

# ยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (Non-steroidal Anti-inflammatory drugs)

พรทวิ เลิศศรีสถิต  
สุชีลา จันทร์วิทยานุชิต

ยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (Non-steroidal Anti-inflammatory drugs) หรือที่เรียกกันสั้นๆ ว่ายา NSAIDs เป็นกลุ่มยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในทางการแพทย์ เนื่องจากการใช้ยาในกลุ่มนี้ในขนาดต่ำจะสามารถออกฤทธิ์ได้ทั้งลดอาการไข้และอาการปวด ทั้งที่เป็นแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง และถ้าใช้ในขนาดสูงจะสามารถออกฤทธิ์ลดอาการอักเสบได้ดีอีกด้วย

## กลไกการออกฤทธิ์

ในปี ค.ศ. 1971 Sir John Vane<sup>(1)</sup> ได้เสนอกลไกการทำงานของยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ โดยพบว่าเมื่อเนื้อเยื่อของร่างกายได้รับการบาดเจ็บ จะเกิดการสร้าง arachidonic acid ขึ้นมาจาก membrane phospholipids โดยอาศัยเอนไซม์ phospholipase A<sub>2</sub> แล้ว arachidonic acid ก็จะถูกเอนไซม์ cyclooxygenase (COX) และ lipoxygenase (LOX) เปลี่ยนไปเป็น prostaglandins (PG) และ leukotrienes (LT) ตามลำดับ (รูปที่ 1) เนื่องจาก prostaglandins มีบทบาทสำคัญในกระบวนการอักเสบ ทำให้เกิดอาการปวดและอาการไข้ ดังนั้นการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase<sup>(2)</sup> ซึ่งเป็นกลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญของยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ จึงเป็นผลให้การสร้าง prostaglandins ลดลง และเป็นที่มาของประสิทธิภาพในการแก้ปวด ลดไข้และยับยั้งการอักเสบของยาในกลุ่มนี้

ปัจจุบันได้มีการตรวจพบว่าเอนไซม์ cyclooxygenase มีอย่างน้อย 3 isoform แต่มีเพียง 2 isoform<sup>(3,4)</sup> เท่านั้นที่เกี่ยวข้องกับยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ ซึ่งได้แก่ cyclooxygenase-1 (COX-1) และ cyclooxygenase-2 (COX-2) โดยที่เอนไซม์ COX-1 เป็น constitutive form พบในภาวะปกติ มีหน้าที่ดูแลสมดุลของร่างกาย โดยจะเปลี่ยน arachidonic acid ให้เป็น thromboxane A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>), prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) และ prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) ร่วมกันทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของเกร็ดเลือดให้มีการจับกลุ่มมิให้เลือดออกมากเกินไป ในขณะที่เดียวกันก็ยับยั้งการจับกลุ่มของเกร็ดเลือดที่ผิดปกติจนทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือด นอกจากนี้ยังทำให้หลอดเลือดขยายตัวขึ้น, เพิ่มการหลั่งเชื้อเมือก, เพิ่มการหลั่ง bicarbonate บริเวณกระเพาะอาหาร และควบคุมการไหลเวียนของเลือดไปที่ไตรวมทั้งการกรองการขับโซเดียมและน้ำของไต ในขณะที่ เอนไซม์ COX-2 ซึ่งทำหน้าที่เหมือนกัน ส่วนใหญ่จะเป็น inducible form ก็จะพบมากขึ้นในภาวะที่ร่างกายได้รับบาดเจ็บหรือเมื่อมีตัวกระตุ้นที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ องค์กรที่ดีในปัจจุบันพบเอนไซม์ COX-2 ในภาวะปกติของร่างกายได้เช่นกัน ที่สมอง, ไต, กระดูก และอวัยวะสืบพันธุ์ของเพศหญิง<sup>(2,5-9)</sup> (ตารางที่ 1)

## การแบ่งชนิดของยา NSAIDs (Classifications)

ยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์สามารถที่จะแบ่งออกเป็นกลุ่มตามลักษณะต่างๆ ได้ดังนี้

## 1. แบ่งตามโครงสร้างทางเคมี (Chemical structure)<sup>(10)</sup>

การแบ่งตามลักษณะเช่นนี้มีประโยชน์ในแง่การหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงของยาที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกัน โดยสามารถแบ่งออกเป็นกลุ่มได้ดังนี้

1.1 Acetic acid derivatives ได้แก่ indomethacin, tolmetin, sulindac, และ diclofenac

1.2 Fenamates ได้แก่ meclofenamate และ mefenamic acid

1.3 Naphthylalkanones ได้แก่ nabumetone

1.4 Oxicams ได้แก่ meloxicam, piroxicam

1.5 Propionic acids ได้แก่ flurbiprofen, ibuprofen, ketoprofen, naproxen และ oxaprozin

1.6 Pyranocarboxylic acid ได้แก่ etodolac

1.7 Pyrrolizine carboxylic acid ได้แก่ ketorolac

## 2. แบ่งตามระยะเวลาของค่าครึ่งชีวิตของยา (Half life)

สามารถแบ่งยาตามค่าครึ่งชีวิตของยา (ตารางที่ 2 และ 3) ได้เป็นยาที่ออกฤทธิ์สั้น (short half-life) และ ยาที่ออกฤทธิ์ยาว (long half-life)

## 3. แบ่งตามฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase<sup>(10-13)</sup>

การแบ่งจะพิจารณาจากการออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase ว่ายาจะมีความสามารถในการยับยั้งเอนไซม์ COX-1 หรือ COX-2 มากกว่ากัน โดยจะใช้ค่า IC<sub>50</sub> COX-2 : COX-1 (IC<sub>50</sub> คือ ความเข้มข้นของยาที่มีผลต่อการยับยั้งการสร้าง prostaglandin ได้ร้อยละ 50) ทำให้สามารถแบ่งยากลุ่มนี้ได้เป็น 3 กลุ่ม<sup>(14)</sup> ได้แก่

3.1 Non-specific COX inhibitors หรือ traditional NSAIDs หรือ classical NSAIDs หมายถึง ยาด้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ที่มี IC<sub>50</sub> COX-2 : COX-1 มากกว่า 1 ซึ่งได้แก่ aspirin, diclofenac, indomethacin, ibuprofen, naproxen, ketoprofen, sulindac, piroxicam, tenoxicam, mefenamic acid, nabumetone และ flurbiprofen

3.2 COX-2 selective inhibitors หมายถึง ยาด้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ที่มีค่า IC<sub>50</sub> COX-2 : COX-1 อยู่ระหว่าง 1-0.01 ยากลุ่มนี้ได้แก่ meloxicam, nimesulide และ etodolac

3.3 COX-2 specific inhibitors หมายถึง ยาด้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ที่มีค่า IC<sub>50</sub> COX-2 : COX-1 น้อยกว่า 0.01 ยากลุ่มนี้ที่ยังไม่ถูกถอนออกจากตลาดได้แก่ celecoxib, parecoxib และ etoricoxib

## ประโยชน์ของยาด้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์

### 1. ฤทธิ์ในการลดอาการอักเสบ (Anti-inflammatory effects)

ยากลุ่มนี้ใช้ในการบรรเทาอาการอักเสบ ทั้งจากข้ออักเสบรูมาตอยด์, ข้ออักเสบเก๊าท์, rheumatic fever, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, และ systemic lupus erythematosus (SLE) โดยไม่มีผลในการยับยั้งการดำเนินโรค ไม่ว่าจะใช้ยาในกลุ่ม traditional NSAIDs หรือ COX-2 specific inhibitors ก็มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน ยกเว้นในโรค ankylosing

spondylitis ซึ่งมีการศึกษาบ่งชี้ว่าการให้ยาในกลุ่มนี้โดยเฉพาะ COX-2 specific inhibitors ต่อเนื่องใน ระยะยาวอาจช่วยชะลอการดำเนินโรค<sup>(15)</sup>

## 2. ฤทธิ์ในการลดอาการปวด (Analgesic effects)

ยานในกลุ่มนี้ลดอาการปวดได้ไม่ดีเท่า opioids แต่ไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียงทางสมอง เช่นการกด การหายใจ และการติดยาอย่าง opioids<sup>(16)</sup> ฤทธิ์ในการลดอาการปวดนี้พบได้ในขนาดยาที่ต่ำกว่า ขนาดที่ใช้ลดอาการอักเสบ โดยไปยับยั้งการสร้าง prostaglandins ทั้งที่บริเวณระบบประสาท ส่วนกลางและส่วนปลาย<sup>(17)</sup> มีที่ใช้ในการลดอาการปวดจากข้อเข่าเสื่อม อาการปวดศีรษะไมเกรน ปวดฟัน ปวดท้องประจำเดือน ปวดจากนิ่วในท่อไต (ureteric stone) จากมะเร็ง ตลอดจนการปวด จากบาดแผลรวมทั้งที่เกิดจากการผ่าตัด การทำหัตถการต่างๆ และการทำฟัน โดยในกรณีที่มีแผล เลือดออกมักใช้ยาในกลุ่ม COX-2 specific inhibitors ซึ่งไม่มีผลยับยั้งการจับกลุ่มของเกร็ดเลือด<sup>(18)</sup>

## 3. ฤทธิ์ในการลดไข้ (Antipyretic effects)

ฤทธิ์ในการลดไข้เชื่อว่าเป็นจากการยับยั้งการสร้าง PGE<sub>2</sub> ซึ่งเป็น prostaglandin ที่สามารถ กระตุ้น thermoregulatory center บริเวณ hypothalamus ส่วนหน้า และทำให้เกิดไข้ สำหรับการลดไข้ ในโรคเล็กน้อยๆเช่น ไข้หวัด ควรใช้ยาที่ออกฤทธิ์เร็ว และหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่ม salicylates ใน เด็กที่อายุต่ำกว่า 12 ปี เพราะอาจเกิด Reye's syndrome

## 4. ประโยชน์อื่นๆ

### 4.1 ฤทธิ์ในการเป็นยาต้านเกร็ดเลือด (Antiplatelet effects)

ยานในกลุ่ม traditional NSAIDs ซึ่งรวมถึง แอสไพรินมีฤทธิ์ในการยับยั้งเอ็นไซม์ COX-1 ที่เกร็ดเลือด ทำให้ TxA<sub>2</sub> ลดลง ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการจับกลุ่มเกาะตัวกันของเกร็ดเลือด (platelet aggregation) โดยคุณสมบัติที่แตกต่างกันระหว่างแอสไพรินกับยานในกลุ่ม traditional NSAIDs ตัวอื่นๆ ก็คือ การจับตัวกันระหว่างยาแอสไพรินกับเอ็นไซม์ COX ที่เกร็ดเลือดเกิดขึ้น อย่างถาวร (irreversible) ในขณะที่ยานในกลุ่ม traditional NSAIDs อื่นๆจะจับตัวกับเอ็นไซม์ COX อย่างชั่วคราว (reversible) ดังนั้นจึงไม่สามารถใช้ยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ตัว อื่นแทนแอสไพรินในการเป็นยาต้านเกร็ดเลือด เพื่อป้องกันหลอดเลือดอุดตันในผู้ป่วยโรค หลอดเลือดหัวใจหรือหลอดเลือดสมองตีบ และยังมีข้อมูลว่า การใช้ ibuprofen อาจจะรบกวน ฤทธิ์ในการต้านเกร็ดเลือดของแอสไพรินได้<sup>(19)</sup>

### 4.2 ใช้ป้องกันการเกิดมะเร็ง

จากการค้นพบว่าในเนื้อเยื่อมะเร็งลำไส้ใหญ่มีการแสดงออกของเอ็นไซม์ COX-2 มากกว่าเนื้อเยื่อปกติ<sup>(20)</sup> ประกอบกับการแสดงออกของเอ็นไซม์ COX-2 นั้นสัมพันธ์กับ ความสามารถในการกระจายตัวของมะเร็งและอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่<sup>(21)</sup> บ่งชี้ว่า COX-2 น่าจะเป็นตัวกระตุ้นเซลล์มะเร็งให้เติบโตขึ้น นอกจากนี้การศึกษาทางด้าน ระบาดวิทยา ยังพบว่ายาต้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ สามารถลดการเกิดมะเร็งบางชนิดได้ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น familial adenomatous polyposis (FAP) ที่ได้รับยา celecoxib

ขนาด 800 มก. ต่อวัน พบว่าสามารถลดอุบัติการณ์ของ Rectal polyp ได้ถึงร้อยละ 28<sup>(22)</sup> ดังนั้น ในปัจจุบันองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาจึงให้การรับรองการใช้ยา celecoxib เพื่อลด ปริมาณของ polyp ในผู้ป่วย FAP ด้วย

#### 4.3 ใช้ในโรค Alzheimer

การศึกษาทางด้านระบาดวิทยาพบว่าการใช้ยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์เป็น เวลานานในผู้ป่วยที่มีอาการข้ออักเสบ ช่วยลดอัตราเสี่ยงในการเกิดโรค Alzheimer<sup>(23)</sup> แต่ใน ผู้ป่วยที่เป็นโรค Alzheimer แล้ว ไม่พบว่าได้ประโยชน์<sup>(24)</sup>

#### 4.4 ใช้เพื่อปิด ductus arteriosus

พบว่ายา indomethacin สามารถปิด ductus arteriosus ในทารก โดยออกฤทธิ์ด้วยการ ลดปริมาณของ uterine prostaglandins

### ผลข้างเคียงและภาวะแทรกซ้อน

ประโยชน์ที่ได้รับจากการใช้ยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ เกิดขึ้นพร้อมกับโทษที่เกิดจากกลไก การออกฤทธิ์ยับยั้ง prostaglandins ทำให้มีผลข้างเคียงต่อร่างกาย โดยเฉพาะในระบบทางเดินอาหารและ ระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งจะทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ปวดศีรษะ และ เวียนศีรษะ โดย ผลข้างเคียงและภาวะแทรกซ้อนทั้งหมดได้แก่(ตารางที่ 4)

#### 1. ผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร

เป็นผลข้างเคียงที่สำคัญและพบได้บ่อยที่สุด โดยพยาธิสภาพเกิดได้ตลอดทางเดินอาหาร ทำให้เกิด อาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้องแบบ dyspepsia ท้องอืด อาหารไม่ย่อย เรอเปรี้ยว ถ่ายเหลว เกิดแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก แผลในลำไส้ใหญ่ จนถึงกระเพาะอาหารและลำไส้ทะลุ

อาการ dyspepsia เป็นอาการที่พบได้บ่อยที่สุด โดยพบอาการนี้ได้อย่างน้อยถึงร้อยละ 10 ถึง 20 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์<sup>(25)</sup> แต่อาการที่พบนี้ไม่สัมพันธ์กับการ ตรวจพบเลือดออก หรือผลข้างเคียงที่รุนแรงในระบบทางเดินอาหาร<sup>(26)</sup>

ในผู้ป่วยที่ได้รับยา traditional NSAIDs จะพบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงจากแผล ในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กได้ถึง 4 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช้ส เตียรอยด์ แม้แต่ยาแอสไพรินในขนาดต่ำ (ตั้งแต่ 300 มก.ลงไป) ก็เพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิด เลือดออกจากแผลในระบบทางเดินอาหารได้ถึง 2 เท่า<sup>(27)</sup> ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าผู้ป่วยที่ เกิดผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลถึง 76,000 ครั้งต่อปี<sup>(28)</sup> และพบอัตราการเสียชีวิตได้ถึงร้อยละ 5 ถึง 10 โดยปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อระบบ ทางเดินอาหารในผู้ที่ได้รับยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์<sup>(25)</sup> ได้แก่

1. อายุมากกว่า 60 ปี
2. เคยมีประวัติในแผลในกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็ก หรือมีเลือดออกในทางเดินอาหาร
3. ใช้ยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ร่วมกันตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป หรือใช้ยาในขนาดสูง
4. ใช้ร่วมกับยาสเตียรอยด์

5. ใช้ร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือด

6. มีโรคอื่นที่รุนแรงร่วมด้วย

จากผลข้างเคียงนี้ทำให้มีการพัฒนาายากลุ่ม COX-2 specific inhibitors ซึ่งสามารถลดผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารได้จริงเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาในกลุ่ม traditional NSAIDs<sup>(29)</sup> อย่างไรก็ตามถ้าใช้ยาในกลุ่มนี้ร่วมกับแอสไพริน จะทำให้ประสิทธิภาพในการลดภาวะข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารของยา COX-2 specific inhibitors หายไป<sup>(30)</sup>

การใช้ยาในกลุ่ม traditional NSAIDs ร่วมกับยาในกลุ่ม proton pump inhibitor (PPI) หรือ misoprostol ก็ช่วยลดผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารได้ไม่แตกต่างจากยา COX-2 specific inhibitors เนื่องจากยาในกลุ่ม COX-2 specific inhibitors มีราคาแพงมาก และ misoprostol ก็มีผลข้างเคียงมากกว่าและบริหารยายากกว่ายาในกลุ่ม proton pump inhibitor ดังนั้นการลดผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร จึงนิยมใช้วิธีให้ยา traditional NSAIDs ร่วมกับยาในกลุ่ม proton pump inhibitor มากที่สุด

กล่าวโดยสรุปการลดผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารในกรณีที่ต้องใช้ยาด้านอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์ ทำได้โดย

1. ใช้ยาด้านอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์ในขนาดที่ต่ำที่สุด
2. หลีกเลี่ยงการใช้ยาด้านอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์มากกว่าหนึ่งตัว (รวมถึงการใช้แอสไพรินในขนาดต่ำด้วย)
3. ใช้ยาในกลุ่ม COX-2 specific NSAIDs
4. ใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม proton pump inhibitor
5. ใช้ร่วมกับยา misoprostol

## 2. ผลข้างเคียงต่อดับ

ในผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์จะพบว่ามีผลเลือดดับที่ผิดปกติถึงร้อยละ 15 และ พบว่ามีดับอักเสบ (ค่าของ alanine amino transferase; ALT และ aspartate amino transferase; AST มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ) ร้อยละ 1 โดยที่ผู้ป่วยมักจะไม่มีอาการ และหากหยุดยาผลเลือดดับที่อักเสบก็จะกลับมาอยู่ในระดับปกติ ยาที่พบผลข้างเคียงดังกล่าวได้บ่อยได้แก่ diclofenac และ sulindac<sup>(31-32)</sup> ผลข้างเคียงที่รุนแรงจนทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตพบน้อยมาก แต่ก็เป็นที่สาเหตุให้มีการถอนทะเบียนยา nimisulide และ lumiracoxib ในหลายประเทศ

รายงานจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาพบว่าในผู้ป่วยใช้อักเสบรวมมาดอยด์ที่ได้รับแอสไพริน จะตรวจพบผลเลือดดับที่ผิดปกติได้ร้อยละ 5.4 และในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับแอสไพริน จะสัมพันธ์กับการเกิดกลุ่มอาการ Reye<sup>(33)</sup>

## 3. ผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

ยาด้านอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์ทุกตัว ทำให้เกิดการกั่งของเกลือและน้ำในร่างกาย เป็นผลให้ความดันโลหิตสูงขึ้น โดยความดันโลหิตจะเพิ่มขึ้นประมาณ 3 ถึง 6 มม.ปรอท<sup>(34)</sup>

COX-2 specific inhibitors ออกฤทธิ์ลดระดับของ prostacyclin ซึ่งมีหน้าที่ทำให้หลอดเลือดขยายตัว โดยไม่มีผลกระทบต่อระดับของ thromboxane A<sub>2</sub> ซึ่งทำให้เกร็ดเลือดจับกลุ่มกัน ดังนั้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา COX-2 specific inhibitors จึงมีแนวโน้มในการเกิดการอุดตันของเส้นเลือดเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะเส้นเลือดหัวใจ เป็นเหตุให้มีการถอนทะเบียนยา rofecoxib และยา valdecoxib

โดยสรุปในการเลือกจ่ายต้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์เมื่อคำนึงถึงผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารและระบบหัวใจและหลอดเลือดมีหลักการดังนี้ (ตารางที่ 5)

1. ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่อหลอดเลือดตีบ (ไม่ได้ใช้แอสไพริน)

ถ้าผู้ป่วยไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร สามารถที่จะใช้ยา traditional NSAIDs ตัวเดียวได้

ถ้าผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารอย่างน้อย 1 ข้อ แนะนำให้จ่ายในกลุ่ม COX-2 specific NSAIDs หรือ ใช้ยา traditional NSAIDs ร่วมกับ proton pump inhibitor

และในกรณีสุดท้ายถ้าผู้ป่วยเคยมีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหาร ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สูงมาก ควรจ่ายในกลุ่ม COX-2 specific NSAIDs ร่วมกับ proton pump inhibitor

2. ในกรณีที่ผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงต่อหลอดเลือดตีบ (ใช้แอสไพริน)

ถ้าผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ แนะนำให้จ่ายในกลุ่ม traditional NSAIDs ร่วมกับ proton pump inhibitor ส่วนในกรณีที่ผู้ป่วยเคยมีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหาร ควรหลีกเลี่ยงการจ่ายต้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ และใช้ยา proton pump inhibitor ร่วมไปกับการใช้แอสไพริน

#### 4. ผลข้างเคียงต่อระบบไตและสมดุลของเกลือแร่

โดยทั่วไปยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์จะเกิดผลข้างเคียงน้อยมากกับไตของคนปกติ แต่ในผู้ป่วยบางกลุ่ม เช่น ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องเรื้อรังมาก่อน (renal insufficiency) ตับแข็ง เบาหวาน กลุ่มอาการ nephrotic ภาวะหัวใจวาย ภาวะที่ร่างกายขาดสารน้ำ ความดันโลหิตสูง และผู้สูงอายุ จะเกิดผลข้างเคียงของยาต่อไตได้บ่อยขึ้น<sup>(7)</sup> เนื่องจากในภาวะดังกล่าวร่างกายจะสร้างสาร angiotensin II และ norepinephrine มากขึ้น ในขณะที่สาร prostacyclin และ prostaglandin E<sub>2</sub> ซึ่งมีหน้าที่ในการปรับสมดุลไม่ให้ GFR (glomerular filtration rate) ลดลง ถูกยับยั้งการสร้างจากการได้รับยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ จึงทำให้หน้าที่ของไตลดลงโดยที่ค่า creatinine จะสูงขึ้นได้ในวันที่ 3 ถึง 7 หลังจากได้รับยาและ อาจจะรุนแรงจนทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน<sup>(35)</sup> ยาที่มีรายงานว่าเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงต่อไต ได้แก่ ketorolac ส่วนยาที่มีรายงานว่าค่อนข้างปลอดภัยในผู้ป่วยที่มีภาวะเสี่ยง ได้แก่ ยาแอสไพรินในขนาดต่ำ และ sulindac สำหรับยาในกลุ่ม COX-2 specific NSAIDs ไม่พบว่ามีผลข้างเคียงต่อไตที่แตกต่างไปจากยาในกลุ่ม traditional NSAIDs

ผลข้างเคียงอื่นๆต่อไป ได้แก่ การเกิดกลุ่มอาการ nephrotic ซึ่งมักเป็นชนิด membranous ในผู้ที่ได้รับยา diclofenac และ ยาอื่นๆ<sup>(36)</sup> รวมทั้งมีรายงานการเกิด interstitial nephritis ในผู้ที่ได้รับ fenoprofen ซึ่งมักจะหายได้เองภายในสัปดาห์ถึงเป็นเดือนหลังจากหยุดยาที่เป็นสาเหตุ<sup>(37)</sup>

#### 5. ผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินหายใจ

พบว่าประมาณร้อยละ 10 ถึง 20 ของผู้ป่วยโรคหอบหืด โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีอาการ vasomotor rhinitis, และเนื้องอกในโพรงจมูก (nasal polyposis) จะมีอาการหอบหลังจากได้รับยาแอสไพรินหรือยาในกลุ่ม traditional NSAIDs เรียกกลุ่มอาการนี้ว่า aspirin-sensitive asthma หรือ aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากการที่ยาแอสไพรินและยาในกลุ่ม traditional NSAIDs มีฤทธิ์ปิดกั้นการทำงานของเอนไซม์ COX ทั้งหมด จึงทำให้ arachidonic acid ถูกเปลี่ยนโดยเอนไซม์ lipoxygenase ไปเป็นสารกลุ่ม leukotrienes ซึ่งมีฤทธิ์ในการทำให้เกิดการหดเกร็งตัวของหลอดลมมากขึ้น ดังนั้นถ้าจำเป็นต้องใช้ยา NSAIDs ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ก็ควรใช้ COX-2 specific inhibitor แทน<sup>(38)</sup> ทั้งนี้เพราะยาในกลุ่ม COX-2 specific NSAIDs มีฤทธิ์ปิดกั้นการทำงานของเฉพาะเอนไซม์ COX-2 จึงไม่เกิดการเผาไปทาง lipoxygenase จนเกิดการหดเกร็งตัวของหลอดลมอย่างยาแอสไพรินและยาในกลุ่ม traditional NSAIDs แต่ในฉลากยา COX-2 specific NSAIDs เองก็ยังคงเตือนว่าไม่ควรใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหอบหืดเช่นกัน

#### 6. ผลข้างเคียงต่อระบบโลหิต ยาอาจกดไขกระดูกทำให้เกิด aplastic anemia, neutropenia และ เกร็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) ได้ แต่ผลข้างเคียงดังกล่าวพบได้ไม่บ่อย

#### 7. ผลข้างเคียงต่อระบบประสาทส่วนกลาง

ในผู้ที่ได้รับยาด้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์อาจพบที่เกิดอาการปวดศีรษะ โดยเฉพาะการใช้ยา indomethacin มีรายงานว่าสามารถทำให้เกิดอาการปวดศีรษะที่รุนแรง มึนงง สับสน ชีมีซึมเศร้า เห็นภาพหลอน และชักได้ โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ นอกจากนี้ยังมีรายงานการพบภาวะ aseptic meningitis ในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้และ mixed connective tissue ที่ได้รับการรักษาด้วยยา ibuprofen, sulindac, tolmetin หรือ naproxen<sup>(39)</sup>

#### 8. ผลข้างเคียงต่อระบบผิวหนัง

มีตั้งแต่เป็นผื่นเล็กน้อยจนถึงผื่นที่มีความรุนแรงซึ่งได้แก่ erythema multiforme, toxic epidermal necrolysis หรือ stevens-johnson syndrome<sup>(40)</sup>

### เอกสารอ้างอิง

1. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nat New Biol 1971;231:232-5.
2. Crofford LJ, Lipsky PE, Brooks P, Abramson SB, Simon LS, van de Putte LB. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. Arthritis Rheum 2000;43:4-13.

3. Meade EA, Smith WL, DeWitt DL. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem* 1993;268:6610-4.
4. DeWitt DL, Meade EA, Smith WL. PGH synthase isoenzyme selectivity: the potential for safer nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Med* 1993;95:40S-44S.
5. Simon AM, Manigrasso MB, O'Connor JP. Cyclo-oxygenase 2 function is essential for bone fracture healing. *J Bone Miner Res* 2002;17:963-76.
6. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Van De Putte LB, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *Faseb J* 1998;12:1063-73.
7. Brater DC, Harris C, Redfern JS, Gertz BJ. Renal effects of COX-2-selective inhibitors. *Am J Nephrol* 2001;21:1-15.
8. FitzGerald GA. The choreography of cyclooxygenases in the kidney. *J Clin Invest* 2002;110:33-4.
9. Okada Y, Lorenzo JA, Freeman AM, Tomita M, Morham SG, Raisz LG, et al. Prostaglandin G/H synthase-2 is required for maximal formation of osteoclast-like cells in culture. *J Clin Invest* 2000;105:823-32.
10. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345:433-42.
11. Riendeau D, Percival MD, Brideau C, Charleson S, Dube D, Ethier D, et al. Etoricoxib (MK-0663): preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;296:558-66.
12. Lipsky LP, Abramson SB, Crofford L, Dubois RN, Simon LS, van de Putte LB. The classification of cyclooxygenase inhibitors. *J Rheumatol* 1998;25:2298-303.
13. Brooks P, Emery P, Evans JF, Fenner H, Hawkey CJ, Patrono C, et al. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:779-88.
14. สุรศักดิ์ นิลกานูนวงศ์. ยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์ (Non-steroidal Anti-inflammatory drugs) ใน : สุรศักดิ์ นิลกานูนวงศ์ และคณะ, บก. ตำราโรคข้อ พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: เอส. พี. เอ็น. การพิมพ์จำกัด ; 2548. หน้า 1168-1193.
15. Wanders A, Heijde D, Landewe R, Behier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1756-65.
16. Munir MA, Enany N, Zhang J-M. Nonopioid analgesics. *Med Clin N Am* 2007 ; 91:97-111



17. Ito S, Okuda-Ashitaka E, Minami T. Central and peripheral roles of prostaglandins in pain and their interactions with novel neuropeptides nociceptin and nocistatin. *Neurosci Res* 2001;41:299-332.
18. Leese PT, Hubbard RC, Karim A, Isakson PC, Yu SS, Geis GS. Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized, controlled trial. *J Clin Pharmacol* 2000;40:124-32.
19. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Bmj* 2002;324:71-86.
20. Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994;107:1183-8.
21. Sheehan KM, Sheahan K, O'Donoghue DP, MacSweeney F, Conroy RM, Fitzgerald DJ, et al. The relationship between cyclooxygenase-2 expression and colorectal cancer. *Jama* 1999;282:1254-7.
22. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000; 342:1946-52.
23. Zandi PP, Anthony JC, Hayden KM, Mehta K, Mayer L, Breitner JC. Reduced incidence of AD with NSAID but not H2 receptor antagonists: the Cache County Study. *Neurology* 2002;59:880-6.
24. Aisen PS, Schafer KA, Grundman M, Pfeiffer E, Sano M, Davis KL, et al. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *Jama* 2003; 289:2819-26.
25. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340:1888-99.
26. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H, Hatoum HT, Fries JF. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch Intern Med* 1996;156:1530-6.
27. Lanas A, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreno S, Guardia J, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2000;343:834-9.
28. Singh G, Rosen Ramey D. NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective--1997. *Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System. J Rheumatol Suppl* 1998; 51:8-16.

29. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Jama* 1999; 282:1921-8.
30. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *Jama* 2000;284:1247-55.
31. Scully LJ, Clarke D, Barr RJ. Diclofenac induced hepatitis. 3 cases with features of autoimmune chronic active hepatitis. *Dig Dis Sci* 1993;38:744-51.
32. Tarazi EM, Harter JG, Zimmerman HJ, Ishak KG, Eaton RA. Sulindac-associated hepatic injury: analysis of 91 cases reported to the Food and Drug Administration. *Gastroenterology* 1993;104:569-74.
33. Belay ED, Bresee JS, Holman RC, Khan AS, Shahriari A, Schonberger LB. Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. *N Engl J Med* 1999;340:1377-82.
34. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993;153:477-84.
35. Whelton A, Stout RL, Spilman PS, Klassen DK. Renal effects of ibuprofen, piroxicam, and sulindac in patients with asymptomatic renal failure. A prospective, randomized, crossover comparison. *Ann Intern Med* 1990;112:568-76.
36. Radford MG, Jr., Holley KE, Grande JP, Larson TS, Wagoner RD, Donadio JV, et al. Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Jama* 1996;276:466-9.
37. Abraham PA, Keane WF. Glomerular and interstitial disease induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Nephrol* 1984;4:1-6.
38. Gyllfors P, Bochenek G, Overholt J, Drupka D, Kumlin M, Sheller J, et al. Biochemical and clinical evidence that aspirin-intolerant asthmatic subjects tolerate the cyclooxygenase 2-selective analgetic drug celecoxib. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1116-21.
39. Hoppmann RA, Peden JG, Ober SK. Central nervous system side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Aseptic meningitis, psychosis, and cognitive dysfunction. *Arch Intern Med* 1991;151:1309-13.
40. Mockenhaupt M, Kelly JP, Kaufman D, Stern RS. The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a multinational perspective. *J Rheumatol* 2003;30:2234-40.

ตารางที่ 1 การกระจายของเอนไซม์ COX-1 และ COX-2 ในเนื้อเยื่อต่างๆ

Cyclooxygenase-1 (Constitutive)	Cyclooxygenase-2 (Constitutive)	Cyclooxygenase-2 (Inducible)
GI mucosa (gastric antrum)	Brain (hippocampus, cortex)	Synoviocytes
Platelets	Kidney macula densa, podocytes	Macrophages
Renal cells	Renal medullary interstitial cells	Inflammatory sites
	Ciliary body of eye	Endothelium
	Isle of Langerhans (Beta cells)	Spinal cord, brain
	Ovary	Colorectal CA
	Uterus	
	Vas deferens	
	Bone	
	Lung	
	Ductus arteriosus	

ตารางที่ 2 ยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ชนิด ที่ออกฤทธิ์สั้น

ยา	ชื่อการค้า	ขนาดยา (มก.)	ขนาดยาสูงสุดต่อวัน (มก.)	T <sub>1/2</sub> (ชม.)
Aspirin	Aspent, Aspirin BD, Cardiprin	Tabs : 60,81,110, 300,325,500, 600		0.25
Diclofenac	Voltaren	Tabs: 25, 50	225	2
		Extended release: 75, 100		
Etodolac	Etonox	Caps: 200	1200	6-7
Flurbiprofen	Flurozin	Tabs: 50, 100	300	3-4
Ibuprofen	Ambufen, Brufen, Ibuprofen, Nurofen	Tabs: 200, 400	3200	2
Indomethacin	Indocin, Indocid R, Indocid, Indomed	Caps: 25, 50	200	2-13
		Sustained release: 75		
Mefenamic acid	Ponstan	Cap:250 Tab:500	1500	2
Ketoprofen	Kaprofen, Oruvail	Sustained release: 100	300	2-4

ตารางที่ 3 ยาด้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ชนิด ที่ออกฤทธิ์ยาว

ยา	ชื่อการค้า	ขนาดยา (มก.)	ขนาดยาสูงสุดต่อ วัน (มก.)	T <sub>1/2</sub> (ชม.)
Celecoxib	Celebrex	Caps: 200	400 (800 มก. ใน FAP)	11
Diflunisal	Dolobid	Tabs: 250	1500	7–15
Etoricoxib	Arcoxia	Tabs: 60, 90, 120	120	22
Meloxicam	Mobic	Tab: 7.5, 15	15	20
Nabumetone	Relifex, Nametone	Tabs: 500	2000	24
Naproxen	Naprosyn LE, Naproxen, Synflex, Soprofen, Profen	Tabs: 250, 275	1500	12–15
Parecoxib	Dynastat	Vial : 40 IM/IV	80	8
Piroxicam	Feldene	Caps: 10, 20	20	3–86
Sulindac	Cenlidac, Clinoril	Tabs: 150, 200	400	16

ตารางที่ 4 ผลข้างเคียงและภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการใช้ยาต้านอัสเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์

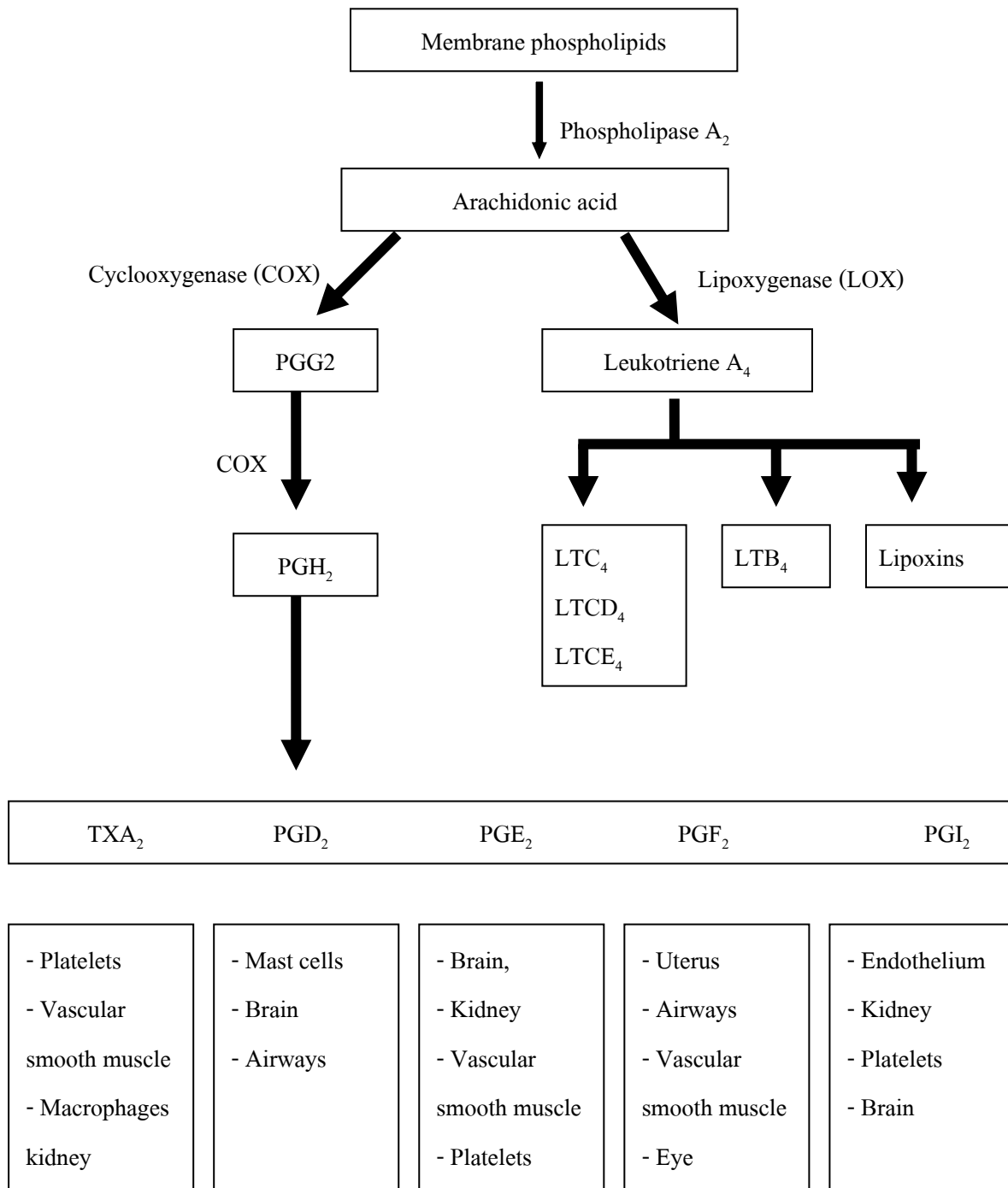
อาการที่พบได้บ่อย	อาการที่พบได้ไม่บ่อย	อาการที่พบได้น้อย
คลื่นไส้	ถ่ายเหลว	แผลในระบบทางเดินอาหารส่วนต้น
อาเจียน	น้ำหนักเพิ่มขึ้น	ซีด (จากภาวะเลือดออกทางเดินอาหาร)
ท้องอืด	บวม	ตับอักเสบ
ปวดท้อง (Dyspepsia)	ผื่น	ภาวะเลือดออกจากรำไส้ส่วน rectum
ท้องผูก	คัน	แผลในปาก
ปวดศีรษะ	ความดันโลหิตสูง	อาการชา
มีนงง	ใจสั่น	ชัก
	สับสน	Aplastic anemia
	Anxiety	Renal insufficiency
	Papillary necrosis	

ตารางที่ 5 การเลือกจ่ายต้านอักเสบชนิดไม่สเตียรอยด์เมื่อคำนึงถึงผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร และระบบหัวใจและหลอดเลือด

	ไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร	มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร	เคยมีเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร
ไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่อหลอดเลือดตีบ (ไม่ได้ใช้แอสไพริน)	Traditional NSAIDs	- COX-2 inhibitors - Traditional NSAIDs ร่วมกับ PPI *	COX-2 inhibitors ร่วมกับ PPI*
มีปัจจัยเสี่ยงต่อหลอดเลือดตีบ (ใช้แอสไพริน)		Traditional NSAIDs ร่วมกับ PPI*	- หลีกเลี่ยงการใช้ NSAIDs - ใช้แอสไพรินร่วมกับ PPI* ต่อ

\*PPI = Proton pump inhibitor

รูปที่ 1 กลไกการทำงานของเอ็นไซม์ cyclooxygenase และ lipoxygenase



PG = prostaglandins; LT = leukotrienes; TX = tromboxane