

ยาแก้ปวดกับการเกิด “โรคกระเพาะ” : เปรียบเทียบความเสี่ยงของยา

รองศาสตราจารย์ ดร. เกสัชกรหญิง นงลักษณ์ สุขวาณิชยศิลป์

หน่วยคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ยาแก้ปวดเป็นยาที่ใช้กันมากเพื่อบรรเทาอาการปวดจากสาเหตุต่าง ๆ เช่น ปวดข้อ ปวดจากแผลผ่าตัด ปวดฟัน ปวดประจำเดือน ปวดศีรษะ ยาบางชนิดใช้ลดไข้และบรรเทาอาการอักเสบอีกด้วย เมื่อใช้ยาแก้ปวดมักเป็นที่กังวลว่ายาอาจมีผลเสียต่อทางเดินอาหารโดยทำให้เกิดเลือดออกหรือเกิดโรคแผลในกระเพาะอาหาร (หรือ “โรคกระเพาะ”) โดยเฉพาะยาในกลุ่มเอ็นเสด (NSAIDs) ที่รู้จักกันในชื่อว่า “ยาแก้ปวดข้อ” หรือ “ยาแก้ข้ออักเสบ” ยาในกลุ่มนี้มีหลายชนิดและมีความเสี่ยงที่จะทำให้เกิดเลือดออกหรือเกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารได้แตกต่างกัน ยาแก้ปวดในบทความนี้จึงกล่าวถึงยาในกลุ่มเอ็นเสดเป็นหลัก โดยจะให้ข้อมูลถึงกลไกที่ยาทำให้เกิดโรคแผลในกระเพาะอาหาร การเปรียบเทียบความเสี่ยงของยาต่อการเกิดโรคแผลในกระเพาะอาหาร ปัจจัยส่งเสริมการเกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารจากยา และข้อแนะนำในการใช้ยาเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคแผลในกระเพาะอาหาร

โรคแผลในกระเพาะอาหารจากยาแก้ปวด

ยาแก้ปวดมีมากมาย ซึ่งนอกจากพาราเซตามอลที่รู้จักกันดีและใช้กันแพร่หลายแล้ว ยังมียาในกลุ่มกลุ่มโอปิออยด์ (opioids) เช่น ทรามาดอล (tramadol), เฟนทานิล (fentanyl), โคเดอีน (codeine), มอร์ฟีน (morphine) ซึ่งมีบทบาทมากในการบรรเทาอาการปวดเฉียบพลันและอาการปวดเรื้อรัง โดยทั่วไปทั้งพาราเซตามอลและยาในกลุ่มโอปิออยด์ถือว่ามีความเสี่ยงต่ำที่จะทำให้เกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารหรือ “โรคกระเพาะ” ต่างจากยาในกลุ่มเอ็นเสด ซึ่งยาหลายชนิดในกลุ่มเอ็นเสดมีความเสี่ยงที่จะทำให้เกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร ตลอดจนเกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารได้โดยเฉพาะเมื่อใช้ยาเป็นเวลานาน

เอ็นเสดเป็น “ยาบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal antiinflammatory drugs หรือ NSAIDs)” ที่รู้จักกันในชื่อว่า “ยาแก้ปวดข้อ” หรือ “ยาแก้ข้ออักเสบ” ยาในกลุ่มนี้ล้วนออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ “ไซโคลออกซีจีเนส” หรือ “ค็อกซ์” (cyclooxygenase หรือ COX) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการสร้างสารพรอสตาแกลนดิน (ดูข้อมูลเพิ่มเติมเรื่อง ยาแก้ปวดข้อ ข้ออักเสบ-กลุ่มเอ็นเสด ที่

<https://pharmacy.mahidol.ac.th/th/knowledge/article/472/>) เอนไซม์มีทั้งชนิด “ค็อกซ์-1” และ

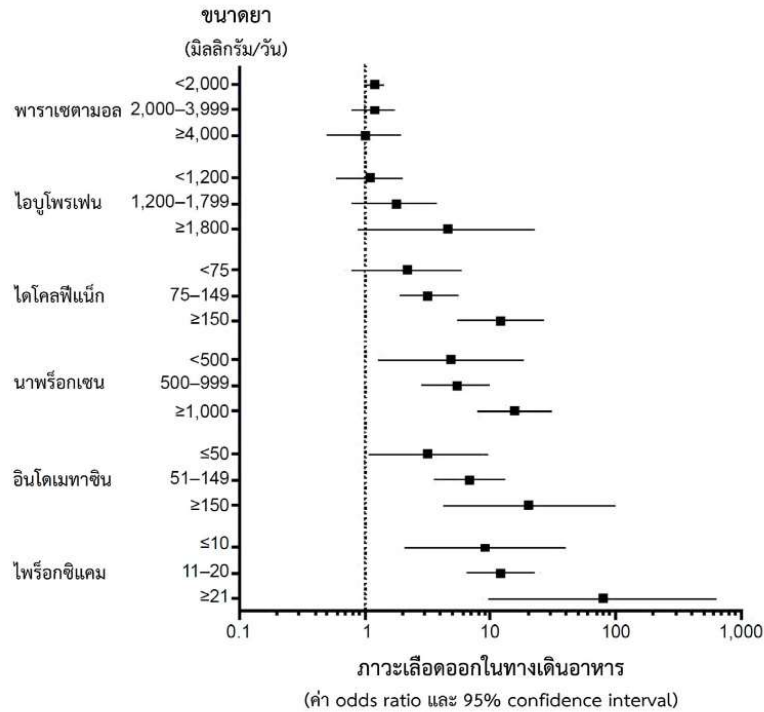
“ค็อกซ์-2” ซึ่งการยับยั้งค็อกซ์-1 จะสัมพันธ์กับการทำให้เกิดโรคแผลในกระเพาะอาหาร ยาในกลุ่มเอ็นเสดมีความเสี่ยงที่จะทำให้เกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารได้แตกต่างกัน ยาที่ยับยั้งค็อกซ์-1 ได้ดี เช่น อินโดเมทาซิน (indomethacin), ไพร์็อกซิแคม (piroxicam), นาพร์โรกเซน (naproxen) มีความเสี่ยงในการทำให้เกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารได้มากกว่ายาที่เลือกยับยั้งค็อกซ์-2 หรือยาที่เจาะจงยับยั้งค็อกซ์-2 เช่น เซเลค็อกสิบ (celecoxib), เอทอริค็อกสิบ (etoricoxib)

ยาทำให้เกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารได้อย่างไร?

ยาแก้ปวดในกลุ่มเอ็นเสดทำให้เกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารหรือ “โรคกระเพาะ” ได้ด้วยกลไกหลายอย่าง เช่น ทำให้เกิดการระคายเคืองเยื่อเมือก (epithelium) ในกระเพาะอาหารโดยตรง ทำอันตรายต่อชั้นเยื่อเมือก (mucosa) ผ่านการชักนำให้เกิดการสร้างอนุมูลอิสระ ทำให้หลอดเลือดขนาดเล็กที่ชั้นเยื่อเมือกเสียหาย เกิดการรั่วของเม็ดเลือดขาวและสารอื่น ส่งผลให้เกิดการขัดขวางการไหลเวียนเลือดบริเวณนั้นและเกิดแผลเรื้อรังได้ แต่กลไกที่สำคัญเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ชนิดค็อกซ์-1 จึงยับยั้งการสร้างสารพรอสตาแกลนดินที่กระเพาะอาหาร ซึ่งที่กระเพาะอาหารนี้สารพรอสตาแกลนดินมีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรด ยับยั้งการหลั่งแกสตริน (gastrin) ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่มีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งกรด และยังกระตุ้นการหลั่งไบคาร์บอเนตและเมือก (สิ่งเหล่านี้ช่วยเคลือบกระเพาะอาหาร) ดังนั้นสารพรอสตาแกลนดินจึงมีบทบาทในการช่วยปกป้องผนังกระเพาะอาหาร นอกจากนี้ยังช่วยให้เกล็ดเลือดเกาะกลุ่ม ทำให้เลือดที่ไหลออกมากลายเป็นลิ่มเลือดและหยุดไหล ด้วยเหตุนี้การใช้ยาในกลุ่มเอ็นเสดซึ่งยับยั้งการสร้างพรอสตาแกลนดินจึงขาดสิ่งที่ช่วยลดการหลั่งกรดและสิ่งที่ช่วยปกป้องผนังกระเพาะอาหารดังกล่าว จึงเป็นเหตุชักนำให้เกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารได้

เปรียบเทียบความเสี่ยงของยาแก้ปวดในการทำให้เกิดโรคแผลในกระเพาะอาหาร

ยาพาราเซตามอล ยาในกลุ่มโอปิออยด์และยาในกลุ่มเอ็นเสดที่เลือกออกฤทธิ์ยับยั้งหรือเจาะจงยับยั้งเอนไซม์ชนิดค็อกซ์-2 (ตัวอย่างยามีกกล่าวข้างต้น) ถือว่ามีความเสี่ยงต่ำในการทำให้เกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารหรือ “โรคกระเพาะ” ต่างจากยาในกลุ่มเอ็นเสดที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ชนิดค็อกซ์-1 ได้ดี มีการศึกษาเกี่ยวกับยาในกลุ่มเอ็นเสดชนิดที่ใช้กันมาก ได้แก่ ไอบูโพรเฟน ไคโคลฟีแน็ก นาพริอ็อกเซน ไพร็อกซิแคม และอินโดเมทาซิน ถึงโอกาสในการทำให้เกิดเลือดออกในทางเดินอาหารโดยเปรียบเทียบกับพาราเซตามอล (ดูรูปที่ 1) จากข้อมูลดังกล่าว ถือได้ว่าพาราเซตามอลไม่ว่าจะใช้ในขนาดต่ำคือน้อยกว่า 2,000 มิลลิกรัม/วัน จนถึงใช้ในขนาดที่สูงกว่า 4,000 มิลลิกรัม/วัน มีโอกาสน้อยในการทำให้เกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร เช่นเดียวกับกับไอบูโพรเฟนในขนาดน้อยกว่า 1,200 มิลลิกรัม/วัน แต่ถ้าใช้ไอบูโพรเฟนในขนาดสูงขึ้นไปมีโอกาสเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารมากขึ้น ส่วนยาอื่นที่กล่าวข้างต้นแม้ใช้ในขนาดต่ำ กล่าวคือ ไคโคลฟีแน็กขนาดน้อยกว่า 75 มิลลิกรัม/วัน นาพริอ็อกเซนขนาดน้อยกว่า 500 มิลลิกรัม/วัน อินโดเมทาซินขนาดไม่เกิน 50 มิลลิกรัม/วัน และไพร็อกซิแคมขนาดไม่เกิน 10 มิลลิกรัม/วัน ล้วนมีโอกาสทำให้เกิดเลือดออกในทางเดินอาหารสูงกว่าพาราเซตามอล โดยโอกาสเพิ่มขึ้นตามขนาดยาที่ใช้มากขึ้น และในบรรดายาที่กล่าวมาดังในรูปจะเห็นได้ว่าไพร็อกซิแคมในขนาดที่เกินกว่า 20 มิลลิกรัม/วัน มีโอกาสมากที่สุดในการทำให้เกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร



รูปที่ 1 พาราเซตามอลและยาในกลุ่มเอ็นเสดกับการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร (ดัดแปลงจาก Moore N, Pollack C, Butkerait P. Ther Clin Risk Manag 2015; 11:1061-75)

