะย่อยง่าย หลีกเลี่ยงผลไม้รสเปรี้ยวจัดและย่อยยาก และไม่ควรรับประทานผลไม้ตอนท้องว่าง
- หลีกเลี่ยงอาหารที่มีรสชาติจัด เช่น เผ็ดจัด เปรี้ยวจัด อาหารหมักดอง หลีกเลี่ยงน้ำอัดลม กาแฟเข้มข้น เครื่องดื่มที่มีส่วนผสมของแอลกอฮอล์
- ควรเลิกสูบบุหรี่และเลิกจาก เพราะจะรบกวนการหายของแผลและลดประสิทธิภาพการกำจัดเชื้อ *H. pylori*
- รับประทานยาให้ใกล้เคียงเวลาเดิม ๆ หากติดภารกิจควรรับประทานขนมหรือนมรองท้อง
- ควรทำอารมณ์ให้แจ่มใสเบิกบาน ลดความเครียด พักผ่อนให้เพียงพอ ออกกำลังกายเบา ๆ ในช่วงแรก จากนั้นควรออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ
- มาตรวจตามนัดของแพทย์อย่างต่อเนื่อง และควรได้รับการตรวจสอบกล้อง EGD ซ้ำที่ 8-12 สัปดาห์ (โดยเฉพาะในผู้ที่มีแผลใหญ่หรือเป็นแผลที่มีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้น) เพื่อช่วยยืนยันการหายของแผลก่อนจะหยุดการใช้ยา และเพื่อเพิ่มความมั่นใจว่าแผลที่เคยเป็นนั้นไม่ใช่แผลมะเร็ง
- หากมีอาการที่ชวนสงสัยว่าเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรคขึ้น ควรมาพบแพทย์ก่อนนัดเดิม

เอกสารอ้างอิงที่สำคัญ

- Oustamanolakis P, Tack J. Dyspepsia: organic versus functional. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:175-90.
- Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB, et al. Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? *JAMA* 2006;295:1566-76.
- Ofman JJ, MacLean CH, Straus WL, et al. Meta-analysis of dyspepsia and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 2003;49:508-18.
- Talley NJ, Vakili NB, Moayyedi P. American Gastroenterological Association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005;129:1756-80.
- Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:830-7.
- Lloyd RA, McClellan DA. Update on the Evaluation and Management of Functional Dyspepsia. *Am Fam Physician* 2011;83:547-52.
- Milosavljevic T, Kostic-Milosavljevic M, Jovanovic I, et al. Complications of peptic ulcer disease. *Dig Dis* 2011;29:491-3.
- Soreide JA. Perforated peptic ulcer. *Lancet* 2015;386(10000):1288-98.
- Lee S, Iida M, Yao T, et al. Risk of gastric cancer in patients with non-surgically treated peptic ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:1223.
- Hansson LE, Nyrén O, Hsing AW, Bergström R, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med* 1996;335:242-9.
- Hansson LE. Risk of stomach cancer in patients with peptic ulcer disease. *World J Surg* 2000;24:315-20.
- Sleisenger and Fordtran's. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 10th ed. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editor. Philadelphia USA; 2016.
- Chan FK. Anti-platelet therapy and managing ulcer risk. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27(2):195-9.
- Hsu PL. New look at antiplatelet agent-related peptic ulcer: an update of prevention and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:654-61.
- Mynatt RP, Davis GA, Romanelli F. Peptic ulcer disease: clinically relevant causes and treatments. *Orthopedics* 2009;32(2):104.
- Gutermann IK, Niggemeier V, Zimmerli LU, et al. Gastrointestinal bleeding and anticoagulant or antiplatelet drugs: systematic search for clinical practice guidelines. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(1):e377.
- Ramakrishnan K, Salinas RC. Peptic ulcer disease. *Am Fam Physician* 2007;76:1005-12.
- Gasparoni P, Caroli A, Sardeo G, et al. [Primary hyperparathyroidism and peptic ulcer]. *Minerva Med* 1989;80:1327.
- Tseng GY, Lin HJ, Fang CT, et al. Recurrence of peptic ulcer in uraemic and non-uraemic patients after *Helicobacter pylori* eradication: a 2-year study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:925.
- Park TY, Choi CH, Yang SY, et al. A case of hypereosinophilic syndrome presenting with intractable gastric ulcers. *World J Gastroenterol* 2009;15:6129.
- Maitly P, Biswas K, Roy S, et al. Smoking and the pathogenesis of gastroduodenal ulcer--recent mechanistic update. *Mol Cell Biochem* 2003;253:329.
