

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตอรอยด์ (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs คำย่อ NSAIDs) เป็นยาที่ใช้บรรเทาอาการอักเสบและปวดในโรคข้อและกล้ามเนื้อ นอกจากนี้ยังมีการนำมาใช้ในการป้องกันการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือดเพื่อลดอุบัติการณ์การเกิด myocardial infarction และ stroke ทำให้มูลค่าการใช้ยาในกลุ่มนี้ในแต่ละปีสูงมาก เช่น ในประเทศสหรัฐอเมริกา มูลค่าการใช้ NSAIDs ประมาณ 2 พันล้านดอลลาร์สหรัฐต่อปี (Wolfe, Lichtenstein and Singh, 1999) อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่า NSAIDs จะเป็นยาต้านอาการปวดอักเสบที่มีประสิทธิภาพดีแต่ก็ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร เช่น dyspepsia, เกิดแผลที่เยื่อกระเพาะอาหารหรือลำไส้ และ เกิดผลแทรกซ้อนที่รุนแรง ได้แก่ เลือดออกในกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนต้น กระเพาะอาหารทะลุ และ กระเพาะอาหารอุดตัน มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดแผลในกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้น ถึง 3-5 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้ใช้ NSAIDs (Henry et al., 1996) และร้อยละ 41 ของผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นนั้นเป็นผู้ที่ใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs (Vreeburg et al., 1997) นอกจากนี้ยังพบว่า ในประเทศสหรัฐอเมริกา แต่ละปีจะมีผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารจากการใช้ NSAIDs ประมาณ 107,000 ราย และในจำนวนนี้มีผู้เสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงประมาณ 16,500 ราย (Wolfe et al., 1999)

กลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม NSAIDs ที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร คือ ยาจะไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase (COX) ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยน arachidonic acid ไปเป็น prostaglandins (PGs), prostanoid, thromboxane A₂ (TXA₂) ปัจจุบันคาดว่าเอนไซม์ชนิดนี้มีอย่างน้อย 3 ไอโซฟอร์ม คือ COX-1, COX-2 และ COX-3 ในภาวะปกติ COX-1 จะอยู่ในเกล็ดเลือด ไต กระเพาะอาหาร และลำไส้เล็กส่วนต้น เป็นเอนไซม์ที่มีความจำเป็นในการทำงานตามปกติของร่างกาย เช่น ป้องกันไม่ให้เยื่อกระเพาะอาหารถูกทำลาย ทำให้มีการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด และทำให้หลอดเลือดที่โตขยายตัว ส่วน COX-2 เป็นเอนไซม์ที่จะถูกเหนี่ยวนำให้สร้างขึ้นโดย cytokines ซึ่งจะกระตุ้นให้เอนไซม์ทำงานในระหว่างที่ร่างกายได้รับบาดเจ็บและสร้าง PGs ทำให้เกิดอาการปวดและอักเสบและสำหรับ COX-3 จะพบในสมองแต่ยังไม่มีการศึกษาถึงบทบาทหน้าที่ที่สำคัญมากนัก ยา NSAIDs ในกลุ่มดั้งเดิมจัดเป็นยา

ด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตอรอยด์ชนิดที่ไม่จำเพาะเจาะจง (non-selective NSAIDs) คือ ยับยั้งการทำงานของ COX-1 และ COX-2 ทำให้มีผลทั้งลดการอักเสบ ขณะเดียวกันก็ไปรบกวนการทำงานของปกติของ COX-1 เป็นผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบต่างๆ ของร่างกายเช่น ทำให้เลือดไปเลี้ยงไตน้อยลง ยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด รวมถึงระบบทางเดินอาหารคือ การหลั่งกรดในกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้น ลดปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงทางเดินอาหาร ลดการหลั่งไบคาร์บอเนต และ mucus ซึ่งเคลือบผนังของกระเพาะอาหารและลำไส้ทำให้เกิดแผลได้ง่ายขึ้น โดยยาแต่ละชนิดทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารรุนแรงแตกต่างกันขึ้นกับค่าครึ่งชีวิตและความจำเพาะเจาะจงต่อเอนไซม์ COX (Derry และ Loke, 2000) ต่อมาได้มีการสังเคราะห์ยาที่ออกฤทธิ์จำเพาะเจาะจงต่อเอนไซม์ COX-2 (COX-2 inhibitor) มากขึ้นโดยยาในกลุ่มนี้มีประสิทธิภาพในการลดการอักเสบไม่แตกต่างกับ non-selective NSAIDs แต่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารน้อยกว่า non-selective NSAIDs อย่างมีนัยสำคัญ (Day, 2000) แต่ในกรณีที่ใช้ COX-2 inhibitor ร่วมกับ aspirin นั้นก็พบว่าอาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารไม่แตกต่างกับ non-selective NSAIDs แต่อย่างใด (Silverstein, Simon และ Faich, 2001)

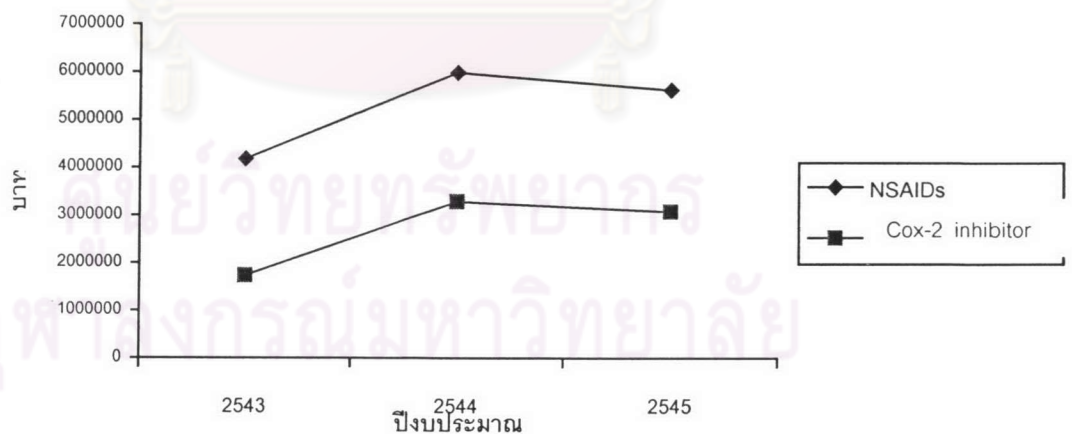
อย่างไรก็ตามการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารจากการใช้ NSAIDs นั้นไม่ได้เกิดขึ้นในผู้ป่วยทุกรายแต่มักจะเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง เช่น ผู้สูงอายุที่อายุมากกว่า 60 ปี ผู้ป่วยที่มีประวัติแผลหรือเลือดออกในทางเดินอาหาร ผู้ป่วยที่ใช้ NSAIDs ในขนาดสูง มีการใช้ NSAIDs ร่วมกันตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป และการใช้ NSAIDs ร่วมกับยาอื่นเช่น สเตอรอยด์ หรือ anticoagulant (Hernandez-Diaz และ Garcia Rodriguez, 2000) ซึ่งการป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารจากการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็ทำได้หลายวิธี คือ ใช้ยาแก้ปวดกลุ่มอื่น เช่น acetaminophen แทนการใช้ NSAIDs สำหรับในรายที่จำเป็นต้องใช้ NSAIDs ควรใช้ชนิดที่ทำให้เกิดแผลในทางเดินอาหารต่ำ เช่น ibuprofen หรือ diclofenac และไม่ควรร่วมใช้ NSAIDs ร่วมกับยา corticosteroid หรือ anticoagulant เพราะว่าจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารได้ รวมทั้งพิจารณาใช้ยาในกลุ่ม COX-2 inhibitors หรือใช้ non-selective NSAIDs ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหาร เช่น proton pump inhibitors ได้แก่ omeprazole, lansoprazole, pantoprazole และ rabeprazole หรือ prostaglandin analog ได้แก่ misoprostol เป็นต้น (Hawkey และ Langman, 2003)

โรงพยาบาลสระบุรี เป็นโรงพยาบาลศูนย์ที่อยู่ในเขตจังหวัดสระบุรี มีอัตราครองเตียง 680 เตียง มีหอผู้ป่วยจำนวน 29 หอ มีแพทย์ประจำทั้งหมด 103 คน ให้บริการผู้ป่วยในเขตจังหวัดสระบุรีและจังหวัดใกล้เคียง ทำให้มีประชาชนมาเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสระบุรีเป็นจำนวนมาก ทำให้แต่ละปีมีมูลค่าการใช้ยาในกลุ่มต่างๆค่อนข้างสูงรวมถึงยาด้านการอักเสบที่ไม่

ไซสเตรอยด์ เมื่อพิจารณามูลค่าการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs ของโรงพยาบาลสระบุรีย้อนหลัง 3 ปี (รูปที่ 1) จะเห็นว่าในแต่ละปีมีมูลค่าไม่ต่ำกว่า 4 ล้านบาท (กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสระบุรี, 2546) และเนื่องจากการที่ non-selective NSAIDs ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารทำให้มีการสั่งใช้ยาป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารร่วมด้วยหรือในบางรายก็ได้รับยาในกลุ่ม COX-2 inhibitors ซึ่งมีจำนวนค่อนข้างมากดังจะเห็นได้จากมูลค่าการใช้ COX-2 inhibitors พบว่ามีประมาณร้อยละ 50 ของมูลค่าการใช้ยา NSAIDs ทั้งหมด ในขณะที่ปัจจุบันมีระบบประกันสุขภาพโครงการ 30 บาทรักษาทุกโรคเพื่อให้ประชาชนได้เข้าถึงการรักษาได้เท่าเทียมกันทำให้โรงพยาบาลต้องรับภาระค่าใช้จ่ายมากขึ้น ดังนั้นโรงพยาบาลจึงต้องมีระบบที่ดีในการบริหารจัดการงบประมาณที่มีอยู่อย่างจำกัด โดยการพยายามลดต้นทุนการรักษาลงในขณะที่เดียวกันต้องรักษามาตรฐานในการรักษาเอาไว้ ในกรณีของ NSAIDs นั้นในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดแผลในทางเดินอาหาร การให้ non-selective NSAIDs ร่วมกับยาป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารน่าจะเป็นทางเลือกที่เหมาะสม เนื่องจากเมื่อเปรียบเทียบราคาขายในขนาดสูงสุดต่อวันแล้วพบว่าการใช้ COX-2 inhibitors มีราคาแพงกว่าการใช้ non-selective NSAIDs ร่วมกับยาป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหาร (ภาคผนวก ก) ในขณะที่ประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารไม่แตกต่างกัน (Chan et al., 2002) และในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงที่ได้ COX-2 inhibitors ร่วมกับ aspirin ก็ควรจะได้รับการป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารร่วมด้วยเช่นกัน (Fendrick และ Garabedian-Ruffalo, 2002) เนื่องจากการได้รับ COX-2 inhibitors ร่วมกับ aspirin ขนาดต่ำจะทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารไม่ต่างจาก non-selective NSAIDs ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการที่ aspirin ไปยับยั้งทั้งเอนไซม์ COX-1 และ COX-2 แบบเปลี่ยนแปลงกลับสภาพเดิมไม่ได้ (irreversible) ดังนั้นเมื่อได้รับร่วมกับ COX-2 inhibitors ก็ยังคงมีการยับยั้ง COX-1 จึงทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารได้ (MacRae et al., 2004) นอกจากนี้ COX-2 inhibitors อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์นอกเหนือจากอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารเมื่อเทียบกับ non-selective NSAIDs เช่น อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดหัวใจ หรือ หลอดเลือดในสมอง เนื่องจากการที่ COX-2 ควบคุมการสร้าง PGI₂ ที่เซลล์บุหลอดเลือดและ COX-1 ควบคุมการสร้าง TXA₂ ที่เกล็ดเลือด การใช้ COX-2 inhibitors ซึ่งไม่มีฤทธิ์ในการยับยั้ง COX-1 จึงไม่สามารถยับยั้งการสร้าง TXA₂ ทำให้ส่งเสริมการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือด (thrombus) และเพิ่มความเสี่ยงต่อการลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดหัวใจ หรือ หลอดเลือดในสมองได้ (Vane, 2002)

จากที่กล่าวมาข้างต้นว่าการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารจากการใช้ NSAIDs นั้นไม่ได้เกิดขึ้นกับผู้ป่วยทุกรายแต่มักจะเกิดในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง ดังนั้นผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงที่ได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs ทุกรายควรได้รับยาป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหาร

ชนิดที่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพ ได้แก่ ยาในกลุ่ม proton pump inhibitors หรือ prostaglandin analog (Cullen et al., 1998; Silverstein et al., 1995) มีการศึกษาย้อนหลังโดยการเก็บข้อมูลจากใบสั่งยาผู้ป่วยนอกคลินิกโรคข้อของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าจำนวน 1,132 คน (วิไล แซ่ตั้ง และ กาญจนา สรรพกิจโกศล, 2541) พบว่ามีการใช้ยาในกลุ่ม H₂ receptor antagonists ในการป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารจากการใช้ NSAIDs มากที่สุดรองลงมาคือยาในกลุ่ม antacid สำหรับในโรงพยาบาลสระบุรียังไม่มีการศึกษาถึงความสมเหตุสมผลของการสั่งใช้ยาป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารร่วมกับ NSAIDs มาก่อนทำให้ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาและเนื่องจากการศึกษาที่ผ่านมาเป็นการศึกษาแบบย้อนหลังซึ่งไม่ได้รับข้อมูลต่างๆจากผู้ป่วยโดยตรงจึงอาจจะทำให้ได้ข้อมูลไม่ครบถ้วน ผู้วิจัยเห็นว่าถ้าทำการศึกษาขณะที่ผู้ป่วยกำลังใช้ยา (concurrent study) และกำลังรักษาตัวในโรงพยาบาลน่าจะทำให้ได้รับข้อมูลที่มีความสมบูรณ์และชัดเจนมากยิ่งขึ้นในหลายๆด้าน เช่น ปัจจัยเสี่ยงและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ NSAIDs และอาจนำผลการศึกษาความสมเหตุสมผลของการได้รับยาป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารจากการใช้ยา NSAIDs ในครั้งนี้ให้กับคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัดของโรงพยาบาลเพื่อใช้เป็นข้อมูลเบื้องต้นในการกำหนดแนวทางในการใช้ยาป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารร่วมกับ NSAIDs ที่เหมาะสม เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์สูงสุดในการรักษาพยาบาลและอาจลดค่าใช้จ่ายที่ไม่จำเป็นของโรงพยาบาลลงได้



รูปที่ 1 มูลค่าการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs ทั้งหมด และ cox-2 inhibitors ของโรงพยาบาลสระบุรี

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. ศึกษารูปแบบของการสั่งใช้ยาป้องกันแผลในทางเดินอาหารในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตอรอยด์ (NSAIDs) กลุ่มต่างๆ ในหอผู้ป่วย โรงพยาบาลสระบุรี
2. ประเมินความสมเหตุสมผลของการสั่งใช้ยาป้องกันแผลในทางเดินอาหารที่เกิดจากการใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตอรอยด์

ขอบเขตและข้อจำกัดของการวิจัย

1. การวิจัยนี้เป็นการวิจัยในกลุ่มผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาในหอผู้ป่วยทุกหอของโรงพยาบาลสระบุรี ดังนั้นข้อมูลต่างๆ ที่ได้จากการวิจัยจึงอาจไม่สามารถเป็นตัวแทนของประชาชนทั่วไป เนื่องจากอาจมีความแตกต่างในเรื่องลักษณะประชากรและสิ่งแวดล้อมต่างๆ ดังนั้นการนำผลวิจัยนี้ไปใช้จึงควรตระหนักในข้อจำกัดเหล่านี้
2. การวิจัยนี้เป็นการศึกษาการได้รับยาป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารร่วมกับ NSAIDs โดยดูจากข้อมูลการได้รับยาในเวชระเบียนแต่ไม่ได้ให้แพทย์ระบุวัตถุประสงค์ของการสั่งยาเป็นลายลักษณ์อักษรดังนั้นอาจเป็นไปได้ว่าแพทย์อาจให้ยาป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารเพื่อวัตถุประสงค์อื่นๆ เช่น stress ulcer prophylaxis

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ทราบถึงรูปแบบการสั่งใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตอรอยด์และการใช้ยาป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารร่วมกับยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตอรอยด์กลุ่มต่างๆ ซึ่งข้อมูลที่ได้สามารถนำมาใช้กำหนดแนวทางและรูปแบบการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs และการใช้ยาป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารร่วมกับ NSAIDs ที่เหมาะสมเพื่อประโยชน์สูงสุดของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม NSAIDs

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย