

# Gastric Mucosal Defense and Cytoprotection

วิภากร เพิ่มพูล

ศูนย์ทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลบำรุงราษฎร์

เนื้อเยื่อของกระเพาะอาหารสามารถคงอยู่ได้ทั้งๆ ที่มีการสัมผัสกับกรด HCl ที่มีความเข้มข้น 0.1 mol/L และน้ำย่อย pepsin ซึ่งมีความสามารถในการย่อยเนื้อเยื่อได้ ทั้งนี้เนื่องมาจากกลไกการปกป้องเยื่อบุผิวกระเพาะอาหาร ซึ่งประกอบไปด้วยชั้นต่างๆ ดังนี้

1. ชั้น pre-epithelial layer ประกอบด้วย mucus bicarbonate-phospholipid
2. ชั้น epithelium ประกอบด้วย การต่อต้านของเซลล์โดยมี tight junction และมีการสร้าง bicarbonate เมือก phospholipid, trefoil peptide, prostaglandin (PG) และ heat shock protein รวมทั้งมีการสร้างเซลล์ใหม่ ควบคุมโดย growth factor, PGE<sub>2</sub> และการไหลเวียนของเลือด
3. ชั้น endothelium ประกอบด้วย ระบบประสาทและมีการสร้าง PG, nitric oxide (NO)

ในบทความนี้จะกล่าวถึงการเกิดความผิดปกติของเยื่อบุกระเพาะอาหาร ที่มีสาเหตุมาจากการใช้ยา NSAID และ stress-related mucosal disease (SRMD)

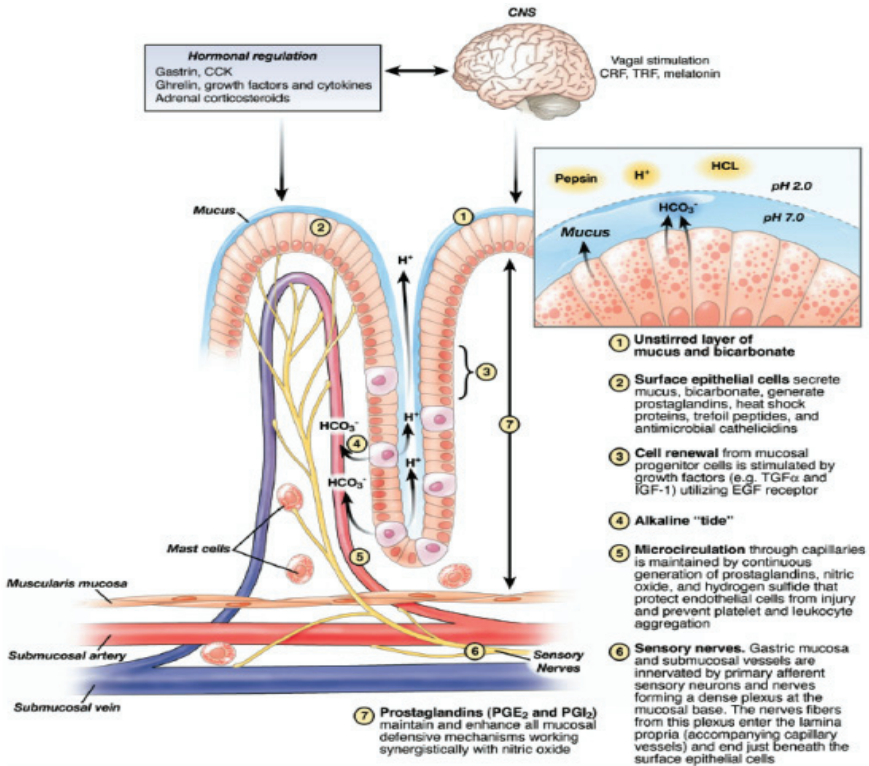
## ปัจจัยที่ปกป้องเยื่อบุกระเพาะอาหาร

การที่เยื่อบุกระเพาะอาหารสามารถทนต่อความเป็นกรดได้นั้น น่าจะเกิดจากการไหลเวียนของเลือดที่เป็นต่าง ปัจจัยที่ปกป้องเยื่อบุกระเพาะอาหารให้พ้นจาก

