

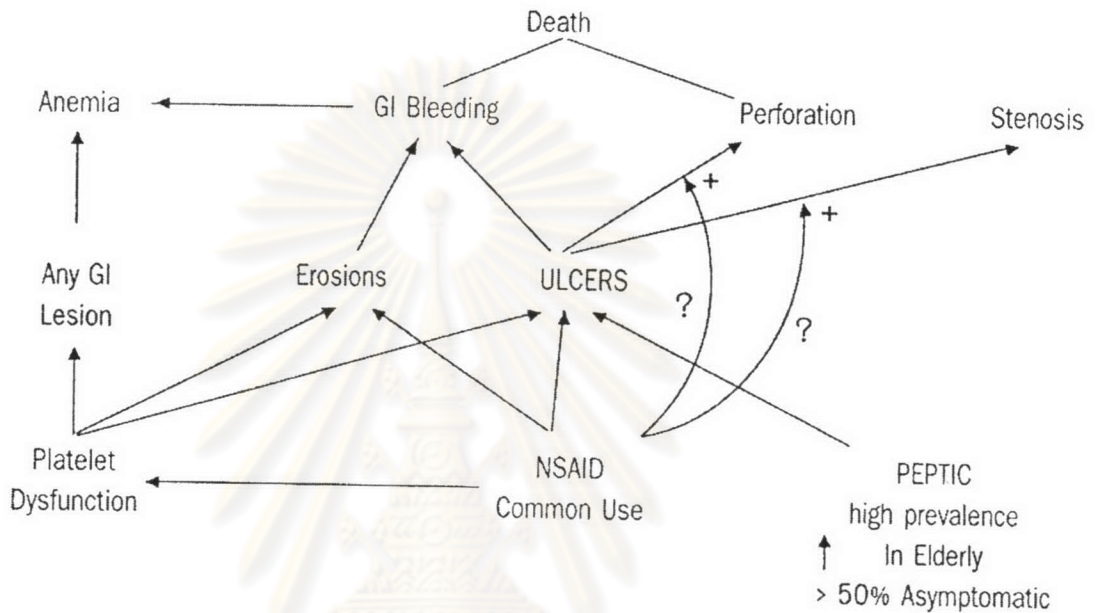
บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

แนวคิดและทฤษฎี

ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตอรอยด์ (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs ,NSAIDs) เป็นยาที่มีคุณสมบัติในการลดการอักเสบและมีประสิทธิภาพในการลดอาการปวดได้ดี ทำให้มีการใช้ยาในกลุ่มนี้กันอย่างแพร่หลายทั่วโลก ในประเทศสหรัฐอเมริกา มีใบสั่งยา NSAIDs ประมาณ 70 ล้านใบต่อปีและในประเทศอังกฤษประมาณ 20 ล้านใบต่อปี (Hawkin และ Hank, 2000) อย่างไรก็ตามยาในกลุ่มนี้ก็มีข้อจำกัดในการใช้เนื่องจากทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหาร ซึ่งอาจมีอาการตั้งแต่เล็กน้อย เช่น อาหารไม่ย่อย ปวดท้อง ซึ่งพบมากกว่าร้อยละ 40 ของผู้ที่ใช้ยา พบแผลในกระเพาะอาหาร (gastric ulcer; GU) ประมาณร้อยละ 15-20 และแผลในลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenal ulcer;DU) ประมาณร้อยละ 5-8 หรือพบภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงจนเป็นอันตรายต่อชีวิตทำให้ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล เช่น เลือดออกในทางเดินอาหาร (gastrointestinal bleeding), กระเพาะอาหารอุดตัน (gastric outlet obstruction) ประมาณร้อยละ 1-4 ต่อปี (Bjorkman, 1999) ในประเทศสหรัฐอเมริกามีผู้ป่วยที่เกิดอาการรุนแรงต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมากกว่า 100,000 คนต่อปี ในจำนวนนี้มีผู้เสียชีวิตไม่น้อยกว่า 16,500 คน คิดเป็นมูลค่าการรักษาไม่ต่ำกว่า 2 พันล้านดอลลาร์สหรัฐต่อปี (Wolfe et al., 1999) ในประเทศอังกฤษมีผู้ป่วยเสียชีวิตจากอาการไม่พึงประสงค์ของ NSAIDs ซึ่งใช้รักษาข้ออักเสบปีละ 2,000 ราย ซึ่งการศึกษาของ Hawkey และคณะพบว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปีที่ได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารประมาณ 3,500 คนต่อปีและมีอัตราการเสียชีวิตจากอาการนี้ประมาณ 400 คนต่อปี (Hawkey และ Langman, 2003) และจากข้อมูลของ ARAMIS (Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System) ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis;RA) จำนวน 1,000 คนและผู้ป่วยข้อเสื่อม (Osteoarthritis;OA) จำนวน 1,000 คน ที่ได้รับประทานยา NSAIDs เป็นเวลานาน 1 ปี จะพบอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อน 13 คน และ 7.3 คน ต่อผู้ป่วย 1,000 คน ตามลำดับ (Singh และ Rosen Ramay,1998) พบความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk,RR) ของการเกิดภาวะแทรกซ้อนจนถึงแก่ชีวิตได้ในผู้ป่วย RA ที่ได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs สูงกว่าผู้ที่ไม่ใช้ยา NSAIDs ถึง 4.2 เท่าและในผู้ป่วย RA ที่ได้รับยา NSAIDs มีอัตราการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลร้อยละ 1.2-1.3 ต่อปี ซึ่งความเสี่ยงดังกล่าวจะสูงสุดภายในสัปดาห์แรกของการได้รับยา NSAIDs (Lewis et al., 2002) และความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้น 14-17 เท่า

หากผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆร่วมด้วย เช่น ผู้สูงอายุ มีประวัติโรคระบบทางเดินอาหาร ได้รับยา NSAIDs ในขนาดสูงหรือได้ยาหลายชนิดร่วมกัน เป็นต้น (Lanza, 1998) สำหรับความสัมพันธ์ระหว่าง NSAIDs กับการเกิดแผลในทางเดินอาหาร และภาวะแทรกซ้อนต่างๆสรุปได้ดังรูปที่ 2 (McCarthy, 1999)



รูปที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่าง NSAIDs กับการเกิดแผลในทางเดินอาหารและภาวะแทรกซ้อนต่างๆ (McCarthy, 1999)

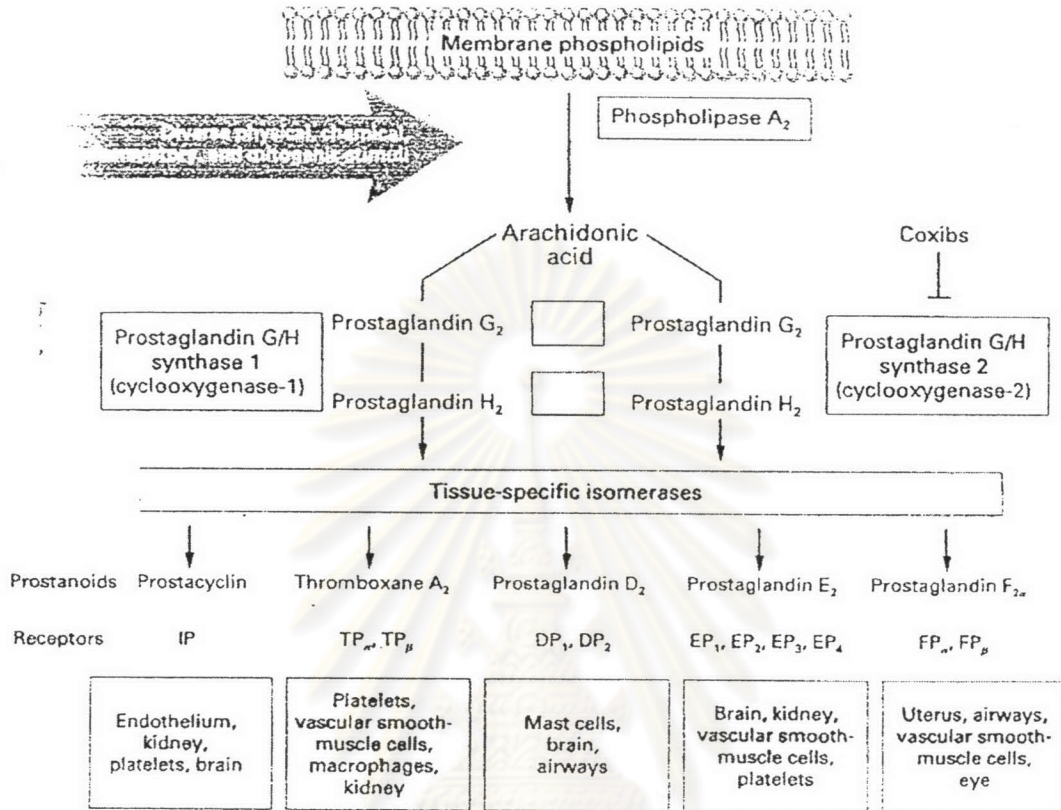
1. กลไกการออกฤทธิ์ของยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs)

ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์จะออกฤทธิ์โดยยับยั้งการสังเคราะห์ prostaglandin (PGs) ซึ่งในกระบวนการนี้จะมี arachidonic acid เป็นสารตั้งต้นที่สำคัญ โดย arachidonic acid จะถูกปลดปล่อยออกมาจาก membrane phospholipid โดยเอนไซม์ phospholipase A₂ จากนั้นเอนไซม์ที่สำคัญ 2 ชนิดคือ cyclooxygenase (COX) กับ lipoxygenase จะเปลี่ยน arachidonic acid ไปเป็น prostaglandin (PGs) และ non-prostaglandin (รูปที่ 3) โดย cyclooxygenase จะเปลี่ยนแปลง arachidonic acid ไปเป็น PGs ชนิดต่างๆ ซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อการควบคุมการทำงานของร่างกายหลายอย่าง (ตารางที่ 2.1) นอกจากนี้ NSAIDs ยังมีกลไกการออกฤทธิ์อื่นที่ไม่เกี่ยวกับการยับยั้งการสังเคราะห์ PGs คือไปป้องกันการปลดปล่อยเอนไซม์จากไลโซโซม ยับยั้งการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาว ยับยั้งการสร้าง superoxide หรือการไปมีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันต่างๆ (Wolfe et al., 1999)

ตารางที่ 2.1 บทบาทและหน้าที่ของ prostaglandins ในร่างกาย

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

PGs = prostaglandins TX = Thromboxane



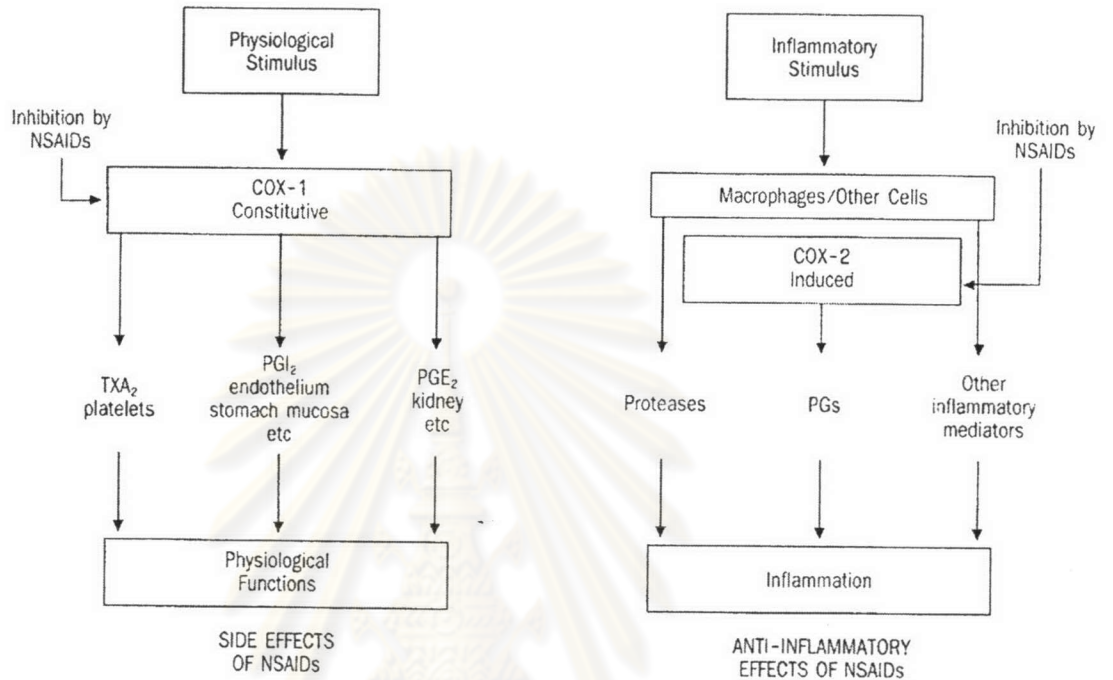
รูปที่ 3 การสังเคราะห์ prostaglandins ในร่างกาย (FitGerald และ Patrono, 2001)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จากการศึกษาพบว่าในปัจจุบันพบเอนไซม์ COX มีอย่างน้อย 3 ไอโซฟอร์ม คือ COX-1, COX-2 และ COX-3 ชนิดที่มีผู้ทำการศึกษากันมากได้แก่ COX-1 และ COX-2 โดยทั่วไปแล้ว COX-1 เป็นเอนไซม์ที่ร่างกายสร้างขึ้นตามปกติเพื่อสร้าง PGs ที่ช่วยทำหน้าที่รักษาสมดุลในร่างกายรวมถึงการมีบทบาทในการสร้าง prostacyclin (PGI₂) และ PGE₂ เพื่อป้องกันเยื่อกระเพาะอาหารไม่ให้ถูกทำลายโดยน้ำย่อยและยับยั้งการหลั่งกรด ส่วน COX-2 เป็นเอนไซม์ที่จะถูกเหนี่ยวนำให้สร้างขึ้นโดย cytokines ซึ่งจะกระตุ้นให้เอนไซม์ทำงานในระหว่างที่ร่างกายได้รับบาดเจ็บและสร้าง PGs (รูปที่ 4) ทำให้เกิดอาการปวดและอักเสบและสำหรับ COX-3 จะพบในสมองแต่ยังไม่มีการศึกษาถึงบทบาทหน้าที่ที่สำคัญมากนัก โดย NSAIDs แต่ละชนิดจะมีความจำเพาะต่อเอนไซม์ COX แต่ละไอโซฟอร์มแตกต่างกัน (รูปที่ 5) จึงมีการแบ่งกลุ่มของ NSAIDs ตามคุณสมบัติการยับยั้งเอนไซม์ COX ได้ 3 กลุ่มดังนี้ (Lipsky et al., 1998)

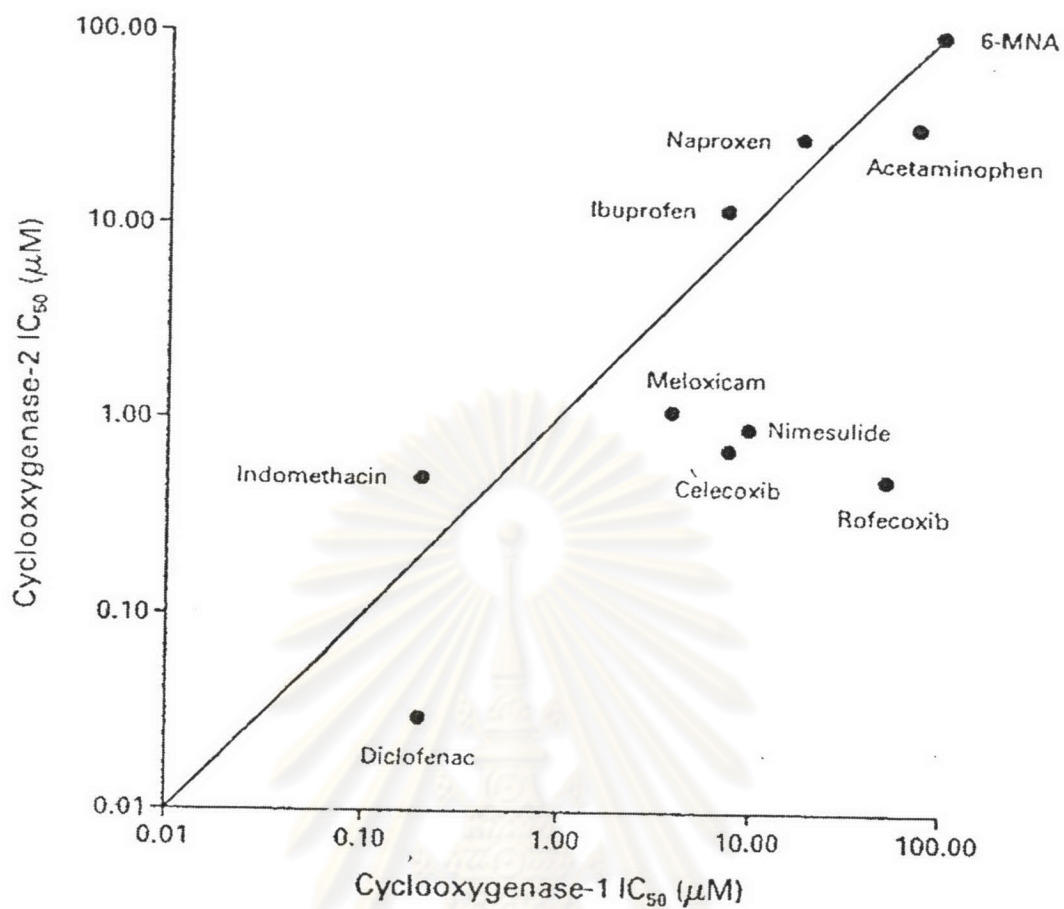
1. non-selective NSAIDs ได้แก่ aspirin, ibuprofen, diclofenac, indomethacin, mefenamic acid, naproxen, piroxicam
2. selective (preferential) COX-2 inhibitors ได้แก่ nimesulide, nabumetone, meloxicam, etodolac
3. specific COX-2 inhibitors ได้แก่
 - First generation COX-2 inhibitors ได้แก่ celecoxib และ rofecoxib
 - Second generation COX-2 inhibitors ได้แก่ parecoxib, valdecoxib และ etoricoxib

ยาที่มีฤทธิ์เจาะจงในการยับยั้ง COX-2 จะไม่รบกวนปริมาณ PGs ในกระเพาะอาหารที่สร้างโดย COX-1 จึงเป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัยต่อกระเพาะอาหารเมื่อเทียบกับ non-selective NSAIDs ซึ่งยับยั้งได้ทั้ง COX-1 และ COX-2 ทำให้มีการนำากลุ่มนี้มาใช้อย่างแพร่หลายอย่างไรก็ตาม COX-2 inhibitors มีประสิทธิภาพในการบรรเทาปวด ลดอาการอักเสบในโรคข้ออักเสบได้เท่าเทียมกับ non-selective NSAIDs (Laine, 2003) และยังทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบอื่นๆของร่างกาย เช่น ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ความดันโลหิต และไต เป็นต้น



รูปที่ 4 กลไกการออกฤทธิ์ของยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตอรอยด์ ในการยับยั้งการสร้าง prostaglandins (Vane, 1996)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 5 คุณสมบัติการยับยั้งเอนไซม์ COX2/COX-1 ของ NSAIDs ชนิดต่างๆ
(FitGerald และ Patrono, 2001)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

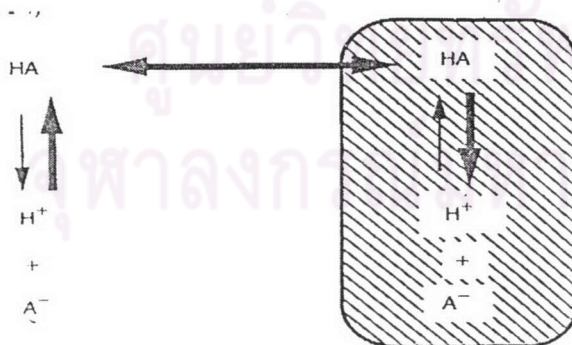
2. กลไกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารของ NSAIDs

NSAIDs ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารได้ตั้งแต่หลอดอาหาร กระเพาะอาหาร ลำไส้เล็ก ลำไส้ใหญ่ และไส้ตรง ตำแหน่งที่พบมากและบ่อยคือ กระเพาะอาหาร และลำไส้เล็กส่วนต้น ในขณะที่ตำแหน่งอื่นๆ พบได้น้อยและอาการไม่รุนแรงหรือไม่มีอาการ ดังนั้น การศึกษาส่วนใหญ่จึงมุ่งไปที่แผลดีเอ็นหรือแผลลึกที่บริเวณกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนต้นเป็นหลัก (Cryer และ Kimmey, 1998)

กลไกการทำงานของ NSAIDs ที่ทำให้เกิดอันตรายต่อทางเดินอาหารที่สำคัญมีดังนี้ (Price และ Fletcher, 1990; Wolfe et al., 1999)

2.1 เกิดจากผลของยาต่อเยื่อบุทางเดินอาหารโดยตรง

NSAIDs อาจทำลายเยื่อบุกระเพาะอาหารด้วยกลไกการเกิดกรดเฉพาะที่ (gastric acid-mediated topical effect) อันเกิดจากคุณสมบัติของยา NSAIDs เองซึ่งเป็นกรดอ่อนมีค่า pKa 3-5 ในสภาวะที่มีความเป็นกรดสูงขึ้น เช่น ในกระเพาะอาหารยาจะอยู่ในรูปที่ไม่แตกตัวและละลายในไขมันได้ดี (unionized and lipophilic form) ทำให้เกิดการแพร่ผ่านเซลล์บุผิวกระเพาะอาหารเข้าสู่ภายในเซลล์ซึ่งมี pH เป็นกลาง ทำให้อยู่ในรูปแตกตัว (ionized form) ละลายน้ำได้ จึงไม่สามารถออกนอกเซลล์ได้ทำให้เกิดการสะสมของยาภายในเซลล์ เรียกลักษณะเช่นนี้ว่า "ion trapping" (รูปที่ 6) ลักษณะดังกล่าวนี้ทำให้ความสามารถในการซึมผ่านของเยื่อหุ้มเซลล์เกิดการเปลี่ยนแปลง ผลที่ตามมาคือเกิดการแพร่กลับ (back diffusion) ของ hydrogen ion จาก lumen เข้าสู่เซลล์มากขึ้นทำให้เซลล์ถูกทำลายเกิดอันตรายต่อ epithelial cell จนเกิดเป็นแผล (Sutherland et al., 1994)



Ion Trapping of Weak Acids in an Acidic Milieu.

The proportion of the nonionized form of a weak acid (HA) is higher in an acidic environment (left) than in a more neutral environment, such as that within cells (right). Because the nonionized form of the drug must be in equilibrium across the cell membrane (large arrow), the total intracellular drug concentration (HA + A⁻) must be higher than that outside the cell.

รูปที่ 6 การเกิด ion trapping (Brook, 1998)

2.2 การยับยั้งการสร้าง prostaglandin (Inhibitor of prostaglandin synthesis)

ในภาวะปกติ prostaglandin (PGs) โดยเฉพาะ PGE₂ และ PGI₂ มีคุณสมบัติปกป้องเยื่อทางเดินอาหารไม่ให้ถูกทำลาย (mucosal defensive) โดยควบคุมการไหลเวียนของเลือดไปเลี้ยงที่ mucosal และการหลั่ง bicarbonate ที่บริเวณทางเดินอาหาร การใช้ยา NSAIDs จะมีผลยับยั้งเอนไซม์ prostaglandin synthase หรือ cyclooxygenase (COX) โดยเฉพาะ COX-1 isoform ทำให้การสร้าง PGs จาก arachidonic acid ลดลง (Soll et al., 1991) ส่งผลให้กลไกปกป้องทางเดินอาหารจากฤทธิ์ PGs ทำงานผิดปกติหรือไม่สามารถทำงานได้ทำให้เกิดการทำลายเยื่อทางเดินอาหาร (Wolfe et al., 1999)) ซึ่งผลในการยับยั้งการสร้าง PGs นี้ขึ้นกับระยะเวลาและขนาดยา NSAIDs ที่ได้รับด้วย (Lewis et al., 2002)

ผลในการยับยั้งการสร้าง PGs ซึ่งเป็นผลทาง systemic นี้พบว่ามีผลสำคัญต่อการเกิดอันตรายต่อทางเดินอาหารมากกว่าผลเฉพาะที่เนื่องจากพบว่าการใช้ยา NSAIDs ในรูปยาเหน็บ ทวาร รูปยาฉีด หรือในรูป enteric coated นั้นถึงแม้จะป้องกันผลเสียเฉพาะที่ของ NSAIDs ได้ก็ตาม แต่ไม่สามารถป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารจากผลการยับยั้งการสร้าง PGs ได้ (Wolfe et al., 1999)

2.3 กลไกอื่นๆ

Inflammatory responses จากการทดลองในสัตว์ทดลองมีข้อมูลชัดเจนว่าในการที่ NSAIDs ทำให้เกิดแผลในทางเดินอาหารนั้น neutrophils มีบทบาทสำคัญ โดยจะไปลด blood flow และทำให้เกิด ischemic lesion กระตุ้นให้เกิดอนุมูลอิสระ ซึ่งกลไกนี้ยังไม่ชัดเจนนัก นอกจากนี้ในสัตว์ทดลองยังพบว่า NSAIDs กระตุ้นให้เกิดพยาธิสภาพโดยไปเพิ่มการสังเคราะห์ tumour necrosis factor α และ leukotriene B₄ และไปเพิ่ม adhesion molecule 1 (Hawkey, 2000)

Proliferation and apoptosis โดยทั่วไปเยื่อเซลล์ปกติจะมีความสมดุลระหว่างกระบวนการ proliferation กับ apoptosis การได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs อาจทำให้กระบวนการทั้งสองขาดความสมดุล การที่กระบวนการ proliferation เพิ่มขึ้นอาจเป็นการตอบสนองต่อการเพิ่มของกระบวนการ apoptosis หรือ desquamation ผลที่เกิดขึ้นจะแตกต่างกันขึ้นกับเวลาที่ได้รับยา NSAIDs โดยจะพบได้ทั้ง erosion และ mucosal hyperplasia (Baumgartner, Koelz และ Halter, 1986)

Motility มีการศึกษาว่ายา NSAIDs มีผลต่อการบีบตัวของทางเดินอาหาร ถึงแม้ว่าผลจะยังไม่ชัดเจนในมนุษย์ โดย NSAIDs อาจไปลด esophageal sphincter pressure ส่งผลให้การบีบตัวเกิดการแปรปรวนเกิด gastrointestinal reflux (Bastott et al., 1998)

Intragastric bleeding อาจเกิดจากการที่ NSAIDs ไปรบกวนระบบการห้ามเลือด (hemostasis) โดยไปยับยั้ง platelet cyclooxygenase ซึ่งเป็นบทบาทสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยเกิด bleeding (Hawkey et al., 1991)

Tensile tissue strength การเกิดแผลทะลุ (perforation) ทั้งที่เกิดจาก NSAIDs หรือไม่ได้เกิดจาก NSAIDs นั้นมักเกิดจากการเกิดแผลชนิดเฉียบพลันและกลไกที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพจะแตกต่างกับการเป็นแผลเรื้อรัง โดย NSAIDs อาจมีผลไปลด tensile strength ของเนื้อเยื่อ จึงมีผลทำให้เกิดการทะลุของทางเดินอาหารได้ ซึ่งจะต้องทำการศึกษาให้ชัดเจนต่อไป (Hawkey, 2000)

3. ลักษณะทางคลินิก ของอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารของ NSAIDs

จากการศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารของ NSAIDs พบว่าอาการ dyspepsia เป็นอาการที่พบได้บ่อยที่สุดโดยผู้ป่วยจะมีอาการปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน อาหารไม่ย่อย พบได้ประมาณร้อยละ 15 ของผู้ป่วยที่ได้รับ NSAIDs (Cryer และ Kimmey, 1998) จากการศึกษาพบว่าผู้ที่มีอาการอาหารไม่ย่อยจากการรับประทานยา NSAIDs ประมาณร้อยละ 50 ไม่มีความผิดปกติของเยื่อบุกระเพาะอาหาร ส่วนผู้ที่ส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารแล้วพบความผิดปกติของเยื่อบุกระเพาะอาหารพบว่ามีอาการอาหารไม่ย่อยน้อยกว่าร้อยละ 10-30 (Hawkin และ Hank, 2000).

การเกิดแผลในทางเดินอาหารจากการใช้ NSAIDs ที่พบบ่อยคือแผลในกระเพาะอาหาร และลำไส้จะแสดงอาการตั้งแต่ไม่สบายท้องช่วงบนไปจนถึงอาการเลือดออกจนถึงแก่ชีวิต แผลที่เยื่อบุกระเพาะอาหาร (Gastric mucosal damage) เกิดจากการที่เยื่อบุกระเพาะอาหารถูกทำลายจากความเข้มข้นของ NSAIDs บริเวณเยื่อบุกระเพาะอาหารสูงร่วมกับผลจากการยับยั้งการสังเคราะห์ PGs สำหรับการเกิดแผลที่เยื่อบุลำไส้จากการใช้ NSAIDs มีข้อมูลรายงานว่าร้อยละ 70 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา NSAIDs เป็นระยะเวลาสั้นจะทำให้เกิดแผลที่ลำไส้และมีเลือดออกในทางเดินอาหารได้ (Price และ Fletcher, 1990)

ภาวะแทรกซ้อนรุนแรงของระบบทางเดินอาหาร คือ การมีเลือดออกในกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนต้นและกระเพาะอาหารทะลุ โดยการมีเลือดออกเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยที่สุด

ประมาณร้อยละ 15 ของผู้ป่วยที่มีแผลเปปติค โดยจะพบมากขึ้นในผู้สูงอายุ ทั้งนี้อาจเป็นผลจากการใช้ NSAIDs มากขึ้น (Valle, 2001) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาแบบ meta-analysis ของ Hernandez-Diaz และ Garcia-Rodriguez ที่พบว่าปัจจัยเสี่ยงของการมีเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนได้แก่ อายุที่มากขึ้น ประวัติโรคแผลเปปติค และเพศชายมีโอกาสเสี่ยงสูงเป็น 2 เท่าของเพศหญิง โดยรวมแล้วผู้ที่ใช้ NSAIDs มีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารสูงเป็น 3.8 เท่าของผู้ที่ไม่ใช้ NSAIDs (Hernandez-Diaz และ Garcia Rodriguez, 2000) สำหรับภาวะอาหารทะลุ (peptic perforation) เป็นภาวะแทรกซ้อนจากแผลเปปติคที่พบมากเป็นอันดับสองรองจากการมีเลือดออกในทางเดินอาหาร โดยพบประมาณร้อยละ 6-7 ของผู้ป่วยที่มีแผลเปปติค พบมากขึ้นในผู้สูงอายุ โดยตำแหน่งที่เกิดการทะลุของแผลมากที่สุดคือ duodenum ร้อยละ 60 รองลงมาคือที่ antrum ร้อยละ 20 และ ภาวะอาหารทะลุ ร้อยละ 20 (Lanas, et al. 1997)

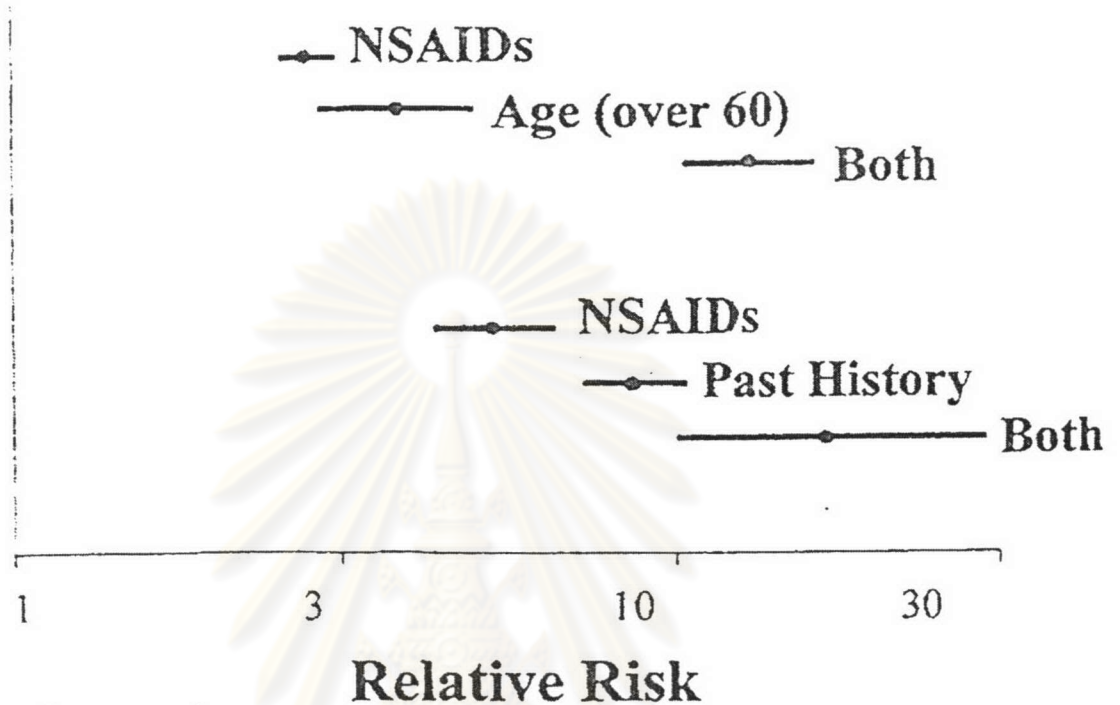
4. ปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารของ NSAIDs

การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารของ NSAIDs นั้นไม่ได้เกิดกับผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยาแต่ขึ้นกับปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วย โดยปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มโอกาสในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารของ NSAIDs และควรจะได้รับยาป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารมีดังนี้

4.1 อายุ

มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยสูงอายุจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดแผลและอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารอื่นๆ จากการใช้ NSAIDs มากกว่าวัยหนุ่มสาว มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไปที่ไม่ได้รับ NSAIDs จะมีความเสี่ยงในการเกิดแผลและเลือดออกในทางเดินอาหารมากกว่าผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 60 ปี ถึง 3.7 เท่า และเมื่อศึกษาในผู้ป่วยที่มีอายุเท่ากันที่ได้รับ NSAIDs และไม่ได้รับ NSAIDs พบว่ากลุ่มที่ได้รับ NSAIDs จะมีความเสี่ยงเป็น 4.7 เท่าของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาและเมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปีที่ได้รับ NSAIDs กับผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปีพบว่าผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปีที่ได้รับ NSAIDs มีความเสี่ยงสูงกว่าถึง 13.2 เท่าดังรูปที่ 7 (Garcia Rodriguez และ Jick, 1994) สอดคล้องกับการศึกษาของ Cryer และคณะที่พบว่าเมื่ออายุมากขึ้นจะมีการเปลี่ยนแปลงของ gastric mucosa defense ได้แก่ มีการสังเคราะห์ PGs ลดลง , ปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงบริเวณ mucosa (mucosal blood flow) ลดลง, มีการหลั่ง bicarbonate และการสังเคราะห์ mucus ลดลงจนไม่สามารถต้านการเกิดแผล เป็นผลให้เกิดการ

แพร่กลับของกรด (acid back diffusion) เพิ่มขึ้นและเยื่อผิวของทางเดินอาหารไวต่อการกระตุ้น ให้เกิดแผลมากขึ้น (Cryer et al., 1992)



รูปที่ 7 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk) ระหว่างการเกิดแผลในทางเดินอาหารจาก NSAIDs กับอายุหรือประวัติการมีแผลในทางเดินอาหาร (Garcia Rodriguez และ Jick 1994)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

4.2 ประวัติการเป็นแผลในทางเดินอาหาร

ประวัติการเป็นแผลในทางเดินอาหารเป็นปัจจัยที่มีความสำคัญที่สุดต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ โดยปกติแล้วผู้ที่ประวัติแผลในทางเดินอาหารมักมีโอกาสกลับมาเป็นซ้ำมากกว่าผู้ที่ไม่ได้ประวัติอยู่แล้ว ดังนั้นการได้รับ NSAIDs ของผู้ที่มีประวัติแผลในทางเดินอาหารหรือเลือดออกในทางเดินอาหารจึงมีความเสี่ยงต่อการเกิดแผลในทางเดินอาหารมากกว่าผู้ที่ไม่ได้ประวัติ มีการศึกษา 2 การศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ใช้ NSAIDs ที่มีประวัติแผลในทางเดินอาหารมีความเสี่ยงต่อการเกิดแผลในทางเดินอาหารเป็น 2 ถึง 3 เท่าของผู้ป่วยที่ไม่ได้ประวัติแผลในทางเดินอาหารดังแสดงในตารางที่ 2.2 (Garcia Rodriguez และ Jick, 1994; Garcia Rodriguez et al., 1998)

ตารางที่ 2.2 ความเสี่ยงสัมพัทธ์(Relative Risk, RR) ของประวัติการมีแผลในทางเดินอาหารกับการเกิดแผลในทางเดินอาหารที่เกิดจากการใช้ NSAIDs

ประวัติการมีแผลในทางเดินอาหาร	Relative Risk (95%)	
	Garcia-Rodriguez et al (1998)	Garcia-Rodriguez and Jick(1994)
ไม่มีประวัติ	6.1(5.0-7.5)	5.4(4.4-6.8)
มีประวัติ	12.5(9.5-16.4)	17.2(10.0-29.6)

4.3 ปัจจัยที่เกิดจาก NSAIDs

4.3.1 ขนาดของ NSAIDs มีการศึกษาแสดงให้เห็นว่าขนาดยาที่สูงขึ้นจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดแผลในทางเดินอาหารและไม่ควรใช้ยาเกินขนาดสูงสุดที่แนะนำเนื่องจากการรับประทานยาในขนาดที่สูงกว่าขนาดสูงสุดไม่ได้เพิ่มประสิทธิภาพในการลดการอักเสบของยาแต่จะเป็นการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ มีการศึกษาแบบ case control หลายการศึกษาแสดงให้เห็นว่าในผู้ป่วยที่ใช้ยาในขนาดต่ำหรือปานกลางจะมีความเสี่ยงในการเกิดแผลในทางเดินอาหารมากกว่าผู้ที่ไม่ได้ใช้ยา 2-3 เท่าในขณะที่ผู้ที่ใช้ยาในขนาดสูงจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดแผลในทางเดินอาหารมากกว่าผู้ที่ไม่ได้ใช้ยาถึง 6 เท่า (Langman et al., 1994)

4.3.2 ชนิดของ NSAIDs มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า NSAIDs แต่ละชนิดมีความเสี่ยงต่อการเกิดแผลในทางเดินอาหารแตกต่างกัน จากตารางที่ 2.3 จะพบว่า ibuprofen มีค่า RR

ต่ำที่สุด เมื่อเทียบกับ NSAIDs ชนิดอื่นๆ เนื่องจากมีค่าครึ่งชีวิตสั้นแสดงว่ามีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารน้อยที่สุด ในขณะที่ piroxicam จะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดแผลในทางเดินอาหารเนื่องจากมีค่าครึ่งชีวิตยาวกว่า อย่างไรก็ตามการรับประทาน ibuprofen ในขนาดสูงก็ยังมีความเสี่ยงต่อการเกิดแผลในทางเดินอาหารได้เช่นกัน (Henry et al., 1996) ดังนั้นในการเลือกใช้ NSAIDs ควรพิจารณาถึงปัจจัยต่างๆ เช่น ค่าครึ่งชีวิตของยา หรือยาที่มีค่า pKa สูงซึ่งในทางทฤษฎีจะมีความเข้มข้นบริเวณเยื่อเมือกทางเดินอาหารต่ำ แต่การศึกษาเกี่ยวกับเรื่องนี้ยังมีน้อย นอกจากนี้ความจำเพาะเจาะจงต่อการยับยั้งเอนไซม์ COX-1 หรือ COX-2 ก็มีความเสี่ยงต่อการเกิดแผลในทางเดินอาหารต่างกัน (McCarthy, 1998)

ตารางที่ 2.3 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk,RR)ในการเกิดแผลในทางเดินอาหารจากการใช้ NSAIDs ชนิดต่างๆ (Langman et al., 1994)

Risk group	DRUGs	RR
Low	Ibuprofen	2.0 (1.4 - 2.8)
	Diclofenac	4.2 (4.2 - 6.8)
Medium	Naproxen	9.1 (5.5 - 15.1)
	Indomethacin	11.3 (6.3 - 10.3)
	Piroxicam	13.7 (7.1 - 26.3)
High	Ketoprofen	23.7 (7.6 - 74.2)
	Azapropazone	31.5 (10.3 - 96.9)

4.3.3 การใช้ NSAIDs มากกว่าหนึ่งตัว การใช้ NSAIDs ชนิดรับประทานมากกว่า 1 ตัวร่วมกัน จะไม่มีผลในการเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา แต่จะเพิ่มผลข้างเคียงของยามากขึ้น ซึ่งก็เพิ่มโอกาสในการเกิดพยาธิสภาพต่อทางเดินอาหารมากขึ้นเช่นกัน (McCarthy, 1998) เช่นการรับประทาน aspirin ขนาด 75-350 มิลลิกรัมเพื่อป้องกันการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือดร่วมกับ NSAIDs ชนิดอื่นๆ จะเพิ่มโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารประมาณ 1.5 เท่าของผู้ที่ไม่ได้รับประทาน NSAIDs ชนิดอื่นร่วมด้วย (Bjorkman, 1999)

4.3.4 ระยะเวลาในการใช้ NSAIDs อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารมักพบในช่วงเดือนแรกของการรับประทาน NSAIDs และอาการไม่พึงประสงค์จะลดลงหลังจากใช้ยาประมาณ 4 สัปดาห์ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากเยื่อของกระเพาะอาหารมีการปรับตัวต่อยา และถ้าหยุดรับประทาน NSAIDs โอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จะลดลงอย่างรวดเร็วโดยหลังจากหยุดรับประทาน NSAIDs ประมาณ 1 เดือนโอกาสการเกิดจะลดลงเท่ากับผู้ที่ไม่ได้รับประทาน NSAIDs (McCarthy, 1998) สอดคล้องกับการศึกษาของ Lewis และคณะ ที่พบว่าในระหว่างรับประทาน NSAIDs ในสัปดาห์แรกจะมีโอกาสเกิดแผลในทางเดินอาหารสูงสุดแต่หลังจากรับประทานยาวนานมากกว่า 1 สัปดาห์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จะลดลง (Lewis et al., 2002)

4.4 การใช้ NSAIDs ร่วมกับ Corticosteroid

อาการข้างเคียงที่สำคัญของสเตียรอยด์คือทำให้เกิดแผลในทางเดินอาหารและมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการใช้สเตียรอยด์ร่วมกับ NSAIDs จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดแผลในทางเดินอาหารมากขึ้นถึง 10 เท่าของผู้ที่ใช้ NSAIDs เพียงอย่างเดียว (Weil et al., 2000) โดยจะเกิดขึ้นเมื่อใช้สเตียรอยด์ขนาด 10 มิลลิกรัมของ prednisolone ต่อวันขึ้นไป (Piper et al., 1991) ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงการใช้สเตียรอยด์ร่วมกับ NSAIDs โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้สูงอายุแต่ถ้าหากจำเป็นต้องใช้สเตียรอยด์ร่วมกับ NSAIDs ผู้ป่วยควรได้รับยาป้องกันแผลในทางเดินอาหาร (Lanza, 1998)

4.5 การใช้ NSAIDs ร่วมกับ Anticoagulant

การใช้ยา NSAIDs ร่วมกับ Anticoagulant จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร เนื่องจากคุณสมบัติในการยับยั้งการแข็งตัวของเลือดของ Anticoagulant ซึ่งเกิดขึ้นทั้งการได้รับร่วมกับ NSAIDs หรือการได้รับ Anticoagulant เพียงอย่างเดียว ดังนั้นการได้รับ Anticoagulant ร่วมกับ NSAIDs จะเพิ่มความเสี่ยงมากขึ้นด้วยกลไกพื้นฐาน NSAIDs เอง ในทางทฤษฎีการได้รับ Anticoagulant ร่วมกับ aspirin น่าจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการทำให้เกิดเลือดออกในทางเดินอาหารเนื่องจาก aspirin มีผลต่อต้านการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือดและเมื่อใช้ร่วมกับ Anticoagulant จะทำให้เสริมฤทธิ์กัน (Shorr et al., 1993)

4.6 ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ

4.6.1 มีการติดเชื้อ *H. pylori* ร่วมด้วย

มีการศึกษาพบว่าผู้ที่ติดเชื้อ *H. pylori* และรับประทาน NSAIDs ร่วมด้วยจะมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้นเป็น 6.13 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้ติดเชื้อ *H. pylori* แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อ *H. pylori* กับการเกิดแผลในทางเดินอาหารจากการรับประทาน NSAIDs (Wolfe et al., 1999)

4.6.2 การสูบบุหรี่

การศึกษาความสัมพันธ์ของการสูบบุหรี่กับการเกิดแผลในทางเดินอาหารจากการรับประทาน NSAIDs พบว่ามีค่า RR เท่ากับ 1.6 (95% 1.4-1.8) ทั้งนี้เนื่องจากสารนิโคตินในบุหรี่ไปลดการสร้าง PGs ที่กระเพาะอาหาร อย่างไรก็ตามผลการศึกษานี้หลายการศึกษาแย้งกันถึงปัจจัยเสี่ยงนี้ (Price และ Fletcher, 1990)

4.6.3 การดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์

มีการศึกษาพบว่า การดื่มแอลกอฮอล์จะเพิ่มการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารโดยมีค่า OR เท่ากับ 4.1 อย่างไรก็ตามผลการศึกษานี้หลายการศึกษาให้ข้อสรุปที่ไม่แน่ชัดถึงปัจจัยเสี่ยงนี้ (Price และ Fletcher, 1990)

5. การป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารของ NSAIDs

การป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารของ NSAIDs อาจทำได้โดยเลือกใช้ NSAIDs ชนิดที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้นหรือชนิดที่มีผลเสียต่อระบบทางเดินอาหารน้อยที่สุด เช่น ibuprofen หรือ diclofenac หลีกเลี่ยงการใช้ยา NSAIDs มากกว่า 1 ชนิดในเวลาเดียวกัน และควรใช้ยาในขนาดต่ำที่สุดด้วยระยะเวลาสั้นที่สุด หลีกเลี่ยงการใช้ยา NSAIDs ร่วมกับ corticosteroid หรือ anticoagulant หรือเปลี่ยนไปใช้ยาแก้ปวดชนิดอื่นที่ไม่ใช่ NSAIDs (Hawkey และ Langman 2003)

ในกรณีที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยา NSAIDs แต่ผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังที่ได้กล่าวมาข้างต้นนั้นควรพิจารณาให้ยาป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหาร เช่น misoprostol หรือ ยาในกลุ่ม proton pump inhibitors (PPIs) ร่วมกับ NSAIDs หรืออาจเปลี่ยนไปใช้ยาในกลุ่ม COX-2 inhibitors ซึ่งเป็นยา NSAIDs กลุ่มใหม่ที่เข้ามามีบทบาทมากขึ้นในการใช้แทน non selective NSAIDs เนื่องจากพบผลเสียต่อระบบทางเดินอาหารน้อยกว่า (Hawkey และ Langman 2003)

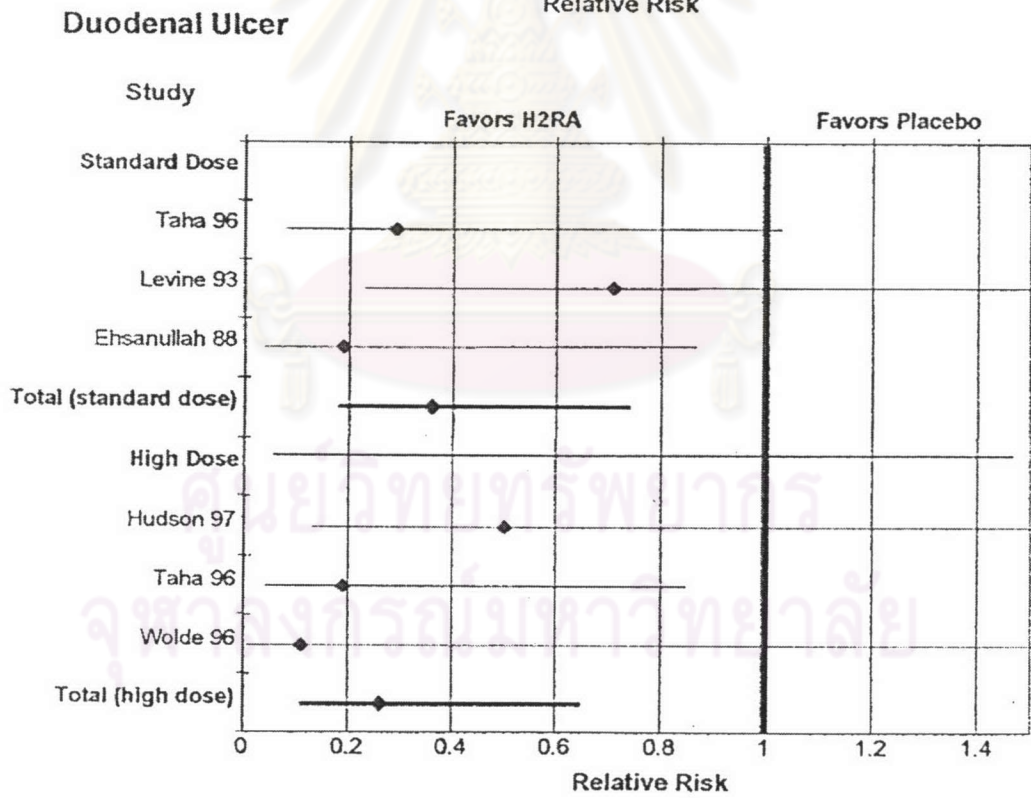
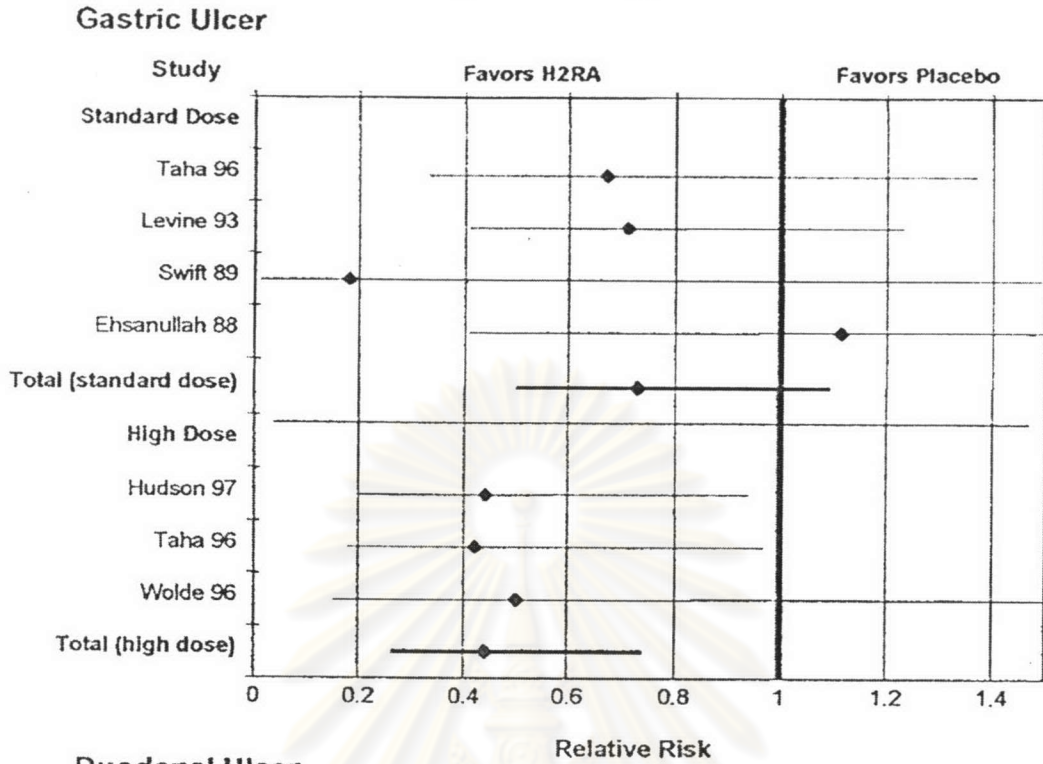
5.1 แนวทางการใช้ยาป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารร่วมกับ NSAIDs

การใช้ H₂-receptor antagonists (H₂RAs) ร่วมกับ NSAIDs

ยาในกลุ่ม H₂-receptor antagonists ได้แก่ cimetidine, ranitidine, famotidine และ nizatidine ยาในกลุ่มนี้ยับยั้งฤทธิ์ฮีสตามีนที่กระตุ้นการหลั่งกรดที่รีเซปเตอร์ชนิด H₂ มีการใช้ยาในกลุ่มนี้อย่างแพร่หลายเนื่องจากมีราคาถูก มีการศึกษาการใช้ H₂RAs เพื่อป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารจากการใช้ NSAIDs พบว่าการได้รับ H₂RAs ในขนาดมาตรฐาน (standard dose) คือ ranitidine ขนาด 150 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้งทำการศึกษาที่ 1 เดือนและ 3 เดือนพบว่า มีผลในการป้องกันเฉพาะแผล DU เท่านั้นไม่มีผลในการป้องกันแผล GU (Rostom et al., 2000) ยา cimetidine ขนาด 300 มิลลิกรัมวันละ 3 ครั้งหรือ 400 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง ไม่มีผลในการป้องกันแผล DU และ GU (Lanza et al., 1990) สำหรับยา famotidine ในขนาดปกติ 20 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง ให้ผลป้องกันเฉพาะแผล DU เท่านั้น แต่ famotidine ในขนาดสูง 40 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง จะมีผลในการป้องกันทั้งแผล DU และ GU (Taha, Hudson และ Hawkey, 1996) ดังแสดงในรูปที่ 8 และตารางที่ 2.4 การศึกษาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของ H₂RA ต่อระบบทางเดินอาหาร เช่น dyspepsia, ท้องเสีย, ปวดท้องหรือคลื่นไส้อาเจียน พบว่าไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ใดๆ ในผู้ป่วยที่ได้รับ H₂RAs เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก และพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ H₂RAs ในขนาดสูงพบว่ายาสสามารถลดอาการปวดท้องได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (Rostom et al., 2000)

อย่างไรก็ตามควรหลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่ม H₂RAs ร่วมกับ NSAIDs ในการป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารเพราะจะป้องกันได้เฉพาะ DU เท่านั้นไม่มีผลในการป้องกันแผล GU นอกจากนี้ยังพบว่าการได้รับยากลุ่ม H₂RAs จะเพิ่มอัตราการเกิดแผลเลือดออกในทางเดินอาหาร ซึ่งอาจจะเป็นเพราะว่ายากลุ่มนี้ไปดบังอาการปวดท้องซึ่งเป็นสัญญาณเตือนของการเกิดแผลในทางเดินอาหารอย่างหนึ่ง ในปัจจุบันจึงอาจใช้ยาในกลุ่มนี้ร่วมกับ NSAIDs เพื่อลดการเกิด dyspepsia เท่านั้น (Singh และ Rosen Ramay, 1998)

H2 - Receptor Antagonists - 3 Month



รูปที่ 8 การศึกษาขนาดของ H₂-receptor antagonist (H₂RA) ที่มีประสิทธิภาพในการป้องกัน Duodenal ulcer และ gastric ulcer ในเวลา 3 เดือนของการศึกษาต่างๆ (Rostom et al., 2000)

การใช้ Proton pump inhibitors (PPIs) ร่วมกับ NSAIDs

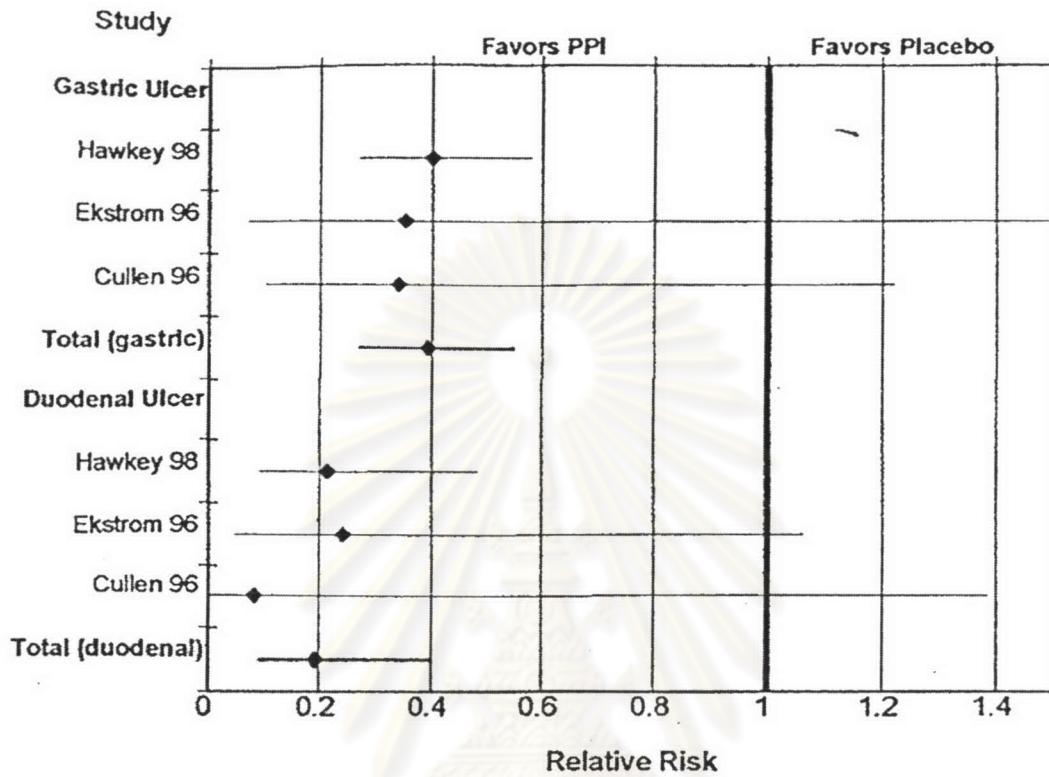
ยาในกลุ่ม PPIs ได้แก่ omeprazole, lansoprazole, pantoprazole และ rabeprazole ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ H^+/K^+ ATPase การศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยาในกลุ่มนี้เพื่อป้องกันการเกิดแผลในทางเดินที่สำคัญมี 4 การศึกษาดังแสดงในตารางที่ 2.4 และรูปที่ 9 โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบ omeprazole กับยาหลอก 2 การศึกษาคือ SCUR Trial (Ekstrom et al., 1996) และ OPPULENT Trial (Cullen et al., 1998) ผลการศึกษาทั้งสองการศึกษาสอดคล้องกันคือ omeprazole ในขนาดวันละ 20 มิลลิกรัมมีผลในการป้องกันทั้งแผล DU และ GU อย่างมีนัยสำคัญ

การศึกษาประสิทธิภาพของ omeprazole เปรียบเทียบกับ ranitidine หรือ ASTRONAUT Trial เป็นการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา omeprazole ในขนาด 20-40 มิลลิกรัมกับ ranitidine ในขนาด 150 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง ในการป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหาร ผลการศึกษาพบว่ายา omeprazole ในขนาด 20 มิลลิกรัมและ 40 มิลลิกรัมให้ผลในการป้องกัน DU และ GU ดีกว่า ranitidine อย่างมีนัยสำคัญ (Yeomans et al., 1998)

การศึกษาประสิทธิภาพของ omeprazole เปรียบเทียบกับ misoprostol หรือ OMNIUM Trial ผลการศึกษาพบว่ายา omeprazole ในขนาด 20 มิลลิกรัมและ 40 มิลลิกรัม ให้ผลในการป้องกันแผล DU ดีกว่ายา misoprostol อย่างมีนัยสำคัญแต่สำหรับการป้องกันแผล GU ให้ผลไม่แตกต่างกัน สำหรับผลในการรักษาแผลตื้น (erosion) นั้นพบว่า misoprostol ให้ผลดีกว่า omeprazole ทั้งสองขนาด (Hawkey et al., 1998)

การศึกษาประสิทธิภาพของ omeprazole ในการลดอาการของทางเดินอาหารของการศึกษาทั้ง 4 การศึกษาพบว่า omeprazole ลดอาการ dyspepsia โดยเฉพาะอาการปวดท้องและเสบอกได้อย่างมีนัยสำคัญ (Hawkey et al., 1998) และการเกิดอาการข้างเคียงของผู้ป่วยที่รับประทาน omeprazole ไม่ต่างกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก

Proton Pump Inhibitors



รูปที่ 9 ผลการศึกษาประสิทธิผลของ Proton pump inhibitors(PPIs) ในการป้องกัน Duodenal ulcer และ gastric ulcer ในเวลา 3 เดือนในการศึกษาต่างๆ (Rostom et al., 2000)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การใช้ Prostaglandin analogue ร่วมกับ NSAIDs

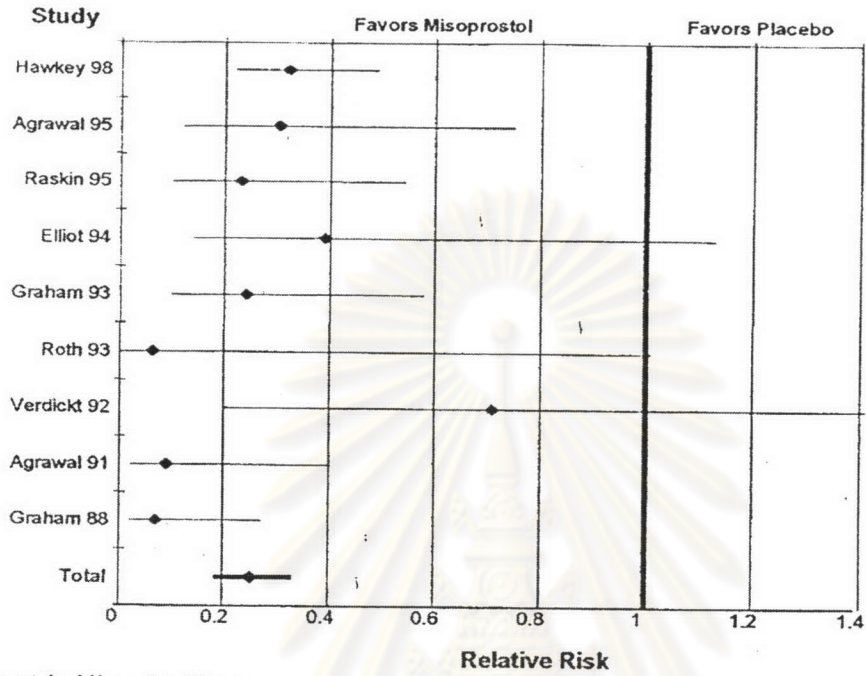
ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ misoprostol ออกฤทธิ์ลดการหลั่งกรดโดยรบกวนการสร้าง cyclic AMP ที่ parietal cell และกระตุ้นการหลั่งสารเมือกและไบคาร์บอเนตเพื่อปกป้องผนังกระเพาะอาหาร มีการศึกษาการใช้ยาในกลุ่มนี้เพื่อป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารที่เกิดจากการใช้ NSAIDs มากที่สุดดังแสดงในรูปที่ 10 และตารางที่ 2.4 การศึกษาส่วนใหญ่ให้ผลสอดคล้องกันคือ ยา misoprostol ในขนาด 100-200 ไมโครกรัมวันละ 4 ครั้งให้ผลดีในการป้องกัน GU และ DU จากการใช้ NSAIDs ไม่ว่าจะได้รับยานี้ในระยะสั้นเพียง 1-2 สัปดาห์ (Lanza et al., 1989; Bardhan et al., 1993) หรือในระยะยาว 3-12 เดือน (Raskin et al., 1995) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Agrawal และคณะที่พบว่ายา misoprostol ในขนาด 200 ไมโครกรัมวันละ 4 ครั้งให้ผลดีในการรักษาแผล PU ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (Agrawal et al., 1995)

การศึกษาแบบ randomized controlled trial (RCT) ของ misoprostol คือ MUCOSA Trial เป็นการศึกษาผลของการใช้ยา misoprostol ในผู้ป่วย RA ซึ่งจำเป็นต้องใช้ยา NSAIDs ในการลดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ เช่น กระเพาะอาหารทะลุ เลือดออกในทางเดินอาหาร และกระเพาะอาหารอุดตัน ผลการศึกษาพบว่า ยานี้ในขนาด 200 ไมโครกรัมวันละ 4 ครั้งมีผลลดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวลงได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่เนื่องจาก misoprostol ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ คือ คลื่นไส้ อาเจียน และท้องเสีย ดังนั้นใน MUCOSA Trial พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ misoprostol ร้อยละ 27 ออกจากงานวิจัยเนื่องจากไม่สามารถทนอาการข้างเคียงของยา คือ ท้องเสียและปวดท้องได้ เมื่อพิจารณาขนาดยาพบว่า การได้รับยา misoprostol ในขนาด 800 ไมโครกรัมต่อวันจะทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์มากกว่าการได้รับยาในขนาด 400 ไมโครกรัมต่อวันอย่างมีนัยสำคัญ และการได้รับยาทั้งสองขนาดที่กล่าวมาข้างต้นจะเกิดอาการไม่พึงประสงค์มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญ (ตารางที่ 2.5) (Silverstein et al., 1995)

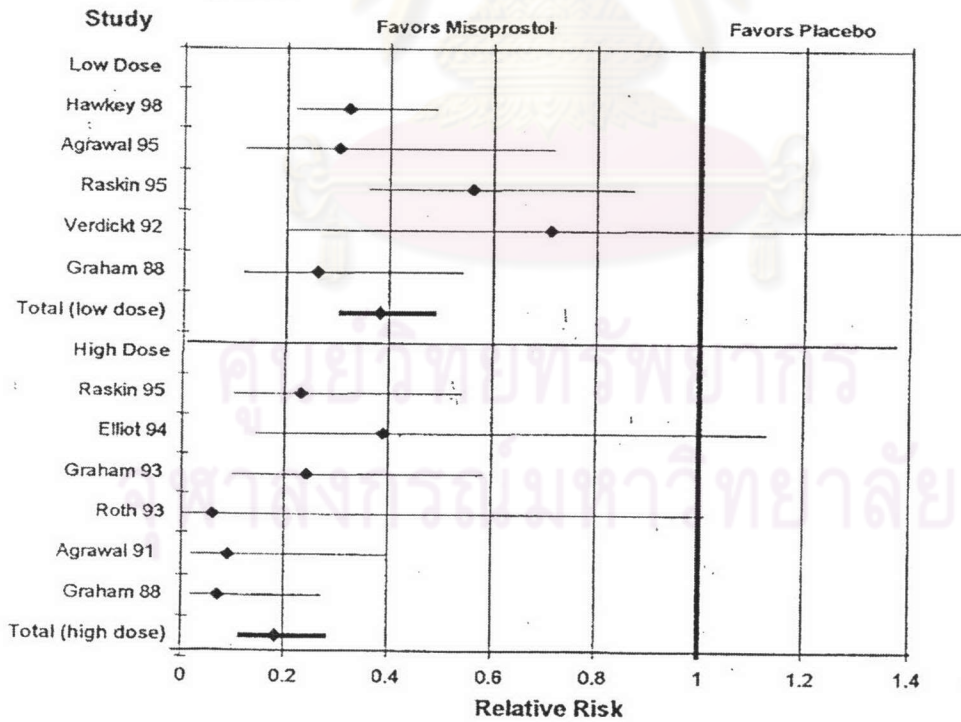
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Misoprostol - 3 Month Studies

Gastric Ulcers



Gastric Ulcer by Dose



รูปที่ 10 การศึกษาขนาดของ misoprostol ที่มีประสิทธิภาพในการป้องกัน Duodenal ulcer และ gastric ulcer ในเวลา 3 เดือนในการศึกษาต่างๆ (Rostom et al., 2000)

ตารางที่ 2.4 ผลการศึกษาขนาดของยาที่ใช้ป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารที่มีประสิทธิภาพในการใช้ร่วมกับ NSAID (Rostom et al.,2000)

Drug	Comparator	Duration (month)	Outcome	Num of Studies	RR	95%CI	RD	Hetero
Miso	Placebo	3 or greater	Gastric (all dose)	9	0.25*	0.18-0.33	-10.4	No
			800 ug	6	0.18*†	0.11-2.18	-12.8	No
			600 ug	1	0.24*	0.13-0.44	-8.5	No
			400 ug	5	0.38*	0.30-0.49	-11.6	No
			Duodenal (all dose)	7	0.46	0.31-0.35	-3.5	Yes
			800 ug		0.22*	0.09-0.53	-4.7	No
		400 ug		0.54*	0.37-0.77	-4.5	No	
		1	Gastric (all dose)	7	0.13*	0.06-0.29	-5.8	No
		Duodenal (all dose)	5	0.16*	0.05-0.52	-3.0	No	
		Ranitidine (150 bid)	1	Gastric	2	0.12*	0.03-0.51	-5.0
Duodenal		1.00	0.14-7.05	0.00	No			
H ₂ RA	Placebo	1	Gastric (standard dose)	7	0.70	0.39-1.24	-1.7	No
			Duodenal (standard)		0.24*	0.10-0.57	-4.1	No
		3 or greater	Gastric (standard dose)	4	0.73	0.50-1.09	-2.8	No
			Duodenal (standard)	3	0.36*	0.18-1.74	-3.5	No
		Up to 6	Gastric (double dose)	3	0.44*	.026-0.74	-14.4	No
			Duodenal (double dose)		0.26*	0.11-0.65	-10.2	No
PPI	Placebo	3 or greater	Gastric	3	0.37*	0.27-0.51	-13.0	No
			Duodenal		0.19*	0.09-0.40	-8.6	No
	Ranitidine (150 bid)	1	Gastric	1	0.32*	0.17-0.62	-11.0	No
			Duodenal		0.11*	0.01-0.89	-3.7	No
	Misoprostol	Up to 6	Gastric	1	1.22	0.77-1.92	2.3	No
			Duodenal		0.25*	0.11-.056	-7.6	No

* Statistic different from placebo. † Statistic different from lower dose ($p < 0.005$). RR: relative risk, RD: absolute risk difference expressed as percentage: negative number implies risk reduction. CI: confidence interval, Hetero: heterogeneity.

ตารางที่ 2.5 การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยา misoprostol เปรียบเทียบกับยาหลอก

(Rostom et al., 2000)

Dose	Outcome	RR	95%CI	RD	Hetero
All	D/O side effects overall	1.41*	1.31-1.51	7.0	No
	D/O nausea	1.26*	1.07-1.48	1.1	No
	D/O diarrhea	2.36*	2.01-2.77	4.6	No
400 µg/day	D/O S/E overall	1.15	0.89-1.49	1.2	No
	D/O diarrhea	1.38	0.67-2.84	0.6	No
	D/O abdominal pain	1.53	0.90-2.59	1.3	No
	Diarrhea	1.92*	1.64-2.26	0.6	No
800 µg/day	D/O S/E overall	1.14	1.31-1.51	7.1	No
	D/O diarrhea	2.45*	2.09-2.88	5.2	No
	D/O abdominal pain	1.38*	1.17-1.63	1.7	No
	Diarrhea	3.05*†	2.42-3.83	5.2	No

* Statistic different from placebo. † Statistic different from lower dose, D/O dropout due to the outcome stated, S/E: side effect. RD: absolute risk difference expressed as percentage. CI: confidence interval, Hetero: heterogeneity.

การใช้ sucralfate ร่วมกับ NSAIDs

มีการศึกษาประสิทธิภาพของ sucralfate ในการป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหาร ร่วมกับ NSAIDs เปรียบเทียบกับยาหลอกพบว่า sucralfate ในขนาด 1 กรัมวันละ 2 ครั้งให้ผลในการป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (Miglioli et al., 1996) นอกจากนี้มีการศึกษาที่พบว่ายานี้มีผลลดอาการแสบอก (heartburn) คลื่นไส้ อาเจียน แน่นท้องลงได้อย่างมีนัยสำคัญ (Miller, 1997)

อย่างไรก็ตามเมื่อทำการศึกษาเปรียบเทียบกับ misoprostol หรือ H₂RA แล้วกลับพบว่า sucralfate ไม่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหาร ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ sucralfate ในการป้องกันการเกิดแผลจาก NSAIDs (Lanza, 1998; Wolfe et al., 1999; La Corte, et al., 1999)

5.2 COX-2 inhibitors

ในปัจจุบันมีการใช้ยาในกลุ่ม COX-2 inhibitors กันอย่างแพร่หลายเนื่องจากมีผลการศึกษายาในกลุ่มนี้ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารน้อยกว่า non-selective NSAIDs (Laine, 2003) มีการศึกษาเกี่ยวกับยาในกลุ่ม COX-2 inhibitors ในแบบ RCT ขนาดใหญ่ และมุ่งศึกษาผลของยากลุ่มนี้โดยตรงต่อการลดอันตรายต่อทางเดินอาหารโดยเปรียบเทียบกับยา non-selective NSAIDs ดั้งเดิม ยาที่ทำการศึกษากันอย่างแพร่หลาย ได้แก่ meloxicam, celecoxib และ rofecoxib

การศึกษาเปรียบเทียบผลของ meloxicam กับ diclofenac หรือ MELISSA Trial ผลการศึกษาพบว่ายา meloxicam ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารน้อยกว่ายา diclofenac อย่างมีนัยสำคัญ (Hawkey et al., and the international MELISSA Study Group, 1998) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Dequeker และคณะที่ทำการเปรียบเทียบผลของ meloxicam กับ piroxicam หรือ SELECT Trial ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา meloxicam พบอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารน้อยกว่ากลุ่ม piroxicam อย่างมีนัยสำคัญ (Dequeker et al., on behalf of the SELECT Study Group, 1998) และนอกจากนี้มีการศึกษาทางคลินิกของยา meloxicam เปรียบเทียบกับ piroxicam, diclofenac SR และ naproxen เรียกการศึกษานี้ว่า Global analysis โดย Distel และคณะ พบว่าการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงคือ ภาวะเพาะอาหารทะลุ, แผลในทางเดินอาหาร, และเลือดออกในทางเดินอาหาร ของยา meloxicam ก็พบน้อยกว่า piroxicam, diclofenac, naproxen อย่างมีนัยสำคัญ (Distel et al., 1996) และทุกการศึกษาพบว่า meloxicam ลดอาการปวดข้อไม่แตกต่างจาก non-selective NSAIDs แต่อย่างไร

การศึกษาเกี่ยวกับยา rofecoxib ใน Vioxx Gastrointestinal Outcome research (VIGOR) trial (2000) เปรียบเทียบผลของ rofecoxib กับ naproxen พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ rofecoxib มีการเกิด ภาวะเพาะอาหารทะลุ แผลในทางเดินอาหาร และเลือดออกในทางเดินอาหารต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ยา naproxen อย่างมีนัยสำคัญ (Bombardier et al., 2000) มีการศึกษาเปรียบเทียบผลของยา rofecoxib กับ ibuprofen พบว่าในกลุ่มที่ได้ยา rofecoxib มีการเกิดแผลในทางเดินอาหารไม่แตกต่างจากยาหลอกแต่น้อยกว่ากลุ่ม ibuprofen (Laine et al., 1999) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาแบบ meta-analysis โดย Langman และคณะ ซึ่งพบว่าอุบัติการณ์การเกิด ภาวะเพาะอาหารทะลุ แผลในทางเดินอาหาร และเลือดออกในทางเดินอาหารรวมถึงอาการ

dyspepsia ในผู้ป่วยที่ได้รับ rofecoxib ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ยา non-selective NSAIDs อย่างมีนัยสำคัญ (Langman et al., 1999)

การศึกษาเปรียบเทียบผลของยา celecoxib กับ naproxen และยาหลอก ทำการศึกษาโดย Simon และคณะ พบว่ายาทั้งสองชนิดให้ผลไม่แตกต่างกันในการลดอาการต่างๆ ใน RA แต่ celecoxib จะพบแผลในทางเดินอาหารไม่แตกต่างกับยาหลอก ในขณะที่กลุ่ม naproxen จะพบแผลในทางเดินอาหารสูงกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (Simon et al., 1999) สำหรับการศึกษาใน Celecoxib Longterm arthritis Safety Study (CLASS) trial (2000) ซึ่งเปรียบเทียบผลของยา celecoxib กับ diclofenac และ ibuprofen ทำการศึกษาในผู้ป่วย OA และ RA ที่ใช้ยา aspirin และไม่ได้ใช้ ยา aspirin โดยเปรียบเทียบผลของยา celecoxib ต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ เช่น ภาวะอาหารทะเล เลือดออกในทางเดินอาหาร ภาวะอาหารอุดตันและอาการเนื่องจากแผล ได้แก่ dyspepsia ปวดท้อง ถ่ายดำ (melena) เลือดจาง (anemia) ผลการศึกษาในระยะ 6 เดือนแรกพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ celecoxib ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารน้อยกว่า diclofenac และ ibuprofen อย่างมีนัยสำคัญทั้งในผู้ป่วยที่ใช้ยา aspirin และไม่ได้ใช้ ยา aspirin สำหรับอาการอาหารไม่ย่อย คลื่นไส้ ปวดท้อง ในผู้ป่วยที่ได้รับ celecoxib พบว่าไม่แตกต่างจากยา ibuprofen แต่น้อยกว่ายา diclofenac อย่างมีนัยสำคัญ (Silverstein et al., 2000) แต่ผลที่เวลา 12 เดือนนั้นพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ celecoxib ร่วมกับ aspirin พบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารไม่แตกต่างกับ diclofenac และ ibuprofen แต่อย่างไร (Silverstein, Simon and Faich, 2001).

ปัจจุบันมีการใช้ COX-2 inhibitors กันอย่างแพร่หลาย เนื่องจากเชื่อว่าทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารน้อยกว่ายาในกลุ่ม non-selective NSAIDs แต่ยาในกลุ่มนี้ก็มีข้อเสียคือมีราคาแพง ดังนั้นจึงมีการศึกษาและวางหลักเกณฑ์การใช้ COX-2 inhibitors โดยจะใช้ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีประวัติของการเกิดแผลในทางเดินอาหาร มีเลือดออกในทางเดินอาหารหรือเคยได้รับการผ่าตัดทางเดินอาหารหรือกรณีที่ผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อย 2 อย่างต่อไปนี้ อายุมากกว่า 60 ปี อยู่ระหว่างใช้ยา corticosteroids อยู่ระหว่างใช้ยา warfarin หรือมีหลักฐานว่าเคยมีเลือดออกมากเมื่อใช้ non-selective NSAIDs (National Institute for Clinical Excellence Guidance (NICE), 2001) สำหรับประสิทธิภาพในการบรรเทาปวดและลดการอักเสบในโรคข้ออักเสบต่างๆ ของยาในกลุ่มนี้พบว่าไม่แตกต่างจาก non-selective NSAIDs (Hawkey et al., 1998; Dequeker et al., 1998) นอกจากนี้ COX-2 inhibitors อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์นอกเหนือจากอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารเมื่อเทียบกับ non-selective NSAIDs เช่น อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดหัวใจ

(cardiovascular thrombotic) เนื่องจากการที่ COX-2 ควบคุมการสร้าง PGI₂ ที่เซลล์บุหลอดเลือดและ COX-1 ควบคุมการสร้าง TXA₂ ที่เกล็ดเลือด การใช้ COX-2 inhibitors ซึ่งไม่มีฤทธิ์ในการยับยั้ง COX-1 จึงไม่สามารถยับยั้งการสร้าง TXA₂ ทำให้ส่งเสริมการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือด (thrombus) และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด cardiovascular thrombotic ได้ (Vane, 2002)

5.3 การใช้ยาป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารร่วมกับ COX-2 inhibitor

ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษายืนยันว่าการใช้ยาป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารที่มีประสิทธิภาพ เช่น ยาในกลุ่ม PPI หรือ misoprostol ร่วมกับ COX-2 inhibitor จะลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารมากกว่าการใช้ COX-2 inhibitor เพียงอย่างเดียว แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดแผลในทางเดินอาหารและเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือโรคหลอดเลือดในสมองตีบซึ่งจำเป็นต้องได้รับ aspirin เพื่อป้องกันการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือดร่วมกับ COX-2 inhibitor นั้นก็ควรจะได้รับยาป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารร่วมด้วย (Fendrick และ Garabedian-Ruffalo, 2002) เนื่องจากมีการศึกษาว่าการใช้ aspirin ร่วมกับ COX-2 inhibitor นั้นทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารไม่แตกต่างกับ non-selective NSAIDs (Silverstein et al., 2001) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการที่ aspirin ไปยับยั้งทั้งเอนไซม์ COX-1 และ COX-2 แบบเปลี่ยนแปลงกลับสภาพเดิมไม่ได้ (irreversible) เมื่อได้รับร่วมกับ COX-2 inhibitors ก็ยังคงมีการยับยั้ง COX-1 จึงทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารได้ (MacRae et al., 2004)

ในการศึกษาของ Chan และคณะ เปรียบเทียบการใช้ยา celecoxib กับการใช้ diclofenac ร่วมกับ omeprazole ในการป้องกันการกลับซ้ำของแผลเลือดออกในทางเดินอาหาร ในผู้ป่วยข้ออักเสบพบว่ามีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดแผลเลือดออกในทางเดินอาหารไม่แตกต่างกัน (Chan et al., 2002) แต่เมื่อเปรียบเทียบราคาภายในระยะเวลาสูงสุดต่อวันพบว่า COX-2 inhibitors มีราคาแพงกว่าราคาของ non-selective NSAIDs ร่วมกับยาป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหาร (ภาคผนวก ก) เช่นเดียวกันในกรณีที่ผู้ป่วยที่ใช้ aspirin และจำเป็นต้องใช้ NSAIDs ชนิดอื่นๆร่วมด้วยนั้นการเลือกใช้ non-selective NSAIDs ร่วมกับยาป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารจะมีราคาถูกกว่าการใช้ COX-2 inhibitor ร่วมกับยาป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหาร อย่างไรก็ตามจากการศึกษาที่ผ่านมาจะเห็นว่าการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารจากการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs นั้นไม่ได้เกิดขึ้นในผู้ป่วยทุกรายดังนั้นการให้ยาป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารร่วมกับ NSAIDs ควรจะเป็นผู้ป่วยบางรายที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหาร ดังนั้น The Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology ประเทศสหรัฐอเมริกา (Lanza,

1998) จึงได้แนะนำการใช้ยาป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารร่วมกับ NSAIDs ไว้ว่าผู้ป่วยที่สมควรจะได้รับยาป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารจากการใช้ NSAIDs คือ

- ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการมีความผิดปกติของทางเดินอาหาร คือ เป็นแผลในทางเดินอาหาร หรือมีเลือดออกในทางเดินอาหาร
- ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปี
- ผู้ป่วยที่ได้รับ NSAIDs ในขนาดสูง
- ผู้ป่วยที่ได้รับ NSAIDs ร่วมกับยาในกลุ่ม corticosteroids
- ผู้ป่วยที่ได้รับ NSAIDs ร่วมกับยาในกลุ่ม anticoagulant

ดังนั้นในการศึกษานี้จึงต้องการศึกษาความสมเหตุสมผลของการได้รับยาป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารจากการใช้ NSAIDs ในโรงพยาบาลสระบุรี โดยผู้ป่วยที่ควรจะได้รับยาป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารร่วมกับ NSAIDs นั้นต้องเป็นผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงตามเกณฑ์ของ The Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology และต้องได้รับยาชนิดและขนาดที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหาร คือ omeprazole 20 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้ง หรือ lansoprazole 30 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง (โรงพยาบาลสระบุรีมี lansoprazole 30 มิลลิกรัม เพียงขนาดเดียว) เพื่อนำผลการศึกษาไปเป็นแนวทางในการกำหนดเกณฑ์การใช้ยาในกลุ่มนี้เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดในการรักษาผู้ป่วย และสามารถลดค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาลต่อไปได้

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย