

ผลข้างเคียงของยาแอสไพรินต่อระบบทางเดินอาหารและ การป้องกันการดูแลรักษา

ฐิวดา ทองใบ*

**Thongbai T. Gastrointestinal side effects of aspirin and its management. Chula Med J
2016 Jan – Feb; 60(1): 55 - 71**

Aspirin has been widely used worldwide for primary and secondary preventions of cardiovascular and cerebrovascular diseases. However, aspirin's efficacy is limited by the risks of upper and lower gastrointestinal effects ranging from mild symptoms to serious complications. The knowledge of the side effects of aspirin is very important to encourage physicians about their prevention, diagnosis and treatment properly. Finally, the patients will get most benefit from aspirin with better quality of life.

Keywords: *Aspirin, gastrointestinal effect, gastroduodenal mucosal injuries.*

Reprint request: Thongbai T. Department of Medicine, Bangkok Metropolitan Administration
General Hospital, Bangkok, 10100, Thailand.

Received for publication. October 2, 2015.

**ฐิรดา ทองใบ. ผลข้างเคียงของยาแอสไพรินต่อระบบทางเดินอาหารและการป้องกัน
การดูแลรักษา. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2559 ม.ค. - ก.พ.; 60(1): 55 - 71**

ยาแอสไพริน เป็นยาที่มีการใช้อย่างแพร่หลายทั่วโลก เพื่อป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือดสมองตีบตัน อย่างไรก็ตามประโยชน์ของยาแอสไพรินถูกจำกัดด้วยความเสี่ยงของยาที่มีต่อระบบทางเดินอาหารทั้งส่วนบนและส่วนล่าง ตั้งแต่มีอาการเล็กน้อย จนถึงภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง ดังนั้นองค์ความรู้เกี่ยวกับผลข้างเคียงของยาแอสไพรินจึงมีความสำคัญ เพื่อช่วยกระตุ้นเตือนแพทย์เกี่ยวกับการป้องกัน วินิจฉัยและรักษาได้อย่างเหมาะสม ในที่สุดเพื่อที่ผู้ป่วยจะได้รับประโยชน์สูงสุดจากการใช้ยาและมีคุณภาพชีวิตที่ดี

คำสำคัญ: แอสไพริน, ผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร, รอยโรคต่อกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก.

ยาแอสไพริน จัดอยู่ในกลุ่ม Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) เป็นยาที่มีการใช้อย่างแพร่หลายทั่วโลก ขนาดยา 75 – 325 มิลลิกรัมต่อวัน เรียกว่า การใช้แอสไพรินขนาดต่ำหรือ low-dose aspirin มีประโยชน์สำหรับป้องกันหลอดเลือดตีบตัน สมาคมแพทย์โรคหัวใจของอเมริกา (The American Heart Association) ได้แนะนำการให้ยาแอสไพรินเพื่อ primary prevention ในผู้ที่มีความเสี่ยงเกิดโรคหัวใจตีบตันในระยะเวลา 10 ปี มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 (10 years cardiovascular risk)⁽¹⁾ และ secondary prevention โดยพบว่าลดการเกิดซ้ำของหลอดเลือดสมองหรือหลอดเลือดหัวใจตีบได้ ร้อยละ 20 และ 30 ตามลำดับ⁽²⁾ แต่แอสไพรินอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารของผู้ป่วยได้ ตั้งแต่ปวดท้อง ท้องอืด กรดไหลย้อน จนถึงเกิดภาวะแทรกซ้อนที่อันตราย เช่น เลือดออกจากทางเดินอาหาร กระเพาะอาหารทะลุ ซึ่งพบว่าผู้ใช้ยาแอสไพริน มีความเสี่ยงเกิดผลข้างเคียงเพิ่มขึ้น 2 เท่า เทียบกับคนที่ไม่ได้รับยา (Relation Risk; RR = 2)^(3, 4) ดังนั้นการเข้าใจถึงผลข้างเคียงของยาแอสไพรินต่อระบบทางเดินอาหาร จึงมีความสำคัญ เพื่อพิจารณาข้อบ่งชี้ของการใช้ยา และการรักษาหากเกิดผลข้างเคียงหรือภาวะแทรกซ้อน

ผลข้างเคียงของยาแอสไพรินต่อระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal side effect of aspirin)

แบ่งเป็น

1. ผลต่อระบบทางเดินอาหารส่วนบน (Upper gastrointestinal effect)
2. ผลต่อระบบทางเดินอาหารส่วนล่าง (Lower gastrointestinal effect)

1. ผลข้างเคียงของยาแอสไพรินต่อระบบทางเดินอาหารส่วนบน

1.1 ทำให้เกิดอาการปวดท้องส่วนบน (Dyspepsia) พบว่าผู้ป่วยที่รับประทานยาแอสไพรินมีอาการปวดท้องส่วนบน ได้ถึงร้อยละ 15 – 30⁽⁵⁻⁷⁾ โดยผู้ป่วย

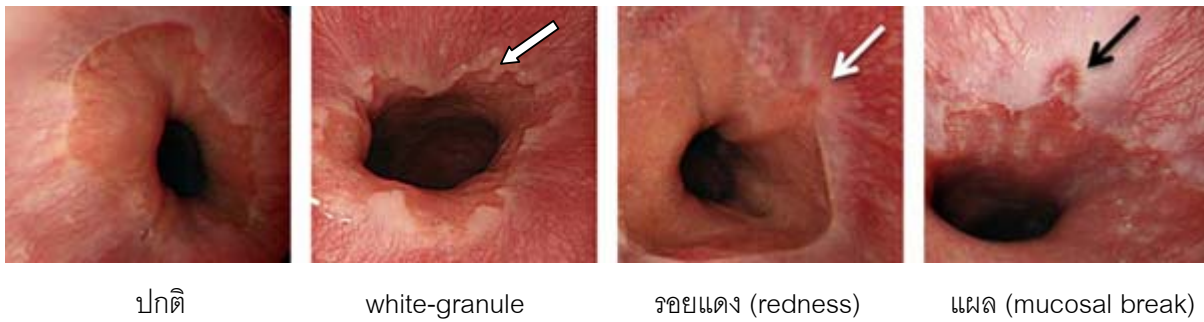
ส่วนใหญ่ไม่ทราบว่าอาการดังกล่าวเกิดจากยาแอสไพริน และคิดว่าเป็นอาการที่เกิดจากการรับประทานอาหารบางชนิด มีเพียงร้อยละ 20 เท่านั้นที่ทราบว่าอาการเกิดจากยาแอสไพรินและรับประทาน ยาลดกรดเพื่อรักษา⁽⁸⁾ ความสำคัญคือ เมื่อผู้ป่วยเกิดอาการดังกล่าวมีข้อมูลจากการศึกษาว่าทำให้ผู้ป่วยครึ่งหนึ่งหยุดรับประทานยาแอสไพรินไปเองโดยไม่บอกแพทย์ ทำให้มีความเสี่ยงที่จะเกิดหลอดเลือดหัวใจหรือหลอดเลือดสมองตีบตัน และเกิดอันตรายได้⁽⁹⁾ โดยพบว่าหากผู้ป่วยที่รับประทานยาแอสไพรินเพื่อ secondary prevention แล้วหยุดยาแอสไพริน จะทำให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตันซ้ำภายใน 10 วันร้อยละ 13⁽¹⁰⁾

ดังนั้น การให้คำแนะนำผู้ป่วยที่รับประทานยาแอสไพรินให้ทราบถึงประโยชน์ และผลข้างเคียงที่อาจพบได้ จึงมีความสำคัญ เพื่อให้เกิดความร่วมมือในการรับประทานยาอย่างสม่ำเสมอ และได้รับการตรวจรักษาเมื่อมีผลข้างเคียงอย่างถูกต้อง

