

非類固醇類消炎藥相關之消化道潰瘍

章振旺^{1,2} 張文熊^{1,2} 林錫泉^{1,2} 王鴻源^{1,2} 朱正心¹ 王蒼恩^{1,2} 林宜宗¹ 施壽全^{1,2}

¹馬偕紀念醫院 腸胃肝膽科

²馬偕醫護管理專科學校

摘要

在台灣約有25.6%的門診病患會使用除了aspirin外的其他非類固醇類消炎藥(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)；使用NSAIDs藥物有20%的病患會有消化道潰瘍的產生，其中1-4%會因消化道潰瘍而產生其他併發症，如出血或胃穿孔；隨著藥物的進步，消化道潰瘍病患逐年下降，但其中因NSAIDs引起之潰瘍之比率卻是逐年增加，而且死亡率高；現階段有很多藥物可用於治療或預防NSAIDs引起之消化道潰瘍，在治療方面，H2接受器拮抗劑(histamine H2-receptor antagonists, H2RA)、質子幫浦抑制劑(proton pump inhibitors, PPI)或其它黏膜保護劑都有一定的效果；在預防方面，對於無風險的病患建議使用低風險之NSAIDs，並盡可能使用較低劑量，對於有風險的病患，可依風險高低，適時改用選擇性COX-2抑制劑以減少對腸胃道的傷害，或在使用NSAIDs時合併H2接受器拮抗劑或質子幫浦抑制劑…等，也可減少部分NSAIDs引起之潰瘍。所以當病患可能發生潰瘍時，停用NSAIDs改使用替代藥物或適時合併使用抗潰瘍藥物有助於潰瘍之預防及治療。

關鍵詞：非類固醇類消炎藥 (NSAIDs)
消化道潰瘍 (Peptic Ulcer)

前言

消化道潰瘍是指腸胃道黏膜受到破損，起因於胃酸與胃蛋白酶破壞上皮細胞，常見的消化道潰瘍通常是指發生在胃及十二指腸的潰瘍；在台灣約有25.6%的門診病患會使用除了aspirin以外的其他非類固醇類消炎藥(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)¹；在內視鏡追蹤下，使用NSAIDs藥物有20%的病患會有消化道潰瘍的產生，特別是胃潰瘍，這些病患大部分都沒有症狀，但其中1-4%會因消化道潰瘍而產生其他併發症，如出血或胃穿孔²；

特別是在過去有潰瘍史、併用類固醇或抗凝血藥、老年人及罹患其他慢性病患者³。根據統計，在台灣門診使用NSAIDs的病患，有高達71.3%會併用制酸劑來預防NSAIDs引起之潰瘍¹，但是制酸劑真的有效嗎？為何NSAIDs會引起潰瘍？如何有效治療及預防NSAIDs藥物引起的消化道潰瘍？以下我們討論之。

致病機轉

消化道潰瘍的成因主要是黏膜的保護因子與攻擊因子失去平衡，保護因子包含有黏膜、

胃黏膜血流量及黏膜修復能力，攻擊因子則主要有胃酸及胃蛋白酶。NSAIDs 可以引起消化道黏膜傷害進而引起潰瘍出血，它的病理機轉可大致分為直接傷害(topical injury)及全身系統之影響(systemic effect)：

直接傷害

胃及十二指腸會分泌黏液(mucus)及碳酸氫根離子(bicarbonate)，是消化道的第一道防線，NSAIDs藥物(含aspirin)呈現弱酸性，可直接對消化道黏膜造成傷害；NSAIDs藥物亦會減少胃黏膜之厭水性(hydrophobicity)，因此使胃酸及胃蛋白酶可輕易穿透胃黏膜造成傷害⁴；另一方面，NSAIDs藥物之使用可能引起膽汁分泌增加，使得胃十二指腸的膽汁逆流增加，間接造成胃十二指腸之黏膜傷害⁵。

全身系統之影響

Prostaglandins(前列腺素)對於胃十二指腸的黏膜的維持及修復扮演著很重要的角色，NSAIDs 可減少胃黏膜prostaglandins之合成因而造成黏膜傷害；prostaglandins是由arachidonic acid衍生而來，arachidonic acid透過cyclooxygenase pathway及 5-lipoxygenase pathway代謝成prostaglandins及leukotrienes；在哺乳類動物有兩種cyclooxygenase(COX)，分別是COX-1及COX-2；COX-1存在於人體大部分組織，如胃黏膜、腎臟、血小板等，COX-2主要存在於macrophages或synovial cells等，當人體受到傷害時COX-2便會表現出來造成發炎反應。傳統NSAIDs抑制COX的活性，間接抑制了prostaglandin、prostacyclin及thromboxanes之產生而達到止痛消炎；但是除了COX-2外，同時也抑制了COX-1的活性因而影響胃黏膜之prostaglandins而造成傷害。使用針劑或腸溶劑型之NSAIDs雖可以減輕對黏膜的直接傷害，但因為NSAIDs藥物的全身系統的影響，仍然有造成消化道潰瘍之危險^{4,6,7}。根據研究，既使使用低劑量aspirin到30mg仍然會抑制胃黏膜prostaglandin之合成而造成潰瘍⁵。另外，一般門診使用制酸劑預防NSAIDs之副作用，雖可中和胃酸及緩解NSAIDs之酸性，由以上可知對NSAIDs之所造成之系統傷害沒有效果。

診斷

對於NSAIDs引起之胃及十二指腸潰瘍，一般定義為發生在胃或十二指腸的潰瘍且直徑須大於3mm⁸；雖然消化道潰瘍不一定會腹痛，但多數人還是以腹痛為表現，因為NSAIDs有止痛的效果，由消化道潰瘍引起之腹痛便容易被忽略；另一方面，其他可能引起腹痛的疾病，如消化不良、肝、膽、胰疾病等不典型症狀也會造成我們判斷上的困難，當病患使用NSAIDs藥物合併解黑便、貧血等，既使沒有腹痛或其他腸胃道症狀也應特別注意。

使用NSAIDs藥物產生的消化道潰瘍以胃及十二指腸潰瘍最多；上消化道鋇劑攝影是一項安全且非侵入性的方法，但因為其對潰瘍診斷率低，且無法進行切片、診斷幽門螺旋桿菌感染以致應用性不高。上消化道內視鏡是最好的診斷工具，一般診斷性內視鏡發生相關併發症小於1/5000，是一項相當安全的檢查⁹。在一般內視鏡下，以部位而言NSAIDs引起之潰瘍在胃有44.8%、十二指腸有21.1%，另有34.1%同時發生；在與幽門螺旋桿菌引起之潰瘍比較，NSAIDs引起之潰瘍常為多發性且潰瘍半徑較大¹⁰。

另一方面，隨著膠囊內視鏡(capsule endoscopy)與雙氣囊小腸鏡(double-balloon enteroscopy)的發展，目前對小腸已可詳細檢查評估，研究發現NSAIDs及aspirin除了會引起胃及十二指腸之潰瘍外，亦會造成其它小腸或大腸潰瘍甚至出血；根據日本一項以雙氣囊小腸鏡對小腸的研究，發現NSAIDs的使用者至少有51%的患者可能在小腸產生黏膜病變(non-specific mucosal breaks)¹¹；這些病灶多以各種形式的多發性糜爛(multiple erosions)或潰瘍來表現，有些甚至以小腸或大腸的環狀潰瘍(circular ulcer)或大腸炎(colitis)來表現；因此對NSAIDs產生的潰瘍已從傳統侷限於胃十二指腸擴充到其它腸胃道¹²。

治療及相關藥物

對於已發生的潰瘍，最好的方法就是停用NSAIDs，在停用NSAIDs藥物後，可選用H₂接受器拮抗劑(histamine H₂-receptor antagonists, H₂RA)或質子幫浦抑制劑(proton pump inhi-

bitors, PPI)；在不停用NSAIDs情況下建議併用PPI(表一)⁶。以下簡述治療及相關藥物。

H2接受器拮抗劑

在胃壁細胞的胃酸分泌受到乙醯膽鹼(acetylcholine)、組織胺(histamine)和胃泌素(gastrin)所控制；在這三者中組織胺被認為是最重要的；組織胺由鄰近mast cell分泌後會作用到胃壁細胞的H2-receptor，然後與ATP接合使形成cAMP，進一步活化胃壁細胞內的H⁺,K⁺-ATPase，H⁺,K⁺-ATPase可使proton pump作用進而分泌H⁺進入胃中。H2RA藉由阻斷H2-receptor可降低胃酸之分泌從而減少潰瘍之產生。H2RA包含有cimetidine、ranitidine、famotidine、roxatidine、及nizatidine等，是常用的腸胃道潰瘍治療用藥。對於治療NSAIDs引起之潰瘍，對H2RA目前並未很深入研究，目前認為使用一般劑量的H2RA 6到12個月，既使不停用NSAIDs也可以使75% (range 55%-88%)的胃潰瘍及87% (range 67%-100%)十二指腸潰瘍癒合⁵；但是其他研究顯示不停用NSAIDs可能使潰瘍延遲癒合，特別是較大的潰瘍；O'Laughlin 等人指出在治療由aspirin引起之潰瘍時，同樣使用cimetidine 8週，當胃潰瘍直徑小於5mm時有90% 病患潰瘍癒合，相反的當直徑大於5mm時則只有25% 病患癒合³。

質子幫浦抑制劑

前面提到H⁺,K⁺-ATPase可使胃壁細胞上的proton pump 作用而分泌H⁺進入胃，阻斷proton pump之功能就等於阻斷胃酸生成；常見的PPI藥物包括有omeprazole、esomeprazole、lansoprazole、rabeprazole、pantoprazole等，是現在最常用的潰瘍治療藥物，不管是aspirin或其他NSAIDs，PPI藥物的使用的確可減少潰瘍之發生¹⁴。PPI的藥物直接抑制胃酸的總開關，所以藥效比H2RA強；在一個研究發現，對於NSAIDs引起之潰瘍，每天使用omeprazole 20mg一次與每天服用ranitidine 150mg兩次，在8週後發現使用omeprazole的病患有80%潰瘍癒合，而使用ranitidine的病患有63%癒合，證明PPI在治療NSAIDs引起之潰瘍的確優於H2RA¹⁵。

黏膜保護劑 (mucosal protective agents)

Sucralfate 是一種含鋁鹽的藥物，不管是或

表一：NSAIDs藥物相關之消化道潰瘍處理建議*

臨床表現	藥物使用建議
活動性潰瘍	
停用NSAIDs	H2接受器拮抗劑或質子幫浦抑制劑
持續NSAIDs	質子幫浦抑制劑
幽門螺旋桿菌感染	在潰瘍或是有過去潰瘍病史的病患，建議接受幽門螺旋桿菌之根除性治療

* Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed.

不是NSAIDs藥物引起之潰瘍都有療效；對於非NSAIDs藥物引起之潰瘍它的功效與 H2RA 差不多。對於NSAIDs藥物引起之潰瘍，sucralfate可以減少28% 到 8%之潰瘍；另外，長期併用sucralfate亦可增加NSAIDs藥物使用之順應性¹⁶⁻¹⁸。

Misoprostol是一種合成的prostaglandin衍生物，其作用機轉為刺激胃十二指腸黏液及碳酸氫根離子的分泌，增進黏膜的血流，促進受傷細胞之修復，具有黏膜保護的作用¹⁹，可用於預防及治療NSAIDs所引起之潰瘍；在成人使用劑量建議為飯後及睡前200mcg口服，如病患同時併用NSAIDs時，則應與NSAIDs同時服用。雖然misoprostol可預防NSAIDs引起的潰瘍，不過因為其副作用如腹痛、腹瀉而受限²⁰，有超過20%的病患在使用misoprostol會產生嚴重腹瀉因此而停藥⁹；另外，misoprostol對已形成之潰瘍也沒有預防再出血的功效²¹，因此，雖然misoprostol也可用於治療NSAIDs引起的潰瘍，但多使用為預防用藥。

選擇性COX-2 抑制劑 (selective COX-2 inhibitors)

使用傳統的NSAIDs藥物止痛或抑制發炎會增加消化道出血的風險，選擇性COX-2 抑制劑可替代部分的傳統的NSAIDs藥物；選擇性COX-2 抑制劑與COX-2 enzyme結合使失去活性，進而降低prostaglandin、prostacyclin 及thromboxanes而抑制了發炎反應和疼痛。由於COX-2 enzyme主存於發炎組織和免疫細胞；在胃腸道主要的enzyme是COX-1，所以選擇性COX-2 抑制劑可消炎止痛而較無胃腸潰瘍的風險。在老年病患使用選擇性COX-2 抑制劑取代傳統NSAIDs可將潰瘍的風險由13%降到6%²¹；然而由於部分選擇性COX-2 抑制劑可能增加心血管疾病的可能，目前rofecoxib及 valdecoxib已經下市，使用其他選擇性COX-2 抑制劑也會有

安全性的考量²。

預防策略

對於NSAIDs藥物相關之潰瘍，不要使用NSAIDs藥物是最好的預防方法；如果要使用NSAIDs藥物，一般可以併用misoprostol或質子幫浦抑制劑或者改用選擇性COX-2抑制劑，在功效上PPI> 選擇性COX-2抑制劑> misoprostol²²。臨床上在選用藥物尚須評估出血風險及經濟效益，根據過去研究，消化道潰瘍的過去史是最相關的危險因子²³，而其它重要的相關危險因子則尚包含有：年紀較大，罹患心血管疾病，使用高劑量NSAIDs，使用多種NSAIDs，同時使用aspirin、其它抗血小板藥物 (antiplatelet drugs)、steroids 或warfarin等；當使用NSAIDs藥物藥物時，在沒有任何危險因子時，每年僅有0.8%病患發生潰瘍，當有1個危險因子時有2%，3個危險因子時則快速上升至7.6%~8.6%，而4個危險因子時就高達18%；依據危險因子我們可將病患分為4組來討論：低度風險 (無危險因子)、中度風險 (1-2個危險因子)、高度風險 (>3個危險因子或同時使用aspirin或steroids或 warfarin)、極度風險 (曾有消化道潰瘍病史)²⁴。

低度風險

根據報導在常用的NSAIDs中引起消化道潰瘍的機會：azapropazone> ketoprofen> piroxicam> indomethacin> naproxen> diclofenac> ibuprofen²⁵，對於低度風險的病患建議使用較不易引起潰瘍的NSAIDs，當然使用劑量也是愈低愈好；基於經濟效益考量，對低度風險病人目前不建議馬上使用選擇性COX-2 抑制劑替代NSAIDs，同時也不建議併用PPI或H2RA。

中度風險

對於中度風險的病患大部分年紀較大，同樣建議使用較少引起潰瘍的NSAIDs，但另建議併用PPI 或H2RA 或misoprostol；如果不併用抗潰瘍藥物，在無心血管疾病的病患也可使用選擇性COX-2 抑制劑替代NSAIDs²⁴。

高度風險

高度風險的病患包含有超過3個危險因子或同時使用aspirin、steroids或 warfarin的病患；在

這些有超過 3 個危險因子的病患建議不要使用傳統NSAIDs，若無心血管疾病可考慮改用選擇性COX-2 抑制劑替代²⁴；Aspirin是第一個被發現的NSAIDs藥物，因其在心血管的保護作用，現在已大量使用在門診的病人；當病患有心血管疾病風險時常會併用aspirin，因為選擇性COX-2 抑制劑可能有心血管疾病的風險，在這類病患不建議將NSAIDs直接改用選擇性COX-2 抑制劑，而以較少引起潰瘍的NSAIDs合併PPI 或misoprostol之使用，有學者建議改用naproxen等低風險NSAIDs加上PPI，但對於低心血管疾病的病患則仍可選用低劑量選擇性COX-2 抑制劑；如果有併用warfarin則建議使用選擇性COX-2 抑制劑替代傳統NSAIDs 同時加上misoprostol；如果是併用warfarin則建議使用選擇性COX-2 抑制劑替代傳統NSAIDs即可²⁴。

極度風險

有極度風險會產生消化道潰瘍的病患指的就是曾有潰瘍過的病患，對於這類病患是禁止使用NSAIDs而以選擇性COX-2 抑制劑替代，同時需合併使用PPI或/及misoprostol (表二)²⁴。

另一方面，現今電腦在醫學之應用日益增多，一項研究指出除了教育臨床醫師外，當醫師在使用電腦醫令開立NSAIDs時，若電腦同時可以提醒臨床醫師藥物風險，病患接受適當腸胃道保護藥物的比例可由26%上升到55%²⁶。

幽門螺旋桿菌感染(*Helicobacter pylori* infection)

近年來，幽門螺旋桿菌對消化道潰瘍的影響獲得重視，除了使用藥物治療NSAIDs引起之潰瘍外，當病患同時感染幽門螺旋桿菌時，根除幽門螺旋桿菌可以預防潰瘍之發生。在2007年的第三版馬斯垂克共識 (Maastricht III Consensus)認為雖然根除幽門螺旋桿菌尚不足以完全預防NSAIDs引起之潰瘍，但是有其使用價值；對於感染幽門螺旋桿菌患者，在初次使用NSAIDs前根除幽門螺旋桿菌可以預防潰瘍及出血；對於需長期使用NSAIDs病患，併用PPI可能比根除幽門螺旋桿菌有更好的效果；對於長期使用aspirin的病患，如果有出血症狀懷疑有消

表二：NSAIDs藥物相關之消化道潰瘍之預防建議²⁴

風險評估	藥物使用建議
低度風險 (無任何危險因子)	使用低風險之傳統NSAIDs，並盡可能使用低劑量
中度風險 (有1-2個危險因子)	1.使用COX-2 抑制劑替代NSAIDs 2.使用較少引起潰瘍的NSAIDs合併PPI 或H2RA 或misoprostol
高度風險 (> 3個危險因子或併用aspirin或warfarin或steroids)	1.在併用aspirin的患者，以較少引起潰瘍的NSAIDs合併PPI 或misoprostol之使用 2.在併用warfarin的患者，以選擇性COX-2 抑制劑替代NSAIDs合併misoprostol之使用 3.在併用steroids的患者，以選擇性COX-2 抑制劑替代NSAIDs
極度風險 (曾有潰瘍過去史的病患)	禁用NSAIDs而以選擇性COX-2 抑制劑替代並合併PPI及/或misoprostol之使用

*危險因子包含有年紀大，有心血管疾病，使用高劑量NSAIDs，使用多種NSAIDs，同時使用aspirin、其它抗血小板藥物(antiplatelet drugs)、steroids 或warfarin等。

*NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; COX-2, cyclo-oxygenase-2; PPI, proton pump inhibitors.

化道潰瘍，必須檢測是否感染幽門螺旋桿菌，如果確定感染則在治療消化道潰瘍時，最好合併根除幽門螺旋桿菌²⁷。

結論

隨著藥物的進步，消化道潰瘍病患逐年下降，但其中因NSAIDs引起之潰瘍之比率卻是逐年增加，而且死亡率高²⁸；在住院病患如果因NSAIDs引起嚴重消化道出血，有4.5%的死亡率，而因幽門螺旋桿菌出血而死亡者只有2.9%¹⁰，因此NSAIDs之使用需特別小心。在老年人因為隨著年紀增長，可能會罹患心血管或關節疾病因而使用aspirin或NSAIDs，而且老年人可能有其他相關疾病使危險性更高，NSAIDs引起之潰瘍更需特別小心；另一方面，臨床上也常遇到病患單純使用aspirin來預防心血管疾病而沒有使用其它NSAIDs，這些病患同樣也有出血的風險，對於可能引起出血之病患，臨床醫師常會停用aspirin而改用clopidogrel或ticlopidine等抗血小板藥物；最近研究則發現，aspirin合併使用esomeprazole對於預防潰瘍之再出血優於單獨使用clopidogrel²⁹，不過對於aspirin與抗血小板藥物及PPI的關係仍須進一步研究。總而言之，當病患可能發生潰瘍時，停用NSAIDs或aspirin，使用替代藥物或適時合併使用抗潰瘍藥物有助於潰瘍之預防及治療。

