

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

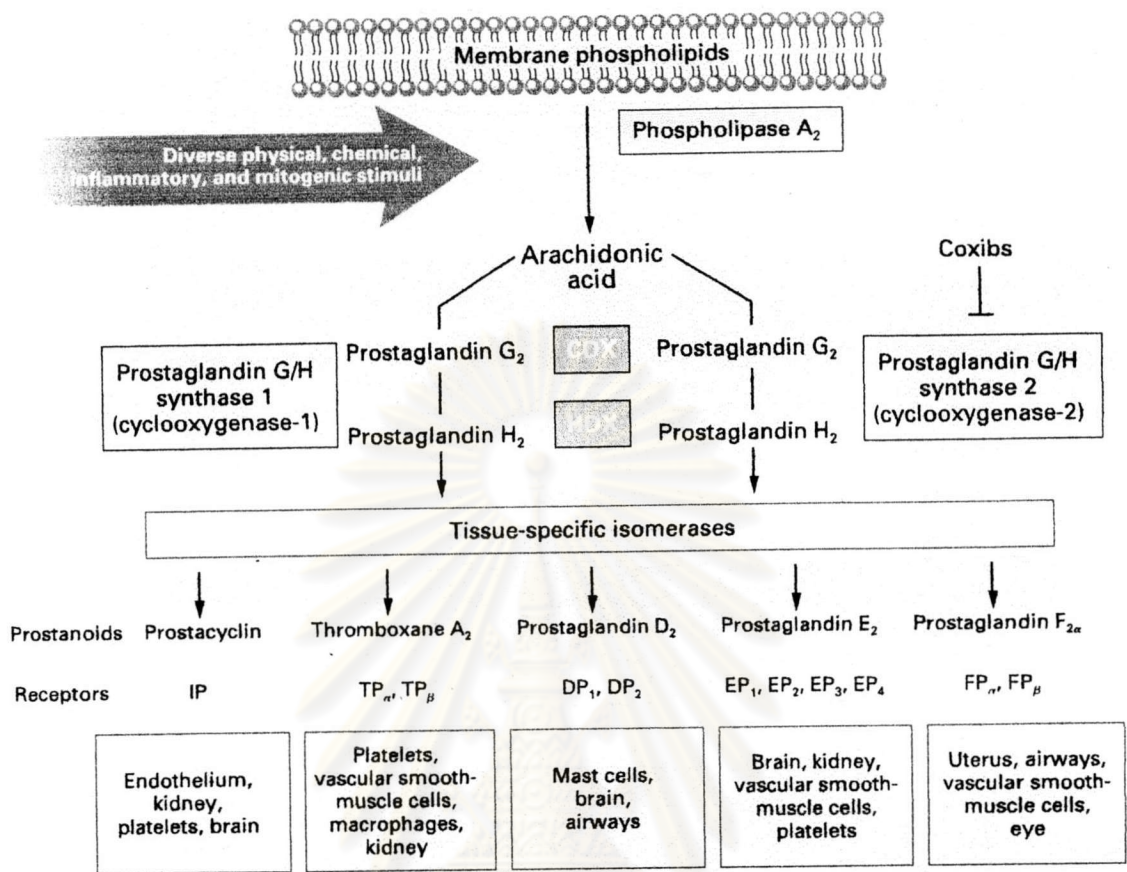
แนวคิดและทฤษฎี

การใช้ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs) เป็นยาที่มีฤทธิ์ต้านอักเสบ บรรเทาปวด และลดไข้ ซึ่งใช้กันอย่างแพร่หลาย ในปี พ.ศ.2538 ที่ประเทศสหรัฐอเมริกา มีผู้ใช้ NSAIDs ในแต่ละวันประมาณ 13 ล้านคน คิดเป็นมูลค่ามากกว่า 1 พันล้านดอลลาร์สหรัฐ(1) และปี พ.ศ.2543 มูลค่าการใช้ยาในกลุ่มนี้เพิ่มขึ้นเป็น 4.5 พันล้านดอลลาร์สหรัฐ(2) ในปี พ.ศ.2542 ประเทศอังกฤษและเวลส์มีการสั่งใช้ NSAIDs เพื่อการรักษา มากกว่า 18.5 ล้านครั้ง คิดเป็นมูลค่าประมาณ 170 ล้านปอนด์ซึ่งยังไม่นับรวมถึงมูลค่ายาที่ให้เพื่อป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหาร(17) นอกจากนี้ยังพบว่าในประเทศอังกฤษมีผู้ใช้ NSAIDs ที่อายุมากกว่า 60 ปี ประมาณ 1.5 ล้านคน และในประเทศออสเตรเลียมีผู้ใช้ NSAIDs ที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ประมาณร้อยละ 20 ของผู้ใช้ NSAIDs ทั้งหมด ซึ่งผู้สูงอายุเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหาร(21)

กลไกการออกฤทธิ์ของ NSAIDs มาจากการยับยั้งเอนไซม์ COX ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เปลี่ยนกรดอะราคิโดนิก เป็นพรอสตาแกลนดิน ดังแสดงในรูปที่ 2.1 โดย PG_2 และ PH_2 ที่เกิดขึ้นจะถูกเปลี่ยนแปลงโดย tissue-specific isomerases ไปเป็น พรอสตานอยด์ (prostanoids) ที่คงตัว เช่น PGE_2 , พรอสตาไซคลิน (prostacyclin, PGI_2), TXA_2 , PGD_2 และ $PGF_{2\alpha}$ พรอสตาแกลนดินจะควบคุมระบบการทำงานของร่างกายหลายอย่าง ดังแสดงในตารางที่ 2.1

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



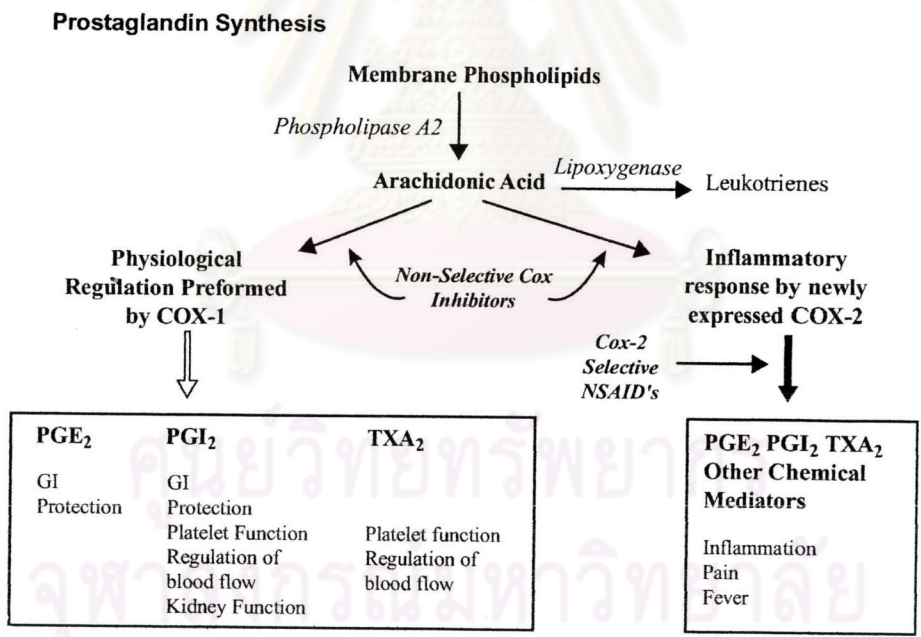
รูปที่ 2.1 กลไกการออกฤทธิ์ของ NSAIDs(3)

ตารางที่ 2.1 บทบาทและหน้าที่ของ PGs ในร่างกาย(1)

หน้าที่ของ PGs ในร่างกาย	PGs ที่เกี่ยวข้อง
คลายกล้ามเนื้อเรียบของระบบหลอดเลือด	PGE ₂ , PGF _{2α} , PGI ₂
เพิ่มการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือด	TXA ₂
ยับยั้งการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือด	PGI ₂
คลายกล้ามเนื้อเรียบหลอดลม	PGE ₂ , PGI ₂
เพิ่มการหดตัวกล้ามเนื้อเรียบหลอดลม	PGF _{2α}
เพิ่มกระแสเลือดไปเลี้ยงไต	PGE ₂ , PGI ₂
ป้องกันเยื่อกระเพาะอาหาร	PGE ₂ , PGI ₂
เพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบมดลูก	PGE ₂ , PGF _{2α}
คลายกล้ามเนื้อเรียบมดลูก	PGI ₂

PGs = พรอสตาแกลนดิน TX = ทروมบอกเซน

จากการศึกษาพบว่า เอนไซม์ COX มี 2 ไอโซฟอร์ม คือ COX-1 และ COX-2 โดย COX-1 ส่วนใหญ่จะมีปริมาณคงที่ พบได้ทั่วไปในร่างกาย และพบมากที่เกล็ดเลือด เนื้อเยื่อผนังหลอดเลือด บริเวณทางเดินอาหาร หลอดเลือดขนาดเล็กที่ไต glomerulus และ conducting ducts COX-1 มีหน้าที่สำคัญในการควบคุมภาวะธำรงดุลของร่างกาย เช่น การควบคุมการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือด ควบคุมการไหลเวียนของเลือดในไตและกระเพาะอาหาร ควบคุมการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร การที่ NSAIDs ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ COX-1 จึงเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร ส่วนเอนไซม์ COX-2 ในภาวะปกติจะมีปริมาณน้อยมากในร่างกาย พบได้ที่ ไต (macula densa, cortical thick ascending limb of the loop of Henle, and medullary interstitium) สมอง กระดูก ระบบสืบพันธุ์ของเพศหญิง แต่เมื่อร่างกายมีการอักเสบหรือปวดเกิดขึ้น COX-2 จะมีปริมาณมากขึ้นถึง 10-80 เท่าของระดับปกติ COX-2 ถูกควบคุมการหลั่งโดยไซโตไคน์ (cytokines), growth factors และ tumor promotor(3,21-23) ดังแสดงในรูปที่ 2.2

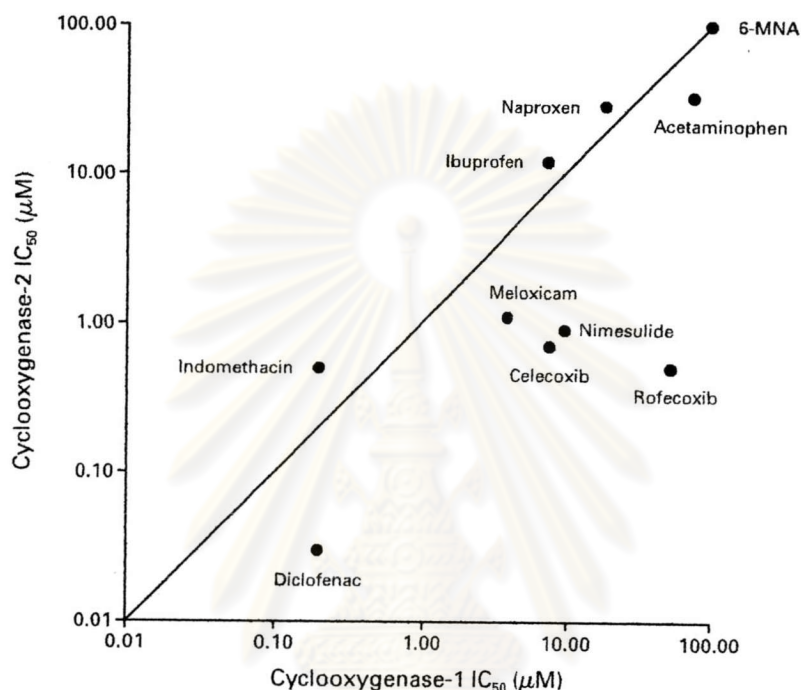


รูปที่ 2.2 การสังเคราะห์ PGs ในร่างกาย(24)

การแบ่งยา NSAIDs ตามโครงสร้างทางเคมีแบ่งได้ดังนี้(25)

1. เอริลโพรพิโอนิก แอซิด (arylpropionic acids) ได้แก่
 - ฟีโนโพรเฟน (fenoprofen),
 - เฟลอบิโพรเฟน (flurbioprofen)
 - ไอบูโพรเฟน (ibuprofen)
 - คีโตโพรเฟน (ketoprofen)
 - นาพรอกเซน (naproxen)
 - ออกซาโพรซิน (oxaprozin)
2. แอนทรานิลิก แอซิด (anthranilic acids) หรือ ฟีนามาเท (fenamates) ได้แก่
 - มีโคลฟีนามิก แอซิด (meclofenamic acid)
 - มีเฟนามิก แอซิด (mefenamic acid)
3. ซาลิซิลเลต (salicylates) ได้แก่
 - อะเซทิลซาลิซิลิก แอซิด หรือ แอสไพริน (acetylsalicylic acid, aspirin)
 - ซาลซาลเลต (salsalate)
 - ดิฟลูนิซาล (diflunisal)
4. เฮเทอโรอิล อะซิติก แอซิด (heteroaryl acetic acids) ได้แก่
 - ไดโคลฟีแนค (diclofenac)
 - โทลเมทิน (tolmetin)
 - คีโตโรแลค (ketorolac)
5. อินโดล และ อินดีน อะเซติก แอซิด (indole and indene acetic acids) ได้แก่
 - อินโดเมทาซิน (indomethacin)
 - ซูลินแดค (sulindac)
6. อีโนลิก แอซิด (enolic acids) ได้แก่
 - ไพรอกซิแคม (piroxicam) และ เมลอคซิแคม (meloxicam)
7. ซัลโฟนานิไลด์ (sulfonanilides) ได้แก่
 - นิเมซูลิด์ (nimesulides)
8. ไดเอริล ซับสติติว ฟูราโนน (diaryl-substituted furanone) ได้แก่
 - โรเฟคอกซิบ (rofecoxib)
9. ไดเอริล ซับสติติว ไพราโซล (diaryl-substituted pyrazoles) ได้แก่
 - เซเลคอกซิบ (celecoxib)

นอกจากนี้ยังสามารถแบ่งยา NSAIDs ตามคุณสมบัติการยับยั้งเอนไซม์ COX-1 และ COX-2 โดยวัดความจำเพาะในการออกฤทธิ์ของ NSAIDs ต่อเอนไซม์ COX ซึ่งคำนวณจากค่าความเข้มข้นที่ยาสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COX ได้ร้อยละ 50 (IC_{50}) ถ้ายามีความจำเพาะต่อ COX-2 ยิ่งมาก ค่า IC_{50} จะยิ่งต่ำเมื่อเทียบกับ COX-1 ดังแสดงในรูปที่ 2.3



รูปที่ 2.3 คุณสมบัติการยับยั้งเอนไซม์ COX-2/COX-1 ของ NSAIDs ชนิดต่างๆ(3)

การแบ่งยาในกลุ่ม NSAIDs ตามคุณสมบัติการยับยั้งเอนไซม์ COX แบ่งได้ 3 กลุ่ม(4) คือ

1. Classical NSAIDs ($COX-2/COX-1 > 1$) เช่น แอสไพริน อินโดเมทาซิน ไอบูโพรเฟน ไดโคลฟีแนค เป็นต้น
2. Selective COX-2 inhibitors ($0.01 \leq COX-2/COX-1 \leq 1$) เช่น เมลอกซิแคม ไนเมซูลิเด เป็นต้น
3. Specific COX-2 inhibitors ($COX-2/COX-1 < 0.01$) เช่น เซเลคอกซิบ โรเฟคอกซิบ วาลเดคอกซิบ เป็นต้น

ข้อบ่งชี้ยา NSAIDs(9,22,26)

ใช้เป็นยาต้านอักเสบ บรรเทาปวดในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคข้อเสื่อม บรรเทาอาการปวดที่ไม่รุนแรง ปวดประจำเดือน ลดไข้ และบรรเทาอาการปวดศีรษะ เป็นต้น

อาการไม่พึงประสงค์ของ NSAIDs

การใช้ยา NSAIDs อาจทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบต่างๆของร่างกายได้ ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 2.2

ตารางที่ 2.2 อาการไม่พึงประสงค์ของ NSAIDs ต่อระบบต่างๆของร่างกาย(21)

ระบบต่างๆของร่างกาย	อาการไม่พึงประสงค์
ระบบทางเดินอาหาร	แผลที่ทางเดินอาหาร หลอดอาหารอักเสบ แผลที่ลำไส้
ระบบไต	ภาวะไตวายเฉียบพลัน ภาวะไม่สมดุลของสารน้ำและเกลือแร่ในร่างกาย ภาวะไตวายเรื้อรัง และ interstitial fibrosis interstitial nephritis กลุ่มอาการเนฟโรติก
ระบบหลอดเลือดและหัวใจ	อาการกำเริบของโรคความดันโลหิตสูง อาการกำเริบของโรคหัวใจล้มเหลว อาการกำเริบของภาวะปวดเค้นหัวใจ
ระบบตับ	เพิ่มระดับเอนไซม์ทรานสอะมิเนส (transaminases) ภาวะตับวาย (พบน้อยมาก)
ระบบประสาทส่วนกลาง	ปวดศีรษะ ง่วงซึม สับสน
ระบบเลือด	ภาวะเกล็ดเลือดน้อย ภาวะเกล็ดเลือดจาง ภาวะแกรนูโลไซต์น้อย
อื่นๆ	อาการกำเริบของโรคหืด ผื่นคันที่ผิวหนัง

ในที่นี้จะกล่าวถึงรายละเอียดเฉพาะอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญซึ่งพบในระบบทางเดินอาหารและไต เท่านั้น

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร

1.1 อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร

ถึงแม้ว่าจะมีการใช้ classical NSAIDs กันอย่างแพร่หลาย แต่การใช้ยาในกลุ่มนี้ก็มีข้อจำกัดในการใช้ที่สำคัญ คือ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร ซึ่งอาจมีอาการตั้งแต่เล็กน้อย เช่น อาหารไม่ย่อย ปวดท้อง ซึ่งพบมากกว่าร้อยละ 40 ของผู้ที่ใช้ยา หรือมีอาการรุนแรงจนเป็นอันตรายต่อชีวิต เช่น เกิดเลือดออกหรือแผลทะลุในทางเดินอาหาร ทำให้ต้องเข้ารับการรักษาทันทีในโรงพยาบาลประมาณร้อยละ 1-2 ต่อปี(6) ในประเทศสหรัฐอเมริกา มีผู้ป่วยที่เกิดอาการรุนแรงต้องเข้ารับรักษาทันทีในโรงพยาบาลถึงปีละ 200,000 ถึง 400,000 คน คิดเป็นมูลค่าการรักษาประมาณ 0.8-1.6 พันล้านดอลลาร์สหรัฐต่อปี(1,8) และผู้ป่วยประมาณปีละ 10,000 ถึง 20,000 คนที่เสียชีวิตจากอาการแทรกซ้อนเหล่านี้ คิดเป็นอัตราการเสียชีวิตประมาณร้อยละ 1.3 ต่อปี(27) ส่วนในประเทศอังกฤษ ประมาณว่ามีผู้ป่วยเสียชีวิตจากอาการไม่พึงประสงค์ของ NSAIDs ซึ่งใช้รักษาข้ออักเสบปีละ 2,000 ราย(17) ซึ่งการศึกษาของ Hawkey และคณะ (2003) พบว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปีที่ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลจากอาการเลือดออกในทางเดินอาหารประมาณ 3,500 คนต่อปี และมีอัตราการเสียชีวิตจากอาการเหล่านี้ประมาณ 400 คนต่อปี(28) และจากข้อมูลของ Arthritis Rheumatism and Aging Medical System (ARAMIS) (1998) พบว่าในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 1,000 คน ที่รับประทานยา NSAIDs เป็นเวลา 1 ปี มีผู้ป่วยจำนวน 13 คน ที่เกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงในระบบทางเดินอาหาร (แผลเลือดออกหรือแผลทะลุในทางเดินอาหาร) แต่ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบพบอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวน้อยกว่าประมาณ 7.3 คน ในผู้ป่วย 1,000 คน(29) ซึ่งค่าใช้จ่ายในการรักษาอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหารที่เกิดขึ้นคิดเป็นร้อยละ 31-40 ของค่าใช้จ่ายทั้งหมดของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบ (10)

1.2 กลไกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร(3,6,22,30)

1.2.1 เกิดจากผลของยาต่อเยื่อบุทางเดินอาหารโดยตรง ยา NSAIDs ที่มีคุณสมบัติเป็นกรด จะละลายได้ดีในไขมันในสภาวะที่มีค่า pH ต่ำ ดังนั้นเมื่อยาผ่านไปที่กระเพาะอาหารจะสามารถผ่านชั้นไขมันเข้าสู่เซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารได้ ทำให้เยื่อบุกระเพาะอาหารถูก

ทำลายจาก NSAIDs โดยตรง จึงมีการนำยา classical NSAIDs ในรูปแบบ prodrug หรือ ยาเม็ดเคลือบให้ละลายในลำไส้เล็ก (enteric coated) มาใช้เพื่อลดผลแทรกซ้อนของยาต่อเยื่อบุกระเพาะอาหารโดยตรง

1.2.2 เกิดจากการที่ classical NSAIDs ยับยั้งเอนไซม์ COX-1 ทำให้ระดับ PGs ที่มีหน้าที่ป้องกันเยื่อบุทางเดินอาหารลดลง นิวโทรฟิล (neutrophil) มีการรวมตัวกันเพิ่มขึ้น และไปขัดขวางการไหลเวียนของกระแสเลือดในหลอดเลือดฝอย ส่งผลให้เยื่อบุกระเพาะอาหารมีเลือดไหลเวียนลดลง นอกจากนั้นเยื่อบุกระเพาะอาหารยังถูกทำลายด้วยอนุมูลอิสระ (free radical) ที่เกิดจากนิวโทรฟิลที่ถูกกระตุ้น (activated neutrophil) และจากการที่ classical NSAIDs ยับยั้งเอนไซม์ COX ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เปลี่ยนกรดอะราคิโดนิค เป็น PGs ทำให้กรดอะราคิโดนิคถูกเปลี่ยนโดยเอนไซม์ไลโปซีจีเนส (lipoxygenase) ทำให้เกิดลิวโคไตรอีน (leukotriene) ซึ่งเป็นสารที่มีคุณสมบัติทำลายเยื่อบุทางเดินอาหารได้ นอกเหนือจากทำให้เกิดหลอดลมหดเกร็งในคนที่มีความไวต่อยาในกลุ่มนี้(5) ซึ่งผลต่อการยับยั้งการสร้าง PGs นี้พบว่ามีผลสำคัญต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารมากกว่าผลแทรกซ้อนของยาต่อเยื่อบุกระเพาะอาหารโดยตรง เนื่องจากพบว่าการใช้ NSAIDs ในรูปของยาเหน็บ ยาฉีด หรือยาเม็ดเคลือบให้ละลายในลำไส้เล็กนั้น ถึงแม้จะป้องกันผลแทรกซ้อนต่อเยื่อบุกระเพาะอาหารโดยตรง แต่ไม่สามารถป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารจากผลการยับยั้ง PGs(11,12)

จากการศึกษาพบว่าผู้ที่มีอาการอาหารไม่ย่อยจากการรับประทาน NSAIDs ประมาณร้อยละ 50 ไม่มีความผิดปกติของเยื่อบุกระเพาะอาหาร ส่วนผู้ที่มีความผิดปกติจากการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหาร พบว่ามีอาการแสดงน้อยกว่าร้อยละ 10-30 นอกจากนี้ยังพบว่าในรายที่มีแผลในกระเพาะอาหาร แต่ไม่มีอาการแสดงมีถึงร้อยละ 55 และผู้ที่เกิดมีอาการไม่พึงประสงค์อย่างรุนแรงมากกว่าร้อยละ 60 ไม่มีอาการแสดงใดๆนำมาก่อน(5,6,8) อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร มักพบในช่วงแรกของการรับประทาน classical NSAIDs แต่อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวจะลดลงหลังจากใช้ยาประมาณ 4 สัปดาห์ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากเยื่อบุของกระเพาะอาหารมีการปรับตัวต่อยา และถ้าหยุดรับประทาน NSAIDs โอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จะลดลงอย่างรวดเร็ว โดยหลังจากหยุดรับประทาน NSAIDs ประมาณ 1 เดือนโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จะลดลงเท่ากับผู้ที่ไม่ได้รับประทาน NSAIDs(8) ซึ่งสอดคล้องกับ Lewis และคณะ (2002) ที่พบว่าในระหว่างที่รับประทาน classical NSAIDs ในสัปดาห์แรกจะมีโอกาสเกิดแผลเลือดออกในทางเดินอาหารสูงสุดมีค่า odds ratio (OR) เท่ากับ 11.7 (95%CI 6.5-21.0) แต่หลังจากรับประทานยาวนานมากกว่า 1 สัปดาห์ โอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จะลดลง มีค่า

OR เท่ากับ 5.6 (95%CI 4.6-7.0) และหลังผู้ป่วยหยุดรับประทานยาประมาณ 1 สัปดาห์ โอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ลดลง มีค่า OR เพียง 3.2 (95%CI 2.1-5.1)(31) ส่วนในผู้ที่ยังคงมีอาการต่อเนื่องหลังจากรับประทานยา 4 สัปดาห์ จะมีโอกาสเกิดแผลในกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้น(8,31,32)

ผู้ที่รับประทานยา classical NSAIDs มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารประมาณ 3-5 เท่า (relative risk (RR) 4.7 95%CI 3.8-5.7) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับประทานยา classical NSAIDs และผู้ที่รับประทานยาในกลุ่มนี้เป็นประจำมีโอกาสเกิดแผลในทางเดินอาหารได้ประมาณร้อยละ 20-30(6,8,21) โดยพบผู้ป่วยที่เกิดแผลในกระเพาะอาหารมากกว่าการเกิดแผลที่ลำไส้เล็กประมาณ 6 เท่า(6) ผู้ที่มีแผลที่ลำไส้เล็กส่วนใหญ่มักติดเชื้อ *H.pylori* (33) มีการศึกษาว่าผู้ที่รับประทานยา classical NSAIDs ติดต่อกัน 12 สัปดาห์มีโอกาสเกิดแผลในกระเพาะอาหารได้ร้อยละ 15-20 และมีโอกาสเกิดแผลในลำไส้เล็กร้อยละ 5-8(6,33) อย่างไรก็ตามอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารที่เกิดขึ้นนั้น ยังขึ้นกับปัจจัยอื่นๆ เช่น ชนิดของยา ขนาดของยาที่ได้รับ และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับผู้ที่รับประทานยา classical NSAIDs เอง โอกาสในการทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนในทางเดินอาหาร (แผลเลือดออก ทะลุ หรืออุดตัน) จากปัจจัยเหล่านี้ในผู้ที่รับประทาน NSAIDs จะแตกต่างกันดังแสดงในตารางที่ 2.3

ตารางที่ 2.3 ค่า RR หรือ OR ของปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนของทางเดินอาหารในผู้ที่รับประทาน NSAIDs เปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับประทาน

ปัจจัยเสี่ยง	RR/ OR	
	Hawkins 2000(6)	McCarthy 1998(8)
มีประวัติแผลในทางเดินอาหาร	17	9.5
มีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหาร	ไม่มีข้อมูล	6.7
อายุมากกว่า 60 ปี	3-13	ไม่มีข้อมูล
รับประทาน NSAIDs ขนาดต่ำ	2	ไม่มีข้อมูล
รับประทาน NSAIDs ขนาดสูง	8	7.7
รับประทาน NSAIDs ร่วมกันหลายชนิด	9	23.3
รับประทานคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมด้วย	10	4.4
รับประทานยาด้านเลือดแข็งร่วมด้วย	13	12-16
รับประทานแอสไพริน 75-300 มก.ต่อวันร่วมด้วย	8	3.6

1.3 ปัจจัยที่มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารของผู้ป่วย

1.3.1 อายุ

ผู้ป่วยสูงอายุมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารได้มากกว่าผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 65 ปี(8,10) จากการศึกษาของ Henry และคณะ (1993) พบว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี มีค่า OR ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์เท่ากับ 2 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับประทาน NSAIDs แต่ผู้ป่วยอายุ 60-79 ปี จะมีค่า OR เท่ากับ 3 และถ้าผู้ป่วยมีอายุมากกว่า 79 ปีขึ้นไปจะมีค่า OR เท่ากับ 4.2(33) ซึ่งผลการศึกษานี้สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Garcia-Rodriguez และ Jick (1994) ที่พบว่าผู้ป่วยอายุ 50-59 ปี 60-69 ปี และ 70-80 ปี มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้น 1.6, 3.1 และ 5.2 เท่า ตามลำดับ(34) และการศึกษาของ ARAMIS (1998) พบว่าเมื่อผู้ป่วยอายุเพิ่มขึ้นมากกว่า 60 ปีจะเพิ่มโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ประมาณร้อยละ 4 ต่อปี(29)

1.3.2 มีประวัติเกิดแผลในทางเดินอาหาร

ผู้ป่วยที่มีประวัติเกิดแผลในทางเดินอาหารเป็นปัจจัยที่มีความสำคัญที่สุดต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ จากการศึกษาของ Gabriel และคณะ (1991) พบว่าผู้ที่รับประทาน classical NSAIDs และมีประวัติเกิดแผลในทางเดินอาหารจะเพิ่มโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ 4.8 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้มีประวัติแผลในทางเดินอาหาร(35) สอดคล้องกับการศึกษาของ Garcia-Rodriguez และ Jick (1994) ที่พบว่าผู้ที่มีประวัติแผลเลือดออกในทางเดินอาหารเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีความสำคัญที่สุดในการทำนายผลการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารของผู้ที่รับประทาน NSAIDs (RR 13.5 95%CI 10.3-17.7)(34) นอกจากนี้ Silverstein และคณะ (1995) ยังพบว่าผู้ที่มีประวัติแผลในทางเดินอาหารมีค่า OR เท่ากับ 2.8 แต่หากมีประวัติภาวะแทรกซ้อนของแผลในทางเดินอาหารร่วมด้วยจะยิ่งเพิ่มโอกาสต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร โดยมีค่า OR เพิ่มขึ้นเท่ากับ 4.2(36)

1.3.3 มีประวัติเป็นโรคอื่นร่วมด้วย

ผู้ที่มีประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือด โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง หรือมีภาวะการทำงานของตับและไตบกพร่อง เป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีความสำคัญ เนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้ภาวะร่างกายของร่างกายนเปลี่ยนแปลง การรับประทาน NSAIDs ร่วมด้วยจะทำให้เพิ่มโอกาสในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้ และหากเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในผู้ที่มี

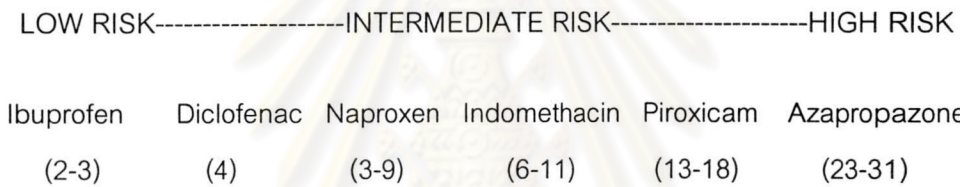
ประวัติเป็นโรคอื่นร่วมด้วย อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นมักมีความรุนแรงกว่าผู้ที่ไม่ได้เป็นโรคอื่นร่วมด้วย(10,17,33)

1.3.4 รับประทานคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมด้วย

ผู้ที่รับประทานคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับ classical NSAIDs มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้นประมาณ 2 เท่า(10)

1.3.5 รับประทานยา NSAIDs ขนาดสูง หรือรับประทาน NSAIDs ร่วมกันมากกว่า 1 ชนิด

classical NSAIDs แต่ละชนิดมีค่า relative risk ต่อการเกิดแผลเลือดออกในทางเดินอาหารในผู้ที่รับประทาน แตกต่างกัน ดังแสดงในรูปที่ 2.4



รูปที่ 2.4 ค่า RR ต่อการเกิดแผลเลือดออกในทางเดินอาหารในผู้ที่รับประทาน classical NSAIDs แต่ละชนิดเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับประทานยา(6)

จากรูปที่ 2.4 ยาไอบูโพรเฟนมีค่า RR ต่ำสุด (2-3) เมื่อเทียบกับ classical NSAIDs ชนิดอื่นๆ หมายความว่าโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารมีน้อยที่สุด เพราะว่ายาที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้น ในขณะที่ไพรอกซิแคมมีค่าครึ่งชีวิตยาวกว่าจะมีค่า RR ของการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารประมาณ 13 -18 ดังนั้น NSAIDs ที่มีค่าครึ่งชีวิตยาวจะมีโอกาสทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้นได้(6,30,31,37) สอดคล้องกับการศึกษาของ Ofman และคณะ (2003) ที่พบว่าผู้ที่รับประทานอินโดเมทาซิน หรือไพรอกซิแคมมีโอกาสเกิดอาการอาหารไม่ย่อยมากกว่า classical NSAIDs ชนิดอื่นๆ ประมาณ 3 เท่า (OR 2.8)(38) แต่การใช้ไอบูโพรเฟนในขนาดสูง (มากกว่า 1500 มก./วัน) จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารมากขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับขนาดยาที่น้อยกว่า โดยผู้ที่รับประทาน classical NSAIDs ในขนาดสูง จะมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้นประมาณ 7 เท่า (RR 7.0, 95%CI 5.2-9.6) ตามลำดับ ในขณะที่ผู้ที่รับประทาน classical NSAIDs ในขนาดต่ำ จะมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์เพียง 2-3 เท่า (RR 2.6, 95%CI 1.8-3.8)(33,34) และ Garcia-Rodriguez และ Jick

(1994) พบว่าผู้ที่ใช้ยา NSAIDs มากกว่า 1 ชนิดจะมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่า ทั้งในผู้ป่วยที่มีหรือไม่มีประวัติเกิดแผลในทางเดินอาหาร(34)

ส่วนการใช้แอสไพรินเพื่อป้องกันการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือดนั้น พบว่าโอกาสในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ขึ้นกับขนาดของแอสไพรินที่รับประทาน ถ้ารับประทานแอสไพรินขนาด 75-325 มก.ต่อวัน จะเพิ่มโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารประมาณ 1.5 เท่าของผู้ที่ไม่ได้รับประทาน NSAIDs ร่วมด้วย(10) และการศึกษาในผู้ที่รับประทานแอสไพรินระยะเวลา 28 สัปดาห์ พบอัตราการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารประมาณร้อยละ 2.5 เมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาหลอกที่พบประมาณร้อยละ 1.4 (OR 1.7, 95%CI 1.5-1.9)(39) แต่ถ้ารับประทานยาในขนาดมากกว่า 1,200 มก.ต่อวันจะมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์มากขึ้นกว่า 2 เท่าของผู้ที่ไม่ได้รับประทาน NSAIDs ชนิดอื่นๆร่วมด้วย(40) ผู้ที่รับประทานแอสไพรินร่วมกับ NSAIDs ชนิดอื่นๆ เป็นปัจจัยที่มีความสำคัญมากต่อการการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร (OR 5.8, 95%CI 1.8-19.2) จากการศึกษาของ Sorensen และคณะ (2000) พบว่าผู้ที่รับประทานแอสไพรินขนาดต่ำ (ขนาดยาน้อยกว่า 325 มก.) มีอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากอาการเลือดออกในทางเดินอาหารร้อยละ 0.6 ต่อปี (RR 2.6, 95%CI 2.2-2.9)(41) และหากรับประทานแอสไพรินขนาดต่ำร่วมกับ NSAIDs ชนิดอื่นๆ อัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจะสูงขึ้นเท่ากับร้อยละ 1.4 ต่อปี (RR 5.6, 95%CI 2.2-2.9) สำหรับการรับประทานแอสไพรินชนิดเม็ดเคลือบละลายในลำไส้เล็ก (RR 2.4, 95%CI 1.9-2.9) หรือบัพเฟอร์ (RR 5.3, 95%CI 3.0-9.2) ไม่ได้ลดโอกาสการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารเมื่อเปรียบเทียบกับแอสไพรินชนิดเม็ดไม่ได้เคลือบ (RR 2.4, 95%CI 1.9-2.9)(38,39,42) โดยค่า RR ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารในผู้ที่รับประทานแอสไพรินและ classical NSAIDs ชนิดอื่นๆ แสดงดังตารางที่ 2.4

ตารางที่ 2.4 ค่า RR (95%CI) ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารในผู้ที่รับประทานแอสไพริน และ classical NSAIDs ชนิดอื่นๆ(43)

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร	แอสไพริน	classical NSAIDs ชนิดอื่นๆ
เลือดออกในทางเดินอาหาร	3.3 (2.39-4.54)	3.09 (2.26-4.24)
แผลในกระเพาะอาหาร	4.67 (3.06-7.14)	4.03 (2.80-5.78)
แผลที่ลำไส้เล็กส่วนต้น	1.17 (0.69-1.98)	3.16 (1.78-5.61)
แผลทะลุในทางเดินอาหาร	ไม่มีข้อมูล	5.93 (4.00-8.81)
ผู้ป่วยเสียชีวิต	ไม่มีข้อมูล	7.62 (6.17-9.41)

1.3.6 รับประทานยาต้านเลือดแข็งร่วมด้วย

ผู้ที่รับประทานยาต้านเลือดแข็งร่วมกับ classical NSAIDs มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้นอยู่ในช่วงระหว่าง 2-12 เท่า ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษา(10)

1.4 ปัจจัยที่อาจเกี่ยวข้องกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารของผู้ป่วย

1.4.1 มีการติดเชื้อ *H.pylori* ร่วมด้วย

กลไกการเกิดแผลในทางเดินอาหารจากการรับประทาน NSAIDs และ *H.pylori* มีความแตกต่างกัน การเกิดแผลในทางเดินอาหารจาก *H.pylori* มีสาเหตุมาจากการอักเสบอย่างต่อเนื่อง ซึ่งแตกต่างจากการเกิดแผลในทางเดินอาหารจากการรับประทาน NSAIDs จากการศึกษานี้ของ Chan และคณะ (1997) ในผู้ป่วย 100 คนที่มีการติดเชื้อ *H.pylori* และได้รับยาปฏิชีวนะที่มี bismuth เป็นยาหลักเพื่อฆ่าเชื้อ *H.pylori* หรือได้ยาหลอก (placebo) เป็นเวลา 8 สัปดาห์ หลังจากนั้นผู้ป่วยจะได้รับยานาพรอกเซน (naproxen) พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 26 ที่ไม่ได้รับยาปฏิชีวนะเกิดแผลในทางเดินอาหารและมีผู้ป่วยเพียงรายเดียวที่ได้รับยาปฏิชีวนะที่เกิดแผลในทางเดินอาหาร(44) ซึ่งขัดแย้งกับผลการศึกษาของ Lai และคณะ (1998) ที่ไม่พบความแตกต่างของอัตราการเกิดแผลในทางเดินอาหารในผู้ป่วยที่รับประทาน NSAIDs และได้รับยาปฏิชีวนะหรือไม่ได้รับก็ตาม(45) ส่วนการศึกษาของ Jia-Qing H. และคณะ (2002) พบว่าผู้ที่ติดเชื้อ *H.pylori* และผู้ที่รับประทาน NSAIDs มีโอกาสเกิดแผลเลือดออกในทางเดินอาหารมากกว่าผู้ที่ไม่มีการติดเชื้อเสี่ยงดังกล่าว 1.79 เท่า และ 4.85 เท่าตามลำดับ แต่ในผู้ที่ติดเชื้อ *H.pylori* และรับประทาน NSAIDs ร่วมด้วย โอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จะเพิ่มขึ้นเป็น 6.13 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่มีการติดเชื้อเสี่ยงดังกล่าว(46) แต่อย่างไรก็ตามความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อ *H.pylori* กับการเกิดแผลในทางเดินอาหารจากการรับประทาน NSAIDs นั้นยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัด

1.4.2 การสูบบุหรี่

ถึงแม้ว่าการสูบบุหรี่เป็นปัจจัยหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับการเกิดแผลในทางเดินอาหารจากการรับประทาน NSAIDs โดยมีค่า RR 1.6 (95%CI 1.4-1.8) ทั้งนี้เนื่องจากสารนิโคติน (nicotine) ในบุหรี่จะลดการสร้าง PGs ที่กระเพาะอาหารและลดความสามารถในการบัพเพอร์กรดที่ลำไส้เล็ก แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อสรุปถึงความสัมพันธ์ในการเกิดแผลในทางเดินอาหารจากการรับประทาน NSAIDs กับการสูบบุหรี่ที่แน่ชัด(10,30)

1.4.3. การดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์

ผู้ที่ดื่มแอลกอฮอล์จะเพิ่มการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร โดยมีค่า OR เท่ากับ 4.1 แต่ในการศึกษาของ Henry D และคณะ (1993) พบว่าในผู้ที่ดื่มแอลกอฮอล์มากกว่า 5 ยูนิตต่อวัน (1 ยูนิต เท่ากับ วิสกี้หรือบรันดี 1.5 ออนซ์ หรือไวน์ 4 ออนซ์ หรือเบียร์ 12 ออนซ์) มีค่า OR เท่ากับ 6.0(33) แต่ข้อมูลเกี่ยวกับความสัมพันธ์ในการเกิดแผลเลือดออกในกระเพาะอาหารในผู้ป่วยที่รับประทาน NSAIDs ยังคงมีความขัดแย้งกันอยู่และยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน(10,30,47)

ผู้ที่รับประทาน NSAIDs และมีปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารข้อใดข้อหนึ่งที่ได้กล่าวมาแล้ว ควรได้รับยาเพื่อป้องกันแผลในทางเดินอาหารร่วมด้วย ยกเว้นผู้ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปีควรมีปัจจัยเสี่ยงอื่นร่วมด้วยอย่างน้อยอีกหนึ่งข้อจึงสมควรได้รับยาเพื่อป้องกันแผลในทางเดินอาหารด้วย(5,13,30)

ยาที่นำมาใช้ในการป้องกันและรักษาแผลในทางเดินอาหารนั้นส่วนใหญ่เป็นยาที่มีผลในการรักษาแผลในทางเดินอาหาร โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรด เช่น ยากลุ่มยับยั้งโปรตอนปั๊ม (PPI) และ H₂-receptor antagonist (H₂RA) หรือยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดและป้องกันแผลในทางเดินอาหาร เช่น โมโลพอสทอล โดยการใช้โมโลพอสทอลในขนาด 800 มก.ต่อวันพบว่ามีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหารมากกว่าขนาดยา 400 มก.ต่อวัน (RR 0.18 และ RR 0.38 ตามลำดับ, p=0.0012) แต่ข้อเสียของการใช้โมโลพอสทอล คือยาที่มีราคาแพง และผู้ป่วยเกิดอาการท้องเสียจากการใช้ยา ผู้ป่วยบางรายอาจใช้ยานี้ขนาดเท่ากับ 200 มก. วันละ 2-3 ครั้ง เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์จากยาได้และขนาดยาดังกล่าวก็สามารถป้องกันแผลในทางเดินอาหารได้เช่นกัน โดยให้ผลดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (p<0.018)(12) จากการศึกษาของ Rostom และคณะ (2000) พบว่าการใช้ H₂RA ในขนาดสูงและ PPI มีประสิทธิภาพในการลดการเกิดแผลทั้งในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นเช่นกัน (RR 0.44, 95%CI 0.26-0.74 และ RR 0.37, 95%CI 0.27-0.51 ตามลำดับ) โดยผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี และเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาน้อยกว่าโมโลพอสทอล(48) แนวทางการใช้ยาเพื่อรักษาและป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารจากการรับประทาน NSAIDs แสดงดังตารางที่ 2.5

ตารางที่ 2.5 แนวทางการใช้ยาเพื่อรักษาและป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารจากการรับประทาน NSAIDs(3,12,47,48)

อาการทางคลินิก	แนวทางการใช้ยา
-อาการอาหารไม่ย่อย	-ให้รับประทาน H ₂ RA เช่น โซเมทิดีน 400 มก. หรือ รานิทิดีน 150 มก. วันละ 2 ครั้ง หรือ PPI เช่น โอมีพราโซล 20 มก. ก่อนอาหารเช้า วันละ 1 ครั้ง
-มีการติดเชื้อ <i>H.pylori</i>	-ควรกำจัดการติดเชื้อเฉพาะผู้ที่มีประวัติแผลในกระเพาะอาหาร
-มีแผลในทางเดินอาหารและหยุดรับประทาน NSAIDs	-ให้รับประทาน H ₂ RA เช่น โซเมทิดีน 400 มก. หรือ รานิทิดีน 300 มก. ต่อวัน หรือ PPI เช่น โอมีพราโซล 20 มก. ก่อนอาหารเช้า วันละ 1 ครั้ง
-มีแผลในทางเดินอาหารและยังคงได้รับ NSAIDs ต่อเนื่อง	-ให้รับประทาน PPI เช่น โอมีพราโซล 20 มก. ก่อนอาหารเช้า วันละ 1 ครั้ง
-การป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงจากการใช้ NSAIDs	-ให้รับประทานไมโสพอสทอล ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 200 ไมโครกรัม วันละ 3 ครั้ง หรือ PPI เช่น โอมีพราโซล 20 มก. ก่อนอาหารเช้า วันละ 1 ครั้ง หรือเลือกใช้ยากกลุ่ม COX-2 inhibitors

1.5 อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารของ COX-2 inhibitors

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารจากยากกลุ่ม selective COX-2 inhibitors เกิดขึ้นน้อยกว่ายากกลุ่ม classical NSAIDs โดยพบว่าผู้ที่รับประทานเมลอกซิแคมเกิดอาการอาหารไม่ย่อย (OR 0.73, 95% CI 0.64-0.84) มีเลือดออกหรือแผลทะลุที่ทางเดินอาหาร (OR 0.52, 95% CI 0.28-0.96) หรือต้องหยุดยาจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น (OR 0.59, 95% CI 0.52-0.67) น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยากกลุ่ม classical NSAIDs(49,50) เมื่อเปรียบเทียบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารของเมลอกซิแคม และยากกลุ่ม specific COX-2 inhibitors กับ classical NSAIDs พบว่า specific COX-2 inhibitors มีโอกาสทำให้เกิดเลือดออกในทางเดินอาหารน้อยกว่าเมลอกซิแคม (RR 0.84; 95% CI 0.60-1.17 และ RR 0.36; 95% CI 0.14-0.97 ตามลำดับ) เมื่อเปรียบเทียบกับ classical NSAIDs ซึ่งขัดแย้งกับการศึกษาของ Layton และคณะ (2003) ที่พบว่าอัตราการเกิดแผลเลือดออกหรือแผลทะลุในทางเดินอาหารของเมลอกซิแคมและโรเฟคอกซิบไม่มีความแตกต่างกัน(51)

จากการศึกษาของ Goldstein และคณะ (2000) พบว่าผู้ที่รับประทานเซเลคอกซิบมี โอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนในทางเดินอาหารส่วนต้นเท่ากับผู้ที่รับประทานยาหลอก แต่มีโอกาส เกิดอาการแทรกซ้อนดังกล่าวน้อยกว่าผู้ที่รับประทาน classical NSAIDs ประมาณ 8 เท่า(27) การ ศึกษาใน Celecoxib Long-term Arthritis Safety study (CLASS) trial (2000) ในผู้ป่วย 7,968 คน โดยเป็นผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมร้อยละ 73 โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ร้อยละ 27 ผู้ป่วยได้รับยา เซเลคอกซิบ หรือ ไอบูโพรเฟน หรือโคโคฟีแนค และมีผู้ป่วยร้อยละ 21 ได้แอสไพรินขนาดต่ำร่วม ด้วย (ขนาดยาน้อยกว่า 325 มก.ต่อวัน) ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับแอสไพรินร่วมด้วย พบค่า relative risk reduction ในการเกิดภาวะแทรกซ้อนในทางเดินอาหาร (แผลทะลุ อุดตัน หรือเลือดออก) ของ เซเลคอกซิบเท่ากับร้อยละ 23 ซึ่งไม่มีความแตกต่างจาก classical NSAIDs แต่เมื่อวิเคราะห์แยก ผลการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับประทานแอสไพรินจะมีค่า relative risk reduction ในการเกิด ภาวะแทรกซ้อนของแผลในทางเดินอาหารของเซเลคอกซิบเท่ากับร้อยละ 45 (p=0.19) ค่า relative risk reduction ของอาการแสดงทางคลินิกและภาวะแทรกซ้อนของแผลในทางเดินอาหาร เท่ากับร้อยละ 34 แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ classical NSAIDs อย่างมีนัยสำคัญ (p=0.04) และ เมื่อวิเคราะห์แยกผลการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับประทานแอสไพรินจะมีค่า relative risk reduction ในการเกิดอาการแสดงทางคลินิกและภาวะแทรกซ้อนของแผลในทางเดินอาหารเท่ากับ ร้อยละ 47 (p=0.02) สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารเช่น ปวดท้อง อาหารไม่ ย่อย และอาเจียนที่ทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดรับประทานยาในกลุ่มที่ได้รับเซเลคอกซิบน้อยกว่ากลุ่มที่ ได้รับโคโคฟีแนค แต่อัตราการเกิดอาการดังกล่าวใกล้เคียงกับกลุ่มที่รับประทานไอบูโพรเฟน เช่น พบอาการปวดท้องในกลุ่มที่ได้รับเซเลคอกซิบร้อยละ 4.3 โคโคฟีแนคร้อยละ 6.5 และ ไอบูโพรเฟนร้อยละ 4.9(37,52) ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 2.6

การศึกษาใน Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research (VIGOR) trial (2000) ใน ผู้ป่วย 8,076 คนที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยผู้ป่วยได้รับยาโรเฟคอกซิบขนาด 50 มก.วันละ 1 ครั้ง หรือนาพรอกเซน 500 มก.วันละ 2 ครั้ง ส่วนผู้ที่รับประทานแอสไพรินร่วมด้วยจะไม่ได้เข้า ร่วมในการศึกษานี้ ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่รับประทานโรเฟคอกซิบ มีอาการแสดงทางคลินิก ของแผลทะลุ การอุดตัน เลือดออก หรือมีแผลที่ทางเดินอาหารส่วนต้นลดลงร้อยละ 54 (p<0.01) และการเกิดแผลทะลุ เลือดออก หรือมีแผลที่ทางเดินอาหารลดลงร้อยละ 57 (p=0.005) การเกิด เลือดออกที่ทางเดินอาหารส่วนต้นลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่รับประทาน โรเฟคอกซิบเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่รับประทานนาพรอกเซน (RR 0.5, 95% CI 0.2-0.9)(53) ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Langman และคณะ (1999) ที่พบว่าอัตราการเกิดภาวะแทรก ซ้อนในทางเดินอาหารของกลุ่มที่รับประทานโรเฟคอกซิบน้อยกว่ากลุ่มที่รับประทาน classical

NSAIDs (RR 0.51, 95%CI 0.26-1.00)(54) ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารอื่นๆ เช่น ปวดท้อง อาหารไม่ย่อย และอาเจียนที่ทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดรับประทานยา พบว่ากลุ่มที่รับประทานโรเฟคอกซิบเกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่าเมื่อเทียบกับผู้ที่รับประทานนาพรอกเซนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(37,53,55) ดังแสดงในตารางที่ 2.7

ตารางที่ 2.6 ผลการศึกษาใน CLASS trial (52)

อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อผู้ป่วย 100 คนต่อปี	เซเลคอกซิบ	ไอบูโพรเฟน หรือ ไดโคฟีแนค	RR (95% CI)	ค่า P	NNT
1. กลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด					
- ภาวะแทรกซ้อนของแผลในทางเดินอาหาร	0.7 %	1.0%	0.77 (0.41-1.46)	0.45	-
-อาการแสดงทางคลินิกและภาวะแทรกซ้อนในทางเดินอาหาร	1.9%	2.8%	0.66 (0.45-0.98)	0.04	111
2. กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับประทานแอสไพริน					
-ภาวะแทรกซ้อนของแผลในทางเดินอาหาร	0.4%	0.8%	0.55 (0.23-1.30)	0.19	-
-อาการแสดงทางคลินิกและภาวะแทรกซ้อนในทางเดินอาหาร	1.2%	2.2%	0.53 (0.31-0.90)	0.02	100

ตารางที่ 2.7 ผลการศึกษาใน VIGOR trial (53)

อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อผู้ป่วย 100 คนต่อปี	โรเฟคอกซิบ	นาพรอกเซน	RR (95% CI)	ค่า P	NNT
-อาการแสดงทางคลินิกของอาการไม่พึงประสงค์ที่ทางเดินอาหาร	2.1%	4.5%	0.46 (0.33-0.64)	<0.001	41
-อาการแทรกซ้อนของทางเดินอาหารส่วนต้น	0.6%	1.4%	0.43 (0.24-0.78)	0.005	125
-แผลเลือดออกที่ทางเดินอาหาร	1.2%	3.0%	0.38 (0.25-0.57)	<0.001	56

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบไต

จากการที่ NSAIDs ยับยั้งเอนไซม์ COX-2 ทำให้ระดับ PGE₂ และ PGI₂ ลดลง ส่งผลให้เกิดภาวะบวม น้ำ น้ำหนักอาจเพิ่มขึ้น 1-2 กิโลกรัม เพิ่มการดูดซึมโซเดียมกลับที่ไต หรือทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้นได้(24,49,56) อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไต (อาการบวม ภาวะโพแทสเซียมสูง ภาวะไตวายเฉียบพลัน) ของเซเลคอกซิบ และ classical NSAIDs พบร้อยละ 4.4 และ 4.1 ตามลำดับ ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่รับประทานยาหลอก (ร้อยละ 2.5) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

($p < 0.05$) ส่วนภาวะบวมน้ำที่อวัยวะส่วนปลายพบประมาณร้อยละ 2.1 ทั้งในกลุ่มที่รับประทาน เซเลคอกซิบ และ classical NSAIDs ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่รับประทานยาหลอกที่พบร้อยละ 1.1 ในขณะที่ผู้ที่รับประทานโรเฟคอกซิบมีโอกาสเกิดภาวะบวมน้ำที่อวัยวะส่วนปลายโดยเฉพาะอวัยวะ ส่วนล่างประมาณร้อยละ 3.7 ซึ่งอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวใกล้เคียงกับ classical NSAIDs(26) อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจะขึ้นกับขนาดของยาเซเลคอกซิบ และโรเฟคอกซิบ โดย NSAIDs ทุกชนิดมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับไซโตเคียมและโพแทสเซียมเล็กน้อยในผู้ที่มี ภาวะการณทำงานของไตปกติ(57,58) แต่ผู้ที่มีประวัติเป็นโรคหัวใจล้มเหลว ผู้ที่มีการทำงานของไต บกพร่อง ผู้สูงอายุ ผู้ที่รับประทานยาขับปัสสาวะ หรือยากลุ่ม ACEI จะพบภาวะไซโตเคียมคั่ง ภาวะ บวมน้ำ จากการรับประทาน NSAIDs ได้มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่นๆ ดังนั้นจึงควรมีการใช้ยาด้วยความ ระมัดระวังและติดตามการทำงานของไตเป็นระยะทั้งในผู้ที่รับประทาน classical NSAIDs และ COX-2 inhibitors ซึ่งมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตใกล้เคียงกัน (59) อาการไม่ พึงประสงค์ต่อไตหากเกิดขึ้นมักจะเกิดหลังจากรับประทานยาในช่วงเริ่มต้นของการรักษา และหาย เป็นปกติได้หลังจากหยุดยา(56,60,61)

อัตราการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลของผู้ที่ไม่ได้รับประทาน NSAIDs จากภาวะ ไตวายเฉียบพลันพบประมาณ 2 คนต่อประชากร 100,000 คนต่อปี แต่ผู้ที่รับประทาน NSAIDs จะ มีโอกาสเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลจากภาวะไตวายเฉียบพลันเพิ่มขึ้นประมาณ 2-4 เท่า โดยมักพบในช่วงเดือนแรกของการรับประทานยา ทั้งนี้การเกิดอาการดังกล่าวขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ ค่าครึ่งชีวิตของยา ผู้สูงอายุ ผู้ที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะกรดยูริกเกินในเลือด หรือมีโรค ไตร่วมด้วย(56) จากการศึกษาของศศิพร แดงทองดี เกี่ยวกับผลต่อไตของเซเลคอกซิบและ นาพรอกเซนในผู้ป่วยสูงอายุที่โรงพยาบาลราชวิถี (2545) พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะบวมน้ำจาก นาพรอกเซนมากกว่าเซเลคอกซิบ แต่ไม่แตกต่างกันทางสถิติ ($p=0.181$) ซึ่งการเกิดภาวะบวมน้ำมี ความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์คั่งของเกลือโซเดียมและการเพิ่มขึ้นของความดันซิสโตลิก (systolic blood pressure; SBP)(62)

ยากลุ่ม classical NSAIDs และ COX-2 inhibitors ทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้นประมาณ 3-5 มม.ปรอท(49) โดยเปลี่ยนแปลงความดันซิสโตลิกเพิ่มขึ้น 5 มม.ปรอท ส่วนความดัน ไตแอสโตลิก (diastolic blood pressure; DBP) มีการเปลี่ยนแปลงน้อยมาก(23) ซึ่งความดัน โลหิตที่เพิ่มขึ้นนี้มีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงที่รับประทานยาลดความดัน โลหิตร่วมด้วย(56) โดยผู้ที่รับประทานยาอินโดเมทาซิน ไพรอกซิแคม หรือนาพรอกเซน ทำให้ ความดันโลหิตสูงมากกว่าการรับประทาน NSAIDs ชนิดอื่นๆ ส่วนยาไอบูโพรเฟนทำให้ความดัน

โลหิตสูงขึ้นเล็กน้อย แต่ยาแอสไพรินและซูลินเดค จะไม่ทำให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้น(63) จาก Framingham study พบว่าอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคหลอดเลือดและหัวใจต่อปีจะเพิ่มขึ้นเป็นแบบเส้นตรงถ้าระดับความดันโลหิตเพิ่มขึ้น โดยความดันโลหิตที่เพิ่มขึ้น 5 มม.ปรอท จะเพิ่มอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคหลอดเลือดและหัวใจประมาณ 4 คนในผู้ป่วย 1,000 คน ต่อปี(28)

อัตราการเกิดความดันโลหิตสูงขึ้นในผู้ที่รับประทานยากลุ่ม COX-2 inhibitors พบว่าไม่มีความแตกต่างกับ classical NSAIDs(23) อย่างไรก็ตาม Page และคณะ (2000) ได้ศึกษาพบว่าผู้ที่รับประทาน NSAIDs (ไม่นับรวมการได้รับแอสไพรินในขนาดต่ำ) และมีประวัติโรคหัวใจล้มเหลวร่วมด้วยมีโอกาสเกิดอาการกำเริบของโรคหัวใจล้มเหลวทำให้ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (OR 26.3, 95%CI 2.5-44.9) มากกว่าผู้ที่ไม่ได้รับประทาน NSAIDs (OR 2.5, 95%CI 1.4-4.3)(64) ดังนั้นการใช้ยา NSAIDs จึงควรมีความระมัดระวังและควรติดตามระดับความดันโลหิตของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดโดยเฉพาะในสัปดาห์แรกของการใช้ยา(56,65,66)

ปัญหาจากการรักษาด้วยยา

ปัญหาจากการรักษาด้วยยา หมายถึง ปรากฏการณ์ไม่พึงประสงค์ใดๆที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยเนื่องจากการใช้ยา หรือสงสัยว่าเกี่ยวข้องกับการใช้ยา ซึ่งปรากฏการณ์ดังกล่าวอาจรบกวนหรือมีแนวโน้มที่จะรบกวนผลการรักษาที่ต้องการ(67)

Cipolle และคณะ (1998) ได้แบ่งประเภทของปัญหาจากการรักษาด้วยยา(67) ดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยาเพิ่มเติม
2. ผู้ป่วยได้รับยาที่ไม่จำเป็นต่อการรักษา
3. ผู้ป่วยได้รับยาที่ไม่เหมาะสม
4. ผู้ป่วยได้รับยาถูกชนิดแต่ขนาดยาน้อยเกินไป
5. ผู้ป่วยได้รับยาถูกชนิดแต่ขนาดยามากเกินไป
6. ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
7. ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยาตามสั่ง