การเปลี่ยนแปลงด้านความเป็นกรดต่าง อุณหภูมิ และ osmolality (ภาพที่ 1) ประกอบด้วย

## 1. ปัจจัยที่อยู่ในกระเพาะอาหาร

**1.1 ชั้นของ mucus-bicarbonate-phospholipid** เป็นด่านแรกในการทำหน้าที่ปกป้องเยื่อผิวกระเพาะอาหาร เซลล์เยื่อผิวกระเพาะอาหาร (epithelial cells) หลั่ง bicarbonate ออกมาเพื่อปรับสภาพ pH ให้อยู่ประมาณ 7 และหลั่งเมือกที่ประกอบด้วย phospholipid น้ำ mucin และ glycoprotein เพื่อปกคลุมเยื่อผิวกระเพาะอาหาร โดยมี trefoil factor family peptide (TFFs) เป็นตัวเพิ่มความ



ภาพที่ 1 ปัจจัยที่ปกป้องเยื่อผิวกระเพาะอาหาร

ชนิดของเมือกและทำให้เมือกคงอยู่ได้ การหลั่งของเมือกถูกกระตุ้นโดยฮอร์โมน gastrin, secretin, PGE<sub>2</sub> และ cholinergic agent แต่เมือกจะถูกทำลายจากผลของยา aspirin และเกลือน้ำดี ส่วนสารที่กระตุ้นการหลั่งของ bicarbonate ได้แก่ PG กรดในกระเพาะอาหาร corticotrophin-releasing factor (CRF), melatonin, uroguanylin และ orexin A

**1.2 Surface epithelial cells** เป็นเซลล์ที่หลังเมือก, HCO<sub>3</sub>, PG, heat shock protein, TFF และ cathelicidin เนื่องจากมี phospholipid อยู่ที่ผิวเซลล์เหล่านี้จึงมีคุณสมบัติเป็น hydrophobic

Heat shock protein นั้นถูกสร้างขึ้นเมื่อมีความเครียด เช่น มีไข้ เกิด oxidative stress และสารที่มีผลทำลายเซลล์ heat shock protein นี้สามารถป้องกันเซลล์และป้องกันการสลายของโปรตีน

ส่วน Cathelicidin และ β-defensin เป็นโปรตีนที่มีหน้าที่ป้องกันการเกาะตัวของแบคทีเรียและเพิ่มอัตราการหายของแผล

**1.3 การสร้างเซลล์ใหม่จาก mucosal progenitor cells** การทดแทนเซลล์ที่ผิวของกระเพาะอาหารจะใช้เวลา 3-7 วัน แต่จะใช้เวลาเป็นเดือนในการแทนที่เซลล์ที่มีหน้าที่หลั่งสารต่างๆ ส่วนการทดแทน epithelial cells หลังจากเกิดความผิดปกติที่ผิวเกิดขึ้นโดยใช้เวลาเป็นนาที่โดยการขยับตัวของ epithelial cells ที่อยู่บริเวณคอของต่อมในกระเพาะอาหารขึ้นมา การแบ่งตัวของ progenitor cells ถูกควบคุมโดย growth factor หลักคือ epidermal growth factor receptor (EGF-R), transforming growth factorα (TGF-α), insulin-like growth factor-1

**1.4 Alkaline tide** เกิดขึ้นเนื่องจากการกระตุ้นการหลั่งกรดจากเซลล์ parietal และในขณะเดียวกันก็มีการหลั่ง HCO<sub>3</sub> เข้าไปในเนื้อเยื่อระหว่างเซลล์ซึ่ง HCO<sub>3</sub> นี้จะถูกส่งขึ้นไปเหนือต่อมใน epithelial cell และเข้าไปในช่องว่างในกระเพาะอาหาร

**1.5 การไหลเวียนของเลือดในชั้นของกล้ามเนื้อ** หลอดเลือดแดงจะแตกแขนงออกเป็นหลอดเลือดฝอยเข้าสู่ชั้น lamina propria และเข้าสู่ epithelial cells ในที่สุด endothelial cells ซึ่งอยู่ที่ผนังของหลอดเลือดจะสร้างสารที่มีฤทธิ์ขยาย