參考文獻

1. Chen TJ, Liu JY, Hwang SJ. Non-steroidal anti-inflammatory drug and antacid co-prescription in Taiwan: analysis of national insurance claims. *Chinese Medical Journal (Taipei)* 2002; 65: 588-93.
2. Scheiman JM. Unmet needs in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced upper gastrointestinal diseases. *Drugs* 2006; 66(Suppl 1): 15-21.
3. Scheiman JM. Prevention of NSAID-Induced Ulcers. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2008; 11: 125-34.
4. Allen A, Flemström G. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005; 288: C1-19.
5. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-99.
6. Valle JD. Peptic ulcer disease. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005; 1746-62.
7. Cryer B. Mucosal defense and repair. Role of prostaglandins in the stomach and duodenum. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30: 877-94.
8. Yeomans ND, Naesdal J. Systematic review: ulcer definition in NSAID ulcer prevention trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 465-72.
9. Gupta S, McQuaid K. Management of nonsteroidal, anti-inflammatory, drug-associated dyspepsia. *Gastroenterology* 2005; 129: 1711-9.
10. Liu NJ, Lee CS, Tang JH, et al. Outcomes of bleeding peptic ulcers: A prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: e340-7.
11. Matsumoto T, Kudo T, Esaki M, et al. Prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy determined by double-balloon endoscopy: a Japanese multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 490-6.
12. Ono S, Kato M, Asaka M, et al. Diagnostic imaging of NSAID ulcers. *Nippon Rinsho* 2007; 65: 1792-800.
13. O'Laughlin JC, Silvano GK, Ivey KJ. Resistance to medical therapy of gastric ulcers in rheumatic disease patients taking aspirin. A double-blind study with cimetidine and follow-up. *Dig Dis Sci* 1982; 27: 976-80.

14. Hallas J, Lauritsen J, Villadsen HD, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal bleeding, identifying high-risk groups by excess risk estimates. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 438-44.
15. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhász L, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal 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.
16. Rees WD. Mechanisms of gastroduodenal protection by sucralfate. *Am J Med* 1991; 91: 58S-63S.
17. Caldwell JR, Roth SH, Wu WC, et al. Sucralfate treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal symptoms and mucosal damage. *Am J Med* 1987; 83: 74-82.
18. Miglioli M, Bianchi Porro G, Vaira D, et al. Prevention with sucralfate gel of NSAID-induced gastroduodenal damage in arthritic patients. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2367-71.
19. Ng W, Wong WM, Chen WH, et al. Incidence and predictors of upper gastrointestinal bleeding in patients receiving low-dose aspirin for secondary prevention of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2923-7.
20. Lorenzaine. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology* 2001; 120: 594-606.
21. Armstrong CP, Blower AL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. *Gut* 1987; 28: 527-32.
22. Targownik LE, Metge CJ, Leung S, et al. The relative efficacies of gastroprotective strategies in chronic users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 2008; 134: 937-44.
23. Rodriguez LAG, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 769-72.
24. Chan FK, Graham DY. Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications--review and recommendations based on risk assessment. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1051-61.
25. Langman MJ, Weil J, Wainwright P, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 1075-8.
26. Coté GA, Rice JP, Bulsiewicz W, et al. Use of physician education and computer alert to improve targeted use of gastroprotection among NSAID users. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1097-103.
27. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-81.
28. Lassen A, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish county 1993-2002: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 945-53.
29. Chan FK, Ching JY, Hung LC, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 238-44.

Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs-Related Peptic Ulcer

Chen-Wang Chang^{1,2}, Wen-Hsiung Chang^{1,2}, Shee-Chan Lin^{1,2}, Horng-Yuan Wang^{1,2},
Cheng-Hsin Chu¹, Tsang-En Wang^{1,2}, I-Tsung Lin¹, and Shou-Chuan Shih^{1,2}

¹*Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine; Mackay Memorial Hospital;*
²*Mackay Medicine, Nursing and Management College, Taipei, Taiwan*

Except of aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were prescribed in 25.6% patients in outpatient services in Taiwan. Peptic ulcer disease was found in 20% patients during taking NSAIDs, and 1-4% patients suffered from other complications, such as bleeding or perforation. Incidence of peptic ulcers decreased now but an increasing proportion is related to NSAID and the mortality is high. There are several drugs prescribing for treatment or prevention of NSAIDs-related ulcer. Selective COX-2 inhibitors, histamine H2-receptor antagonists and proton pump inhibitors are prescribed for treatment of NSAIDs-related ulcer. In addition, prevention of NSAIDs-related ulcer must be in accordance with risk. Least ulcerogenic NSAIDs are prescribed for the patient without risk. In patient with risks, NSAIDs may be shifted to selective COX-2 inhibitors or combined with H2-receptor antagonists or proton pump inhibitors according to the risks. (*J Intern Med Taiwan* 2009; 20: 203-208)