1.2 ทำให้เกิดอาการกรดไหลย้อนและการเกิดรอยโรคที่หลอดอาหาร (esophageal mucosal injury)

ผู้ป่วยที่รับประทานยาแอสไพรินที่มีอาการของระบบทางเดินอาหารส่วนบน พบว่ามากกว่าร้อยละ 70 เป็นอาการของกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) ได้แก่ อาการแสบร้อนอก (heart burn) และหรือมีอาหารไหลย้อนขึ้น (regurgitation)⁽⁵⁾ ยาแอสไพรินทำให้เกิดอาการกรดไหลย้อนถึงร้อยละ 28⁽¹¹⁾ และพบว่าทำให้เกิดรอยโรคในหลอดอาหาร ร้อยละ 19 – 50⁽¹²⁻¹⁵⁾ ซึ่งส่วนมากเป็นลักษณะรอยโรคที่ไม่รุนแรง คือ มีเพียงรอยแดง (redness) หรือเป็นลักษณะ white granule ที่รอยต่อระหว่างเยื่อหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร (esophagogastric junction) โดยพบแผล (mucosal break) น้อยกว่าร้อยละ 5 ดังแสดงในรูปที่ 1⁽¹²⁾

การศึกษาก่อนหน้านี้หลายการศึกษาพบว่ายาแอสไพรินไม่ทำให้เกิดรอยโรคกรดไหลย้อนที่หลอดอาหาร เพราะส่วนใหญ่มองหา esophageal injury ชนิดที่เป็นแผล (mucosal break) เท่านั้น⁽¹⁶⁻²⁰⁾



รูปที่ 1. รอยโรคที่หลอดอาหารที่เกิดจากยาแอสไพริน⁽¹²⁾

กลไกการเกิดยังไม่ทราบชัดเจน สมมุติฐานคือ ยาแอสไพรินทำให้ระดับ prostaglandin ที่หลอดอาหารลดลงทำให้เยื่อหลอดอาหาร ง่ายต่อการโดนกรดในกระเพาะอาหารกัดกร่อน⁽¹³⁾ ดังนั้นการป้องกัน โดยการลดความเป็นกรดในกระเพาะอาหาร โดยให้ยาในกลุ่ม Proton Pump Inhibitor (PPI) พบว่าช่วยลดการเกิดรอยโรคที่หลอดอาหารได้^(12 - 14) และมีการศึกษาที่พบว่าการใช้ยา กลุ่ม Histamine Receptor Antagonist (H₂RA) ชนิด Famotidine 20 mg วันละ 2 ครั้ง ช่วยลดการเกิด erosive esophagitis ได้⁽²¹⁾

พบข้อมูลเรื่องแอสไพริน ช่วยลดความเสี่ยงในการเกิด Barrett's Esophagus โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการกรดไหลย้อน^(21 - 24) แต่ข้อมูลยังไม่เป็นไปในทิศทางเดียวกัน เพราะบางการศึกษาไม่พบผลดังกล่าว⁽²⁵⁾ ซึ่งต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต

1.3 ทำให้เกิดรอยโรคในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น (Gastroduodenal mucosal injuries)

รอยโรคในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น ได้แก่ แผลถลอก (erosion) หรือ แผล (ulcer) โดย erosion คือแผลเล็กที่มีขนาดน้อยกว่า 3 มิลลิเมตร พบว่าในผู้ป่วยที่รับประทานยาแอสไพรินมีความชุกของการเกิดรอยโรคในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น อยู่ที่ร้อยละ 10.7 - 63.5^(6, 15, 26 - 36) (ตารางที่ 1) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ถึงร้อยละ 80 ไม่มีอาการปวดท้อง แต่ตรวจพบแผลจากการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน โดยจากการศึกษาที่ใหญ่ที่สุด "The magic study"⁽³⁵⁾ ซึ่งเป็นการศึกษาจาก 63 สถาบันในประเทศญี่ปุ่น มีผู้เข้าร่วมศึกษา 1,454 คน

พบความชุกของการเกิดแผลถลอกในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น (Gastroduodenal erosions) ร้อยละ 29.2 และพบความชุกของการเกิดแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น (Gastric ulcer or duodenal ulcer) ร้อยละ 6.5 การศึกษาเรื่องนี้ส่วนใหญ่ทำในประเทศญี่ปุ่น มีส่วนน้อยที่ทำในประเทศทางตะวันตก ส่วนข้อมูลในประเทศไทย ซึ่งผู้เขียนได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 104 คน ที่รับประทานยาแอสไพรินมานานมากกว่า 1 เดือน โดยส่วนใหญ่รับประทานแอสไพรินขนาด 81 มิลลิกรัม และผู้ป่วยทั้งหมดไม่มีอาการปวดท้อง และไม่ได้รับประทานยาลดกรดในกระเพาะอาหารร่วมด้วย โดยได้ตรวจสอบกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น ผลพบความชุกของการเกิดรอยโรคในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น ร้อยละ 63.5 โดยแยกเป็นความชุกของแผลถลอกในกระเพาะ และลำไส้เล็กส่วนต้นร้อยละ 32.7 ความชุกของการเกิดแผล ร้อยละ 21.1⁽³⁴⁾

ความแตกต่างของความชุกของการเกิดรอยโรคในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น ในแต่ละการศึกษา อาจมีสาเหตุจากหลายปัจจัย เช่น พื้นฐานของประชากร (เช่น อายุ เพศ เชื้อชาติ), ความชุกของการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร (*Helicobacter pylori*), รูปแบบและขนาดของยาแอสไพริน, โรคประจำตัวและการรับประทานยาอื่น ๆ ร่วมด้วย การที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่รับประทานยาแอสไพรินไม่มีอาการปวดท้อง แม้ว่าจะตรวจพบแผลถลอกหรือแผลในทางเดินอาหารส่วนบน เป็นเพราะยาแอสไพริน ไปเพิ่ม Gastric sensory threshold⁽³⁷⁾

ตารางที่ 1. ความชุกของการเกิดรอยโรคในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นจากยาแอสไพรินในการศึกษาต่าง ๆ

	จำนวน	อายุเฉลี่ย	เพศชาย (ร้อยละ)	อาการปวดท้อง	ความชุกของการเกิดรอยโรคในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น (ร้อยละ)	ยาลดกรดในกระเพาะอาหาร	
						H2 RA (ร้อยละ)	PPI (ร้อยละ)
Cryer และคณะ ⁽²⁶⁾	204	56.6	57.7	-	42.2	0	0
Kawai และคณะ ⁽²⁷⁾	101	67.2	79.2	+/-	15.8	15.8	8.9
Nema และคณะ ⁽²⁸⁾	101	68.9	77.2	-	61.4	0	0
Nema และคณะ ⁽²⁹⁾	190	69.7	68.4	+/-	48.4	30	4.7
Nema และคณะ ⁽³⁰⁾	70	76	-	+/-	25.7	0	32.9
Niv และคณะ ⁽³¹⁾	46	70	47.8	-	47.8	10.9	13
Shiotani และคณะ ⁽³²⁾	305	71	66	-	12.4	36.7	31.1
Taha และคณะ ⁽¹⁵⁾	200	63	69.5	-	23.5	0	0
Tamura และคณะ ⁽³³⁾	150	71.6	68	-	37.3	36.7	35.3
Thongbai ⁽³⁴⁾	104	60.3	51.9	-	63.5	0	0
Uemura และคณะ ⁽³⁵⁾	1,454	68.1	73.5	-	35.7	18.1	16.7
Yamamoto และคณะ ⁽³⁶⁾	262	67.9	55	+/-	38.5	25.1	37.1
Yeoman และคณะ ⁽⁶⁾	187	61	64.2	+/-	63.1	0	0

ดังนั้น ความสำคัญคือ ทำอย่างไรที่จะลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากยาแอสไพรินได้ เช่น การเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน หรือกระเพาะอาหารทะลุ

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดแผลถลอกหรือแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นจากแอสไพริน ได้แก่ อายุมากกว่า 65 ปี, การติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร (*Helicobacter pylori*) และประวัติแผลในกระเพาะอาหาร ส่วนปัจจัยป้องกันได้แก่ ยาแอสไพรินรูปแบบ enteric coat, การใช้ยาลดกรดกลุ่ม PPI หรือ H₂RA ร่วมด้วย⁽³⁵⁾ โดยที่ยากลุ่ม PPI ป้องกันได้ดีกว่ายากลุ่ม H₂RA

1.4 ทำให้เกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน (Upper Gastrointestinal Hemorrhage)

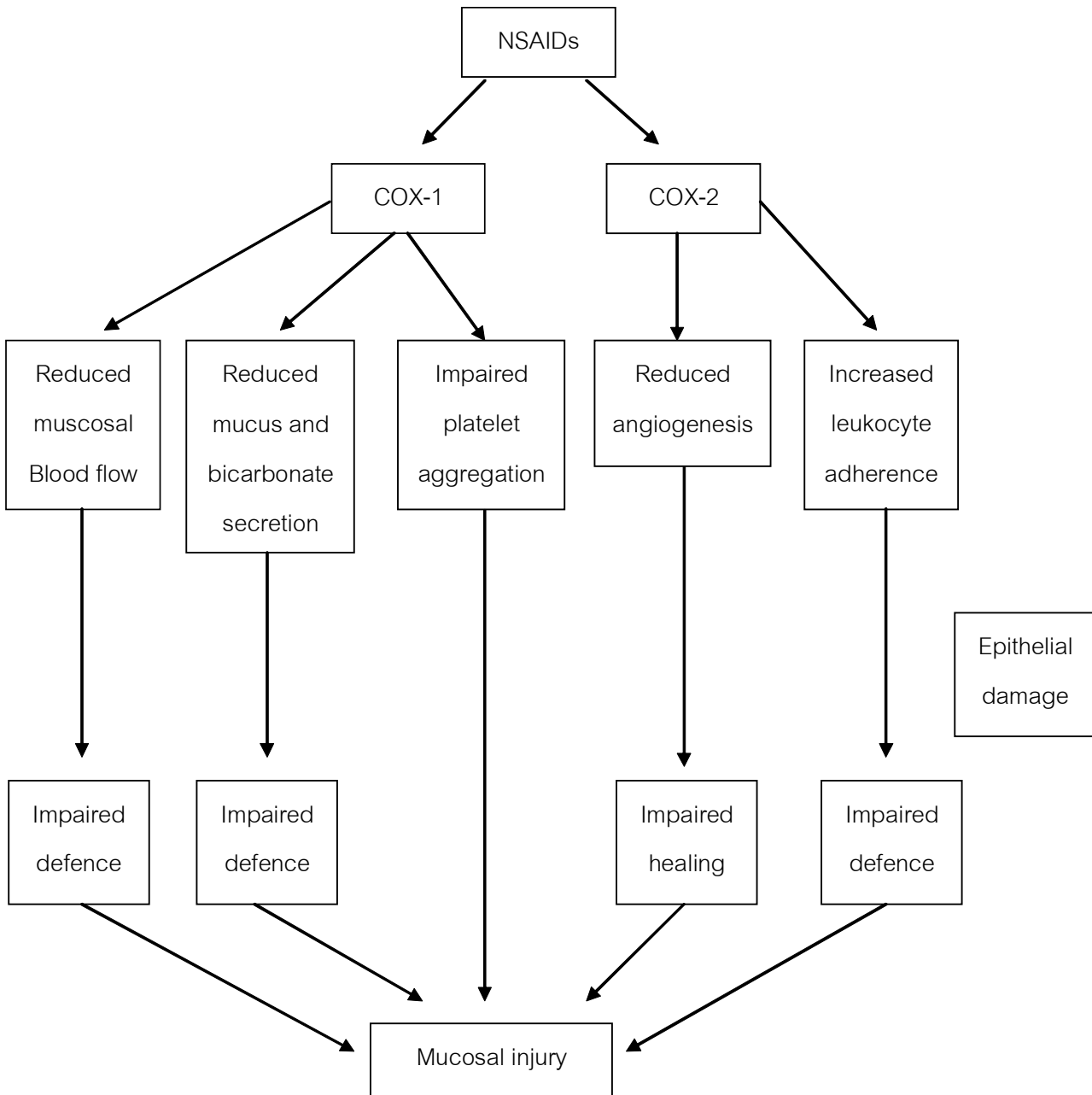
การรับประทานยาแอสไพริน ทำให้เกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน (UGIH) 5 รายต่อ 1,000 รายต่อปี⁽³⁸⁾ และพบ relative risk ของการเกิดเลือดออกใน

ทางเดินอาหารส่วนบน 1.9 และ 1.4 ในผู้ป่วยที่เข้ายาแอสไพรินเพื่อ primary prevention และ secondary prevention ตามลำดับ⁽³⁹⁾ ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ พบภาวะแทรกซ้อนมากกว่าในกลุ่มที่รับประทานยาเพื่อ primary prevention ดังนั้น การคำนึงถึงข้อบ่งชี้ของการให้ยาแอสไพริน ก่อนสั่งยาให้ผู้ป่วยรับประทานจึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง เพราะการเกิดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว ทำให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล และอาจก่อให้เกิดอันตรายกับชีวิต

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ อายุมากกว่า 70 ปี, ประวัติเคยเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร, ประวัติแผลในกระเพาะอาหาร, การให้ยาแอสไพรินร่วมกับยากลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) หรือยาต้านการแข็งตัวของเลือด (Anticoagulant)⁽⁴⁰⁾

กลไกของยาแอสไพรินที่ทำให้เกิดแผลถลอกหรือแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น เกิดจาก local action และ systemic action ของยาแอสไพริน โดย local action เป็นผลจากยาแอสไพรินมีผลยับยั้ง Cyclooxygenase-1 (COX-1) ทำให้ลดปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงเยื่อบุกระเพาะอาหาร และลดการสร้าง mucous และ bicarbonate ยับยั้งการจับกลุ่มของเกร็ดเลือด

รวมทั้งผลในการยับยั้ง Cyclooxygenase-2 (COX-2) ทำให้ลด angiogenesis และเพิ่ม leukocyte adhesion โดยยาแอสไพรินยับยั้ง COX-1 มากกว่า COX-2⁽⁴¹⁾ (รูปที่ 2) ส่วน systemic action เป็นผลจากยาแอสไพรินไปลดระดับ Prostaglandin ของกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น ทำให้ gastric mucosa – bicarbonate barrier เสียไป จึงทำให้เกิดแผลได้ง่ายขึ้น⁽⁴²⁾



รูปที่ 2. กลไกของกลุ่มยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ต่อระบบทางเดินอาหาร⁽⁴¹⁾

การป้องกันผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร ส่วนบน ที่สำคัญที่สุด คือการพิจารณาข้อบ่งชี้ของการให้ ยาแอสไพรินว่าจำเป็นต้องให้หรือไม่ และควรพิจารณา ให้ยาลดกรดในกระเพาะอาหารกลุ่ม PPI ร่วมกับยา แอสไพรินในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง เพื่อลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนคือ การเกิดเลือดออกจากระบบทางเดินอาหาร ส่วนบนได้^(40, 43)

2. ผลข้างเคียงของยาแอสไพรินต่อระบบทางเดินอาหารส่วนล่าง

2.1 ผลข้างเคียงต่อลำไส้เล็ก ได้แก่

- Small bowel mucosal injuries
- Lower gastrointestinal hemorrhage (LGIH)
- Diaphragm – like stricture

ก่อนหน้านี้ข้อมูลเกี่ยวกับการพบแผลหรือรอยโรคในลำไส้เล็กจากยาแอสไพริน มีค่อนข้างน้อย ด้วยเหตุผลข้อจำกัดของอุปกรณ์การตรวจลำไส้เล็ก ต่อมาเมื่อมีการพัฒนาเครื่องมือส่องกล้องลำไส้เล็ก เช่น Double – Balloon Endoscopy และ Capsule Endoscopy ทำให้

ทราบว่ายาแอสไพรินขนาดต่ำ ทำให้เกิด small bowel mucosal injuries หลายแบบ ได้แก่ เกิดจุดเลือดออก, แผล, แผลถลอก และ Diaphragm – like stricture^(44, 45) และอาจนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อน เช่น เลือดออกในทางเดินอาหารส่วนล่าง (LGIH), ลำไส้อุดตันจาก Diaphragm– like stricture และ Occult Gastrointestinal Bleeding⁽⁴⁶⁾

พบว่าส่วนหนึ่งของผู้ป่วยที่ทานยาแอสไพริน และมีรอยโรคในลำไส้เล็ก ในระยะเริ่มแรกยังไม่มีอาการผิดปกติ แต่ต่อมาอาจมาด้วยภาวะโลหิตจางจากการเสียเลือดเรื้อรัง หรือ Obscure gastrointestinal bleeding พบว่ายาแอสไพรินทำให้เกิดแผลหรือแผลถลอกในลำไส้เล็กถึงร้อยละ 50⁽⁴⁷⁾ (ulcer or erosion) โดยลักษณะของแผลและตำแหน่งมีหลายแบบ โดยแผลถลอกเล็ก ๆ (erosion คือ เส้นผ่าศูนย์กลางของแผลเล็กกว่า valvulae conniventes) พบได้หลายตำแหน่งของลำไส้เล็ก มักพบในลำไส้เล็กส่วนต้นมากกว่าส่วนปลาย แต่ถ้าเป็นแผล (ulcer คือเส้นผ่าศูนย์กลางของแผลใหญ่กว่า valvulae conniventes) พบได้ทุกตำแหน่งของลำไส้เล็ก แต่พบมากที่ลำไส้เล็กส่วนปลายหรือส่วน Ileum^(47, 48)



รูปที่ 3. แผลถลอก (ซ้าย) และแผล (ขวา) ในลำไส้เล็ก⁽⁴⁸⁾

มีการศึกษาที่ทำการเปรียบเทียบระหว่างแอสไพริน กับ Non-Aspirin NSAIDs พบข้อมูล คือ Non-Aspirin NSAIDs ทำให้เกิดแผลในลำไส้เล็กมากกว่าแอสไพริน^(45, 49) โดยพบมากถึงร้อยละ 71⁽⁵⁰⁾

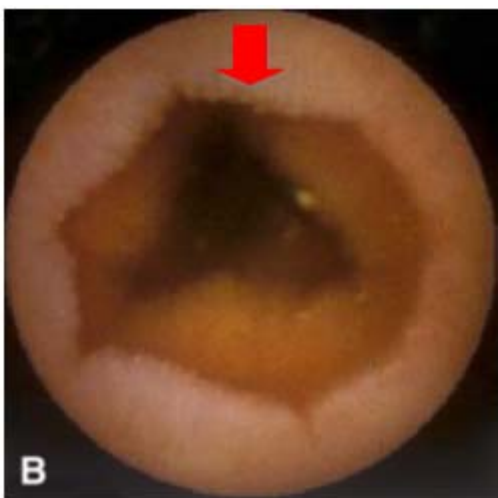
Diaphragm disease of small bowel

เป็นรอยโรคที่มีลักษณะเฉพาะ (Pathognomonic) ของยากลุ่ม NSAIDs รวมทั้ง แอสไพริน (รูปที่ 4) เริ่มจากเกิด circumferential ulcer ของลำไส้เล็ก^(51, 52) และทำให้เกิดแผลเป็นลักษณะเป็นวง จากการมี fibrosis และ inflammation อาการที่พบ ได้แก่ ปวดท้อง, ลำไส้อุดตัน, โลหิตจาง และเลือดออก^(52, 53) การรักษา ได้แก่ การผ่าตัด และ endoscopic balloon dilatation⁽⁵⁴⁾ ซึ่งทำได้อย่างปลอดภัย และมีความเสี่ยงต่ำในการเกิดลำไส้ทะลุ

ปัจจัยเสี่ยงและการป้องกัน

พบว่ารูปแบบของยาแอสไพริน ชนิด enteric coat Aspirin ก่อให้เกิดผลข้างเคียงต่อลำไส้เล็กมากกว่ายาแอสไพรินรูปแบบอื่น ๆ⁽⁴⁷⁾

ส่วนการใช้ยาลดกรดกลุ่ม PPI ร่วมกับแอสไพริน มีข้อมูลว่าลดการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร และลำไส้เล็กส่วนต้น แต่พบว่ากลับเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดแผลในลำไส้เล็กในบางการศึกษา^(47, 55) จากกลไก คือ เมื่อมี



รูปที่ 4. Diaphragm Disease of Small Bowel⁽⁴⁶⁾

ภาวะกรดลดลงทำให้เกิด bacterial overgrowth และเกิด dysbiosis แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลยังไม่ชัดเจน เพราะมีข้อมูลจากอีกหลายการศึกษา พบว่าการใช้ PPI ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดแผลในลำไส้เล็ก และการเกิด lower gastrointestinal hemorrhage⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾

การป้องกันการเกิดแผลในลำไส้เล็กพบว่า ยังไม่มีข้อมูลชัดเจน แต่พบว่าการใช้ยา Rebamipide ร่วมกับแอสไพรินช่วยป้องกันได้⁽⁵⁹⁾ แต่ข้อมูลยังไม่เพียงพอและต้องรอการศึกษาในอนาคต

กลไกของยาแอสไพรินที่มีต่อลำไส้เล็กยังไม่ทราบชัดเจนและมีหลายสมมุติฐาน⁽⁵⁵⁾ ได้แก่ ผลของ Cyclooxygenase (COX) inhibition คล้ายกับที่มีผลต่อกระเพาะอาหาร, ผลจาก Enterohepatic circulation ของยา และผลจากแบคทีเรียในลำไส้เล็ก

2.2 ผลข้างเคียงต่อลำไส้ใหญ่

พบผลข้างเคียงต่อลำไส้ใหญ่ได้หลายรูปแบบ แต่จากรายงานส่วนใหญ่ เป็นผลมาจาก NSAIDs มากกว่าแอสไพริน ลักษณะที่พบ ได้แก่ แผลในลำไส้ใหญ่ (colonic ulcer), colitis, diverticular bleeding, diverticulitis และ colonic diaphragm – like stricture^(60 - 65) โดยรอยโรคที่พบได้บ่อยคือ erosion หรือ ulcer ซึ่งมักพบเป็น multiple site มากกว่าตำแหน่งเดียว และหากพบแผลตำแหน่งเดียว มักพบที่ลำไส้ใหญ่ด้านขวามากที่สุด⁽⁶¹⁾ และ diverticulitis มีแนวโน้มว่าเกิดจาก NSAIDs มากกว่าแอสไพรินเช่นกัน⁽⁶⁵⁾ อย่างไรก็ตามผลที่พบส่วนใหญ่มาจาก รายงานผู้ป่วย หรือการศึกษาแบบย้อนหลัง จึงยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต เพื่อให้ทราบอุบัติการณ์ และกลไกการเกิด

สรุปได้ว่า การป้องกันผลข้างเคียงและภาวะแทรกซ้อนต่อระบบทางเดินอาหารที่ดีที่สุด คือการคำนึงถึงข้อบ่งชี้ในการใช้ยาแอสไพริน เมื่อใช้แล้วผู้ป่วยเกิดอาการเลือดออกจากระบบทางเดินอาหารส่วนล่าง หรือตรวจอุจจาระพบเลือดแฝง (stool occult blood positive) แพทย์ผู้รักษาคควรนึกถึงผลของยาต่อลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่ไว้ด้วย

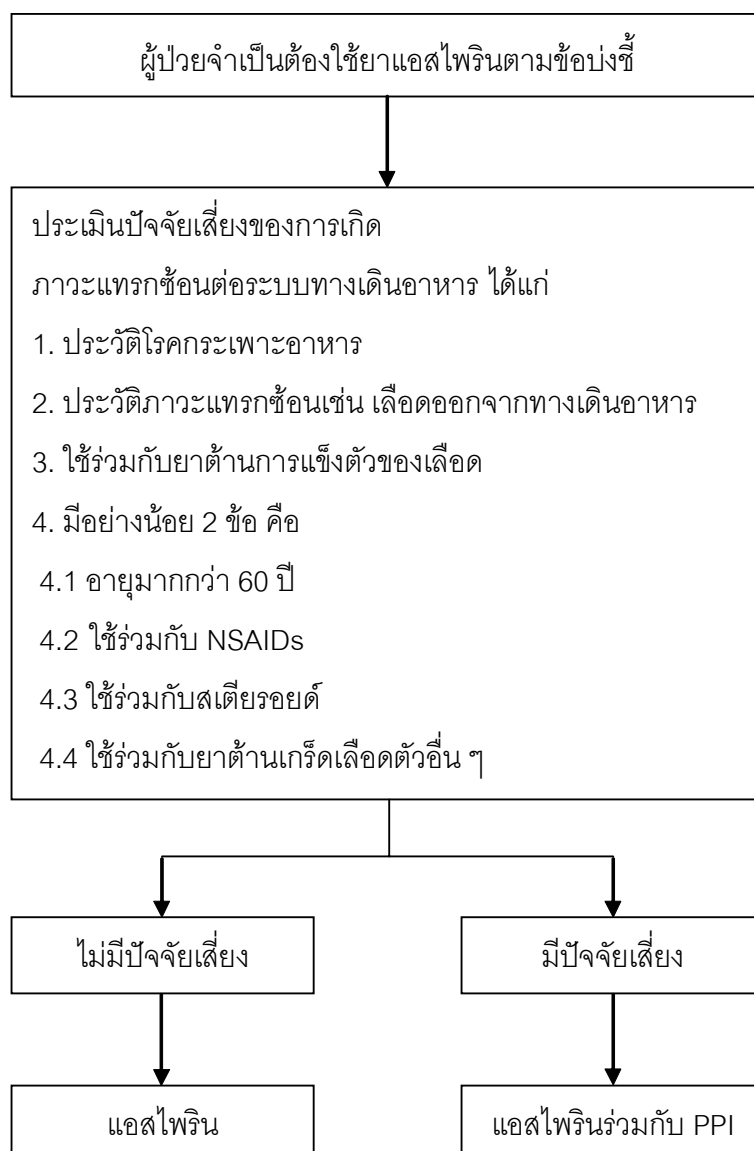
แนวทางการป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาแอสไพริน

1. คำนึงถึงข้อบ่งชี้ของการใช้ยาแอสไพริน
2. ควรใช้ยาแอสไพรินขนาดไม่เกิน 100 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งมีผลป้องกันหลอดเลือดตีบตันได้ แต่มีผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหารน้อยกว่า⁽⁴⁰⁾
3. ประเมินปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยแต่ละรายก่อนให้ยา (เช่น อายุ, ประวัติโรคกระเพาะอาหาร, ประวัติเลือดออกจากรูทางเดินอาหาร และยาที่ใช้ร่วม) ในรายที่มีปัจจัยเสี่ยง และจำเป็นต้องได้รับยาแอสไพริน ควรให้ยากลับ PPI ร่วมด้วย^(40, 43)

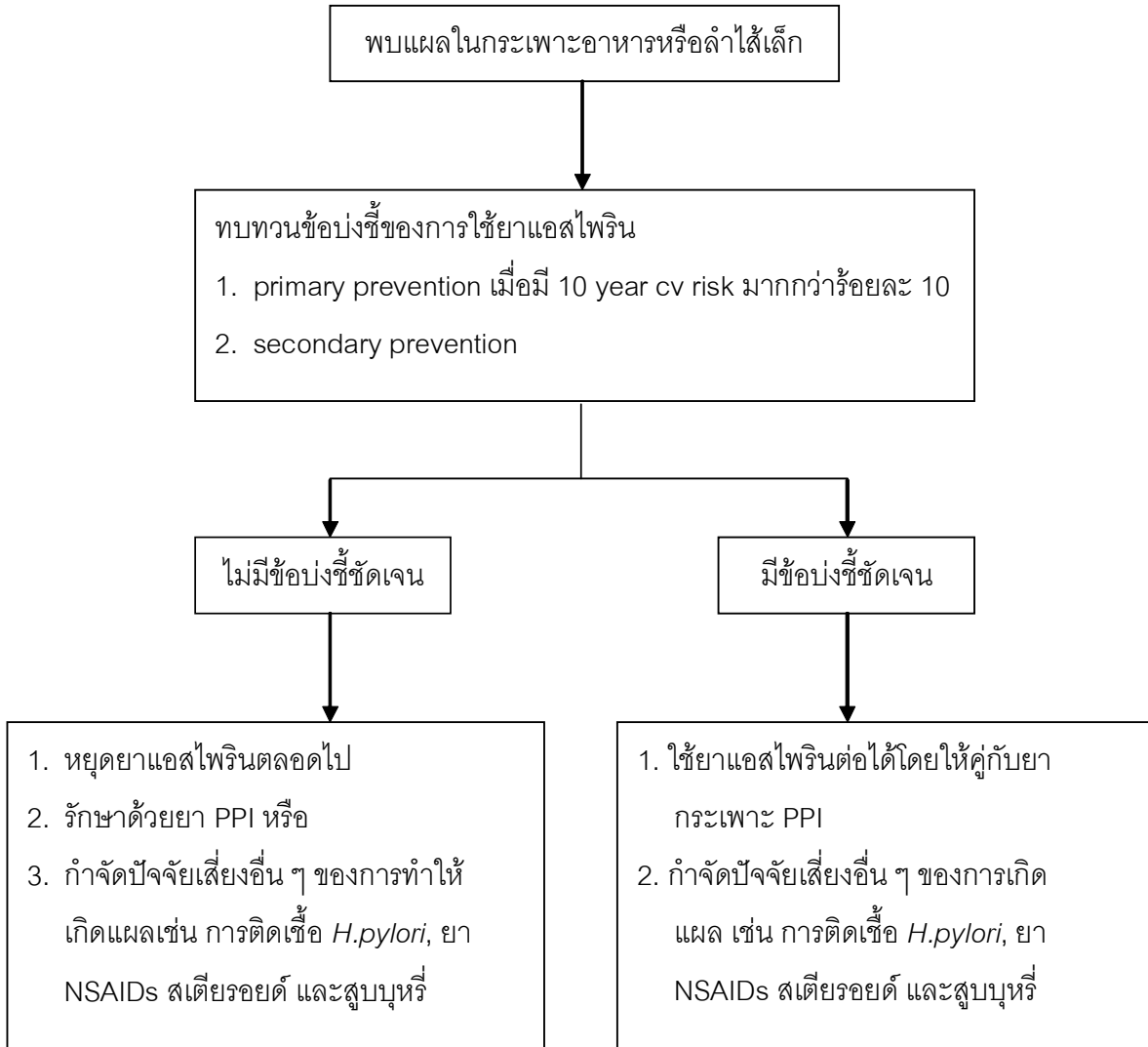
4. การกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร พบว่าสามารถลดการเกิดภาวะแทรกซ้อน คือ เลือดออกจากแผลในทางเดินอาหารส่วนบนได้ ในกรณีที่เคยเป็นมาก่อน⁽⁶⁶⁾ โดยหลังจากกำจัดเชื้อแล้วถ้าจำเป็นต้องรับประทานยาแอสไพรินต่อ สามารถให้ได้โดยควรให้ยากลับ PPI ร่วมด้วย⁽⁴⁰⁾ แต่ยังไม่มีความชัดเจนในปัจจุบันว่าผู้ป่วยใหม่ทุกรายก่อนได้รับยาแอสไพริน ควรตรวจหาเชื้อและให้ยากำจัดก่อนหรือไม่ และจะมีความคุ้มค่าเพียงใดต้องรอการศึกษาวิจัยในอนาคต

สรุปแนวทางการใช้ยาแอสไพริน

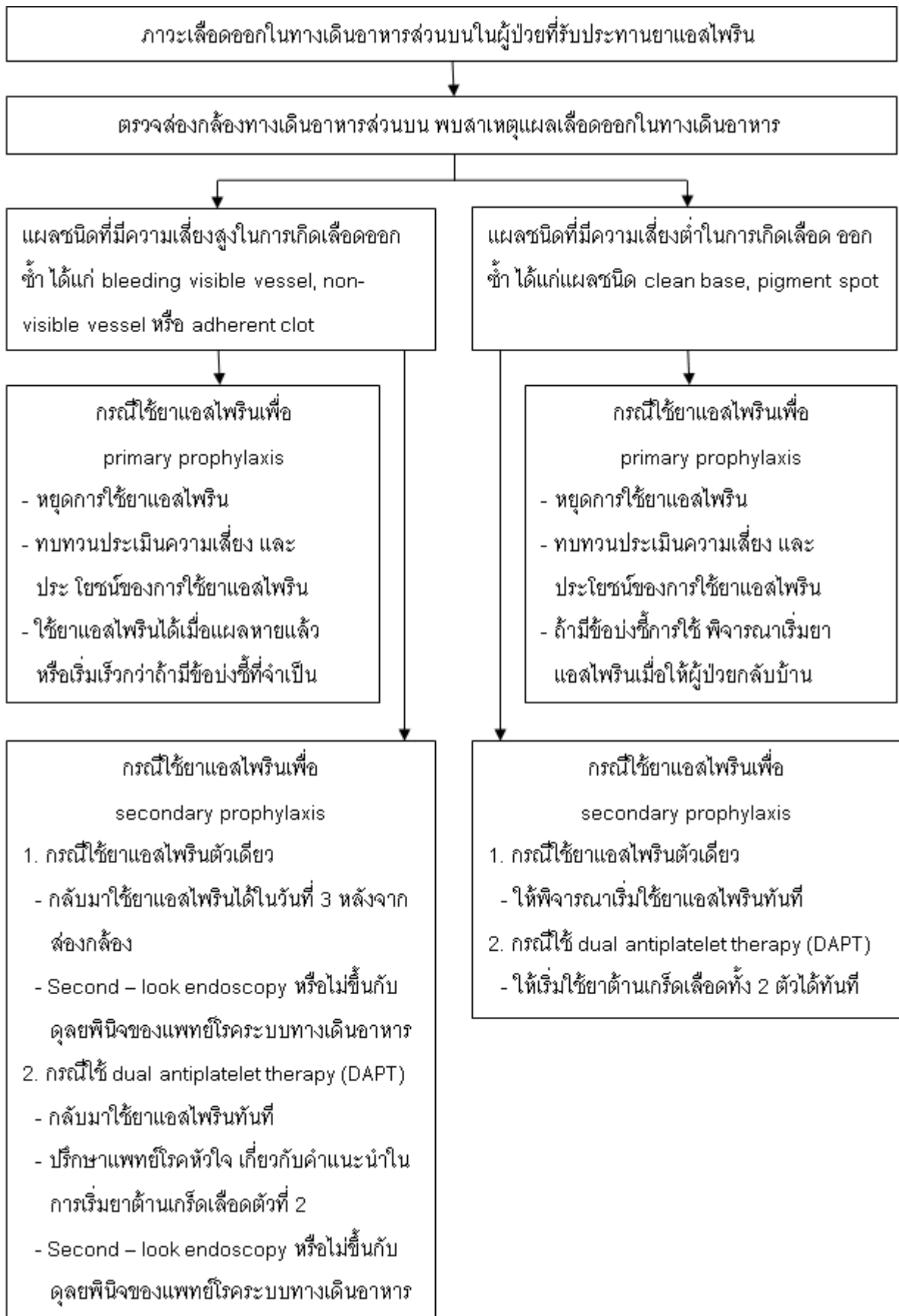
1. แนวทางการป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อระบบทางเดินอาหารจากยาแอสไพริน⁽⁶⁷⁾



2. แนวทางปฏิบัติเมื่อพบรอยโรคในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นจากยาแอสไพริน⁽⁶⁷⁾



3. แนวทางปฏิบัติเมื่อพบภาวะแทรกซ้อนเลือดออกจากระบบทางเดินอาหารจากยาแอสไพริน⁽⁶⁸⁾



สรุป

ยาแอสไพรินเป็นยาที่มีประโยชน์ชัดเจนในการป้องกันหลอดเลือดตีบตัน และมีการใช้อย่างแพร่หลาย แต่อีกด้านหนึ่งก็เป็นยาที่มีผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร ตั้งแต่หลอดอาหาร กระเพาะอาหาร ลำไส้เล็ก และ ลำไส้ใหญ่ หลายรูปแบบ จนถึงทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง เช่น เลือดออกจากทางเดินอาหาร ดังนั้นการทราบถึงผลข้างเคียง ปัจจัยเสี่ยง ปัจจัยป้องกัน จึงมีความสำคัญ ทำให้สามารถป้องกันรักษา และลดภาวะแทรกซ้อน เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์จากการใช้ยาอย่างแท้จริง

อ้างอิง

1. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, Franklin BA, Golastein LB, Greenland P, Grundy SM, et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. American heart association science advisory and coordinating committee. *Circulation* 2002 Jul;106(3):388-91
2. Weismann SM, Graham DY. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Arch Intern Med* 2002 Oct;162(19):2197-202
3. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trial. *Am J Med* 2006 Aug;119(8):624-38
4. Garcia Rodriguez LA, Lin KJ, Hernandez-Diaz S, Johansson S. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation* 2011 Mar;123(10):1108-15
5. Cayla G, Collet JP, Silvain J, Thieffin G, Woimant F, Montalescot G. Prevalence and clinical impact of upper gastrointestinal symptom in subjects treated with low-dose aspirin: the UGLA survey. *Int J Cardiol* 2010 Apr;156(1):69-75
6. Yeomans ND, Lanan AI, Talley NJ, Thomson AB, Daneshjoo R, Eriksson B, Appleman-Eszczuk S, Langstrom G, Naesdal J, Serrano P, et al. Prevalence and incidence of gastrointestinal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Nov;22(9):795-801
7. Farrel B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991 Dec;54(12):1044-54
8. Bytzer P, Pratt S, Elkin E, Naesdal J, Sorstadius E. Burden of gastrointestinal symptoms in patients receiving low-dose acetylsalicylic acid for cardiovascular risk management. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013 Feb;13(1):27-35
9. Garcia Rodriguez LA, Cea Soriano L, Martin-Merino E, Johansson S. Discontinuation of low dose-acetylsalicylic acid treatment for secondary prevention of cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009;120:S480

10. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2005 Feb; 45(3):456-9
11. Taha AS, Angerson WJ, Morran CG. Correlation between erosive oesophageal and gastro-duodenal disease. the influence of aspirin, simple analgesics, and *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002 Dec;14(12): 1313-7
12. Sugimoto M, Uotani T, Nishino M, Yamade M, Sahara S, Yamada T, Osawa S, Sugimoto K, Umemura K, Watanabe H, et al. Antiplatelet drugs are a risk factor for esophageal mucosal injury. *Digestion* 2013 Jun;87(4): 281-9
13. Sugimoto M, Nishino M, Kodaira C, Yamade M, Uotani T, Ikuma M, Furuta T. Impact of acid inhibition on esophageal mucosal injury induced by low-dose aspirin. *Digestion* 2012 Nov;85(1):9-17
14. Sugimoto M, Nishino M, Kodaira C, Yamade M, Ikuma M, Tanaka T, Sugimura H, Hishida A, Furuta T. Esophageal mucosal injury with low-dose aspirin and its prevention by Rabeprazole. *J Clin Pharmacol* 2010 Mar; 50(3):320-30
15. Taha AS, McCloskey C, Prasad R, Bezlyak V. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS) : a phase III, randomized, double –blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009 Jul;374:119-25
16. Ryan P, Hetzel DJ, Shearman DJ, McMichael AJ. Risk factors for ulcerative reflux oesophagitis: a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 1995 May-June;10(3):306-12
17. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Sontag SJ. Risk factors for erosive reflux esophagitis: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2001 Jan;96(1):41-6
18. Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA, Wallander MA, Johansson S, Graffner H, Dent J. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease diagnosed in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Oct;20(7):751-60
19. Diaz-Rubio M, Moreno-Elola-Olasco C, Rey E, Locke GR 3rd, Rodriguez-Artalejo F. Symptoms of gastro-oesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Jan;19(1): 95-105
20. Yamamoto T, Mishina Y, Ebato T, Isono A, Abe K, Hattori K, Ishii T, Kuyama Y. Prevalence of erosive esophagitis among Japanese patients taking low-dose aspirin. *J Gastroenterol Hepatol* 2010 Apr;25(4):792-4
21. Goldberg A, Gerkin RD, Young M. Medical prevention of Barrett's esophagus: Effect of statins, aspirin, non-aspirin NSAIDs, calcium, and multivitamins. *Dig Dis Sci* 2015 Jul;60(7): 2058-62
22. Schneider JL, Zhao WK, Corley DA. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 2015 Feb;60(2):436-43
23. Omer ZB, Ananthkrishnan AN, Nattinger KJ, Cole EB, Lin JJ, Kong CY, Hur C. Aspirin

- protects against Barrett's esophagus in multivariate logistic regression analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012 Jul;10(7):722-7
24. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the esophageal inflammation-metaplasia-adenocarcinoma sequence. *Cancer Res* 2006 May; 66(9):4975-82
 25. Thrift AP, Pandeya N, Smith KJ, Green AC, Hayward NK, Webb PM, Whiteman DC. *Helicobacter pylori* infection and the risks of Barrett's oesophagus: a population based case-control study. *Int J Cancer* 2012 May; 130(10):2407-16
 26. Cryer B, Bhatt DL, Lanza FL, Dong JF, Lichtenberder LM, Marathi UK. Low-dose aspirin-induced ulceration is attenuated by aspirin-phosphatidylcholine: a randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2011 Feb; 106(2):272-7
 27. Kawai T, Watanabe M, Yamashina A. Impact of upper gastrointestinal lesions in patients on low-dose aspirin therapy: preliminary study. *J Gastroenterol Hepatol* 2010 May;S1: S23-30
 28. Nema H, Kato M, Kasurada T, Nazuki Y, Yotsukura A, Yoshida I, Sato K, Kawai Y, Takaqi Y, Okusa T, et al. Endoscopic survey of low-dose aspirin induced gastroduodenal mucosal injuries in patients with ischemic heart disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2008 Dec;23: S234-6
 29. Nema H, Kato M, Katsurada T, Nozaki Y, Yotsukura A, Yoshida I, Sato K, Kawai Y, Takaqi Y, Okusa T, et al. Investigation of gastric and duodenal mucosal defects caused by low-dose aspirin in patients with ischemic heart disease. *J Clin Gastroenterol* 2009 Feb; 43(2):130-2
 30. Nema H, Kato M. Investigation of gastroduodenal mucosal injuries caused by low-dose aspirin therapy in patients with cerebral infarction. *J Gastroenterol Hepatol* 2010 May;25:S119-121
 31. Niv Y, Battler A, Abuksis G, Gal E, Sapoznikov B, Vilkin A. Endoscopy in asymptomatic minidose aspirin consumers. *Dig Dis Sci* 2005 Jan;50(1):78-80
 32. Shiotani A, Sakakibara T, Yamanaka Y, Imamura H, Tarumi K, Manabe N, Kamada T, Kusunoki H, Hata J, Haruma K. Upper gastrointestinal ulcer in Japanese patients taking low-dose aspirin. *J Gastroenterol* 2009 Feb;44(2): 126-31
 33. Tamura A, Murakami K, Kadota J. Prevalence and independent factors for gastroduodenal ulcers/erosions in asymptomatic patients taking low-dose aspirin and gastroprotective agents: the OITA-GF study. *QJM* 2011 Feb; 104(2):133-9
 34. Thongbai T. The prevalence of gastroduodenal mucosal injuries in aspirin users. *J Med Assoc Thai* 2013 Nov;96(11):1423-7
 35. Uemura N, Sugano K, Hiraishi H, Shimada K, Goto S, Uchiyama S, Okada Y, Ikeda Y. Risk factor profiles, drug usage, and prevalence of aspirin-associated gastroduodenal injuries among high-risk cardiovascular Japanese patients: the results from the MAGIC study. *J Gastroenterol* 2014 May;

- 49(5):814-24
36. Yamamoto T, Sanaka M, Nagasawa K, Abe K, Fukami M, Nakayama S, Tsuchiya A, Ishii T, Kuyama Y. Gastroduodenal mucosal injury in patients on antiplatelet therapy. *Thrombosis Res* 2007 Jan;120(4):465-9
37. Holmann G, Gschossmann J, Buenger L, Gerken G, Talley NJ. Do changes in visceral sensory function determine the development of dyspepsia during treatment with aspirin? *Gastroenterology* 2002 Nov;123(5):1451-8
38. Hernandez-Diaz S, Garcia Rodriguez LA. Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complication. *BMC Med* 2006 Sep;4:22-30
39. Lin KJ, De Caterina R, Garcia Rodriguez LA. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal bleeding in primary versus secondary cardiovascular prevention: a population-based, nested case-control study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014 Jan;1(1):70-7
40. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, Johnson DA, Mahaffey KW, Quigley EM, Harrington RA, et al. American college of cardiology Foundation (ACCF)/American college of Gastroenterology (ACG)/American Heart Association (AHA) 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the. American college of cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008 Oct;118(18):1894-909
41. Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? *Physiol Rev* 2008 Oct;88(4):1547-65
42. Cryer B, Feldman M. Effect of very low dose daily, long-term aspirin therapy on mucosal injury in healthy humans. *Gastroenterology* 1999 Jul;117(1):17-25
43. Lin KJ, Hernandez-Diaz S, Garcia Rodriguez LA. Acid suppressants reduce risk of gastrointestinal bleeding in patients on anti-thrombotic or anti-inflammatory therapy. *Gastroenterology* 2011 Jul;141(1):71-9
44. Endo H, Hosono K, Inamori M, Nozaki Y, Yoneda K, Fujita K, Takahashi H, Yoneda M, Abe Y, Kirikoshi H, et al. Characteristics of small bowel injury in symptomatic chronic low-dose aspirin users: the experience of two medical centers in capsule endoscopy. *J Gastroenterol* 2009 April;44(6):544-9
45. Matsumoto T, Kudo T, Esaki M, Yano T, Yamamoto H, Sakamoto C, Goto H, Nakase H, Tanaka S, Matsui T, et al. Prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy determined by doubleballoon endoscopy: a Japanese multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 2008 Jul;43(4):490-6
46. Manetas M, O'Loughlin C, Kelemen K, Barkin JS. Multiple small-bowel diaphragms: a cause of obscure GI bleeding diagnosed by capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004 Nov;60(5):848-51
47. Endo H, Sakai E, Taniuchi L, Kessoku Y, Ezuka A, Kawamura H, Taquri M, Hiqurashi T, Ohkubo H, Yamada E, et al. Risk factors for

- small-bowel mucosal breaks in chronic low-dose aspirin users: data from a prospective multicenter capsule endoscopy registry. *Gastrointest Endosc* 2014 Nov;80(5):826-34
48. Iwamoto J, Mizokami Y, Saito Y, Shimokobe K, Honda A, Ikegami T, Matsuzaki Y. Small-bowel mucosal injuries in low-dose aspirin users with obscure gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol* 2014 Sep;20(36):13133-8
49. Watari I, Oka S, Tanaka S, Igawa A, Nakano M, Aoyama T, Yoshida S, Chayama K. Comparison of small-bowel mucosal injury between low-dose aspirin and non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: a capsule endoscopy study. *Digestion* 2014 May;89(3):225-31
50. Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005 Jan; 3(1): 55-59
51. Matsuhashi N, Yamada A, Hiraishi M, Konishi T, Minota S, Saito T, Sugano K, Yazaki Y, Mori M, Shiga J. Multiple strictures of the small intestine after long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *Am J Gastroenterol* 1992 Sep;87(9):1183-6
52. Kelly ME, McMahon LE, Jaroszewski DE, Yousfi MM, De Petris G, Swain JM. Small bowel diaphragm disease: seven surgical cases. *Arch Surg* 2005 Dec;140(12):1162-6
53. Onwudike M, Sundaresan M, Melville D, Wood JJ. Diaphragm disease of the small-bowel: a case report and literature review. *Dig Surg* 2002;19(5):410-3
54. Mehdizadeh S, Lo SK. Treatment of small-bowel diaphragm disease by using double-balloon enteroscopy. *Gastrointest Endosc* 2006 Dec; 64(6):1014-7
55. Wallace JL, Syer S, Denou E, de Palma G, Vong L, McKnight W, Jury J, Bolla M, Bercik P, Collins SM, et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology* 2011 Oct;141(4):1314-22
56. Yoda Y, Amagase K, Kato S, Tokioka S, Murano M, Kakimoto K, Nishio H, Umegaki E, Takeuchi K, Hiquchi K. Prevention by lansoprazole, a proton pump inhibitor, of indomethacin -induced small intestinal ulceration in rats through induction of heme oxygenase-1. *J Physiol Pharmacol* 2010 Jun; 61(3):287-94
57. Higuchi K, Yoda Y, Amagase K, Kato S, Tokioka S, Murano M, Takeuchi K, Umegaki E. Prevention of NSAID-induced small intestinal mucosal injury: prophylactic potential of lansoprazole. *J Clin Biochem Nutr* 2009 Sep; 45(2):125-30
58. Nagata N, Niikura R, Aoki T, Sakurai T, Moriyasu S, Shimbo T, Sekine K, Okubo H, Watanabe K, Yokoi C, et al. Effect of proton-pump inhibitors on the risk of lower gastrointestinal bleeding associated with NSAIDs, aspirin, Clopidogrel, and warfarin. *J Gastroenterol* 2015 Nov;50(11):1079-86
59. Kurokawa S, Katsuki S, Fujita T, Saitoh Y, Ohta H, Nishikawa K, Sato Y, Sato Y, Ohira K, Yamada M, et al. A randomized, double-

- blinded, placebo-controlled, multicenter trial, healing effect of rebamipide in patients with low-dose aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury. *J Gastroenterol* 2014 Feb; 49(2): 239-44
60. Gopal DV, Katon RM. Endoscopic balloon dilation of multiple NSAID-induced colonic strictures: case report and review of literature on NSAID-related colopathy. *Gastrointest Endosc* 1999 July;50(1):120-3
61. Stolte M, Karimi D, Vieth M, Volkholz H, Dirschmid K, Rappel S, Bethke B. Strictures, diaphragms, erosions or ulcerations of ischemic type in the colon should always prompt consideration of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced lesions. *World J Gastroenterol* 2005 Oct;11(37):5828-33
62. Yuhara H, Corley DA, Nakahara F, Nakajima T, Koike J, Igarashi M, Suauki T, Mine T. Aspirin and non-aspirin NSAIDs increase risk of colonic diverticular bleeding: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol* 2014 Jun;49(6):992-1000
63. Smith JA, Pineau C. Endoscopic therapy of NSAID-induced colonic diaphragm disease: two cases and a review of published reports. *Gastrointest Endosc* 2000 Jul;52(1):120-5
64. Nagata N, Niikura R, Aoki T, Shimbo T, Kishida Y, Sekine K, Tanaka S, Watanabe K, Sakurai T, Yokoi C, et al. Colonic diverticular hemorrhage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, low-dose aspirin, antiplatelet drugs, and dual therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2014 Oct; 29(10):1786-93
65. Strate LL, Liu YL, Huang ES, Giovannucci EL, Chan AT. Use of Aspirin or Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs increases risk for diverticulitis and diverticular bleeding. *Gastroenterol* 2011 May;140(5):1427-33
66. Chan FK, Ching JY, Suen BY, Tse YK, Wu JG, Sung JJ. Effect of Helicobacter pylori eradication on the long-term incidence of recurrent ulcer bleeding in high-risk aspirin users: a 10 years prospective cohort study. *Gastroenterology* 2013 Mar;144(3):528-35
67. Hsu PI. New look at antiplatelet agent-related peptic ulcers: An update of prevention and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2012 Apr;27(4):654-61
68. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Lanas A, Sanders DS, Kurien M, Rotondano G, Hucl T, Dinis-Ribeiro M, Marmo R, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015 Oct;47(10): a1-a46