- Rosenstock S, Jorgensen T, Bonnevie O, Andersen L. Risk factors for peptic ulcer disease: a population based prospective cohort study comprising 2416 Danish adults. *Gut* 2003;52:186.
- Li LF, Chan RL, Lu L, et al. Cigarette smoking and gastrointestinal diseases: the causal relationship and underlying molecular mechanisms (review). *Int J Mol Med* 2014 Aug;34(2):372-80.
- Post-ESD. Takayama M, Matsui S, Kawasaki M, et al. Efficacy of treatment with rebamipide for endoscopic submucosal dissection-induced ulcers. *World J Gastroenterol* 2013;19(34):5706-12.
- Kato T, Araki H, Onogi F, et al. Clinical trial: rebamipide promotes gastric ulcer healing by proton pump inhibitor after endoscopic submucosal dissection--a randomized controlled study. *J Gastroenterol* 2010;45(3):285-90.
- Araki H, Kato T, Onogi F, et al. Combination of proton pump inhibitor and rebamipide, a free radical scavenger, promotes artificial ulcer healing after endoscopic submucosal dissection with dissection size > 40 mm. *J Clin Biochem Nutr* 2012;51(3):185-8.
- Wang J, Guo X, Ye C, et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors (PPIs) plus rebamipide for endoscopic submucosal dissection-induced ulcers: a meta-analysis. *Intern Med* 2014;53:1243-8.
- Nishizawa T, Suzuki H, Kanai T, et al. Proton pump inhibitor alone vs proton pump inhibitor plus mucosal protective agents for endoscopic submucosal dissection-induced ulcer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Biochem Nutr* 2015;56(2):85-90.
- Brooks FP. The pathophysiology of peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci* 1985;30:15S-29S.
- Freston JW. The pathophysiological and pharmacological basis of peptic ulcer therapy. *Toxicologic pathology* 1988;16:260-6.
- Peterson WL. Pathogenesis and therapy of peptic ulcer disease. *J Clin Gastroenterol* 1990;12 Suppl 2:S1-6.
- Ernst PB, Jin Y, Reyes VE, Crowe SE. The role of the local immune response in the pathogenesis of peptic ulcer formation. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994;205:22.
- Laine L, Takeuchi K, Tamawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bed side. *Gastroenterology* 2008;135(1):41-60.
- Desai JK, Goyal RK, Parmar NS. Pathogenesis of peptic ulcer disease and current trends in therapy. *Indian J Physiol Pharmacol* 1997;41:3-15.
- Mobley HL. The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10 Suppl 1:57.
- Jenks PJ, Kusters JG. Pathogenesis and virulence factors of *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Gastroenterol* 2000;16:s11.
- Robinson K, Kenefick R, Pidgeon EL, et al. *Helicobacter pylori*-induced peptic ulcer disease is associated with inadequate regulatory T cell responses. *Gut* 2008;57:1375.
- Matsui H, Shimokawa O, Kaneko T, et al. The pathophysiology of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced mucosal injuries in stomach and small intestine. *J Clin Biochem Nutr* 2011;48:107-11.
- Okada M, Yao T, Fuchigami T, et al. Factors influencing the healing rate of gastric ulcer in hospitalised subjects. *Gut* 1984;25:881.
- Szabo S. "Gastric cytoprotection" is still relevant. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29 Suppl 4:124-32.
- Konturek SJ. Prostaglandins in pathophysiology of peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci* 1985 Nov;30 (11 Suppl):105S-108S.
- Barkun A, Leontiadis G. Systematic review of the symptom burden, quality of life impairment and costs associated with peptic ulcer disease. *Am J Med* 2010;123:358.
- Gururatsakul M, Holloway RH, Talley NJ, Holtmann GJ. Association between clinical manifestations of complicated and uncomplicated peptic ulcer and visceral sensory dysfunction. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1162.

44. Barkun A, Leontiadis G. Systematic review of the symptom burden, quality of life impairment and costs associated with peptic ulcer disease. *Am J Med* 2010;123:358.
45. Matthewson K, Pugh S, Northfield TC. Which peptic ulcer patients bleed? *Gut* 1988;29:70.
46. Hilton D, Iman N, Burke GJ, et al. Absence of abdominal pain in older persons with endoscopic ulcers: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:380.
47. Ng CY, Squires TJ, Busuttill A. Acute abdomen as a cause of death in sudden, unexpected deaths in the elderly. *Scott Med J* 2007;52:20.
48. Wilcox CM, Clark WS. Features associated with painless peptic ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1289.
49. ASGE Standards of Practice Committee, Banerjee S, Cash BD, et al. The role of endoscopy in the management of patients with peptic ulcer disease. *Gastrointest Endosc* 2010;71(4):663-8.
