

โรคกระเพาะ...เหตุจากยา

รองศาสตราจารย์ ดร. เกสัชกรหญิง นงลักษณ์ สุขวาณิชย์ศิลป์
หน่วยคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ยามีผลไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารได้หลายอย่าง ยาบางชนิดทำให้เกิดโรคแผลในกระเพาะอาหาร (gastric ulcer) หรือ “โรคกระเพาะ” โดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่ม “ยาบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal antiinflammatory drugs หรือ NSAIDs)” ซึ่งคนทั่วไปมักเรียกว่า “ยาแก้ปวดข้อ” หรือ “ยาแก้ข้ออักเสบ” และบุคลากรทางการแพทย์มักเรียกสั้น ๆ ตามชื่อย่อในภาษาอังกฤษว่า “เอ็นเสด (NSAIDs)” (ดูเรื่อง “ยาแก้ปวดข้อ ข้ออักเสบ-กลุ่มเอ็นเสด (NSAIDs)” ที่ <https://pharmacy.mahidol.ac.th/th/knowledge/article/472>) ส่วนยาอื่นที่ทำให้เกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารได้เช่นกันแม้จะพบได้น้อยกว่า เช่น ยาในกลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoids) หรือที่รู้จักกันว่า “ยาสเตียรอยด์” สำหรับใช้ลดการอักเสบและกดภูมิคุ้มกัน, ยาในกลุ่มบิสฟอสโฟเนต (bisphosphonates) ชนิดรับประทานสำหรับใช้ป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุน, ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drugs) สำหรับใช้ในผู้ที่มีการปลูกถ่ายอวัยวะและรักษาโรคมะเร็งบางชนิด ในบทความนี้กล่าวถึงโรคแผลในกระเพาะอาหารและยาที่เป็นสาเหตุ โดยเน้นยาในกลุ่มเอ็นเสด (NSAIDs) กลไกที่ยาเหล่านั้นทำให้เกิดโรคแผลในกระเพาะอาหาร ปัจจัยส่งเสริมการเกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารจากยา และข้อแนะนำในการใช้ยาเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคแผลในกระเพาะอาหาร

โรคแผลในกระเพาะอาหารและยาที่เป็นสาเหตุ

โรคแผลในทางเดินอาหารที่เนื่องจากกรด (peptic ulcers) ซึ่งรวมถึงโรคแผลที่กระเพาะอาหาร เกิดได้จากหลายสาเหตุ สาเหตุที่สำคัญคือการติดเชื้อแบคทีเรียชื่อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร (*Helicobacter pylori*) และการใช้ยาในกลุ่มเอ็นเสด (NSAIDs) ผู้ป่วยมีอาการปวดและแสบท้องบริเวณใต้ลิ้นปี่ ส่วนใหญ่ปวดขณะท้องว่าง อาการแย่ลงตอนกลางคืนหรือตื่นนอนตอนเช้า แต่บางรายอาจมีอาการปวดเพิ่มขึ้นหลังรับประทานอาหาร นอกจากนี้ยังมีการอื่น เช่น คลื่นไส้ อาเจียน น้ำหนักตัวลด ถ่ายอุจจาระดำ ยาที่เป็นสาเหตุของโรคแผลในกระเพาะอาหารซึ่งนอกจากยาในกลุ่มเอ็นเสด (NSAIDs) แล้วยังมียาอื่นอีกมากมายแม้จะเป็นสาเหตุที่พบได้น้อยกว่า

ยากลุ่มเอ็นเสด (NSAIDs) มีมากมายที่จัดอยู่ในกลุ่มนี้ หากแบ่งตามการออกฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ "ไซโคลออกซิจีเนส" หรือ "ค็อกซ์" (cyclooxygenase หรือ COX) ซึ่งเอนไซม์นี้ทำหน้าที่สร้างสารพรอสตาแกลนดิน (prostaglandins) อาจแบ่งยาเอ็นเสด (NSAIDs) ออกเป็นกลุ่มที่ยับยั้งทั้งค็อกซ์-1 และค็อกซ์-2 และกลุ่มที่เลือกยับยั้งหรือมีความเจาะจงในการยับยั้งค็อกซ์-2 ซึ่งการยับยั้งค็อกซ์-1 จะสัมพันธ์กับการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร

ตัวอย่างยาที่ยับยั้งค็อกซ์-1 ได้ เช่น แอสไพริน (aspirin หรือ acetyl salicylic acid), ไอบูโพรเฟน (ibuprofen), ไดโคลฟีแน็ก (diclofenac), นาพร็อกเซน (naproxen), ไพร์อิกซิแคม (piroxicam) ดูชื่อยาเพิ่มเติมได้ในตาราง

ยาอื่น นอกจากยาในกลุ่มเอ็นเสด (NSAIDs) ยังมียาอีกกลุ่มอื่นที่อาจทำให้เกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารแต่พบได้น้อยกว่า (ดูตัวอย่างชื่อยาในตาราง) กลุ่มที่จะกล่าวถึงได้แก่ (1) กลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoids) หรือที่รู้จักกันว่า “ยาสเตียรอยด์” ใช้ลดการอักเสบและกดภูมิคุ้มกันในโรคต่าง ๆ ยาในกลุ่มนี้เช่น เดกซาเมทาโซน (dexamethasone), เพรดนิโซน (prednisone), เพรดนิโซโลน (prednisolone); (2) กลุ่มบิสฟอสโฟเนต (bisphosphonates) ชนิดรับประทาน ใช้ป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุน ยาในกลุ่มนี้เช่น อะเลนโดรเนต (alendronate), ไอบันโดรเนต (ibandronate), ริเซโดรเนต (risedronate) และ (3) กลุ่มยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drugs) ใช้ในผู้ที่มีการปลูกถ่ายอวัยวะและใช้รักษาโรคมะเร็งบางชนิด ยาในกลุ่มนี้เช่น ไซโคลฟอสฟาไมด์ (cyclophosphamide), เมโทเทรกเซต (methotrexate), ฟลูออโรยูราซิล (5-fluorouracil หรือ 5-FU), ทาโครลิมัส (tacrolimus)

ตัวอย่างยาที่ทำให้เกิดโรคแผลในกระเพาะอาหาร

ยากลุ่มเอ็นเสด (NSAIDs)

คีโทโพรเฟน (ketoprofen)
คีโทโรแล็ก (ketorolac)
ซูลินแด็ก (sulindac)
ไดโคลฟีแน็ก (diclofenac)
เทนีออกซิแคม (tenoxicam)
นาพริ็อกเซน (naproxen)
ไพร์็อกซิแคม (piroxicam)
เมเฟนามิกแอซิด (mefenamic acid)
โลโซโพรเฟน (loxoprofen)
อินโดเมทาซิน (indomethacin)
แอสไพริน (aspirin)
ไอบูโพรเฟน (ibuprofen)

ยากลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoids)

เดกซามิทาโซน (dexamethasone)
เพรดนิโซน (prednisone)
เพรดนิโซโลน (prednisolone)
เมทิลเพรดนิโซโลน (methylprednisolone)

ยากลุ่มบิสฟอสโฟเนต (bisphosphonates) ชนิดรับประทาน

ไรเซโดรเนต (risedronate)
อะเลนโดรเนต (alendronate)
ไอบันโดรเนต (ibandronate)

ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drugs)

ไซโคลฟอสฟาไมด์ (cyclophosphamide)
ทาโครลิมัส (tacrolimus)
ฟลูออโรยูราซิล (5-fluorouracil หรือ 5-FU)
เมโทเทรกเซต (methotrexate)

ยาทำให้เกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารได้อย่างไร?

ยากลุ่มเอ็นเสด (NSAIDs) ยาในกลุ่มนี้อาจทำให้เกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารได้ด้วยกลไกหลายอย่าง เช่น ทำให้เกิดการระคายเคืองเยื่อเมือก (epithelium) ในกระเพาะอาหารโดยตรง ทำอันตรายต่อชั้นเยื่อเมือก (mucosa) ผ่านการชักนำให้เกิดการสร้างอนุมูลอิสระ ทำให้หลอดเลือดขนาดเล็กที่ชั้นเยื่อเมือกเสียหาย เกิดการรั่ว

ของเม็ดเลือดขาวและสารอื่น ส่งผลให้เกิดการขัดขวางการไหลเวียนเลือดบริเวณนั้นและเกิดแผลเรื้อรังได้ แต่กลไกที่สำคัญเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ชนิดค็อกซ์-1 จึงยับยั้งการสร้างสารพรอสตาแกลนดินที่กระเพาะอาหาร (ดังกล่าวข้างต้น) ซึ่งที่กระเพาะอาหารนี้สารพรอสตาแกลนดินมีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรด ยับยั้งการหลั่งแกสตริน (gastrin) ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่มีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งกรด และยังกระตุ้นการหลั่งไบคาร์บอเนตและเมือก (สิ่งเหล่านี้ช่วยเคลือบกระเพาะอาหาร) ดังนั้นสารพรอสตาแกลนดินจึงมีบทบาทในการช่วยปกป้องผนังกระเพาะอาหาร นอกจากนี้ช่วยให้เกล็ดเลือดเกาะกลุ่ม ทำให้เลือดที่ไหลออกมากลายเป็นลิ่มเลือดและหยุดไหล ด้วยเหตุนี้การใช้ยาในกลุ่มเอ็นเสด (NSAIDs) ซึ่งยับยั้งการสร้างพรอสตาแกลนดินจึงขาดสิ่งที่ช่วยลดการหลั่งกรดและสิ่งที่ช่วยปกป้องผนังกระเพาะอาหารดังกล่าว จึงเป็นเหตุชักนำให้เกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารได้

ยาอื่น ยาในกลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ (ยาสเตียรอยด์) แม้ยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัดถึงการทำให้เกิดโรคแผลในกระเพาะอาหาร แต่เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ยับยั้งการสร้างพรอสตาแกลนดินคล้ายกับยาในกลุ่มเอ็นเสด (NSAIDs) จึงขาดสิ่งที่ช่วยลดการหลั่งกรดและสิ่งที่ช่วยปกป้องผนังกระเพาะอาหาร นอกจากนี้ยาในกลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ยังมีฤทธิ์เพิ่มจำนวนเซลล์ที่ผลิตกรด (parietal cell), ทำให้เนื้อเยื่อบุผิวในกระเพาะอาหารบางลง, รบกวนการซ่อมแซมเนื้อเยื่อจึงทำให้แผลหายช้า และยังบดบังอาการต่าง ๆ ของโรคแผลในกระเพาะอาหารที่เกิดขึ้นทำให้ไม่ได้รับการรักษา ส่วนกรณียาในกลุ่มบิสฟอสโฟเนตซึ่งแม้ว่าส่วนใหญ่จะทำให้เกิดแผลที่หลอดอาหารได้มากกว่า อย่างไรก็ตามยาอาจทำให้เกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารได้เช่นกันโดยเฉพาะเมื่อใช้ในขนาดสูง ยังไม่ทราบกลไกอย่างแน่ชัดที่ยาทำให้เกิดแผลในกระเพาะอาหาร แต่คาดว่ายาอาจทำอันตรายต่อชั้นเยื่อเมือกโดยผ่านการชักนำให้เกิดอนุมูลอิสระคล้ายกับยาในกลุ่มเอ็นเสด (NSAIDs) ทำให้ความต้านทานของชั้นเยื่อเมือกในกระเพาะอาหารลดลงกรดจึงมีโอกาสทำให้เกิดการระคายเคืองเยื่อเมือกและทำให้เกิดแผลได้ ส่วนยากดภูมิคุ้มกันนั้นยังไม่ทราบถึงกลไกอย่างแน่ชัดที่ยาทำให้เกิดโรคแผลในกระเพาะอาหาร แต่ยาเหล่านี้ทำให้แผลหายช้าได้เช่นเดียวกับยาในกลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์

ปัจจัยส่งเสริมการเกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารจากยา

มีปัจจัยหลายอย่าง que ส่งเสริมการเกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารจากยา ดังที่จะกล่าวต่อไปนี้

1. ผู้สูงอายุ
2. ผู้ที่มีโรคแผลในกระเพาะอาหารอยู่ก่อนแล้ว
3. การเข้ายาที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารในขนาดสูงและใช้เป็นเวลานาน

4. การใช้ยาที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารร่วมกัน เช่น การใช้ยาในกลุ่มเอ็นเสด (NSAIDs) ร่วมกับยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์

5. การดื่มสุรา สุราทำให้ความต้านทานของชั้นเยื่อเมือกในกระเพาะอาหารลดลง จึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารจากยา

6. การสูบบุหรี่ แม้ว่าการสูบบุหรี่ไม่ได้เป็นสาเหตุของการเกิดโรคแผลในกระเพาะอาหาร แต่อาจเพิ่มความเสี่ยงของยาต่อเกิดโรคแผลในกระเพาะอาหาร และอาจทำให้การรักษาแผลในกระเพาะอาหารให้ประสิทธิผลไม่ดีเท่าที่ควร

ข้อแนะนำในการใช้ยาเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคแผลในกระเพาะอาหาร

1. การรับประทานยาพร้อมอาหารหรือหลังอาหารทันทีช่วยลดการระคายเคืองกระเพาะอาหารได้บางส่วน
2. ไม่ใช้ยาที่อาจทำให้เกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารดังกล่าวข้างต้นร่วมกัน
3. ระวังการรับประทานยาที่อาจทำให้เกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดหรือยากันเลือดเป็นลิ่ม (anticoagulants) และยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelets) เพราะการใช้ยากลุ่มดังกล่าวมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารได้เช่นกัน นอกจากนี้หากมีแผลในกระเพาะอาหารจะเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดไหล (bleeding) ได้
4. หากจำเป็นต้องใช้ยาในกลุ่มเอ็นเสด (NSAIDs) เป็นเวลานานเพื่อรักษาโรคเรื้อรัง อาจใช้ยากลุ่มที่เลือกยับยั้งหรือมีความเจาะจงในการยับยั้งคือ ค็อกซ์-2 เพราะมีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารได้ต่ำกว่ากลุ่มที่ยับยั้งค็อกซ์-1 ได้ดี อย่างไรก็ตามยาเหล่านี้จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดได้
5. ผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคแผลในกระเพาะอาหาร หากจำเป็นต้องใช้ยาในกลุ่มเอ็นเสด (NSAIDs) เป็นเวลานาน อาจใช้ร่วมกับยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของโปรตอนปั๊ม (proton pump inhibitors) โดยอยู่ในดุลยพินิจของแพทย์ผู้ให้การรักษา ทั้งนี้ไม่แนะนำให้หาซื้อยายับยั้งการหลั่งกรดมาใช้เองเพราะยากลุ่มดังกล่าวก็มีผลไม่พึงประสงค์มากเช่นกัน

เอกสารอ้างอิง

1. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, Olszewski M, Rainsford KD, Lanas A. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 2018; 154:500-14.
2. Drini M. Peptic ulcer disease and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aust Prescr* 2017; 40:91-3.
3. Moore N, Scheiman JM. Gastrointestinal safety and tolerability of oral non-aspirin over-the-counter analgesics. *Postgrad Med* 2018; 130:188-99.
4. Bisphosphonates mechanism of esophageal and gastrointestinal irritation. <https://www.ebmconsult.com/articles/what-is-the-mechanism-by-which-bisphosphonates-cause-esophageal-and-gastrointestinal-irritation>. Accessed: May 25, 2020.
5. Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2014.doi:10.1136/bmjopen-2013-004587. Accessed: May 25, 2020.
6. Donahue JG, Chan KA, Andrade SE, Beck A, Boles M, Buist DS, *et al*. Gastric and duodenal safety of daily alendronate. *Arch Intern Med* 2002; 162:936-42.
7. McGettigan MJ, Menias CO, Gao ZJ, Mellnick VM, Hara AK. Imaging of drug-induced complications in the gastrointestinal system. *Radiographics* 2016; 36:71-7.
8. Yasir M, Goyal A, Bansal P, Sonthalia S. Corticosteroid adverse effects. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. Accessed: May 25, 2020.
9. Graham DY, Malaty HM. Alendronate gastric ulcers. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:515-9.
10. Nagano Y, Matsui H, Shimokawa O, Hirayama A, Nakamura Y, Tamura M, *et al*. Bisphosphonate-induced gastrointestinal mucosal injury is mediated by mitochondrial superoxide production and lipid peroxidation. *J Clin Biochem Nutr* 2012; 51:196-203.
11. Tomizawa M, Shinozaki F, Hasegawa R, Shirai Y, Motoyoshi Y, Sugiyama T, *et al*. Immunosuppressive agents are associated with peptic ulcer bleeding. *Exp Ther Med* 2017; 13:1927-31.

12. Hsu PI. New look at antiplatelet agent-related peptic ulcer: an update of prevention and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27:654-61.
13. Kang JM, Kim N, Lee BH, Park HK, Jo HJ, Shin CM, *et al.* Risk factors for peptic ulcer bleeding in terms of *Helicobacter pylori*, NSAIDs, and antiplatelet agents. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46:1295-301.