บทที่ 1
บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Nonsteroidal antiinflammatory drugs,NSAIDs) เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนส (cyclooxygenase,COX) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เปลี่ยนกรดอะราคิโดนิค (arachidonic acid) ไปเป็น พรอสตานอยด์ (prostanoids) พรอสตาแกลนดิน (prostaglandins,PGs) และ ทรอมบอกเซน เอ 2 (thromboxane, TXA_2) ใช้เป็นยาต้านอักเสบในโรคข้อเสื่อม โรคอักเสบรูมาทอยด์ และบรรเทาอาการปวดจากสาเหตุต่างๆอย่างแพร่หลาย ในประเทศสหรัฐอเมริกา ปี พ.ศ. 2538 มีผู้ใช้ NSAIDs ในแต่ละวันมากถึง 13 ล้านคน คิดเป็นมูลค่าการใช้ยาต่อปีมากกว่า 1 พันล้านดอลล่าร์สหรัฐ*(1)* และในปี พ.ศ. 2543 มูลค่าการใช้ยาต่อปีเพิ่มขึ้นเป็นมูลค่าถึง 4.5 พันล้านดอลล่าร์สหรัฐ*(2)*

เอนไซม์ COX มี 2 ไอโซฟอร์ม (isoforms) คือ COX-1 และ COX-2 โดย COX-1 เป็นเอนไซม์ที่พบได้ในภาวะปกติ ส่วนใหญ่พบที่เกล็ดเลือด เนื้อเยื่อบุหลอดเลือด กระเพาะอาหาร และที่ไต COX-1 เกี่ยวข้องกับการสร้าง PGs ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมภาวะธำรงดุล (homeostasis) ของร่างกาย เช่น ควบคุมการสร้างเยื่อเมือกที่ทางเดินอาหาร ควบคุมการทำงานของไต และเพิ่มกระแสเลือดไปเลี้ยงไต ในสภาวะที่ไม่มีการอักเสบร่างกายจะมีปริมาณ COX-1 คงที่ เมื่อมีการอักเสบเกิดขึ้น COX-1 จะถูกกระตุ้นโดยฮอร์โมนหรือ growth factor ทำให้มีปริมาณเพิ่มขึ้น 2-4 เท่า ดังนั้น COX-1 จึงมีความสำคัญในกระบวนการควบคุมการทำงานของอวัยวะสำคัญต่างๆให้อยู่ในภาวะปกติและช่วยป้องกันอันตรายที่อาจเกิดขึ้นกับอวัยวะนั้นๆ โดยเฉพาะที่กระเพาะอาหารและไต ส่วน COX-2 เป็นเอนไซม์ที่มีปริมาณน้อยมากในภาวะร่างกายปกติ แต่จะมีปริมาณเพิ่มขึ้นอย่างมากเมื่อมีการอักเสบเกิดขึ้น โดยปริมาณ COX-2 อาจเพิ่มขึ้นถึง10-80 เท่าของระดับปกติ *(3,4)* ดังนั้นการยับยั้งเอนไซม์ COX-2 โดย NSAIDs จึงเป็นกลไกการออกฤทธิ์ต้านอักเสบของ NSAIDs ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารเกิดจากการยับยั้งเอนไซม์ COX-1 จากการค้นพบว่าเอนไซม์ COX-2 เกี่ยวข้องกับการเกิดการอักเสบ จึงได้มีการพัฒนายากลุ่มใหม่ขึ้นมาให้มีคุณสมบัติออกฤทธิ์ยับยั้ง COX-2 อย่างเจาะจงมากขึ้น

ความจำเพาะเจาะจงของยาต่อเอนไซม์ COX-2 พิจารณาจากค่า IC_{50} (Inhibition Concentration,IC) ของ NSAIDs ต่อ COX-2 และ COX-1 ซึ่งหมายถึงความเข้มข้นของยาที่

สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COX ได้ร้อยละ 50 ถ้ายามีความจำเพาะต่อ COX-2 มาก IC_{50} ของยาที่สามารถยับยั้งCOX-2 จะมีค่าต่ำเมื่อเทียบกับ IC_{50}ของ COX-1 ดังนั้นอัตราส่วน IC_{50} ของ COX-2/COX-1 ที่มีค่ายิ่งต่ำย่อมแสดงว่ายามีความจำเพาะต่อ COX-2 ยิ่งมาก

ปัจจุบันสามารถแบ่งยากลุ่ม NSAIDs ตามคุณสมบัติการยับยั้งเอนไซม์ COX-1 และ COX-2 ได้ 3 กลุ่ม*(4,5)* คือ

1. Classical NSAIDs หมายถึง NSAIDs ที่มีค่า IC_{50} ของ COX-2/COX-1 มากกว่า 1 (COX-2/COX-1>1) ยากลุ่มนี้มีความจำเพาะต่อ COX-2 ต่ำ ตัวอย่าง เช่น แอสไพริน (aspirin) อินโดเมทาซิน (indomethacin) ไอบูโพรเฟน (ibuprofen) ไดโคลฟีแนค (diclofenac) เป็นต้น
2. Selective COX-2 inhibitors หรือ Preferential COX-2 inhibitors หมายถึง NSAIDs ที่มีค่า IC_{50} ของ COX-2/COX-1 มากกว่าหรือเท่ากับ 0.01 แต่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 ($0.01 \leq$ COX-2/COX-1 ≤ 1) ยากลุ่มนี้มีความจำเพาะต่อ COX-2 ปานกลาง ตัวอย่าง เช่น เมลอกซิแคม (meloxicam) ไนเมซูไลด์ (nimesulide)
3. Specific COX-2 inhibitors หมายถึง NSAIDs ที่มีค่า IC_{50} ของ COX-2/COX-1 น้อยกว่า 0.01 (COX-2/COX-1<0.01) ยากลุ่มนี้มีความจำเพาะต่อ COX-2 สูง ตัวอย่าง เช่น เซเลคอกซิบ (celecoxib) โรเฟคอกซิบ (rofecoxib) วาลเดคอกซิบ (valdecoxib) เป็นต้น

ยา NSAIDs ทุกกลุ่มมีประสิทธิผลในการรักษาเหมือนกัน แต่อาจต่างกันในด้านการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ classical NSAIDs เป็น NSAIDs กลุ่มที่ใช้กันมานาน แต่มีข้อจำกัดในการใช้ยาคือ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร ซึ่งอาจมีอาการตั้งแต่เล็กน้อย เช่น อาหารไม่ย่อย ปวดท้อง หรือ มีอาการรุนแรงจนเป็นอันตรายต่อชีวิต เช่น เกิดแผลเลือดออกหรือแผลทะลุในทางเดินอาหาร ทำให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลประมาณร้อยละ 1-2 ต่อปี*(6)* ยากลุ่ม selective COX-2 inhibitors เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารน้อยกว่า classical NSAIDs แต่มากกว่ายากลุ่ม specific COX-2 inhibitors ซึ่งเป็นกลุ่มที่พัฒนาขึ้นมาล่าสุด อาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารที่เกิดจากยากลุ่ม specific COX-2 inhibitors พบน้อยที่สุดเพียงร้อยละ 2-4 เท่านั้น*(7)* จากการศึกษาผู้ที่มีแผลเลือดออกหรือแผลทะลุในทางเดินอาหารจากการใช้ NSAIDs พบว่าประมาณร้อยละ 60 ไม่มีอาการแสดงของโรคกระเพาะอาหารอื่นๆมาก่อน*(6)* ผู้ที่รับประทานยา classical NSAIDs เป็นประจำมีโอกาสเกิดแผลในทางเดินอาหารร้อยละ 20-30*(8)* ซึ่งเป็นการเกิดแผลในกระเพาะอาหารประมาณร้อยละ 15 และแผล

ในลำไส้เล็กส่วนต้นประมาณร้อยละ10*(3,8)* อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆจากการใช้ NSAIDs ที่สำคัญ คือ อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบไต พบว่า COX-2 มีความสำคัญต่อการทำงานของไต ซึ่งเกี่ยวข้องกับ PGs ที่สำคัญ คือ PGE_2 และ PGI_2 ดังนั้นผู้ที่มีการทำงานของตับ ไตบกพร่อง โรคหัวใจล้มเหลว ได้รับยาขับปัสสาวะ หรือ ยากลุ่มยับยั้งเอนไซม์แองจิโอเทนซิน (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) ร่วมด้วย หรือผู้ป่วยสูงอายุ จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากภาวะโซเดียมคั่ง เช่น ภาวะบวมน้ำที่อวัยวะส่วนปลาย (peripheral edema) น้ำหนักเพิ่มขึ้น 1-2 กิโลกรัม ซึ่งมักพบภายในสัปดาห์แรกของการใช้ยา และมีความดันโลหิตสูงขึ้นได้*(6,9)* ค่าใช้จ่ายในการรักษาอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับระบบทางเดินอาหารคิดเป็นร้อยละ 31-40 ของค่าใช้จ่ายทั้งหมดของผู้ป่วยข้ออักเสบ*(10)*

การเกิดแผลในทางเดินอาหารซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญจากการใช้ยา NSAIDs มีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญหลายประการ*(5,6,8,10-13)* ได้แก่ ผู้ป่วยมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี มีประวัติแผลในทางเดินอาหาร ได้รับยา NSAIDs ขนาดสูง หรือหลายชนิดร่วมกัน หรือใช้ NSAIDs ร่วมกับยาอื่นที่อาจเพิ่มการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหาร เช่น วาร์ฟาริน (warfarin) หรือ เพรดนิโซโลน(prednisolone) เป็นต้น ดังนั้นผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวข้อใดข้อหนึ่งควรได้รับยาป้องกันแผลในทางเดินอาหารร่วมกับ NSAIDs ด้วย ยกเว้นผู้ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ควรมีปัจจัยเสี่ยงอื่นร่วมด้วยอย่างน้อยอีกหนึ่งข้อจึงจะสมควรได้รับยาป้องกันแผลในทางเดินอาหารร่วมด้วย*(5,6,8,13)* ยาที่ใช้ได้ผลดีในการป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารสำหรับผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ ไมโสพรอสทอล (misoprostol) และยากลุ่มยับยั้งโปรตอนปั๊ม (proton pump inhibitors,PPI)*(5,12)* จากการศึกษาของวิไล แซ่ตั้ง และคณะ (2541) เกี่ยวกับความเหมาะสมของการใช้ยาป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารที่เกิดจากการใช้ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยทำการศึกษาข้อมูลแบบย้อนหลัง พบว่าผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงเพียงร้อยละ 11.65 เท่านั้นที่ได้รับยาป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว *(14)*

ถึงแม้ว่าการใช้ specific COX-2 inhibitors จะพบอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารลดลงร้อยละ 15 เมื่อเทียบกับ classical NSAIDs และสามารถลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่มีนัยสำคัญทางคลินิกร้อยละ 50 แต่การใช้ COX-2 inhibitors โดยไม่จำเป็นก็ทำให้ค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้นโดยไม่คุ้มค่า เนื่องจาก COX-2 inhibitors ยังจัดเป็นยาที่มีราคาแพงเมื่อเทียบกับ classical NSAIDs ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า ตั้งแต่ปี 2542 ที่ COX-2 inhibitors ได้รับการ

รับรองจากคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา มูลค่าการบริโภคยาในกลุ่มนี้เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วในระยะเวลาอันสั้น จากรายงานในปี พ.ศ. 2544 พบว่าทั่วโลกมีมูลค่าการบริโภคเซเลคอกซิบมากกว่า 3.1 พันล้านดอลล่าร์*(15)* โดยส่วนหนึ่งเป็นการใช้ยาที่ไม่สมเหตุสมผล ฟุ่มเฟือยเกินความจำเป็นทั้งชนิดและปริมาณของยา จากการศึกษานำร่องของผู้วิจัย (2546) โดยทำการประเมินการใช้ยากลุ่ม specific COX-2 inhibitors ในผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลพระนั่งเกล้าตามเกณฑ์การใช้ยาของ National Institute for Clinical Excellence (NICE) แห่งประเทศสหราชอาณาจักร (2001)[17] โดยเก็บข้อมูลเป็นเวลา 5 สัปดาห์ พบว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 26 ที่ได้รับการสั่งใช้ยาไม่ตรงตามเกณฑ์ทั้ง 5 ข้อของ NICE (ผู้ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี มีประวัติเป็นแผลในกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนต้น มีประวัติเป็นโรคอื่นๆร่วมด้วย ได้แก่ โรคหัวใจและหลอดเลือด เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ผู้ที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง ผู้ที่ใช้ยาอื่นร่วมด้วยที่อาจมีผลทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารส่วนต้น เช่น สเตียรอยด์ หรือ ยาต้านเลือดแข็ง (anti-coagulant) และผู้ที่ต้องใช้ NSAIDs ขนาดสูงเป็นระยะเวลานาน) คิดเป็นมูลค่ายา 57,825.00 บาท*(16)* และจากการศึกษาของ Shemilt และคณะ (2002) ในประเทศอังกฤษ ซึ่งประเมินความสอดคล้องของการใช้ 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 ในผู้ป่วยที่มีประวัติโรคแผลในทางเดินอาหารเท่านั้น จะสามารถลดมูลค่าการบริโภคยาถึงร้อยละ 90*(19)* ดังนั้นจึงไม่ควรแนะนำให้มีการใช้ยาในกลุ่ม COX-2 inhibitors ในผู้ป่วยที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาทอยด์ หรือโรคข้อเสื่อมทุกคน ควรมีการกำหนดข้อบ่งใช้ในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดผลเสียต่อระบบทางเดินอาหารเท่านั้น

โรงพยาบาลพระนั่งเกล้า เป็นโรงพยาบาลทั่วไปขนาด 442 เตียง สังกัดกองโรงพยาบาลภูมิภาค กระทรวงสาธารณสุข มีรายงานการใช้ NSAIDs ประจำปี พ.ศ. 2545*(20)* มูลค่า 4,837,506.44 บาท ซึ่งสูงกว่าการใช้ยาในปี 2544 ที่มีมูลค่า 4,787,015.53 บาท ในจำนวนนี้พบว่าเป็นมูลค่าเฉพาะการใช้เซเลคอกซิบ ขนาด 200 มิลลิกรัม ซึ่งเป็นยากลุ่ม specific COX-2 inhibitors สูงถึง 3,925,295.00 บาทคิดเป็นร้อยละ 81.14 ของมูลค่า NSAIDs ที่ใช้ทั้งหมด เพิ่มขึ้นจากปี 2544 ร้อยละ 37.50 และจัดอยู่ในอันดับที่ 2 ของรายการยาที่มีมูลค่าการใช้สูงสุดของโรงพยาบาล และในปี 2546 โรงพยาบาลยังได้จัดโรเฟคอกซิบ ขนาด 25 มิลลิกรัม และ

เมลอกซิแคม ขนาด 7.5 มิลิกรัม เข้าอยู่ในบัญชีรายการยาของโรงพยาบาลเพิ่มเติม จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้น จึงสมควรมีการศึกษาถึงการสั่งใช้ยากลุ่ม NSAIDs และค้นหาปัญหาจากการใช้ยา เพื่อดำเนินการแก้ไขและวางแผนป้องกันปัญหาที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยาของผู้ป่วย ตลอดจนให้มีการสั่งใช้ยาอย่างสมเหตุสมผลตามหลักฐานทางวิชาการ อันจะเกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วยต่อไป

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษา

1. การใช้ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์
2. ปัญหาจากการรักษาด้วยยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์
3. ความสมเหตุสมผลของการสั่งใช้ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ชนิด COX-2 inhibitors

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. เป็นข้อมูลทางสถิติของผู้ป่วยคนไทยที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์
2. เป็นข้อมูลสำหรับเภสัชกรเพื่อการบริบาลทางเภสัชกรรมผู้ป่วยที่ต้องใช้ยากลุ่มต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์
3. ผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ มีการใช้ยาอย่างถูกต้อง และได้ประโยชน์สูงสุดจากการใช้ยา

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย