

เลือดสีดำแดง หรือสีดำเหมือนยางมะตอย ความดันโลหิตตก ซีดเพลีย โลหิตจาง หน้ามืด เป็นลม ซึ่งอาจเป็นอันตรายต่อชีวิตหากไม่ได้รับการแก้ไขอย่างทันท่วงที⁴²⁻⁴⁸

วิธีตรวจเพื่อวินิจฉัยโรคแผลในกระเพาะอาหาร (Diagnostic methods for GU)

ผู้ที่มีอาการหรืออาการแสดงที่สงสัยว่าจะป่วยเป็นโรคแผลในกระเพาะอาหาร (ดังตารางที่ 2) ควรเข้ารับการตรวจสอบกล้องทางเดินอาหารส่วนบน (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 ในขณะที่ตรวจสอบกล้อง EGD นั้นจะสามารถทำการบันทึกภาพจริง

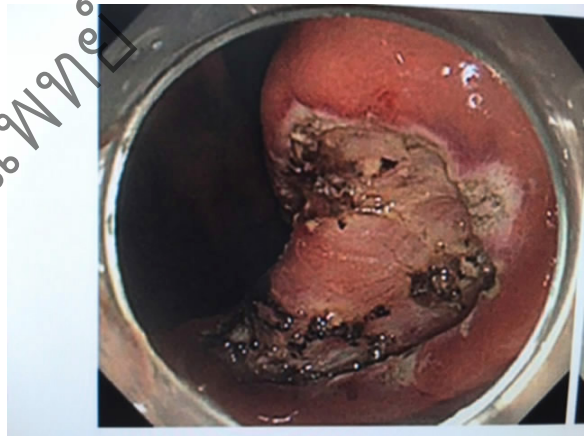
ของแผล GU (ดังภาพที่ 2), ตรวจหาเชื้อแบคทีเรีย *H. pylori* และที่สำคัญคือ สามารถทำการตรวจพิสูจน์ชิ้นเนื้อจากแผลซึ่งจะช่วยแยกโรค GU ออกจากโรคแผลมะเร็งกระเพาะอาหารได้อย่างแม่นยำ (ภาพที่ 3) นอกจากนี้ประโยชน์ดังกล่าวแล้ว การส่องกล้อง EGD ยังช่วยให้แพทย์สามารถทำการแก้ไขภาวะแทรกซ้อนอันเกิดจากแผล GU ได้ในช่วงเวลาเดียวกัน 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

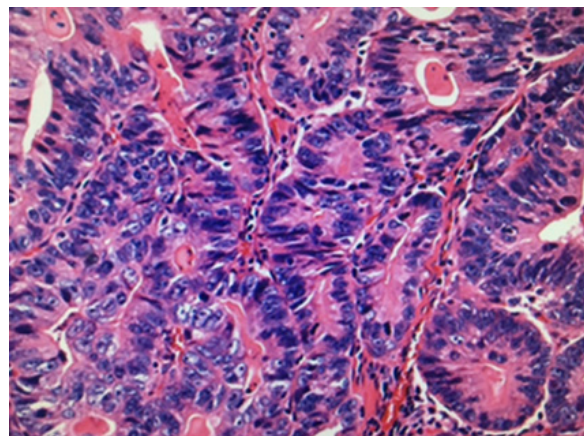


ภาพที่ 2.2 แผลที่เกิดจากการตัดเลาะมะเร็งกระเพาะอาหารระยะต้นออก โดยผ่านการส่องกล้อง (Post-ESD induced ulcer)

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

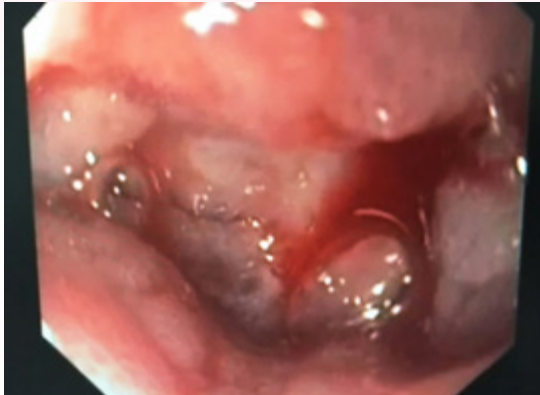


ภาพที่ 3.1 แผลในกระเพาะอาหารชนิดที่เป็นมะเร็ง

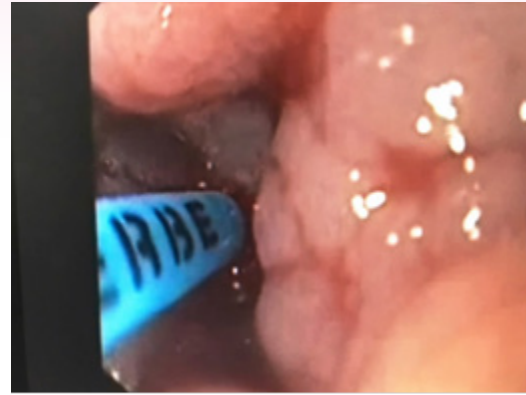


ภาพที่ 3.2 เซลล์มะเร็ง adenocarcinoma ที่ตรวจพบจากแผล

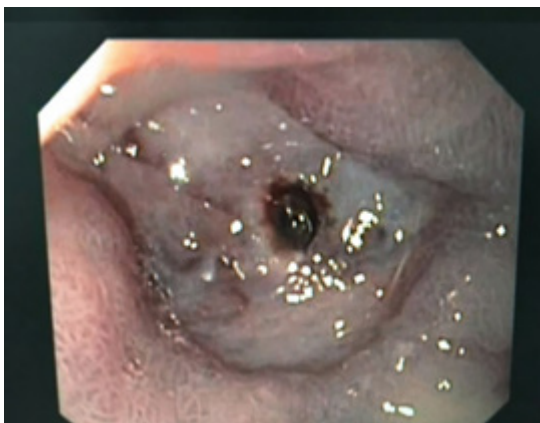
ภาพที่ 4 การห้ามเลือดที่ออกจากแผล GU โดยใช้คลื่นความร้อนผ่านการส่องกล้อง EGD



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* หลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs เป็นต้น) บรรเทาอาการปวดท้องและให้ยารักษาแผลโดยรับประทานอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลาประมาณ 8-12 สัปดาห์เพื่อสมานแผลจนแผลหายดี เป็นการป้องกันการกลับเป็นซ้ำและป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากแผลดังกล่าว ในบทความนี้จะขอกล่าวถึงรายละเอียดเกี่ยวกับประสิทธิภาพและวิธีการเลือกให้ยารักษาแผล 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 สัปดาห์ที่สูงถึงร้อยละ 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 เป็นต้น)⁷⁰ 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 กล้ามเนื้อกระตุกได้⁷⁴⁻⁷⁶ 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

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 หากติดภารกิจควรรับประทานนมหรือนมรองท้อง
- 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 กับการ 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, Talassay 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 antiseptic 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:S3-S11.
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. Gladwin J, Koles J. Pharmacokinetic optimization of the treatment of peptic ulcer in patients with renal failure. *Clin Pharmacokinet* 1994;27:393.
105. Robinson 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 dicitrate 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.