ปัญหาจากการรักษาด้วยยาแต่ละประเภทมีสาเหตุของปัญหาที่แตกต่างกัน ดังนั้นการจัดแบ่งประเภทของปัญหาจากการรักษาด้วยยา จะช่วยให้การดูแลผู้ป่วยเกี่ยวกับการใช้ยาเกิดขึ้น

อย่างเป็นระบบ สามารถดูแลผู้ป่วยได้อย่างรอบคอบ เป็นประโยชน์ต่อการปฏิบัติงานของเภสัชกร ในการค้นหา แก้ไข และป้องกันปัญหาจากการรักษาด้วยยาเพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดจากการใช้ ยา(67-69)

ในประเทศไทยมีการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยา NSAIDs หลายการศึกษา ส่วนใหญ่มี วัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปริมาณและมูลค่าของการสั่งใช้ยา NSAIDs เป็นหลัก(70,71) การศึกษา ของ มนฤดี โพชนุกูล (2542) มีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ลักษณะและรูปแบบการสั่งใช้ NSAIDs โดยครอบคลุมประเด็นที่เกี่ยวข้องกับการป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร และ ค่าใช้จ่ายในผู้ป่วยนอก แผนกออโรโรปิติกส์ โรงพยาบาลราชวิถี โดยคัดเลือกใบสั่งยาที่มีการสั่งใช้ ยาเฉพาะผู้ป่วยชำระเงินพบว่ามูลค่าใช้จ่ายยาмаกที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยเบิกได้คือ ยากลุ่ม COX-2 inhibitors (ร้อยละ 52.88) ส่วนกลุ่มจ่ายเงินเองยังคงมีการสั่งใช้ยากลุ่ม classical NSAIDs เป็น ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 59.97) มีการสั่งใช้ยาเพื่อป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร ร่วมกับ NSAIDs ประมาณร้อยละ 40 ของจำนวนใบสั่งยาทั้งหมด โดยยาที่สั่งใช้ร่วมมากในกลุ่ม เบิกได้คือไมโสพรอสทอล (ร้อยละ 37.8) กลุ่มจ่ายเงินเองคือ ไชเมทีดีน (ร้อยละ 33.78)(72) และ การศึกษาของอุตรา ฉัตรธนาเวช (2546) มีวัตถุประสงค์เช่นเดียวกับการศึกษาของมนฤดี โพชนุกูล แต่ทำการศึกษาที่ โรงพยาบาลพระนั่งเกล้า ผลการศึกษาพบว่ายาที่มีความถี่ของการสั่งใช้ยา สูงสุดคือ ไดโคลฟีแนค ยาที่มีมูลค่าการใช้ยาสูงสุดคือ เซเลคอกซิบ ส่วนยาที่มีการสั่งใช้มากที่สุด เพื่อป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารจาก NSAIDs คือ ไชเมทีดีน (ร้อยละ 42.47)(73) นอกจากนั้นยังมีการศึกษาเกี่ยวกับผลไม่พึงประสงค์ของยาต่อระบบทางเดินอาหารใน ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ โดย จุราพร พงศ์เวชรักษ์ และคณะ (2542) พบ สาเหตุเกิดจากการรับประทาน NSAIDs มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 32(74)

ความสมเหตุสมผลของการสั่งใช้ยาด้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ชนิด COX-2 inhibitors

จากการศึกษาพบว่ายา COX-2 inhibitors มีประสิทธิผลในการต้านอักเสบและลดอาการ ปวดได้เช่นเดียวกับ classical NSAIDs แต่พบอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารน้อยกว่า การสั่งใช้ยา NSAIDs ควรคำนึงถึงผลเสียและประโยชน์ที่จะได้รับจากยาอย่างระมัดระวัง โดยเฉพาะอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นต่อระบบทางเดินอาหารในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยง ไม่ควรแนะนำให้ ใช้ยากลุ่ม COX-2 inhibitors ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ หรือโรคข้อเสื่อมทุกคน ควรมีการ

กำหนดข้อบ่งชี้ COX-2 inhibitors ในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารเท่านั้น(6,17)

ผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร เช่น ผู้ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ผู้ที่ใช้ยาอื่นร่วมด้วยซึ่งทำให้อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารเพิ่มขึ้น ผู้ที่เป็นโรคอื่นร่วมด้วยที่มีความรุนแรง เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง ภาวะการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง และผู้ที่จำเป็นต้องได้รับ classical NSAIDs ในขนาดสูงเป็นระยะเวลานาน เป็นต้น โดยเฉพาะผู้ที่มีประวัติเป็นแผลในทางเดินอาหาร เลือดออก หรือแผลทะลุในทางเดินอาหาร ถือว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีความสำคัญมากต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเพิ่มขึ้น ดังนั้นควรพิจารณาสั่งใช้ยา COX-2 inhibitors ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงมากกว่าผู้ป่วยอื่นๆ ที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว

ผู้ป่วยที่รับประทาน NSAIDs ส่วนมากเป็นผู้สูงอายุเนื่องจากมักมีโรคข้อและกระดูก และยังมีโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมด้วย จึงมักได้รับการสั่งใช้ยาแอสไพรินในขนาดต่ำร่วมด้วยเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนของโรคหลอดเลือดและหัวใจ แอสไพรินที่ผู้ป่วยรับประทานร่วมด้วยมีส่วนเพิ่มโอกาสที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารเช่นกัน ดังนั้นการใช้ยา COX-2 inhibitors ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวจะลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับประทานแอสไพรินร่วมด้วย นอกจากนี้ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานทางวิชาการที่พบว่าการใช้ยาเพื่อป้องกันแผลในทางเดินอาหารร่วมกับ COX-2 inhibitors จะลดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารที่อาจจะเกิดขึ้นได้(17)

ดังนั้นตามเกณฑ์ของ National Institute of Clinical Excellence (NICE) ของประเทศสหราชอาณาจักร (2001) แนะนำให้สั่งใช้ยากลุ่ม COX-2 inhibitors ในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารข้อใดข้อหนึ่ง(17) ดังต่อไปนี้

1. มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี
2. มีประวัติแผลในทางเดินอาหาร มีเลือดออก หรือแผลทะลุในทางเดินอาหาร
3. มีโรคอื่นที่รุนแรงร่วมด้วย เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง หรือมีภาวะการทำงานของตับและไตลดลง
4. ใช้ยาอื่นร่วมด้วยที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารเพิ่มขึ้น เช่น สเตียรอยด์ หรือยาต้านเลือดแข็ง

5. ผู้ที่จำเป็นต้องใช้ NSAIDs ในขนาดสูงและเป็นระยะเวลานาน

จากการศึกษาของ Shemilt และคณะ (2002) ในประเทศอังกฤษ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความสอดคล้องของการใช้ COX-2 inhibitors กับเกณฑ์การใช้ยาของ NICE พบว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 77 ที่ได้รับการสั่งใช้ยาไม่ตรงตามเกณฑ์ของ NICE(18) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Spiegel และคณะ (2003) ที่ศึกษาถึงมูลค่ายาที่เพิ่มขึ้นจากการใช้ COX-2 inhibitors เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารเปรียบเทียบกับมูลค่าการใช้ classical NSAIDs พบว่าหากมีการจำกัดการใช้ COX-2 inhibitors เฉพาะในผู้ป่วยที่มีประวัติโรคแผลในทางเดินอาหารเท่านั้น จะสามารถลดมูลค่าการบริโภคยาถึงร้อยละ 90(19)

ความคุ้มค่าในการใช้ COX-2 inhibitors

การใช้ยา COX-2 inhibitors ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีประวัติแผลเลือดออกในทางเดินอาหาร จะมีความคุ้มค่ากว่าการรับประทานยา classical NSAIDs หรือการใช้ COX-2 inhibitors ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงน้อยกว่าต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว ส่วนการใช้ PPI ร่วมกับ COX-2 inhibitors เพื่อลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารที่อาจจะเกิดขึ้นได้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงไม่พบว่ามีค่า(17,19,75)

ดังนั้นการวิจัยนี้จึงศึกษาการใช้ NSAIDs ในด้านที่เกี่ยวข้องกับลักษณะ รูปแบบและมูลค่าของการสั่งใช้ยา ความสมเหตุสมผลของการสั่งใช้ COX-2 inhibitors และค้นหาปัญหาจากการใช้ยาเพื่อดำเนินการแก้ไขและวางแผนป้องกันปัญหาที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยาของผู้ป่วย เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์สูงสุดจากการใช้ยาและมีคุณภาพชีวิตที่ดีต่อไป

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย