

## บทบาทของยายับยั้ง COX-2 ในทางสูติศาสตร์

วรพงศ์ ภูพงษ์\*

**Phupong V. Role of COX-2 inhibitor in Obstetrics. Chula Med J 2004 Feb; 48(2): 111 - 31**

*The elucidation of inducible cyclooxygenase (COX-2) dependent inflammatory pathways led to the development of specific COX-2 inhibitors, the coxibs. These agents include the currently available celecoxib and rofecoxib and such second-generation agents as parecoxib, valdecoxib, and etoricoxib. The therapeutic advantage of coxibs is founded primarily in their lack of significant gastrointestinal (GI) side effects and platelet dysfunction. These drugs might be benefit in Obstetric condition such as treatment of preterm labor due to less maternal and fetal side effects. Currently fewer studies in human, when using these drugs in pregnancy, side effects such as amniotic fluid index and closure of ductus arteriosus should be monitored.*

**Keywords :** COX-2 inhibitors, Obstetrics, Preterm labor.

Reprint request : Phupong V. Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330,Thailand.

Received for publication. January 5, 2004.

### วัตถุประสงค์ :

1. เพื่อให้สามารถบอกความแตกต่างระหว่าง COX-1 และ COX-2
2. เพื่อให้สามารถบอกชนิดของยาลดการอักเสบและยายับยั้ง COX-2
3. เพื่อให้สามารถนำยายับยั้ง COX-2 มาประยุกต์ใช้ในทางสูติศาสตร์

วารพงษ์ ภูพงษ์. บทบาทของยายับยั้ง COX-2 ในทางสรีรศาสตร์. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2547  
ก.พ; 48(2): 111 - 31

ยายับยั้ง COX-2 (COX-2 inhibitors) มีคุณสมบัติที่ดีกว่า NSAIDs ตัวเดิม ๆ ที่มีความจำเพาะเจาะจงในการยับยั้งเฉพาะ COX-2 โดยไม่มีผลยับยั้ง COX-1 เลย ยายับยั้ง COX-2 จึงมีผลข้างเคียงต่อการทำงานของเกร็ดเลือดและการระคายเคืองต่อกระเพาะอาหารน้อยมาก ยาดังกล่าวที่มีอยู่ในปัจจุบันได้แก่ celecoxib, rofecoxib และยารุ่นที่สองได้แก่ valdecoxib, parecoxib และ etoricoxib ยาดังกล่าวน่าจะมีประโยชน์ในการนำมาใช้ในทางสรีรศาสตร์ เช่น การรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด โดยที่ไม่มีผลข้างเคียงทั้งต่อมารดาและทารก แต่เนื่องจากยายับยั้ง COX-2 (COX-2 inhibitors) ดังกล่าว เพิ่งเริ่มจะมีการศึกษาในมนุษย์ การจะนำยาดังกล่าวมาใช้คงต้องระวังถึงภาวะแทรกซ้อนซึ่งอาจจะเกิดขึ้นได้ทั้งต่อมารดาและทารก โดยเฉพาะภาวะน้ำคร่ำน้อยและการปิดของ ductus arteriosus ซึ่งเป็นผลจากยาไปยับยั้ง COX-1 บางส่วนด้วย หากจะนำยาดังกล่าวมาใช้ในหญิงตั้งครรภ์ ควรจะมีการตรวจติดตามทารกในครรภ์โดยใช้อัลตราซาวด์เพื่อติดตามดูปริมาณน้ำคร่ำและใช้ดอปเพลอร์เพื่อติดตามดูการไหลเวียนของเลือดที่เส้นเลือด ductus arteriosus ร่วมด้วย

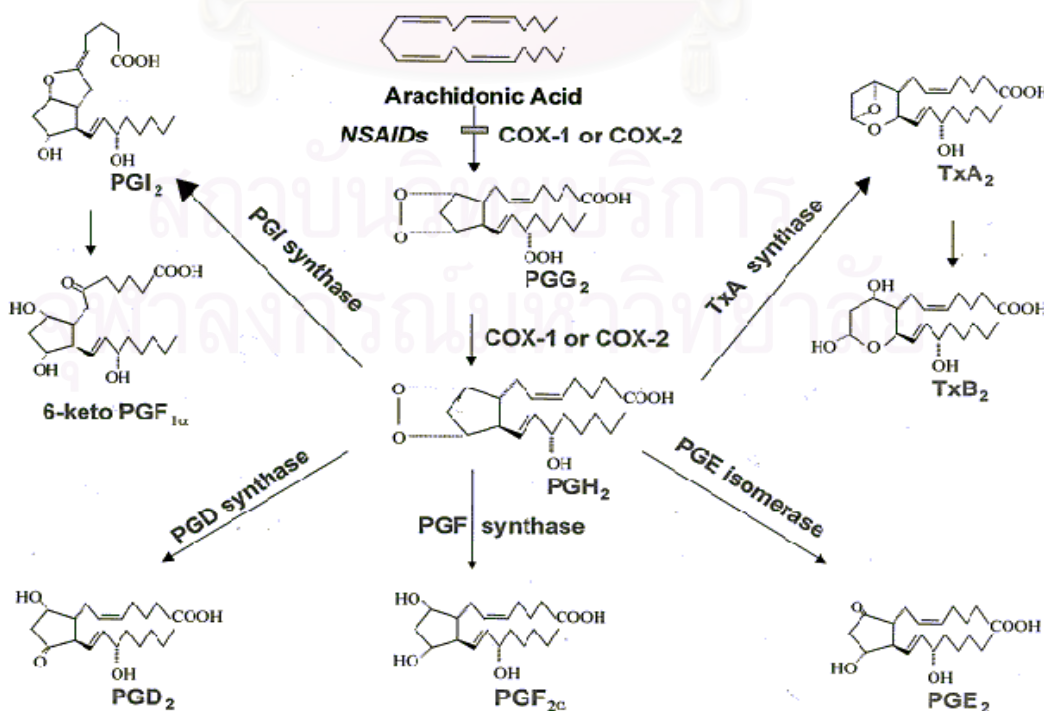
คำสำคัญ : ยายับยั้ง COX-2, สรีรศาสตร์, ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด

Prostaglandin's (PGs) และ Thromboxane A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) เป็นสารตัวกลางของไขมันที่แรง (potent lipid mediators) ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการต่าง ๆ ของเซลล์ เช่น platelet aggregation, การทำงานของไต(kidney function), integrity of the gastric mucosa, vascular reactivity, และ neuromodulation <sup>(1)</sup> PGs มีส่วนในพยาธิวิทยาต่าง ๆ เช่น อาการแสดงสำคัญของการอักเสบ (inflammation) (ปวด, บวม, แดง, ร้อน) <sup>(2)</sup> นอกจากนี้ PGs ยังเป็นส่วนสำคัญในกระบวนการเจริญพันธุ์ของเพศหญิง เช่น การเปลี่ยนแปลงของมดลูกตามรอบระดูและการมีระดู (uterine cycling & menstruation) การตกไข่ (ovulation) การปฏิสนธิ (fertilization) การฝังตัวของตัวอ่อน (implantation) การขยายของปากมดลูก (cervical dilatation) ความตึงตัวของมดลูกและการหดตัวของกล้ามเนื้อมดลูก (uterine contraction) และการทำงานของหลอดเลือดที่รก(placental vascular function) รวมทั้งกระบวนการเจ็บครรภ์คลอด <sup>(3-5)</sup> cyclooxygenase (COX) เป็นเอนไซม์ที่เร่งปฏิกิริยาในกระบวนการสร้าง PGs และ TxA<sub>2</sub> (รูปที่ 1) นอกจากนี้เอนไซม์ COX ยังแบ่งเป็น 2 ไอโซฟอร์ม ได้แก่ COX-1 และ COX-2 <sup>(6, 7)</sup>

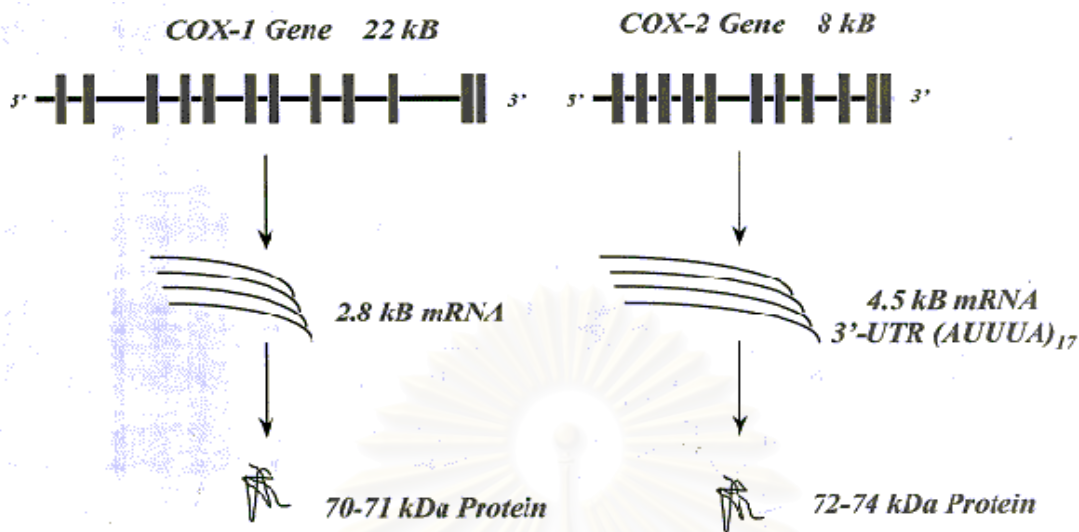
### โครงสร้างและหน้าที่ของ COX-1 และ COX-2

จากการศึกษาในระดับโมเลกุลของยีน COX และ mRNAs พบว่ามีจุดที่แตกต่างและจุดที่เหมือนกันของทั้ง 2 ไอโซฟอร์ม <sup>(7)</sup> (รูปที่ 2) ความแตกต่างที่ชัดเจนของ mRNA ระหว่างยีน COX-1 และ COX-2 คือมี 17 ชุดของลำดับ Shaw-Kamen (AUUUA) ใน COX-2 motif ที่ตำแหน่ง 3' <sup>(8)</sup>

COX-1 เป็นไกลโคโปรตีนที่มีขนาด 70-71 กิโลดาลตัน (kDa) ซึ่งมาจากยีนที่มีขนาดยาว 22 กิโลเบส (kB) ยีน COX-1 ให้ mRNA ขนาด 2.8 กิโลเบส แม้ว่าจะมี transcription factor binding motif ในตำแหน่ง 5' ของยีน COX-1 แต่ไม่มีตำแหน่งใดเกี่ยวข้องกับการควบคุมเอนไซม์ COX-1 <sup>(9, 10)</sup> ดังนั้นระดับของ COX-1 ไม่ค่อยเปลี่ยนแปลงหลังจากเซลล์ถูกกระตุ้น การเพิ่มปริมาณขึ้นของ COX-1 ในเซลล์เกี่ยวข้องกับการเพิ่มเติมของเอนไซม์ในเวลาที่ต้องการสร้าง PG ในระยะยาว ทั้ง COX-1 และ COX-2 ทำให้เกิด free radicals (อนุมูลอิสระ) ในกระบวนการ catalysis และทำให้เกิดกระบวนการที่เรียกว่า suicide inactivation และ destruction <sup>(11)</sup> ดังนั้นมีความจำเป็นสำหรับการสร้างโมเลกุลของเอนไซม์ COX-1 ตัวใหม่ใน



รูปที่ 1. แสดงการเปลี่ยนแปลงของ arachidonic acid <sup>(7)</sup>



รูปที่ 2. แสดงโครงสร้างของยีน mRNA และโปรตีนของ COX-1 และ COX-2<sup>(7)</sup>

ช่วง active cycle ของการสร้าง PG ซึ่งทำให้เกิดการเพิ่มของ COX-1 โปรตีนภายในสัปดาห์หลัง ๆ ของการตั้งครรภ์ เพื่อเตรียมการคลอด แม้ว่าจะไม่พบว่ายีน COX-1 สร้าง mRNA ตลอดเวลา (dynamically active transcriptional)

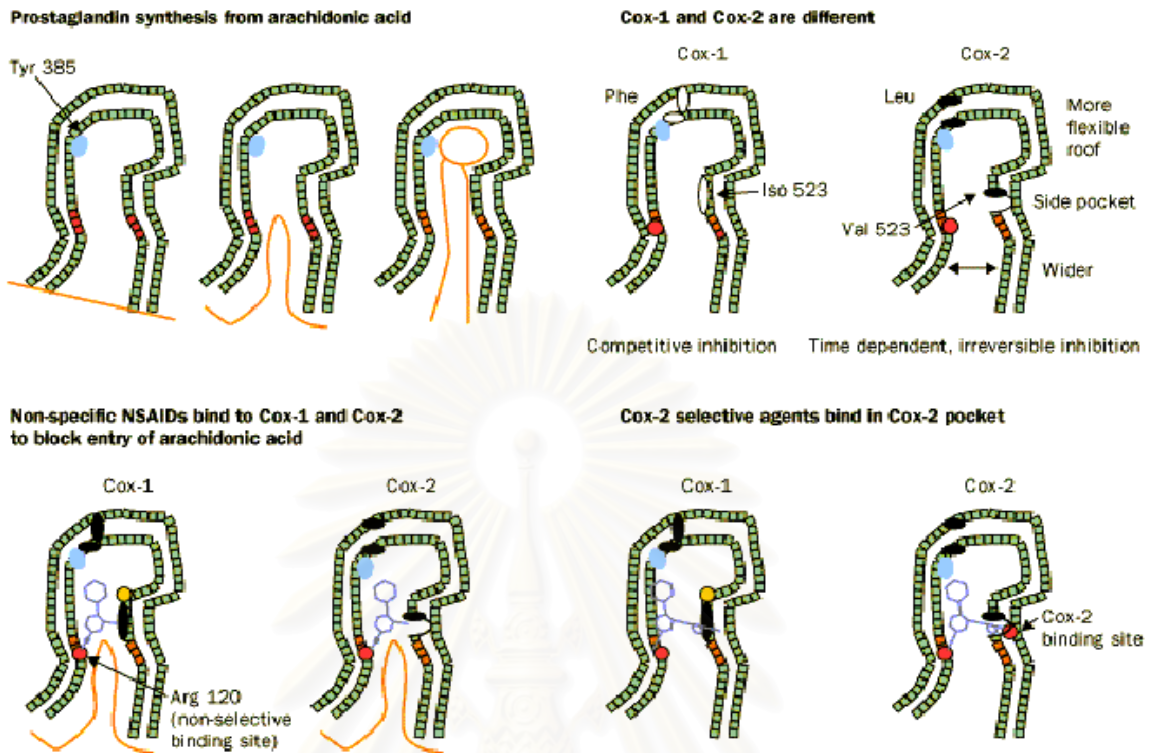
ไอโซฟอรัม COX-2 พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงตลอดซึ่งต่างจาก COX-1 ที่พบได้ในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ในภาวะสมดุลปกติ (normal homeostasis) โปรตีน COX-2 เป็นไกลโคโปรตีนขนาด 72-74 กิโลดาร์ตัน จาก Western blots พบว่าโปรตีน COX-2 เห็นเป็นคู่คล้ายภาพสะท้อน heterogeneous glycosylation<sup>(12)</sup> COX-1 และ COX-2 ยังแตกต่างกันตรงที่โครงสร้างของ promoter region ของยีน COX-2

COX-1 และ COX-2 เป็นเอนไซม์ที่คล้ายกัน ประกอบด้วยช่อง (channel) ที่แคบและยาวโดยมีปลายคล้ายเข็มกมัด (hairpin bend)<sup>(6)</sup> ทั้ง 2 ไอโซฟอรัมเป็น membrane associated ดังนั้น arachidonic acid จะถูกปล่อยจากเยื่อหุ้มเซลล์ที่ถูกทำลายซึ่งอยู่ติดกับช่องเปิดของ enzyme channel (ซึ่งส่วนใหญ่เป็น hydrophobic) ถูกดูดเข้าไปและหมุนรอบปลายที่เป็นเข็มกมัด ออกซิเจน 2 อะตอมถูกแทรกเข้าไปและ free radical ถูกดึงออก ส่งผลให้เกิดวงแหวนที่มีคาร์บอน 5 อะตอม ซึ่งเป็นลักษณะของ PG (รูปที่ 3)<sup>(6)</sup>

การศึกษาพบว่า non steroidal inflammatory drugs (NSAIDs) ยับยั้ง COX-1 ประมาณครึ่งทางต่ำกว่าช่องเปิด<sup>(13)</sup> การยับยั้งนี้เกิดขึ้นโดยพันธะไฮโดรเจนกับหัว arginine ที่ตำแหน่ง 120 arginine ตำแหน่ง 120 ยังพบได้ใน COX-2 พบว่ามีกรดอะมิโนตำแหน่งใกล้เคียง 1 ตำแหน่งที่สำคัญและจำเพาะต่อยาต่าง ๆ ได้แก่ ที่ตำแหน่ง 523 เป็น isoleucine ใน COX-1 แต่ COX-2 จะเป็น valine (ซึ่งมีโมเลกุลเล็กกว่าเนื่องจากมีกลุ่ม methyl 1 กลุ่ม) โมเลกุลของ valine ที่เล็กกว่าใน COX-2 นั้นทำให้เกิดช่องว่างในผนังของช่องเปิด ทำให้เกิดเป็นปล่อง (side-pocket) ซึ่งเชื่อว่าเป็นตำแหน่งจับของยาที่จำเพาะเจาะจง (รูปที่ 3)<sup>(6)</sup> ส่วน isoleucine ที่ตำแหน่ง 523 ใน COX-1 ซึ่งใหญ่กว่าและบัง side-pocket ไว้ การแทนที่ของกรดอะมิโน 1 ตำแหน่งจาก isoleucine เป็น valine ทำให้เปลี่ยน COX-1 ให้เป็นเอนไซม์ ซึ่งสามารถยับยั้งด้วยสารจำเพาะต่อ COX-2 ได้<sup>(14, 15)</sup>

จากความเข้าใจอันนี้นำไปสู่การพัฒนาโดยรูปแบบจาก flurbiprofen<sup>(15)</sup> การปรับเปลี่ยนและขยายกลุ่ม methyl ของ flurbiprofen ทำให้เกิดโมเลกุล ซึ่งจำเพาะในการจับกับ COX-2 side-pocket มากขึ้น และยากที่จะจับกับช่องเปิด (channel) ของ COX-1 (รูปที่ 3, ตารางที่ 1)<sup>(6)</sup> ยาที่ยับยั้ง COX-2 หลายตัวมีโครงสร้างที่จะจับ





รูปที่ 3. แสดงการสังเคราะห์ PGs และการยับยั้ง COX-1 และ COX-2<sup>(6)</sup>

กับ COX-2 side-pocket (โดยกลุ่ม sulphonyl, sulphone หรือ sulphonamide) เพื่อให้เกิดความจำเพาะเจาะจง<sup>(16)</sup> แม้ว่าพัฒนาของยาจะต่างกัน แต่โครงสร้างที่พบจะเหมือนกันในแง่ของการยับยั้งที่จำเพาะโดยมี rigid side-extension ซึ่งสามารถจับกับ COX-2 side-pocket (ตารางที่ 1)<sup>(6)</sup>

กลไกของการยับยั้ง COX-2 นั้นแตกต่างจากการยับยั้ง COX-1 การยับยั้ง COX-1 นั้นเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วและสามารถแย่งเปลี่ยนกลับคืนได้ (competitive reversible) ซึ่งเป็นผลจากพันธะไฮโดรเจน ส่วนการยับยั้ง COX-2 ขึ้นกับระยะเวลา (time-dependent) ซึ่งจะจำเพาะเมื่อ 15-30 นาทีผ่านไป และหลังจากนั้นจะไม่สามารถเปลี่ยนกลับคืน (essentially irreversible)<sup>(6)</sup>

**COX-1 inducibility และ constitutive expression ของ COX-2 ในเซลล์**

ยีน COX-2 พบในเซลล์ที่ถูกกระตุ้น (โดย inflammatory cytokines, growth factors, phorbol esters

หรือการติดเชื้อ retrovirus) โดยเชื่อว่าไอโซพอร์มที่ถูกชักนำนี้แสดงออกในภาวะที่เซลล์ถูกทำลายด้วยสัญญาณจากภายนอกเซลล์<sup>(17)</sup> ในทางตรงกันข้ามเชื่อว่า COX-1 พบในเนื้อเยื่อส่วนใหญ่ในภาวะพื้นฐาน และไอโซพอร์มนี้ไม่เพิ่มขึ้นเมื่อเซลล์ถูกทำลาย แม้ว่าบทบาทของ COX จะเป็นดังกล่าวมาแต่มีข้อยกเว้นในบางกรณี ในบางสภาวะ COX-2 ก็พบได้ในเนื้อเยื่อที่อยู่ในช่วงการหยุดพัก และ COX-1 ก็ถูกกระตุ้นด้วยตนเองภายในสภาวะที่จำกัดเซลล์และพฤติกรรมของเซลล์

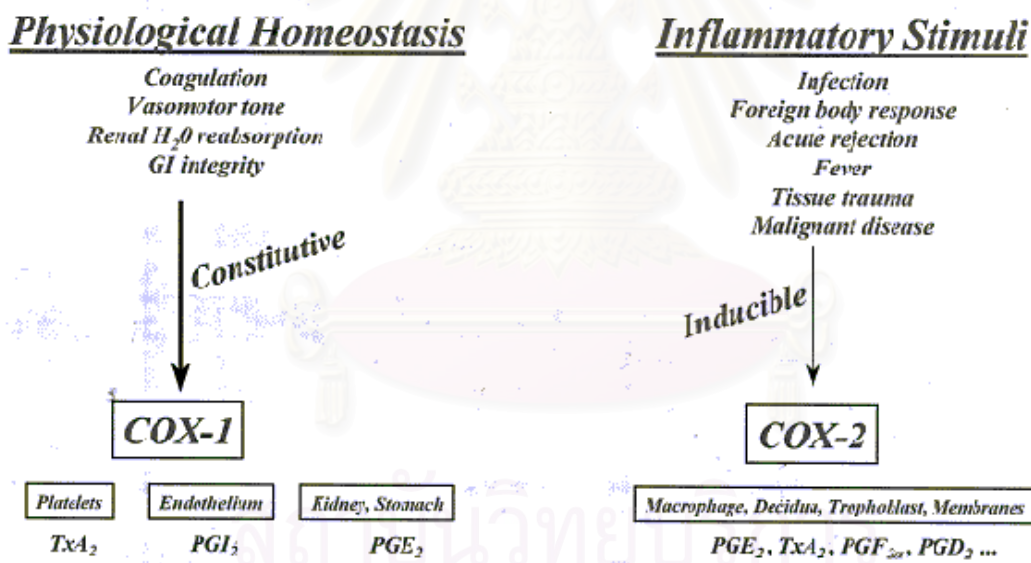
COX-1 เป็นไอโซพอร์มที่สร้าง eicosanoids (PGI<sub>2</sub>, TxA<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, 12-HPETE และมี PGE<sub>2</sub> เล็กน้อย) ตรงกันข้ามในขณะที่เซลล์ถูกกระตุ้น COX-2 จะเพิ่มปริมาณและสร้าง PGE<sub>2</sub> และ PGI<sub>2</sub> เป็นหลัก (รูปที่ 4)<sup>(7)</sup>

**บทบาทของ COX-1 และ COX-2 ในการดำเนินการคลอด**

โดยที่ COX-2 ถูกกระตุ้นได้เร็วในเนื้อเยื่อของมดลูกด้วย proinflammatory cytokines (เช่น IL-1β,

ตารางที่ 1. แสดงชนิดต่าง ๆ ของสารยับยั้ง COX-2 <sup>(6)</sup>

Drug	Company	Selectivity	Status
DuP 697	Dupont		Prototype
Celecoxib(SC58635Celebrex <sup>TM</sup> )	Montsanto Searle in partnership with Pfizer	Specific	Launched in USA
Refecoxib(MK 0966Vioxx <sup>TM</sup> )	Merck and Co	Specific	Phase III
Nimesulide(Mesulid <sup>TM</sup> )	Various		Preferential Launched
Meloxicam(Mobic <sup>TM</sup> )	Boehringer Ingelheim	Preferential	Launched



รูปที่ 4. แสดงความแตกต่างของหน้าที่ของ COX-1 และ COX-2 <sup>(7)</sup>

TNF- α) มันถูกสันนิษฐานว่า COX-2 ซึ่งผ่านในกระบวนการสังเคราะห์ (biosynthesis) ของ PGs จำเป็นสำหรับการเริ่มการเจ็บครรภ์หรือการต่อเนื่องของการเจ็บครรภ์ อย่างไรก็ตาม COX-1 พบได้ดูเหมือนว่ามากมายตลอดการตั้งครรภ์และเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในสัปดาห์หลังของการตั้งครรภ์ <sup>(18)</sup> การศึกษาในหนูทดลองพบว่า COX-1 จำเป็น

สำหรับการเข้าสู่ภาวะการเจ็บครรภ์และถ้าขาด COX-1 จะทำให้เกิดทารกตายในระหว่างการคลอด <sup>(19)</sup> ซึ่ง COX-2 ไม่สามารถชดเชยการหายไปของ COX-1 การศึกษานี้สนับสนุนถึงบทบาทของ COX-1 ในระยะแรกของการเจ็บครรภ์ <sup>(19)</sup> มีการศึกษาที่ขัดแย้งโดยติดตามดูหนูที่ไม่มี COX-1 และ oxytocin ยังสามารถเจ็บครรภ์คลอดได้ แต่

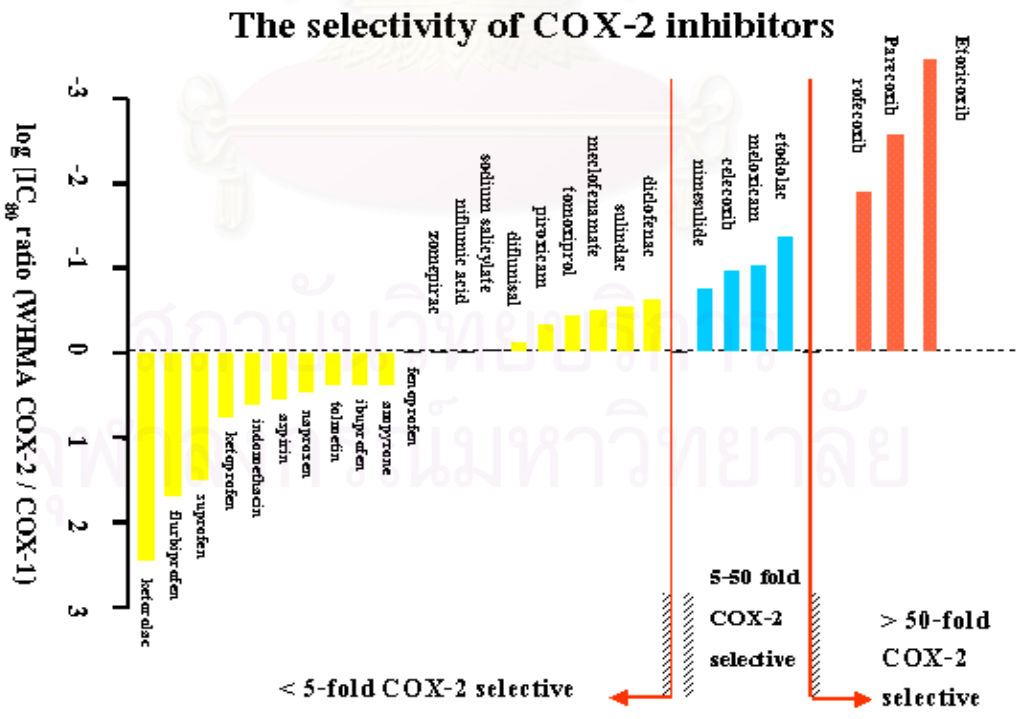
ระยะเวลาการเจ็บครรภ์และการคลอดนานกว่าหนูที่ปกติ ซึ่งบ่งว่า COX-1 อาจจะเป็นบางอย่างสำหรับขั้นตอนของการคลอด (parturition cascade) <sup>(19)</sup> เนื่องจากยีน COX-1 ไม่สามารถชักนำ เป็นไปได้ที่ไอโซฟอร์มนี้มีขึ้นใน ระยะเริ่มแรกของการเจ็บครรภ์ซึ่งมดลูกเริ่มหดตัวและปากมดลูกเริ่มเปิดขยาย <sup>(7)</sup> ส่วน COX-2 ถูกชักนำด้วย proinflammatory cytokines ที่ออกมาจาก decidua, trophoblast หรือเยื่อหุ้มทารก ซึ่งรับผิดชอบในการคงการหดตัวของมดลูกและการนุ่มของปากมดลูก ส่งผลให้เกิดการคลอดของทารก <sup>(7)</sup>

บทบาทของ COX-2 ในการคงอยู่ของการคลอด เป็นไปตามเกณฑ์ การศึกษาในหนู murine <sup>(20,21)</sup> พบว่า COX-2 ถูกชักนำได้รวดเร็วเมื่อการคลอดถูกชักนำด้วย low-dose lipopolysaccharide อย่างไรก็ตามหลังจากเริ่มเจ็บครรภ์ COX-2 จะถูกชักนำต่อแต่ COX-1 จะมีปริมาณคงที่ในเยื่อ amnion เมื่ออายุครรภ์ครบกำหนด <sup>(18)</sup> และมีการศึกษาถึงบทบาทของ COX-2 ในการเจ็บครรภ์คลอด <sup>(22)</sup>

พบว่าถ้าฉีดสาร antisense oligonucleotides ต่อต้าน COX-2 จะยับยั้งการแสดงออกของ COX-2 mRNA และโปรตีน ส่งผลให้จุดเริ่มของการเจ็บครรภ์ยืดนานออกไปในหนูที่ตั้งครรภ์

**การคัดกรองความจำเพาะของ COX-1 และ COX-2**

จากกระบวนการตรวจ whole blood การสร้าง thromboxane จากกรดไขมันในระหว่างการแข่งขันตัวของเลือดถือเป็นตัวชี้วัดของการทำงานของ COX-1 ส่วนการสร้าง PGE<sub>2</sub> (จาก monocytes) ใน whole blood ที่ได้ lipopolysaccharide ถือเป็นตัวชี้วัดของการทำงานของ COX-2 การไม่ยับยั้งการสร้าง PGs ของผนังกระเพาะอาหารของมนุษย์ถือเป็น gold standard ความจำเพาะของ COX-2 แสดงโดยอัตราส่วนของ COX-2 IC<sub>50</sub> เทียบกับ COX-1 IC<sub>50</sub> ดังนั้นความจำเพาะของ COX-2 จะมากขึ้นถ้าสัดส่วนน้อยลง(6) ความจำเพาะของยาชนิดต่าง ๆ แสดงดังรูปที่ 5



รูปที่ 5. แสดงความจำเพาะของยา NSAIDs ชนิดต่าง ๆ <sup>(6)</sup>

## COX-2 inhibitors

NSAIDs ในปัจจุบันมีผลจำเพาะต่อ COX-1 แทบทั้งสิ้น มีเฉพาะ diclofinac ซึ่งมีผลทั้งต่อ COX-1 และ COX-2 เท่า ๆ กัน ความแตกต่างของความแรงของขนาดยาเป็นตัวที่ใช้อธิบายความแตกต่างของยาต่าง ๆ กับการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร<sup>(6)</sup> การแบ่งชนิดของยา NSAIDs เป็นกลุ่มต่าง ๆ แสดงดังตารางที่ 2

## COX-2 preferential inhibitors

มี NSAIDs หลายตัวที่มีความจำเพาะบางอย่างต่อ COX-2 ได้แก่ meloxicam, nabumetone, etodolac และ nimesulide

meloxicam เป็น enolcorboxamide ที่ใกล้เคียงกับ piroxicam (ตารางที่ 1)<sup>(23)</sup> พบว่าความจำเพาะต่อ COX-2 ตั้งแต่ 3-77 เท่า<sup>(23, 24)</sup> ซึ่งทำให้เรียก meloxicam ว่าเป็น preferential COX-2 inhibitor meloxicam มีโครงสร้างที่ต่างจากสารยับยั้ง COX-2 ตัวอื่น และทำงานโดยไม่ได้จับกับ COX-2 side-pocket แต่จับกับยอดของช่องเปิดของ COX-2 มากกว่ายอดของ COX-1<sup>(15)</sup> พบว่าขนาดยา meloxicam 7.5 มิลลิกรัมมีความสัมพันธ์กับการเกิด

อาการผิดปกติของกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กน้อย<sup>(25-27)</sup>

nimesulide เริ่มใช้ปี ค.ศ.1985<sup>(28)</sup> มีโครงสร้างที่จะจับกับ COX-2 side-pocket (ตารางที่ 1) nimesulide มีความจำเพาะต่อ COX-2 5-16 เท่า<sup>(29)</sup> อย่างไรก็ตามอาการผิดปกติของกระเพาะอาหารและลำไส้ไม่ได้ดีกว่า NSAIDs ตัวอื่น<sup>(28)</sup>

ยาในกลุ่มนี้เมื่อใช้ในขนาดที่สูงขึ้น จะทำให้ความจำเพาะต่อ COX-2 ลดลง<sup>(6)</sup>

## COX-2 agents

คำว่า COX-2 specific inhibitor ควรใช้กับสารที่ยับยั้ง COX-2 โดยไม่มีผลต่อ COX-1 ในขนาดต่าง ๆ ที่ใช้<sup>(30)</sup> ยา celecoxib (ตารางที่ 1, 3) ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) เมื่อ 31 ธันวาคม ค.ศ.1998 สำหรับรักษา rheumatoid arthritis (RA) และ osteoarthritis (OA) แต่ไม่ใช่สำหรับลดอาการปวด ส่วนยา rofecoxib เริ่มมีใช้ในครั้งปี ค.ศ. 1999<sup>(6)</sup> และมียาใหม่ซึ่งจัดเป็นยารุ่นที่สองอีก 3 ชนิดที่นำมาใช้ได้แก่ valdecoxib, parecoxib และ etoricoxib (ตารางที่ 3)<sup>(31)</sup>

ตารางที่ 2. แสดงการแบ่งประเภทของยา NSAIDs ตามการยับยั้งเอนไซม์ COX

COX-1 specific:	Low dose aspirin
COX non-specific:	Majority of NSAIDs
COX-2 selective: (Preferential inhibitor)	Meloxicam Nabumetone Etodolac Nimesulide
COX-2 specific:	Celecoxib Rofecoxib Parecoxib Valdecoxib Etoricoxib



ตารางที่ 3. แสดงชนิดต่าง ของสารยับยั้ง COX-2<sup>(31)</sup>

	<b>Celecoxib</b>	<b>Rofecoxib</b>	<b>Parecoxib</b>	<b>Valdecoxib</b>	<b>Etoricoxib</b>
Trade name	Celebrex (Pfizer)	Vioxx (Merck)	Not released (Pharmacia)	Bexfra (Pharmacia)	Not released (Merck)
FDA Approval	OA,RA,FAP Familial adenomatous polyposis Acute pain/dysmenorrhea	OA Acute pain/dysmenorrhea	Pending	OA, RA Primary dysmenorrhea	Pending
Administration	Oral	Oral	Intravenous Intramuscular	Oral	Oral
Dose	100 mg BID  200 mg QD or BID 400 mg BID (for FAP) 400 mg QD	12.5 or 25 mg QD, 50 mg QD ( ≤ 5 days for acute pain)		10 mg QD 20 mg BID (dysmenorrhea)	
Action	Selective COX-2 inhibition	Specific COX-2 inhibition	Specific inhibition	Specific COX-2 inhibition	Highly Specific COX-2 inhibition
COX-2/COX-1 Inhibition	7-fold	35-fold	30-fold	30-fold	106-fold
Metabolism	Hepatic oxidation cytochrome P450 system (2C9 isoenzyme)	Hepatic reduction (flavoprotein reductase)		Hepatic oxidation P450 system (209 isoenzyme)	
Excretion	Hepatic/renal	Renal		Hepatic	
Contraindication	Sulfonamide allergy	None		None	
Drug interactions	Reported increases in warfarin, cytochrome P450 2C9 inhibitors 2D6 Cleared drugs	Slight increases in serum levels of warfarin, methotrexate, rifampin		Slight increases in serum levels of warfarin, lithium	
Common Side Effect (s) <sup>a</sup>	Dyspepsia (8.8 % , rash (2.2 %), edema (2.1 %), <sup>b</sup> hypertension ( < 2.0 %) <sup>b</sup>	Edema (3.7 %), <sup>c</sup> hypertension (3.5 %), <sup>c</sup> dyspepsia (3.5 %)		Dyspepsia (7.9 %), nausea (7 %)	

BID, 2 times/d; QD, 1 time/day;

<sup>a</sup> Percentage incidence of side effects from prescribing information.

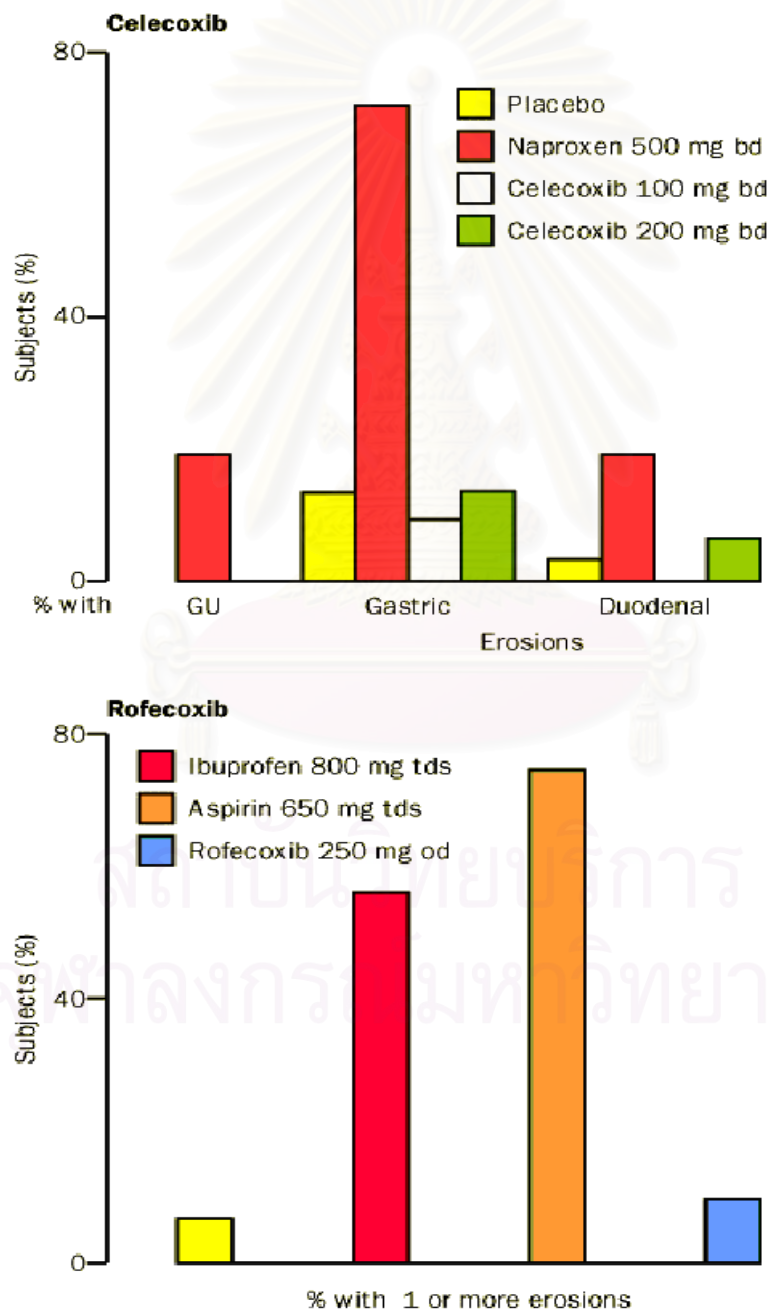
<sup>b</sup> Prolonged use of celecoxib at 400 mg BID may lead to an increased incidence of edema (3.7 %) or hypertension (2.0 %).

<sup>c</sup> Prolonged use of rofecoxib 50 mg QD may lead to an increased incidence of edema (6.9 %) or hypertension (8.2 %).

**Celecoxib**

เป็นยาที่มีความจำเพาะต่อ COX-2 375 เท่า<sup>(32,33)</sup> ขนาดยาที่สูงกว่าปกติ (600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง) นั้นไม่มีผลต่อ serum thromboxane และหน้าที่ของเกร็ดเลือด<sup>(34)</sup> ยา celecoxib ดูดซึมได้เร็วและมีค่าครึ่งชีวิต 11.2 ชั่วโมง celecoxib ขนาด 100 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง ใ้รักษา RA หรือ 200 มิลลิกรัม วันละครั้งสำหรับรักษา OA<sup>(6)</sup> มีการ

ศึกษาพบว่าระดับของอันตรายต่อผนังกระเพาะอาหารเมื่อใช้ celecoxib 100-200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน เหมือนกับการใช้ยาหลอก และน้อยกว่าเมื่อเทียบกับการใช้ naproxen 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (รูปที่ 6)<sup>(35)</sup> และการเกิดบาดแผลของกระเพาะอาหารไม่แตกต่างจากยาหลอก และน้อยกว่าเมื่อเทียบกับ naproxen และ diclofinac<sup>(6)</sup>



รูปที่ 6. เปรียบเทียบผลต่อกระเพาะอาหารของยายับยั้ง COX-2<sup>(6)</sup>

### Rofecoxib

ยาตัวนี้พัฒนามาจากสารตั้งต้น methylsulphonylphenyl (ตารางที่ 1, 3) ยาที่มีความจำเพาะต่อ COX-2 มากกว่า 800 เท่า<sup>(35)</sup> พบว่ามีค่าครึ่งชีวิตนานทำให้สามารถให้ยาวันละ 1 ครั้ง<sup>(6)</sup>

rofecoxib ขนาด 50 มิลลิกรัม นั้นดีกว่าการใช้ยาหลอกและดีเท่ากับ ibuprofen 400 มิลลิกรัม หรือ naproxen 550 มิลลิกรัมในการลดอาการปวดจากอาการอักเสบ ในการลดอาการปวดจาก OA พบว่า rofecoxib 12.5 หรือ 25 มิลลิกรัมต่อวันให้ผลดีเท่ากับ ibuprofen 800 มิลลิกรัม 3 ครั้งต่อวันเป็นเวลา 6 สัปดาห์ หรือ diclofenac 50 มิลลิกรัม 2 ครั้งต่อวัน เป็นเวลา 6-12 เดือน<sup>(6)</sup>

rofecoxib ในขนาดยา 250 มิลลิกรัมต่อวัน (10-20 เท่าของขนาดที่ใช้) ผู้ใช้ยายังสามารถทนได้ดี ยาที่มีความจำเพาะเท่าเดิม และไม่มีผลต่อ bleeding time และการบาดเจ็บต่อผนังกระเพาะอาหารนั้นเหมือนกับยาหลอกและน้อยกว่า ibuprofen 2.4 กรัมหรือ aspirin 2.6 กรัม ในเวลามากกว่า 7 วัน (รูปที่ 6)<sup>(6)</sup> ยา rofecoxib นั้นไม่มีผลต่อการสร้าง PGE<sub>2</sub> ของผนังกระเพาะอาหารในหลอดทดลอง ซึ่งต่างจาก indomethacin ซึ่งมีผลยับยั้งการสร้าง PGE<sub>2</sub><sup>(36)</sup> ส่วนผลต่อแผลในกระเพาะอาหารนั้น พบได้เท่ากับการใช้ยาหลอกและน้อยกว่าเมื่อเทียบกับ ibuprofen (2,400 มิลลิกรัมต่อวัน)<sup>(37)</sup>

### Valdecoxib

เป็นยาที่ยับยั้ง COX-2 รุ่นที่สอง (ตารางที่ 3) ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (USFDA) สำหรับรักษาอาการปวดจาก OA และ RA รวมทั้งใช้รักษาอาการปวดกระดูกที่ไม่พบสาเหตุ (primary dysmenorrhea)<sup>(38)</sup>

valdecoxib ขนาด 5 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง หรือขนาด 10 มิลลิกรัมวันละ 1-2 ครั้งนั้นดีกว่าการใช้ยาหลอกและดีเท่ากับ naproxen 500 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้งในการลดอาการปวดจาก OA<sup>(38)</sup> และพบว่าการเกิดแผลในกระเพาะอาหารของยา valdecoxib ขนาด 10 มิลลิกรัม

วันละครั้งนั้นน้อยกว่า naproxen ขนาด 500 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง<sup>(39)</sup>

ยา valdecoxib ขนาดรับประทาน 10 มิลลิกรัมต่อวันนั้นผู้ใช้ยาสามารถทนได้ดี ใช้ในการลดอาการปวดจาก OA และ RA ได้ดี และไม่มีผลต่อหน้าที่ของเกร็ดเลือดหรือ bleeding time และไม่ได้เพิ่มการบาดเจ็บต่อกระเพาะอาหารและแผลในกระเพาะอาหาร ส่วนขนาด 20 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้งใช้สำหรับรักษาอาการปวดกระดูกที่ไม่พบสาเหตุ (primary dysmenorrhea)<sup>(38)</sup>

### Parecoxib

เป็นยาที่ยับยั้ง COX-2 ชนิดที่เป็นยาฉีด (ตารางที่ 3) ซึ่งจะเปลี่ยนเป็นยา valdecoxib จึงจะออกฤทธิ์ โดยมีคุณสมบัติต่าง ๆ เช่นเดียวกับยา valdecoxib ขนาดของยาที่ใช้คือ 20-40 มิลลิกรัมต่อวัน<sup>(40)</sup>

parecoxib ขนาด 20 หรือ 40 มิลลิกรัม ฉีดเข้าเส้นเลือดดำดีกว่ายาหลอกและยา morphine ขนาด 4 มิลลิกรัมฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และได้ผลเท่ากับยา ketorolac ขนาด 30 มิลลิกรัมฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 30 มิลลิกรัมเพื่อลดอาการปวดหลังผ่าตัดทางนรีเวช<sup>(40)</sup>

parecoxib ขนาด 40 มิลลิกรัม ฉีดเข้าเส้นเลือดดำวันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 7 วันนั้น ก่อให้เกิดแผลในกระเพาะอาหารน้อยกว่ายา ketorolac ขนาด 15 มิลลิกรัมฉีดเข้าหลอดเลือดดำวันละ 4 ครั้งเป็นเวลา 5 วัน และผลข้างเคียงดังกล่าวพบได้เท่ากับยาหลอก<sup>(40)</sup>

### Etoricoxib

เป็นยาที่ยับยั้ง COX-2 รุ่นที่สอง และมีความจำเพาะมากที่สุดในปัจจุบัน (ตารางที่ 3) โดยมีความจำเพาะมากกว่า 3 เท่าของยา rofecoxib, valdecoxib และ parecoxib และมีความจำเพาะมากกว่า 15 เท่าของยา celecoxib<sup>(31)</sup> ขนาดของยาที่ใช้รับประทานคือ 60, 90 หรือ 120 มิลลิกรัมต่อวัน<sup>(41-43)</sup>

ยา etoricoxib ได้รับการยอมรับในการลดอาการปวดจาก RA, OA และ gout ขนาดยาที่ใช้รับประทานนั้น

ไม่มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ และไม่มีผลต่อผนังของกระเพาะอาหาร<sup>(44)</sup>

ข้อที่น่าสนใจของยายับยั้ง COX-2 นั้น อาจจะช่วยลดหรือป้องกันการเกิดมะเร็งของลำไส้ใหญ่ (colon cancer) ซึ่งมักจะมีการแสดงออกของ COX-2 (expression)<sup>(45)</sup> สารยับยั้ง COX-2 ยังอาจจะมีประโยชน์ใน Alzheimer's disease โดยที่พบว่าโรคนี้มีสภาวะการอักเสบของเนื้อสมองและพบการเพิ่มของ COX-2 expression<sup>(46)</sup> และจากข้อมูลทางระบาดวิทยาพบว่า การเกิดเป็น Alzheimer's disease ซ้ำลงหรือเปลี่ยนแปลงซ้ำในรายที่ใช้ยา NSAIDs<sup>(47)</sup>

### การนำมาใช้ในการตั้งครรภ์

ยาในกลุ่มนี้ เช่น celecoxib จัดอยู่ในยากลุ่ม C ตามองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA)<sup>(48)</sup> ซึ่งหมายความว่า ยังไม่มีการศึกษาในคนถึงผลต่อความพิการของทารกในครรภ์ ส่วนการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า มีอันตรายต่อทารกในครรภ์หรือยังไม่มีการศึกษาในสัตว์ทดลอง ดังนั้นการนำยาดังกล่าวมาใช้จะต้องเปรียบเทียบประโยชน์และโทษของการนำมาใช้

### ที่ใช่ของยายับยั้ง COX-2 (COX-2 inhibitors) ในทางสูติศาสตร์

- ใช้เป็นยายับยั้งการนุ่มของปากมดลูก (inhibition of cervical ripening)
- ใช้เป็นยาระงับการหดตัวของมดลูก (tocolysis)

### การยับยั้งการนุ่มของปากมดลูก (Inhibition of cervical ripening)

การนุ่มของปากมดลูกถูกควบคุมโดย array of interrelated mechanisms<sup>(49)</sup> PGs มีบทบาทโดยตรงกับกระบวนการนี้ และการสร้าง PGs ถูกควบคุมโดยเอนไซม์ COX การแสดงออกของ COX-2 สามารถถูกควบคุมด้วยปัจจัยต่าง ๆ รวมทั้งการอักเสบและการติดเชื้อ<sup>(50)</sup> เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของปากมดลูกจนเป็นการนุ่ม และ

เจ็บครรภ์เป็นภาวะที่คล้ายกับการอักเสบและสามารถเกิดขึ้นเมื่อมีการติดเชื้อ จึงเชื่อว่า COX-2 มีบทบาทในการเตรียมปากมดลูกเพื่อการคลอด<sup>(51-53)</sup>

มีการศึกษาในหนูทดลองพบว่า การใช้สารยับยั้ง COX-2 (nimesulide 0.2 มิลลิกรัมของ 10 % hydroxy-cellulose in phosphate-buffered saline solution vehicle gel) ทาบริเวณปากมดลูกสามารถยืดเวลาการนุ่มของปากมดลูก โดยไปทำให้ปากมดลูกทนทานต่อการดึง<sup>(54)</sup> ยืดเวลาการคลอดโดยไม่มีผลต่อมารดาและทารกในครรภ์<sup>(55)</sup> การยับยั้งการนุ่มของปากมดลูกของยายับยั้ง COX-2 น่าจะเกิดจากผลต่อ cervical glycoaminoglycans<sup>(54)</sup>

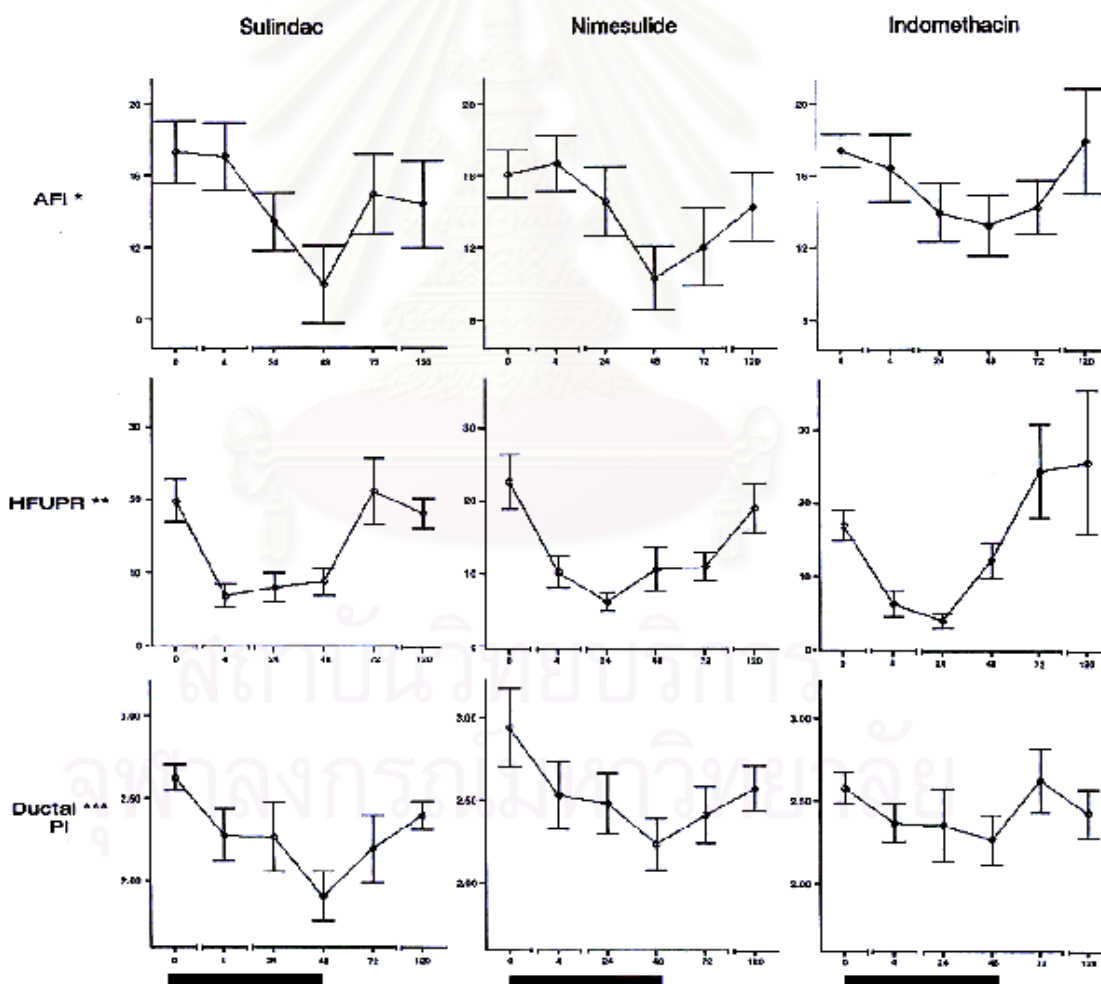
เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงนุ่มลงของปากมดลูกในหนูและคนเกิดจากการตอบสนองต่อ PGs เหมือนกัน<sup>(49)</sup> ดังนั้น COX จึงมีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการนุ่มลงของปากมดลูก และเนื่องจากการนุ่มของปากมดลูกจะเกิดก่อนการเจ็บครรภ์และการคลอด การใช้ยายับยั้งดังกล่าวอาจจะช่วยป้องกันการคลอดก่อนกำหนดได้

### การยับยั้งการหดตัวของมดลูก (Tocolysis)

การเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญทางสูติศาสตร์อย่างหนึ่ง ซึ่งก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ตามมาโดยเฉพาะต่อทารก ทำให้เกิดภาวะ respiratory distress syndrome, necrotizing enterocolitis, intraventricular hemorrhage และทำให้ทารกเสียชีวิตได้ มีความพยายามนำยากุ่มต่าง ๆ มาใช้รักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ได้แก่ magnesium sulfate, beta-adrenergic agonists, calcium channel blockers, prostaglandin synthetase inhibitors และ oxytocin antagonist<sup>(56-58)</sup> เพื่อหวังยืดระยะเวลาการคลอดออกไป และเพื่อซื้อเวลาให้ยา corticosteroids ออกฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของปอดทารก จะได้ลดภาวะแทรกซ้อนของทารกที่คลอดก่อนกำหนดลงได้ อย่างไรก็ตาม ยาดังกล่าวยังมีผลข้างเคียงทั้งต่อมารดาและทารกในครรภ์<sup>(57)</sup>

เป็นที่ทราบกันแล้วว่าการเริ่มเจ็บครรภ์นั้นสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของการสร้าง PGs ในมดลูก<sup>(59)</sup> ซึ่งการสร้าง PGs อาศัย cyclooxygenase (COX) pathway หรือ prostaglandin-endoperoxidase H synthase (PGHS) pathway จาก arachidonic acid พบว่ามี 2 ไอโซฟอร์มของเอนไซม์ COX คือ COX-1 และ COX-2 COX-1 เป็นองค์ประกอบอยู่ในร่างกาย ในขณะที่ COX-2 ถูกชักนำให้สร้างและเพิ่มปริมาณหลังจากเริ่มเจ็บครรภ์<sup>(60)</sup> เป็นที่เชื่อกันว่าการยับยั้งการหดตัวของมดลูกเกิดจากการยับยั้ง COX-2 ในขณะที่ผลข้างเคียงต่อทารกเกิดจากการยับยั้ง

COX-1<sup>(7, 61)</sup> NSAIDs เช่น ยา indomethacin สามารถยับยั้งทั้ง COX-1 และ COX-2<sup>(6)</sup> และยับยั้งการหดตัวของมดลูก<sup>(62)</sup> การที่ยายับยั้ง COX-1 ด้วยในการรักษาการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดนั้น ทำให้เกิดผลเสียต่อทารก<sup>(63)</sup> COX-2 เริ่มมีขึ้นในเวลาเริ่มเจ็บครรภ์<sup>(64)</sup> ดังนั้นจึงน่าจะมียาที่สำคัญในการคลอดและเนื่องจากสารยับยั้ง COX-2 น่าจะมีผลน้อยต่อทารก การศึกษาในปัจจุบันจึงนำสารยับยั้ง COX-2 มาเป็นสารยับยั้งการหดตัวของมดลูก ซึ่งน่าจะมีประโยชน์ในการรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด



รูปที่ 7. แสดงผลของยา nimesulide, sulindac และ indomethacin ต่อปริมาณน้ำคร่ำ (AFI) การสร้างปัสสาวะของทารกต่อชั่วโมง (HFUPR) และ pulsitivity index (PI) ของเส้นเลือด



**Nimesulide**

nimesulide สามารถยับยั้งการหดตัวของมดลูกในแกะที่ไม่ได้ตั้งครรรภ์<sup>(65)</sup> สามารถลดการคลอดก่อนกำหนดในแกะ<sup>(66)</sup> และมีรายงานว่าสามารถยับยั้งการคลอดก่อนกำหนดในมนุษย์โดยไม่มีผลต่อน้ำคร่ำและ ductus arteriosus (DA)<sup>(67)</sup> แต่การศึกษาที่ใช้ยานานมากกว่า 48 ชั่วโมงพบว่าทำให้เกิดผลเสียต่อไตของทารก และเกิดภาวะน้ำคร่ำน้อย แต่จะกลับมามีปกติหลังหยุดยา<sup>(68, 69)</sup>

นอกจากนี้มีการศึกษาถึงผลข้างเคียงต่อทารก ในขณะที่ได้รับยา nimesulide เพื่อรักษาการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดเปรียบเทียบกับยา indomethacin และ sulindac โดยให้ยาเป็นเวลา 48 ชั่วโมง พบว่ายา nimesulide ทำให้ปริมาณน้ำคร่ำ ปริมาณปัสสาวะของทารกต่อชั่วโมง และ pulsatility index ของเส้นเลือด ductus arteriosus ของทารก ลดลงเช่นเดียวกับยา indomethacin และ sulindac แต่จะกลับมาระดับก่อนให้ยาใน 72 ชั่วโมง (รูปที่ 7)<sup>(70)</sup>

**Meloxicam**

meloxicam สามารถยับยั้งการหดตัวของมดลูกในหนูที่ตั้งครรรภ์และไม่ได้ตั้งครรรภ์และยังขึ้นกับขนาดยาที่ใช้<sup>(71)</sup>

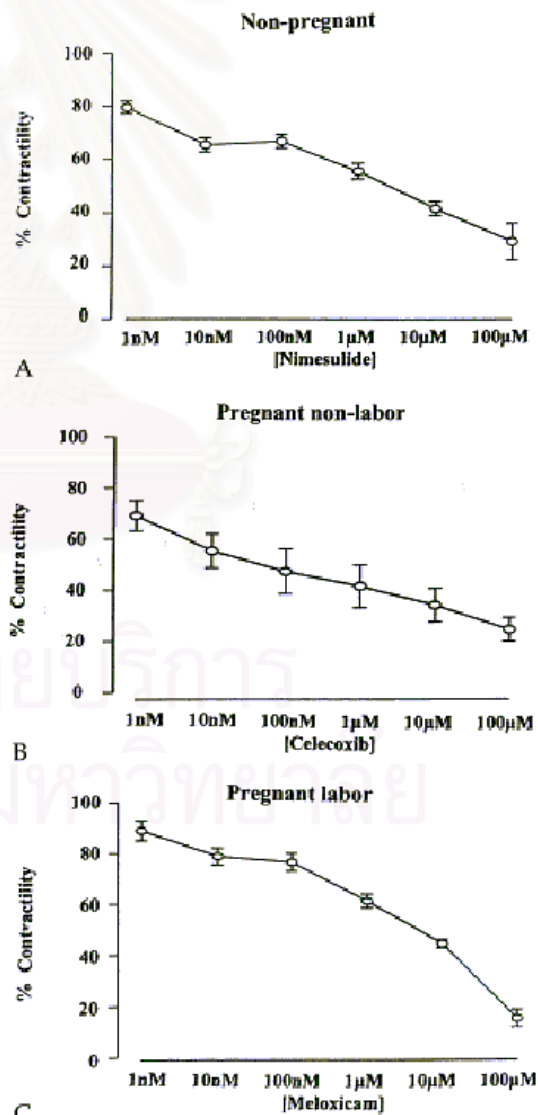
**Celecoxib**

celecoxib มีการศึกษาในหนูทดลอง พบว่ายา celecoxib สามารถยับยั้งการหดตัวของมดลูก และพบว่ามีอาการหดตัวของ ductus arteriosus ในทารก<sup>(72)</sup> แต่พบว่ามีอาการหดตัวของ ductus arteriosus น้อยกว่าเมื่อเทียบกับการใช้ยา indomethacin<sup>(73-75)</sup>

ส่วนการศึกษาในกลุ่มเนื้อมดลูกของมนุษย์ในท้องทดลอง พบว่ายา celecoxib สามารถยับยั้งการหดตัวของมดลูกได้ทั้งขณะไม่ได้ตั้งครรรภ์ ขณะตั้งครรรภ์ที่ไม่เจ็บครรภ์และขณะตั้งครรรภ์ที่เจ็บครรภ์ (รูปที่ 8) และมีความสามารถในการยับยั้งเหนือกว่ายา nimesulide และ meloxicam (ยากลุ่ม COX-2 preferential inhibitor)<sup>(76)</sup>

ซึ่งความสามารถนี้เทียบได้เท่ากับสารยับยั้งการหดตัวของมดลูกอื่นๆ เช่น calcium channel blockers<sup>(77)</sup>, nitric oxide donor<sup>(78)</sup> และ beta-adrenergic agonists<sup>(77)</sup>

นอกจากนี้มีการศึกษาของยา celecoxib ในการยับยั้งการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดในมนุษย์เปรียบเทียบกับยา indomethacin โดยให้ยาเป็นเวลา 48 ชั่วโมง พบว่ายา celecoxib สามารถยับยั้งการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดได้ดีเท่ากับยา indomethacin โดยมีผลลดระดับปริมาณน้ำคร่ำน้อยกว่ายา indomethacin และไม่มีผลต่อการตีบของเส้นเลือด ductus arteriosus ของทารก (รูปที่ 9)<sup>(79)</sup>



รูปที่ 8. แสดงผลของยา celecoxib, nimesulide และ meloxicam ต่อการหดตัวของมดลูก<sup>(76)</sup>

**Rofecoxib**

rofecoxib เป็นยาที่มีความจำเพาะต่อ COX-2 สูงมาก ในปัจจุบันนี้ มีการศึกษาในกลุ่มเนื้อมดลูกของหนูทดลอง พบว่ายา rofecoxib มีผลยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อมดลูกได้ดี และขนาดยาที่มีประสิทธิภาพยับยั้งการหดตัวของมดลูกนั้น ใช้ขนาดน้อยกว่ายา indomethacin, ritodrine และ atosiban (รูปที่ 10) <sup>(61)</sup> นอกจากนี้ยังพบว่ายา rofecoxib ยับยั้งเฉพาะ COX-2 โดยไม่มีผลยับยั้ง COX-1 ดังนั้นจึงคาดว่าจะไม่มีผลต่อทารกในครรภ์ <sup>(61)</sup>

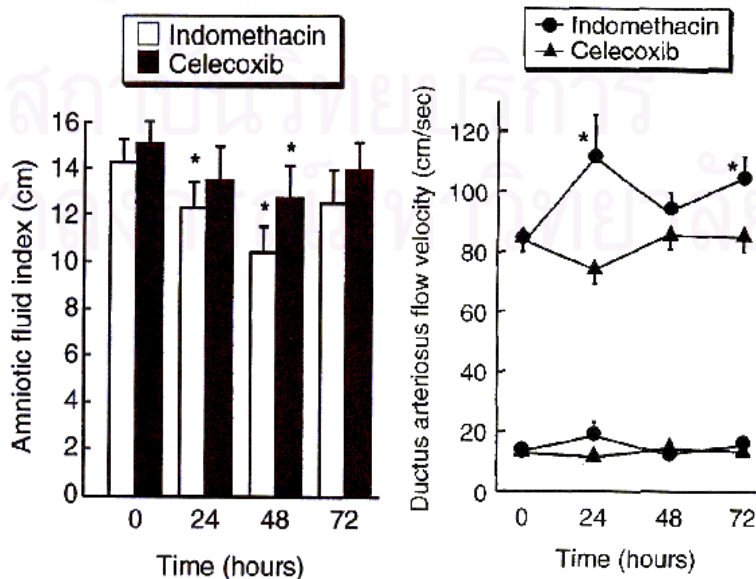
**ผลข้างเคียงของยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง COX-1 <sup>(58)</sup>**

ผลข้างเคียงต่อมารดา มีผลต่ออวัยวะต่าง ๆ ได้แก่  
 ผลต่อกระเพาะอาหาร ทำให้เกิดแผลในกระเพาะอาหารและเลือดออก  
 ผลต่อไต ทำให้เลือดไปเลี้ยงไตลดลง มีการคั่งของเกลือโซเดียม ทำให้ปัสสาวะลดลงเกิดไตวายได้  
 ผลต่อเกร็ดเลือด ทำให้ bleeding time เพิ่มขึ้น ผลข้างเคียงต่อทารก ได้แก่  
 ผลต่อไต ทำให้ทารกปัสสาวะน้อย เกิดภาวะน้ำคร่ำน้อย  
 ผลต่อ ductus arteriosus ทำให้เกิดการตีบของ

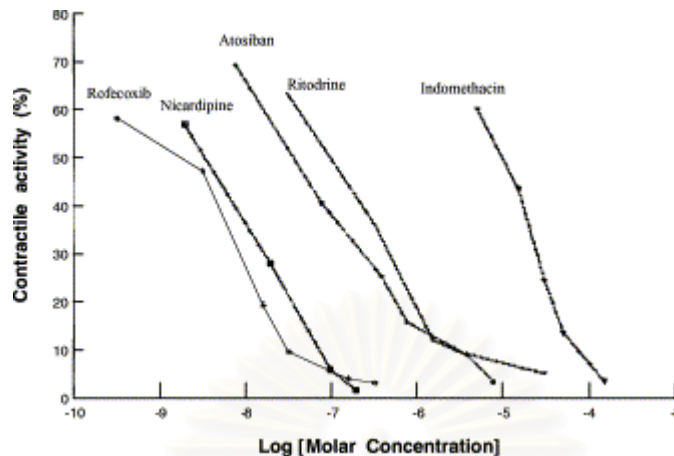
เส้นเลือด ductus arteriosus ได้  
 ผลต่อเกร็ดเลือดทำให้เกิด intraventricular hemorrhage ได้  
 นอกจากนี้ยังมีผลทำให้เกิด necrotizing enterocolitis

**สรุป**

ยาที่ยับยั้ง COX-2 (COX-2 inhibitors) มีคุณสมบัติที่ดีกว่า NSAIDs ตัวเดิม ๆ ที่มีความจำเพาะเจาะจงในการยับยั้งเฉพาะ COX-2 โดยไม่มีผลยับยั้ง COX-1 เลย จึงน่าจะมีประโยชน์ในการนำมาใช้ในทางสูติศาสตร์ เช่น การรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด โดยที่ไม่มีผลข้างเคียงทั้งต่อมารดาและทารก แต่เนื่องจากยาที่ยับยั้ง COX-2 (COX-2 inhibitors) ดังกล่าว เพิ่งเริ่มจะมีการศึกษาในมนุษย์ การจะนำยาดังกล่าวมาใช้คงต้องระวังถึงภาวะแทรกซ้อนซึ่งอาจเกิดขึ้นได้ทั้งต่อมารดาและทารก โดยเฉพาะภาวะน้ำคร่ำน้อยและการปิดของ ductus arteriosus ซึ่งเป็นผลจากยาไปยับยั้ง COX-1 บางส่วนด้วย หากจะนำยาดังกล่าวมาใช้ในหญิงตั้งครรภ์ ควรจะมีการตรวจติดตามทารกในครรภ์โดยใช้อัลตราซาวด์เพื่อติดตามดูปริมาณน้ำคร่ำและใช้ดอปเพลอร์เพื่อติดตามดูการไหลเวียนของเลือดที่เส้นเลือด ductus arteriosus ร่วมด้วย



รูปที่ 9. แสดงผลของยา celecoxib และ indomethacin ต่อปริมาณน้ำคร่ำ และ blood flow velocity ของเส้นเลือด ductus arteriosus <sup>(79)</sup>



รูปที่ 10. แสดง dose-response curves ของยา rofecoxib, indomethacin, ritodrine, nifedipine และ atosiban ต่อการหดตัวของมดลูก<sup>(61)</sup>

### อ้างอิง

- Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Van De Putte LB, Lipsky PE. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 1998 Sep; 12(12): 1063 - 73
- Davies P, MacIntyre DE. Prostaglandins and inflammation. In: Snyderman R, editor. *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Raven Press, 1992: 123 - 38
- Keirse MJNC. Eicosanoids in human pregnancy and parturition. In: Mitchell MD, ed. *Eicosanoids in Reproduction*. Boca Raton: CR C Press, 1990: 199 - 222
- Cameron IT. Prostaglandins and menstruation. In: Calder AA, ed. *Prostaglandins and the Uterus*. London: Springer-Verlag, 1992: 17 - 32
- Smith SK. Prostaglandins and implantation. In: Calder AA, ed. *Prostaglandins and the Uterus*. London: Springer-Verlag, 1992: 91-9
- Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999 Jan 23; 353(9149): 307 - 14
- Kniss DA. Cyclooxygenases in reproductive medicine and biology. *J Soc Gynecol Investig* 1999 Nov-Dec; 6(6): 285 - 92
- Shaw G, Kamen R. A conserved AU sequence from the 3' untranslated region of GM-CSF mRNA mediates selective mRNA degradation. *Cell* 1986 Aug 29; 46(5): 659 - 67
- Kraemer SA, Meade EA, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide synthase gene structure: identification of the transcriptional start site and 5'-flanking regulatory sequences. *Arch Biochem Biophys* 1992 Mar; 293(2): 391 - 400
- Wen PZ, Warden C, Fletcher BS, Kujubu DA, Herschman HR, Luscis AJ. Chromosomal organization of the inducible and constitutive prostaglandin synthase/cyclooxygenase genes in mouse. *Genomics* 1993 Feb; 15(2): 458 - 60
- Egan RW, Paxton J, Kuehl FA Jr. Mechanism for irreversible self-deactivation of prostaglandin synthetase. *J Biol Chem* 1976 Dec 10; 251(23):

- 7329 - 35
12. Otto JC, DeWitt DL, Smith WL. N-glycosylation of prostaglandin endoperoxide synthases-1 and -2 and their orientations in the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 1993 Aug 25; 268(24): 18234 - 42
  13. Lanzo CA, Beechem JM, Talley J, Marnett LJ. Investigation of the binding of isoform-selective inhibitors to prostaglandin endoperoxide synthases using fluorescence spectroscopy. *Biochemistry* 1998 Jan 6;37(1): 217 - 26
  14. Luong C, Miller A, Barnett J, Chow J, Ramasha C, Browner MF. Flexibility of the NSAID binding site in the structure of human cyclooxygenase-2. *Nat Struct Biol* 1996 Nov; 3(11): 927 - 33
  15. Gierse JK, McDonald JJ, Hauser SD, Rangwala SH, Koboldt CM, Seibert K. A single amino acid difference between cyclooxygenase-1 (COX-1) and -2 (COX-2) reverses the selectivity of COX-2 specific inhibitors. *J Biol Chem* 1996 Jun 28; 271(26): 15810 - 4
  16. Ford-Hutchinson AW. New highly selective COX-2 inhibitors. In: Botting J, ed. *Selective COX-2 Inhibitors: Pharmacology, Clinical Effects and Therapeutic Potential*. London: William Harvey Press; 1997: 117 - 25
  17. Herschman HR, Kujubu DA, Fletcher BS, Ma Q, Varnum BC, Gilbert RS, Reddy ST. The tis genes, primary response genes induced by growth factors and tumor promoters in 3T3 cells. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 1994; 47:113 - 48
  18. Slater D, Berger L, Newton R, Moore G, Bennett P. The relative abundance of type 1 to type 2 cyclo-oxygenase mRNA in human amnion at term. *Biochem Biophys Res Commun* 1994 Jan 14;198(1): 304 - 8
  19. Gross GA, Imamura T, Luedke C, Vogt SK, Olson LM, Nelson DM, Sadovsky Y, Muglia LJ. Opposing actions of prostaglandins and oxytocin determine the onset of murine labor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998 Sep 29; 95(20): 11875 - 9
  20. Swaisgood CM, Zu HX, Perkins DJ, Wu S, Garver CL, Zimmerman PD, Iams JD, Kniss DA. Coordinate expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 genes in uterine tissues of endotoxin-treated pregnant mice. *Am J Obstet Gynecol* 1997 Nov;177(5): 1253 - 62
  21. Silver RM, Edwin SS, Trautman MS, Simmons DL, Branch DW, Dudley DJ, Mitchell MD. Bacterial lipopolysaccharide-mediated fetal death. Production of a newly recognized form of inducible cyclooxygenase (COX-2) in murine decidua in response to lipopolysaccharide. *J Clin Invest* 1995 Feb; 95(2): 725 - 31
  22. Kniss DA, Zimmerman PD, Gabbe SG, Iams JD. Selective ablation of cyclooxygenase-2 gene expression and prostaglandin biosynthesis by antisense phosphorothioates [abstract]. *J Soc Gynecol Investig* 1996 Mar-Apr;3 (2 Suppl): 95A
  23. Noble S, Balfour JA. Meloxicam. *Drugs* 1996 Mar; 51(3): 424 - 32
  24. Patrignani P, Panara MR, Sciulli MG, Santini G, Renda G, Patrono C. Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide synthase-



- 1 and -2 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Physiol Pharmacol* 1997 Dec;48(4): 623 - 31
25. Distel M, Mueller C, Bluhmki E, Fries J. Safety of meloxicam: a global analysis of clinical trials. *Br J Rheumatol* 1996 Apr;35 Suppl 1: 68 - 77
26. Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheumatol* 1998 Sep;37(9): 937 - 45
27. Dequeker J, Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1998 Sep;37(9): 946 - 51
28. Davis R, Brogden RN. Nimesulide. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994 Sep; 48(3): 431 - 54
29. Tavares IA, Bishai PM, Bennett A. Activity of nimesulide on constitutive and inducible cyclooxygenases. *Arzneimittelforschung* 1995 Oct; 45(10): 1093 - 5
30. Brooks P, Emery P, Evans JF, Fenner H, Hawkey CJ, Patrono C, Smolen J, Breedveld F, Day R, Dougados M, et al. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Rheumatology (Oxford)* 1999 Aug; 38(8): 779 - 88
31. McMurray RW, Hardy KJ. Cox-2 inhibitors: today and tomorrow. *Am J Med Sci* 2002 Apr; 323(4): 181 - 9
32. Isakson P, Zweifel B, Masferrer J. Specific COX-2 inhibitors: from bench to bedside. In: Botting J, ed. *Selective COX-2 Inhibitors: Pharmacology, Clinical Effects and Therapeutic Potential*. London: William Harvey Press; 1997: 127 - 33
33. Lipsky PE, Isakson PC. Outcome of specific COX-2 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997 Jul; 24 Suppl 49: 9 - 14
34. Mengle-Gaw L, Hubbard RC, Karim A. A study of the platelet effects of SC-58635, a novel COX-2 selective inhibitor [abstract]. *Arthritis Rheum* 1997 Sep; 40(9 Suppl ): S93
35. Lanza FL, Rack MF, Callison DA. A pilot endoscopic study of the gastroduodenal effect of SC-58635, a novel COX-2 selective inhibitor [abstract]. *Gastroenterology* 1997 Apr; 112(4 Suppl ): A194
36. Cryer B, Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998 May; 104(5): 413 - 21
37. Smolen J. Clinical trials of COX-2 inhibitors. In: Vane J, ed. *The promise of specific COX-2 inhibition by novel agents*. London: William Harvey Press; 1998: 21
38. Ormrod D, Wellington K, Wagstaff AJ. Valdecoxib.



- Drugs 2002; 62(14): 2059 - 73
39. Kivitz A, Eisen G, Zhao WW, Bevirt T, Recker DP. Randomized placebo-controlled trial comparing efficacy and safety of valdecoxib with naproxen in patients with osteoarthritis. *J Fam Pract* 2002 Jun; 51(6): 530 - 7
40. Cheer SM, Goa KL. Parecoxib (parecoxib sodium). *Drugs* 2001; 61(8): 1133 - 43
41. Leung AT, Malmstrom K, Gallacher AE, Sarembok B, Poor G, Beaulieu A, Castro R, Sanchez M, Detora LM, Ng J. Efficacy and tolerability profile of etoricoxib in patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo and active-comparator controlled 12-week efficacy trial. *Curr Med Res Opin* 2002; 18(2): 49 - 58
42. Matsumoto AK, Melian A, Mandel DR, McIlwain HH, Borenstein D, Zhao PL, Lines CR, Gertz BJ, Curtis S. A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002 Aug; 29(8): 1623 - 30
43. Schumacher HR Jr, Boice JA, Daikh DI, Mukhopadhyay S, Malmstrom K, Ng J, Tate GA, Molina J. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ* 2002 Jun 22; 324(7352): 1488 - 92
44. Patrignani P, Capone ML, Tacconelli S. Clinical pharmacology of etoricoxib: a novel selective COX2 inhibitor. *Expert Opin Pharmacother* 2003 Feb; 4(2): 265 - 84
45. Kawamori T, Rao CV, Seibert K, Reddy BS. Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, against colon carcinogenesis. *Cancer Res* 1998 Feb 1; 58(3): 409 - 12
46. Pasinetti GM, Aisen PS. Cyclooxygenase-2 expression is increased in frontal cortex of Alzheimer's disease brain. *Neuroscience* 1998 Nov; 87(2): 319 - 24
47. McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology* 1996 Aug; 47(2): 425 - 32
48. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
49. Shi L, Shi SQ, Saade GR, Chwalisz K, Garfield RE. Studies of cervical ripening in pregnant rats: effects of various treatments. *Mol Hum Reprod* 2000 Apr; 6(4): 382 - 9
50. Liu SF, Newton R, Evans TW, Barnes PJ. Differential regulation of cyclo-oxygenase-1 and cyclo-oxygenase-2 gene expression by lipopolysaccharide treatment in vivo in the rat. *Clin Sci (Lond)* 1996 Apr; 90(4): 301 - 6
51. Cabrol D, Dallot E, Bienkiewicz A, el Alj A, Sedbon E, Cedard L. Cyclooxygenase and lipoxygenase inhibitors—induced changes in the distribution of glycosaminoglycans in the pregnant rat uterine cervix. *Prostaglandins* 1990 May; 39(5): 515 - 23
52. Dong YL, Gangula PR, Fang L, Yallampalli C. Differential expression of cyclooxygenase-1 and -2 proteins in rat uterus and cervix during the estrous cycle, pregnancy, labor and in myometrial cells. *Prostaglandins* 1996 Jul; 52(1): 13 - 34

53. Ledingham MA, Denison FC, Kelly RW, Young A, Norman JE. Nitric oxide donors stimulate prostaglandin F(2alpha) and inhibit thromboxane B(2) production in the human cervix during the first trimester of pregnancy. *Mol Hum Reprod* 1999 Oct; 5(10): 973 - 82
54. Bukowski R, Mackay L, Fittkow C, Shi L, Saade GR, Garfield RE. Inhibition of cervical ripening by local application of cyclooxygenase 2 inhibitor. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Jun; 184(7): 1374 - 9
55. Bukowski R, McKay L, Shi SQ, Saade G, Garfield R. The effects of cervical application of iNOS, COX-1, and COX-2 inhibitors on delivery in rat [Abstract]. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Jan; 182(1 Pt 2): S25
56. Phupong V. Atosiban: new drug for management of preterm labor. *Chula Med J* 2001 Jul;45(7): 625 - 33
57. Phupong V. Preterm labor and delivery. In: Tannirandorn Y, editor. *Textbook of Maternal-fetal Medicine*. Bangkok: Sangsae and Usa Printing; 2001: 23 - 38
58. Rodts-Palenik S, Morrison JC. Tocolysis: an update for the practitioner. *Obstet Gynecol Surv* 2002 May; 57(5 Suppl 2): S9 - 34
59. Challis JR, Lye SJ, Gibb W. Prostaglandins and parturition. *Ann N Y Acad Sci* 1997 Sep 26; 828: 254 - 67
60. Slater D, Dennes W, Sawdy R, Allport V, Bennett P. Expression of cyclo-oxygenase types-1 and -2 in human fetal membranes throughout pregnancy. *J Mol Endocrinol* 1999 Apr; 22(2): 125 - 30
61. Doret M, Mellier G, Benchaib M, Piacenza JM, Gharib C, Pasquier JC. In vitro study of tocolytic effect of rofecoxib, a specific cyclooxygenase 2 inhibitor. Comparison and combination with other tocolytic agents. *BJOG* 2002 Sep; 109(9): 983 - 8
62. Quaas L, Goppinger A, Zahradnik HP. The effect of acetylsalicylic acid and indomethacin on the catecholamine- and oxytocin-induced contractility and prostaglandin (6-keto-PGF1 alpha, PGF2 alpha)-production of human pregnant myometrial strips. *Prostaglandins* 1987 Aug; 34(2): 257 - 69
63. Norton ME, Merrill J, Cooper BA, Kuller JA, Clyman RI. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med* 1993 Nov 25; 329(22): 1602 - 7
64. Slater DM, Dennes WJ, Campa JS, Poston L, Bennett PR. Expression of cyclo-oxygenase types-1 and -2 in human myometrium throughout pregnancy. *Mol Hum Reprod* 1999 Sep; 5(9): 880 - 4
65. Baguma-Nibasheka M, Nathanielsz PW. In vivo administration of nimesulide, a selective PGHS-2 inhibitor, increases in vitro myometrial sensitivity to prostaglandins while lowering sensitivity to oxytocin. *J Soc Gynecol Investig* 1998 Nov - Dec; 5(6): 296 - 9
66. Poore KR, Young IR, Hirst JJ. Efficacy of the selective prostaglandin synthase type 2 inhibitor nimesulide in blocking basal prostaglandin production and delaying glucocorticoid-induced premature labor in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1999 May;180(5): 1244 - 53

67. Sawdy R, Slater D, Fisk N, Edmonds DK, Bennett P. Use of a cyclo-oxygenase type-2-selective non-steroidal anti-inflammatory agent to prevent preterm delivery. *Lancet* 1997 Jul 26; 350(9073): 265 - 6
68. Holmes RP, Stone PR. Severe oligohydramnios induced by cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide. *Obstet Gynecol* 2000 Nov; 96 (5 Pt 2): 810 - 1
69. Peruzzi L, Gianoglio B, Porcellini MG, Coppo R. Neonatal end-stage renal failure associated with maternal ingestion of cyclo-oxygenase-type-1 selective inhibitor nimesulide as tocolytic. *Lancet* 1999 Nov 6;354(9190):1615
70. Sawdy RJ, Lye S, Fisk NM, Bennett PR. A double-blind randomized study of fetal side effects during and after the short-term maternal administration of indomethacin, sulindac, and nimesulide for the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Apr;188(4): 1046 - 51
71. Yousif MH, Thulesius O. Tocolytic effect of the cyclooxygenase-2 inhibitor, meloxicam: studies on uterine contractions in the rat. *J Pharm Pharmacol* 1998 Jun; 50(6): 681 - 5
72. Sakai M, Tanebe K, Sasaki Y, Momma K, Yoneda S, Saito S. Evaluation of the tocolytic effect of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in a mouse model of lipopolysaccharide-induced preterm delivery. *Mol Hum Reprod* 2001 Jun;7(6): 595 - 602
73. Guerguerian AM, Hardy P, Bhattacharya M, Olley P, Clyman RI, Fouron JC, Chemtob S. Expression of cyclooxygenases in ductus arteriosus of fetal and newborn pigs. *Am J Obstet Gynecol* 1998 Dec;179(6 Pt 1): 1618 - 26
74. Clyman RI, Hardy P, Waleh N, Chen YQ, Mauray F, Fouron JC, Chemtob S. Cyclooxygenase-2 plays a significant role in regulating the tone of the fetal lamb ductus arteriosus. *Am J Physiol* 1999 Mar; 276(3 Pt 2): R913 - 21
75. Takahashi Y, Roman C, Chemtob S, Tse MM, Lin E, Heymann MA, Clyman RI. Cyclooxygenase-2 inhibitors constrict the fetal lamb ductus arteriosus both in vitro and in vivo. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000 Jun; 278(6): R1496 - 505
76. Slattery MM, Friel AM, Healy DG, Morrison JJ. Uterine relaxant effects of cyclooxygenase-2 inhibitors in vitro. *Obstet Gynecol* 2001 Oct; 98(4): 563 - 9
77. Saade GR, Taskin O, Belfort MA, Erturan B, Moise KJ, Jr. In vitro comparison of four tocolytic agents, alone and in combination. *Obstet Gynecol* 1994 Sep; 84(3): 374 - 8
78. Morrison JJ, Perera D, O'Brien PJ, Marshall I, Rodeck CH. Effects of nitric oxide (NO) substrate, NO donor compounds and NO synthase inhibitors on contractions of isolated human pregnant myometrium. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(5): 483 - 4
79. Stika CS, Gross GA, Leguizamon G, Gerber S, Levy R, Mathur A, Bernhard LM, Nelson DM, Sadovsky Y. A prospective randomized safety trial of celecoxib for treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Sep;187(3): 653 - 60

## กิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์

ท่านสามารถได้รับการรับรองอย่างเป็นทางการสำหรับกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์ กลุ่มที่ 3 ประเภทที่ 23 (ศึกษาด้วยตนเอง) โดยศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตามเกณฑ์ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์แห่งแพทยสภา (ศนพ.) จากการอ่านบทความเรื่อง “บทบาทของยายับยั้ง COX-2 ในทางสรีรศาสตร์” โดยตอบคำถามข้างล่างนี้ ที่ท่านคิดว่าถูกต้องโดยใช้แบบฟอร์มคำตอบท้ายคำถาม โดยสามารถตรวจจำนวนเครดิตได้จาก <http://www.ccme.or.th>

### คำถาม - คำตอบ

- ข้อใดเป็นความแตกต่างระหว่าง COX-1 และ COX-2
  - ตำแหน่งของยีนที่สร้าง
  - COX-1 สร้างในภาวะปกติของร่างกาย
  - COX-2 สร้างในภาวะการอักเสบ
  - การลดอาการปวดเกิดจากการที่ยับยั้ง COX-2
  - ถูกทุกข้อ
- ข้อใดไม่ใช่ยา COX-2 specific inhibitors
  - Celecoxib
  - Rofecoxib
  - Nimesulide
  - Parecoxib
  - Etoricoxib
- ยา COX-2 specific inhibitors ตัวใดที่มีความจำเพาะต่อ COX-2 สูงสุดในปัจจุบัน
  - Celecoxib
  - Rofecoxib
  - Valdocoxib
  - Parecoxib
  - Etoricoxib

✎.....

### คำตอบ สำหรับบทความเรื่อง “บทบาทของยายับยั้ง COX-2 ในทางสรีรศาสตร์”

จุฬาลงกรณ์เวชสาร ปีที่ 48 ฉบับที่ 2 เดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2547

รหัสสื่อการศึกษาต่อเนื่อง 3-23-201-9010/0402-(1003)

ชื่อ - นามสกุลผู้ขอ CME credit..... เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเวชกรรม.....

ที่อยู่.....

1. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

4. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

2. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

5. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

3. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

4. ข้อใดเป็นที่ใช้ของยา COX-2 inhibitors ในทางสูติศาสตร์
- ก. ระวังอาการชัก
  - ข. รักษาการติดเชื้อในถุงน้ำคร่ำ
  - ค. รักษาการตกเลือดหลังคลอด
  - ง. รักษาภาวะการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด
  - จ. ลดอาการปวดจากการเจ็บครรภ์คลอด
5. ผลข้างเคียงของยา COX-2 inhibitors ที่ยังมีผลต่อ COX-1 ได้แก่
- ก. เกิดการระคายเคืองต่อกระเพาะอาหาร
  - ข. ทำให้ Bleeding time เพิ่มขึ้น
  - ค. ทำให้ปัสสาวะลดลง
  - ง. ทำให้ปริมาณน้ำคร่ำของทารกในครรภ์ลดลง
  - จ. ถูกทุกข้อ

**เฉลย** สำหรับบทความ รหัสสื่อการศึกษาต่อเนื่อง 3-23-201-9010/0401-(1001)

1. b 2. b 3. d 4. d 5. c

สำหรับบทความ รหัสสื่อการศึกษาต่อเนื่อง 3-23-201-9010/0401-(1002)

## สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ท่านที่ประสงค์จะได้รับเครดิตการศึกษาต่อเนื่อง (CME credit)  
กรุณาส่งคำตอบพร้อมรายละเอียดของท่านตามแบบฟอร์มด้านหน้า

ศาสตราจารย์นายแพทย์สุทธิพร จิตต์มิตรภาพ  
ประธานคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่อง  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
หน่วยจุฬาลงกรณ์เวชสาร ตึกอำนวยการ ชั้น 5  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
เขตปทุมวัน กทม. 10330