หลอดเลือด ได้แก่ NO และ PGI<sub>2</sub> ซึ่งสาร 2 ชนิดนี้ มีคุณสมบัติในการป้องกันการเกาะตัวของเกล็ดเลือดและเม็ดเลือดขาวที่ผนังของเส้นเลือดฝอย เมื่อผนังของกระเพาะอาหารถูกทำลาย จะมีการเพิ่มขึ้นของการไหลเวียนของเลือดซึ่งจะพาเอาสารพิษต่างๆ ออกไปและทำให้กรดที่ผ่านเข้ามาในเซลล์เจือจางลง Hydrogen sulfide เป็นสารอีกตัวหนึ่งที่มีคุณสมบัติในการป้องกันผิวของกระเพาะอาหารโดยการลด TNF- $\alpha$  ลดการเกาะตัวของเม็ดเลือดขาวที่ผนังหลอดเลือดและลดการเกิดแผลในทางเดินอาหารจากยา NSAIDs

**1.6 เส้นประสาทที่มาเลี้ยงผนังของกระเพาะอาหาร** หลอดเลือดที่มาเลี้ยงกระเพาะอาหารจะถูกควบคุมโดยเส้นประสาทซึ่งเข้ามาในชั้น lamina propria พร้อมกับหลอดเลือดฝอยและมาสิ้นสุดที่ epithelial cells โดยเส้นประสาทเหล่านี้สามารถรับรู้ความเป็นกรดที่ผิวของเซลล์ได้ การกระตุ้นเส้นประสาทเหล่านี้จะมีผลถึงผนังของหลอดเลือดแดงซึ่งควบคุมการไหลเวียนของเลือดด้วย

**1.7 การสร้าง PGE<sub>2</sub> และ PGI<sub>2</sub> อย่างต่อเนื่อง** PG มีคุณสมบัติในการยับยั้งการหลั่งกรด กระตุ้นการสร้างเมือก HCO<sub>3</sub> และการหลั่ง phospholipid เพิ่มการไหลเวียนของเลือดและกระตุ้นการรักษาแผล ยับยั้ง mast cells เม็ดเลือดขาว และ เกล็ดเลือดไม่ให้มาเกาะติดที่ผนังของหลอดเลือดอีกด้วย

PG ทำหน้าที่ผ่าน EP receptor ที่ 1-4 โดยที่

EP1 receptor จะเพิ่มการหลั่งของ HCO<sub>3</sub>

EP2 receptor เพิ่มเลือดไปเลี้ยงบริเวณที่มีการทำลายของผนังกระเพาะอาหารและลดการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหาร

EP3 receptor มีหน้าที่เกี่ยวกับการควบคุมการหลั่งกรด

EP4 receptor มีหน้าที่ควบคุมการหลั่งเมือก

## 2. การควบคุมโดยระบบฮอร์โมน

การปกป้องเยื่อบุผิวกระเพาะอาหารถูกควบคุมโดยระบบประสาทส่วนกลางและฮอร์โมน การกระตุ้นระบบประสาท vagal จะเพิ่มการหลั่งของเมือกและเพิ่ม pH ในเซลล์ การหลั่งสาร glucocorticoid จากต่อมหมวกไตในขณะที่มีความเครียด

เป็นส่วนหนึ่งของการปกป้องเยื่อกระเพาะอาหาร และการให้ยา corticosteroid สามารถช่วยลดการเกิดแผลในกระเพาะอาหารได้

## สาเหตุที่ทำให้เยื่อกระเพาะอาหารถูกทำลาย

### 1. NSAIDs

ในระยะแรกแอสไพรินทำให้เกิดแผลในกระเพาะอาหารจากการระคายเคืองที่ผิวโดยตรง NSAIDs ส่วนใหญ่มีความเป็นกรดอ่อนๆ จึงสามารถผ่านผนังเซลล์เข้าไปด้านในได้ ความเป็นกลางของ pH ภายในเซลล์ทำให้มีการเปลี่ยนสภาพของ NSAIDs ไปเป็นในรูปของ ionized form สะสมอยู่ภายในเซลล์และมีผลทำลายเซลล์ได้ มีการทดลองพบว่า หลังจากให้แอสไพรินขนาด 650 มิลลิกรัมเป็นเวลา 10 นาที หนึ่งในสี่ของเซลล์จะถูกทำลายในเวลา 15-30 นาที หลังจากนั้นจะพบเลือดออกที่ผิวเซลล์โดยการส่องกล้องตรวจกระเพาะอาหาร เมื่อผู้ป่วยได้รับแอสไพรินขนาดเดิม 4 ครั้ง ในเวลา 1 วัน จะเกิดแผลในกระเพาะอาหารโดยเฉพาะบริเวณ antrum โดยที่ไม่เกิดเลือดออกรุนแรงหรือเกิดการทะลุของทางเดินอาหาร

ผลข้างเคียงของ NSAIDs ต่อเยื่อทางเดินอาหารส่วนใหญ่เกิดขึ้นจากการยับยั้งการสร้าง PG โอกาสเกิดแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กพบได้ประมาณ 15-30% ในผู้ป่วยที่รับประทาน NSAIDs ทั่วๆ ไป แต่หากรับประทานยาต่อเนื่องเป็นเวลา 6 เดือน จะมีอัตราการเกิดแผลเพิ่มขึ้นเป็น 45% โดยเกิดแผลในกระเพาะอาหารมากกว่าแผลในลำไส้เล็ก 4 เท่า

การใช้ NSAIDs ต่อเนื่องหลังจากที่เกิดแผลที่เยื่อทางเดินอาหาร ยังมีผลกระทบต่ออัตราการหายของแผล แม้จะให้ยาลดกรดควบคู่ไปด้วยแล้วก็ตาม หรือแม้แต่การใช้ NSAIDs ชนิดที่มีผลเฉพาะกับ COX-2 ก็ส่งผลกระทบต่ออัตราการหายของแผลด้วยเช่นกัน (ตารางที่ 1)

COX-1 และ COX-2 ต่างก็เป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการสร้าง PG ความแตกต่างคือ COX-1 พบในอวัยวะหลายชนิด ส่วน COX-2 ไม่พบในอวัยวะส่วนใหญ่แต่ถูกกระตุ้นโดย growth factor และ cytokines PG ที่สร้างผ่านทาง COX-1 มีหน้าที่



**ตารางที่ 1** แสดงการเปรียบเทียบงานวิจัยต่างๆ เกี่ยวกับผลข้างเคียงของ NSAIDs ต่อระบบทางเดินอาหาร

	<b>MUCOSA</b> (n = 4,439)	<b>CLASS</b> (n = 3,981)	<b>VIGOR</b> (n = 4,029)	<b>TARGET</b> (n = 9,127)
Type of arthritis	RA	OA (73%), RA (27%)	RA	OA
NSAIDs	10 specified NSAIDs	Ibuprofen 800 mg thrice daily, diclofenac 75 mg twice daily	Naproxen 500 mg twice daily	Ibuprofen 800 mg thrice daily, naproxen 500 mg twice daily
Low-dose aspirin	Not stated	22%	Exclusion criterion	24%
Median follow-up	6 months	9 months	9 months	12 months
Upper GI complications (annualized incidence; %)	1.5	1.0	1.4	1.3
Upper GI clinical events (annualized incidence; %)	2.7	2.8	4.5	2.8

OA, osteoarthritis; RA, rheumatoid arthritis

Upper GI complications include bleeding, perforation, or obstruction.

Clinical events include complications plus uncomplicated symptomatic ulcers

ในการปกป้องเยื่อผิวกระเพาะอาหาร ยาที่มีผลต่อ COX-1 เช่น indomethacin และ ibuprofen ทำให้เกิดแผลในกระเพาะอาหารโดยทำให้ปริมาณของ PGE<sub>2</sub> ลดลง นอกจากนี้ยังเกี่ยวข้องกับการยับยั้งของ oxidative phosphorylation ใน mitochondria การยับยั้งของ kinase (phosphorylating enzyme) และมีการกระตุ้นกระบวนการ apoptosis และสาร leukotrienes

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างการใช้ออสไพรินกับการใช้ NSAIDs ชนิดอื่นแล้ว ออสไพรินมีแนวโน้มในการทำลายเยื่อผิวกระเพาะอาหารน้อยกว่า เนื่องจากออสไพรินต่างจาก NSAIDs อย่างอื่นโดยสามารถกระตุ้นให้เกิดสาร aspirin-triggered lipoxin ซึ่งยับยั้งการรวมตัวกันของเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophils ยิ่งไปกว่านั้น ออสไพรินยังไม่เพิ่มการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหารอีกด้วย



## 2. Stress related mucosal disease (SRMD)

มักเกิดขึ้นในผู้ป่วยวิกฤต เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับอุบัติเหตุอย่างรุนแรง มีแผลไฟไหม้เกินหนึ่งในสามของพื้นที่ผิวหนัง โรคในระบบสมองที่รุนแรง การผ่าตัดใหญ่ และโรคทางอายุรกรรมอื่นๆ ที่รุนแรง แต่ปัจจัยหลักที่ทำให้เกิดเลือดออกจากระเพาะอาหารมี 2 ประการ ได้แก่ การใช้เครื่องช่วยหายใจนานเกิน 48 ชั่วโมง และความผิดปกติในการแข็งตัวของเลือด จากการส่องกล้องกระเพาะอาหารในผู้ป่วยวิกฤตเหล่านี้พบแผลในกระเพาะอาหาร 75-100% ใน 1-3 วันแรก และพบลักษณะเป็นจุดเลือดออกขนาดเล็กทั่วๆ ไป โดยพบมากที่สุดที่ส่วนต้นของกระเพาะอาหาร ส่วนใหญ่มักมีเลือดออกไม่มาก พบผู้ป่วยที่มีเลือดออกมากเพียง 20%

พยาธิสภาพของ SRMD เกิดจากภาวะขาดเลือดหรือภาวะที่ความดันโลหิตต่ำลงจนเหลือเพียง 40% ของภาวะปกติ เยื่อบุผิวกระเพาะอาหารยังถูกทำลายอีกหลังจากที่เลือดกลับมาเลี้ยงที่กระเพาะอาหารแล้ว จากการที่มี oxygen-free radicals (ซึ่งสามารถป้องกันได้โดยการใช้ยา allopurinol) นอกจากนี้ การลดลงของ nitric oxide (NO) และการเพิ่มขึ้นของ endothelin-1 ยังมีส่วนในการก่อให้เกิด SRMD ด้วย

## 3. การเสื่อมของกระเพาะอาหารจากอายุ

อายุที่มากขึ้นทำให้ระบบการป้องกันตัวของเยื่อบุผิวกระเพาะอาหารเสื่อมสภาพลง เช่น การลดลงของการหลั่งเมือก  $\text{HCO}_3^-$ , PG, NO และการลดลงของการตอบสนองของเส้นประสาทต่อกรด รวมทั้งการหายของแผลก้ำขาลงด้วย

## 4. Portal hypertensive gastropathy

มีผลทำให้การป้องกันตัวของเยื่อบุผิวกระเพาะอาหารลดลง เนื่องจากออกซิเจนที่ไปเลี้ยงเนื้อเยื่อลดลง สาเหตุเกิดจากการลดลงของขนาดหลอดเลือด 3.5 เท่าของขนาดหลอดเลือดปกติ ทำให้การหายของแผลช้าลงด้วย ในผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอล์พบว่ามีการสร้างหลอดเลือดใหม่ลดลง 10 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่

## การป้องกันการทำลายเยื่อบุกระเพาะอาหารจากสาเหตุต่างๆ

สาร PG จะป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหารจาก NSAID เกือบน้ำดี น้ำร้อน แอลกอฮอล์ กรด ต่าง และยังสามารถป้องกันการถูกทำลายในอวัยวะอย่างอื่นได้อีก ได้แก่ ตับ ตับอ่อน ไต หลอดเลือด หัวใจ สารอื่นที่มีผลป้องกันการเกิดแผลกระเพาะอาหาร ได้แก่ sucralfate ยา antacid ที่มีส่วนผสมของ aluminum และยา rebamipide การสร้างสาร PG จะมากขึ้นเมื่อดื่มน้ำแอลกอฮอล์หรือได้รับสาร capsaicin โดยผ่านการกระตุ้น EP-1 receptor แต่กระบวนการนี้จะถูกขัดขวางโดย NSAIDs

### การป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารที่เกิดจาก NSAID

มีการวิจัยพบว่าการใช้ยา misoprostol, H<sub>2</sub>RA หรือ PPI ร่วมกับ NSAIDs และการใช้ COX2-selective inhibitors (COXIBs) ลดการเกิดแผลในทางเดินอาหารที่เกิดจาก NSAIDs ได้ (ตารางที่ 2)

ผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดปัญหาจาก NSAIDs ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี ผู้ป่วยที่เคยมีเลือดออกในระบบทางเดินอาหารมาก่อน ผู้รับยา

**ตารางที่ 2** งานวิจัยเปรียบเทียบการใช้ยาต่างๆ ในการป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารที่เกิดจาก NSAIDs

	Gastric ulcer	Duodenal ulcer
Misoprostol cotherapy	0.26(0.17–0.39)	0.47(0.33–0.69)
H <sub>2</sub> RA (standard dose) cotherapy	0.73(0.50–1.09)	0.36(0.18–0.74)
H <sub>2</sub> RA (double dose) cotherapy	0.44(0.26–0.74)	0.26(0.11–0.65)
PPI cotherapy	0.40(0.32–0.51)	0.19(0.09–0.37)
COX-2 selective inhibitor	0.21(0.18–0.25)	0.34(0.25–0.45)

Relative risk (95% CI) of traditional NSAIDs + medical cotherapy or of COX-2 selective inhibitors vs traditional NSAIDs alone



corticosteroid หรือยาต้านการแข็งตัวของเลือดร่วมด้วย ผู้ป่วยเหล่านี้ควรได้รับการป้องกันการเกิดแผลจาก NSAIDs โดย

## 1. ใช้ยาร่วมกันกับ NSAIDs

### 1.1 Misoprostol

เป็นสารสังเคราะห์ที่เหมือนกับ  $\text{PGE}_1$  มีส่วนในการเพิ่ม PG ในผนังกระเพาะอาหาร จากการวิจัยพบว่าผลในการป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารเพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มขนาด misoprostol จาก 400 เป็น 800 ไมโครกรัม

การใช้ misoprostol ได้ผลดีในการป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหารมากกว่าการใช้  $\text{H}_2\text{RA}$  แต่ไม่ต่างกับ  $\text{H}_2\text{RA}$  ในการป้องกันการเกิดแผลในลำไส้เล็ก ข้อเสียของ misoprostol คือมีผลข้างเคียงได้แก่ ท้องเสียและท้องอืด

### 1.2 ยาต้าน $\text{H}_2$ -receptor

จากการศึกษาพบว่า  $\text{H}_2\text{RA}$  ไม่สามารถป้องกันการเกิดแผลกระเพาะอาหารจาก NSAIDs แต่ป้องกันการเกิดแผลในลำไส้เล็กได้ อย่างไรก็ตาม ถ้าให้  $\text{H}_2\text{RA}$  ในขนาดเพิ่มเป็น 2 เท่า ก็จะสามารถป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหารจาก NSAID ได้เช่นกัน

### 1.3 PPI

สามารถช่วยลดการเกิดแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กได้ และมีประสิทธิภาพดีกว่า misoprostol ในการป้องกันการเกิดแผลในลำไส้เล็กที่เกิดจาก NSAID แต่ถ้าให้ misoprostol ในขนาดสูง คือ 200 ไมโครกรัม วันละ 4 ครั้ง จะมีผลในการป้องกันการเกิดแผลกระเพาะอาหารดีกว่า PPI

## 2. การใช้ยาในกลุ่ม COXIBs

การใช้ยาในกลุ่มนี้สามารถลดการเกิดแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กได้เมื่อเทียบกับการใช้ NSAIDs ทั่วไป ยกเว้น diclofenac ซึ่งไม่พบเลือดออกจากรุนแรงจากแผล อาจเนื่องจาก diclofenac มีคุณสมบัติต้านเกล็ดเลือดน้อย (ตารางที่ 3)

ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหาร หรือมีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวข้างต้นหลายข้อ จัดว่ามีความเสี่ยงสูงมากที่จะเกิดอาการแทรกซ้อนจากแผลในทางเดินอาหาร ควรได้รับยา COXIBs ร่วมกับ PPI



**ตารางที่ 3** ผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารส่วนต้นเมื่อใช้ COXIBs เปรียบเทียบกับ NSAIDs ทั้งหมด

	<b>CLASS</b> (n = 3,981)	<b>VIGOR</b> (n = 4,029)	<b>TARGET</b> (n = 9,127)	<b>SUCCESS</b> (n = 13,274)	<b>MEDAL</b> (n = 34,701)
Type of arthritis	OA (73%), RA (27%)	RA	OA	OA	OA (72%), RA (28%)
COXIBs	Celecoxib 400 mg twice daily	Rofecoxib 50 mg daily	Lumiracoxib 400 mg daily	Celecoxib 100, 200 mg twice daily	Etoricoxib 60, 90 mg daily
Traditional NSAIDs	Ibuprofen 800 mg 3 times daily, diclofenac 75 mg twice daily	Naproxen 500 mg twice daily	Ibuprofen 800 mg 3 times daily, naproxen 500 mg twice daily	Naproxen 500 mg twice daily, diclofenac 50 mg twice daily	Diclofenac 50 mg 3 times daily, 75 mg twice daily
Low-dose aspirin use	22%	Exclusion criterion	24%	7%	33%
PPI use	Exclusion criterion	Exclusion criterion	Exclusion criterion	Exclusion criterion	40%
Median follow-up	9 months	9 months	12 months	12 weeks	mean 18 months
<b>Upper GI complications</b>					
RR (95% CI)	0.77 (0.41–1.46)	0.43 (0.24–0.78)	0.34 (0.22–0.52)	0.14 (0.03–0.69)	0.91 (0.67–1.24)
NNT	-	128(1year)	120(1year)	714(12weeks)	-
<b>Upper GI clinical events</b>					
RR (95% CI)	0.66 (0.45–0.98)	0.46 (0.33–0.64)	0.46 (0.36–0.60)	0.50 (0.26–0.96)	0.69 (0.57–0.83)
NNT	111(1year)	41(1year)	64(1year)	476(12weeks)	333(1year)

Clinical events include complications plus uncomplicated symptomatic ulcers

NNT, number-needed-to-treat (at specific time period based on individual study)



## การป้องกันการเกิด SRMD

จากการวิจัยพบว่าการใช้ H<sub>2</sub>RA ได้ผลดีกว่า sucralfate ในการป้องกันการเกิด SRMD โดยไม่พบอัตราการเกิดปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจเพิ่มมากขึ้น การเริ่มให้อาหารทางปากอย่างรวดเร็วเป็นปัจจัยสำคัญอีกประการหนึ่งในการลดอัตราการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร การให้ PPI สามารถลดเลือดออกในทางเดินอาหารชนิดรุนแรงได้ แต่สำหรับ misoprostol ยังไม่มีหลักฐานทางการวิจัยเกี่ยวกับการใช้ยานี้ในการป้องกันการเกิด SRMD

## การพัฒนางานวิจัยในอนาคต

จากความรู้ทั้งหมดในเรื่องดังกล่าวข้างต้นจะก่อให้เกิด

1. การพัฒนาในส่วนของยา ไม่ว่าจะเป็น No-NSAID, H2s-NSAID และ phosphatidylcholine-NSAID
2. การแบ่งแยกประเภทผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการใช้ยานี้
3. ขยายผลความรู้ไปใช้ประโยชน์กับอวัยวะอื่น เช่น PEG<sub>2</sub> ในการปกป้องตับ ตับอ่อน กล้ามเนื้อหัวใจ
4. การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับกลไกการป้องกันระดับเซลล์

## เอกสารอ้างอิง

Laine L, Takeuchi K, Tamawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology*. 2008;135:41-60.