50. Cotton PB, Shorvon PJ. Analysis of endoscopy and radiography in the diagnosis, follow-up and treatment of peptic ulcer disease. *Clin Gastroenterol* 1984;13:383.
51. Laine L. Clinical practice. Upper gastrointestinal bleeding due to a peptic ulcer. *N Engl J Med* 2016;374(24):2367-76.
52. Hamzaoui L, Bouassida M, Ben Mansour I, et al. Balloon dilatation in patients with gastric outlet obstruction related to peptic ulcer disease. *Arab J Gastroenterol* 2015;16(3-4):121-4.
53. Rana SS, Bhasin DK, Chandali VS, et al. Endoscopic balloon dilatation without fluoroscopy for treating gastric outlet obstruction because of benign etiologies. *Surg Endosc* 2011;25(5):1579-84.
54. Dooley CP, Larson AW, Stace NH, et al. Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy. A comparative study. *Ann Intern Med* 1984;101:538.
55. Levine MS. Role of the double-contrast upper gastrointestinal series in the 1990s. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;24:289.
56. Durg for PUD and Bismuth encephalopathy. Dajani EZ, Trotman BW. Drugs for treatment of peptic ulcers. *J Assoc Acad Minor Phys* 1992;3(3):78-88.
57. McQuaid KR, Isenberg JL. Medical therapy of peptic ulcer disease. *Surg Clin North Am* 1992;72(2):285-316.
58. Hixson LJ, Kelley CL, Jones WN, et al. Current trends in the pharmacotherapy for peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1992;152(4):726-32.
59. Berardi FR, Dunn-Kucharski VA. Peptic ulcer disease: an update. *Am Pharm* 1993;NS33(6):26-34.
60. Di Mario F, Battaglia G, Leandro G, et al. Short-term treatment of gastric ulcer. A meta-analytical evaluation of blind trials. *Dig Dis Sci* 1996;41(6):1108-31.
61. Dajani EZ, Klamut MJ. Novel therapeutic approaches to gastric and duodenal ulcers: an update. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9(7):1537-44.
62. PPI 2014 H2RA. Florent C. Progress with proton pump inhibitors in acid peptic disease: treatment of duodenal and gastric ulcer. *Clin Ther* 1993;15 Suppl B:14-21.
63. Salas M, Ward A, Caro J. Are proton pump inhibitors the first choice for acute treatment of gastric ulcers? A meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Gastroenterol* 2002;2:17.
64. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhász L, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group*. *N Engl J Med* 1998;338:719-26.
65. Agrawal NM, Campbell DR, Safdi MA, et al. Superiority of lansoprazole vs ranitidine in healing non-steroidal anti-inflammatory drug-associated gastric ulcers: results of a double-blind, randomized, multicenter study. *NSAID-Associated Gastric Ulcer Study Group*. *Arch Intern Med* 2000;160:1455-61.
66. Eriksson S, Långström G, Rikner L, et al. Omeprazole and H2-receptor antagonists in the acute treatment of duodenal ulcer, gastric ulcer and reflux oesophagitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7(5):467-7.
67. Wan A, Bader JP, Classen M, et al. Effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer. *N Engl J Med* 1989;320:69-75.
68. Sorensen HT, Rasmussen HH, Batslev I, et al. Effect of omeprazole and sucralfate on prepyloric gastric ulcer. A double blind comparative trial and one year follow up. *Gut* 1994;35(6):837-40.
69. Bianchi Porro G, Lazzaroni M, Manzionna G, et al. Omeprazole and sucralfate in the treatment of NSAID-induced gastric and duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12(4):355-60.
70. Ogawa R, Echizen H. Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2010 Aug;49(8):509-33.
71. Liang JF, Chen YT, Fuh JL, et al. Proton pump inhibitor-related headaches: a nationwide population-based case-crossover study in Taiwan. *Cephalalgia* 2015;35(3):203-10.
72. Shimura S, Hamamoto N, Yoshino N, et al. Diarrhea Caused by Proton Pump Inhibitor Administration: Comparisons among lansoprazole, rabeprazole, and omeprazole. *Current Therapeutic Research* 2012;73:112-20.
73. Hansten PD. Drug interactions with antisecretory agents. *Aliment Pharmacol Ther* 1991;5 Suppl 1:121-8.
74. Feldman M, Burton ME. Histamine2-receptor antagonists. Standard therapy for acid-peptic diseases (2). *N Engl J Med* 1990;323:1749-55.
75. Smallwood RA, Berlin RG, Castagnoli N, et al. Safety of acid-suppressing drugs. *Dig Dis Sci* 1995;40:63S-80S.
76. Cantú TG, Korek JS. Central nervous system reactions to histamine-2 receptor blockers. *Ann Intern Med* 1991;114:1027-34.
77. Jensen RT, Collen MJ, Pandolf SJ, et al. Cimetidine-induced impotence and breast changes in patients with gastric hypersecretory states. *N Engl J Med* 1983;308:883-7.
78. McCarthy DM. Ranitidine or cimetidine. *Ann Intern Med* 1983;99:551-3.
79. Potter HP Jr, Byrne EB, Lebovitz S. Fever after cimetidine and ranitidine. *J Clin Gastroenterol* 1986;8:275-6.
80. Takami N, Yamamoto Y, Matsuo H, et al. Agranulocytosis possibly caused by ranitidine in a patient with renal failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002;40:520-3.
81. Ecker RD, Wijidicks EF, Wix K, McClelland R. Does famotidine induce thrombocytopenia in neurosurgical patients? *J Neurosurg Anesthesiol* 2004;16:291-3.
82. Fisher AA, Le Couteur DG. Nephrotoxicity and hepatotoxicity of histamine H2 receptor antagonists. *Drug Saf* 2001;24:39-57.
83. Chi Y, Liu C, Ren T, et al. Sodium salts and solvate of rebamipide: synthesis, structure, and pharmacokinetic study. *Crystr Growth Des* 2016;16:3180-9.
84. Tozawa K, Oshima T, Okugawa T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of rebamipide for gastric mucosal injury taking aspirin with or without clopidogrel. *Dig Dis Sci* 2014;59(8):1885-90.
85. Hasegawa M, Horiki N, Tanaka K, et al. The efficacy of rebamipide add-on therapy in arthritic patients with COX-2 selective inhibitor-related gastrointestinal events: a prospective, randomized, open-label blinded-endpoint pilot study by the GLORIA study group. *Mod Rheumatol* 2013;23(6):1172-8.
86. Kim JH, Park SH, Cho CS, et al. Preventive efficacy and safety of rebamipide in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal toxicity. *Gut Liver* 2014;8(4):371-9.
87. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y, et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci* 2005;50 Suppl 1:3S-11.
88. Matysiak-Budnik T, Heyman M, Mégraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18 Suppl 1:55-62.
89. Cho HY, Yoon H, Park GK, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence of two formulations of rebamipide 100-mg tablets: a randomized, single-dose, two-period, two-sequence crossover study in healthy Korean male volunteers. *Clin Ther* 2009;31(11):2712-21.
90. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;4(3):261-70.
91. Terano A, Arakawa T, Sugiyama T, et al. Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for *Helicobacter pylori* in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol* 2007;42(8):690-3.
92. Song KH, Lee YC, Fan DM, et al. Healing effects of rebamipide and omeprazole in *Helicobacter pylori*-positive gastric ulcer patients after eradication therapy: a randomized double-blind, multinational, multi-institutional comparative study. *Digestion* 2011;84(3):221-9.
93. Takayama M, Matsui S, Kawasaki M, et al. Efficacy of treatment with rebamipide for endoscopic submucosal dissection-induced ulcers. *World J Gastroenterol* 2013;19(34):5706-12.
94. Shin B, Kim CH, Jun YS, et al. Oral absorption and pharmacokinetics of rebamipide and rebamipide lysinate in rats. *Drug Dev Ind Pharm* 2004;30(8):869-76.
95. Kudur MH, Hulmani M. Rebamipide: A Novel Agent in the Treatment of Recurrent Aphthous Ulcer and Behcet's Syndrome. *Indian J Dermatol* 2013;58(5):352-4.
96. Lam SK, Lau WY, Lai CL, et al. Efficacy of sucralfate in corpus, prepyloric, and duodenal ulcer-associated gastric ulcers. A double-blind, placebo-controlled study. *Am J Med* 1985;79(2C):24-31.
97. Marks IN. The efficacy, safety and dosage of sucralfate in ulcer therapy. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1987;140:33-8.
98. Rey JF, Legras B, Verdier A, et al. Comparative study of sucralfate versus cimetidine in the treatment of acute gastroduodenal ulcer. Randomized trial with 667 patients. *Am J Med* 1989;86(6A):116-21.
99. Archimandritis A, Charitopoulos N, Diamantis T, et al. Sucralfate and ranitidine twice daily in the treatment of gastric ulcer. A multicenter randomized double-blind study. *J Clin Gastroenterol* 1992;14(1):8-10.
100. Blum AL, Bethge H, Bode JC, et al. Sucralfate in the treatment and prevention of gastric ulcer: multicentre double blind placebo controlled study. *Gut* 1990;31(7):825-30.
101. Asaka M, Takeda H, Saito M, et al. Clinical efficacy of sucralfate in the treatment of gastric ulcer. *Am J Med* 1991;91(2A):71S-73S.
102. Hollander D, Tamawski A. The protective and therapeutic mechanisms of sucralfate. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1990;173:1-5.
103. Rees WD. Mechanisms of gastroduodenal protection by sucralfate. *Am J Med* 1991;91(2A):58S-63S.
104. Gladziwa U, Koltz U. Pharmacokinetic optimization of the treatment of peptic ulcer in patients with renal failure. *Clin Pharmacokinet* 1994;27:393.
105. Robertson JA, Salusky IB, Goodman WG, et al. Sucralfate, intestinal aluminum absorption, and aluminum toxicity in a patient on dialysis. *Ann Intern Med* 1989;111:179.
106. Schütze K, Hentschel E, Happonen P, et al. Sucralfate effervescent tablet: treatment of peptic ulcer disease and change in serum aluminium concentration. *Hepatogastroenterology* 1995;42(3):240-5.
107. Arief AH, Cooper JD, Armstrong D, Lazarowitz VC. Dementia, renal failure, and brain aluminum. *Ann Intern Med* 1979;90:741.
108. Marks IN. Sucralfate--safety and side effects. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991;185:36-42.
109. Wagstaff AJ, Benfield P, Monk JP. Colloidal bismuth subcitrate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in peptic ulcer disease. *Drugs* 1988;36:132.
110. Lambert JR. Clinical indications and efficacy of colloidal bismuth subcitrate. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991;185:13-21.
111. Bianchi Porro G, Parente F. Topically active drugs in the treatment of peptic ulcers. Focus on colloidal bismuth subcitrate and sucralfate. *J Clin Gastroenterol* 1992;14(3):192-8.
112. Baron JH, Barr J, Batten J, et al. Acid, pepsin, and mucus secretion in patients with gastric and duodenal ulcer before and after colloidal bismuth subcitrate (De-No). *Gut* 1986;27:486.
113. Koo J, Ho J, Lam SK, et al. Selective coating of gastric ulcer by tripotassium dicitrato bismuthate in the rat. *Gastroenterology* 1982;82:864.
114. Elder JB. Recent experimental and clinical studies on the pharmacology of colloidal bismuth subcitrate. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1986;122:14.
115. Wagstaff AJ, Benfield P, Monk JP. Colloidal bismuth subcitrate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in peptic ulcer disease. *Drugs* 1988;36(2):132-57.
116. Hudson M, Ashley N, Mowat G. Reversible toxicity in poisoning with colloidal bismuth subcitrate. *Brit Med J* 1989;299:159.
117. Cengiz N, Uslu Y, Gok F, et al. Acute renal failure after overdose of colloidal bismuth subcitrate. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1355-8.
118. Silkkervere A, de Wolff FA. Pharmacokinetics and toxicity of bismuth compounds. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1989;4(5):303-23.
119. Bingham AL, Brown RO, Dickerson RN. Inadvertent exaggerated anticoagulation following use of bismuth subsalicylate in an enterally fed patient receiving warfarin therapy. *Nutr Clin Pract* 2013;28(6):766-9.
120. Chen MC, Amirian DA, Toomey M, et al. Prostanoid inhibition of canine parietal cells: mediation by the inhibitory guanosine triphosphate-binding protein of adenylate cyclase. *Gastroenterology* 1988;94:1121.
121. Graham DY, Agrawal NM, Roth SH. Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol: multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 1988;2:127.
122. Yuan JQ, Tsai KK, Yang M, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness and safety of strategies for preventing NSAID-associated gastrointestinal toxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43(12):1262-75.
123. Johnson JS, Karboski JA, Williams GO. Profuse diarrhea after misoprostol use in a patient with a history of Crohn's disease. *Ann Pharmacother* 1992;26(9):1092-3.
124. Kornbluh A, Gupta R, Gerson CD. Life-threatening diarrhea after short-term misoprostol use in a patient with Crohn ileocolitis. *Ann Intern Med* 1990;113(6):474-5.
125. Bianchi Porro G, Parente F. Side effects of anti-ulcer prostanoidin: an overview of the worldwide clinical experience. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989;164:224.
126. Soon JA, Costescu D, Guilbert E. Medications Used in Evidence-Based Regimens for Medical Abortion: An Overview. *J Obstet Gynaecol Can* 2016;38(7):636-45.