ปัจจัยส่งเสริมการเกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารจากยา

มีปัจจัยหลายอย่างที่จะส่งเสริมการเกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารหรือ “โรคกระเพาะ” อันเนื่องจากการใช้ยาในกลุ่มเอ็นเสด (ดูรูปที่ 2) ดังกล่าวข้างล่างนี้

1. ชนิดของยาที่ใช้ ยาในกลุ่มเอ็นเสดมีความเสี่ยงที่จะทำให้เกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารได้แตกต่างกัน ซึ่งการเกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารสัมพันธ์กับฤทธิ์ของยาในการยับยั้งเอนไซม์ชนิดค็อกซ์-1
2. การใช้ยาในกลุ่มเอ็นเสดร่วมกันตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป การใช้ยาในขนาดสูงและการใช้ยาเป็นเวลานาน
3. การใช้ยาในกลุ่มเอ็นเสดร่วมกับยาอื่นที่มีความเสี่ยงต่อการทำให้เกิดโรคแผลในกระเพาะอาหาร เช่น ยาในกลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoids) หรือที่รู้จักกันว่า “ยาสเตียรอยด์” ซึ่งเป็นยาลดการอักเสบและกดภูมิคุ้มกัน, ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drugs) ซึ่งใช้กดปฏิกิริยาการปฏิเสธเนื้อเยื่อในผู้ที่มีการปลูกถ่ายอวัยวะและใช้รักษาโรคมะเร็งบางชนิด, ยาต้านการแข็งตัวของเลือดหรือยากันเลือดเป็นลิ่ม (anticoagulants), ยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelets)
4. ผู้สูงอายุ (ตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป) ซึ่งผู้สูงอายุจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารจากยาได้มากกว่าคนหนุ่มสาว
5. ผู้ป่วยหนัก
6. ผู้ที่เป็นหรือมีประวัติว่าเป็นโรคแผลในกระเพาะอาหาร

7. การติดเชื้อแบคทีเรียชื่อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร (*Helicobacter pylori*) ในกระเพาะอาหาร
8. การดื่มสุรา สุราทำให้ความต้านทานของชั้นเยื่อเมือกในกระเพาะอาหารลดลง จึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารจากยา
9. การสูบบุหรี่ อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารจากยา นอกจากนี้ยังอาจทำให้การรักษาโรคแผลในกระเพาะอาหารให้ประสิทธิผลไม่ดีเท่าที่ควร

 <p>การใช้ยาในกลุ่มเอ็นเสดร่วมกับยาอื่นที่มีความเสี่ยงต่อการทำให้เกิดโรคแผลในกระเพาะอาหาร เช่น ยาในกลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ยาต้านเกล็ดเลือด</p>	 <p>การติดเชื้อแบคทีเรียเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร (<i>Helicobacter pylori</i>)</p>
<p>ผู้สูงอายุ (ตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป)</p> 	<p>ผู้ป่วยหนัก</p> 
 <p>การสูบบุหรี่และการดื่มสุรา</p>	 <p>การใช้ยาในกลุ่มเอ็นเสดร่วมกันตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป การใช้ยาในขนาดสูงและ การใช้ยาเป็นเวลานาน</p>
<p>ผู้ที่เป็นหรือมีประวัติว่าเป็นโรคแผลในกระเพาะอาหาร</p> 	<p>ชนิดของยาที่ใช้ บางชนิดมีฤทธิ์แรงในการทำให้เกิดโรคแผลในกระเพาะอาหาร</p> 

รูปที่ 2 ปัจจัยส่งเสริมการเกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารที่เนื่องจากยาในกลุ่มเอ็นเสด (ดัดแปลงจาก Varrassi G, Pergolizzi JV, Dowling P, Paladini A. Adv Ther 2020; 37:61-82)

ข้อแนะนำในการใช้ยาเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคแผลในกระเพาะอาหาร

เพื่อลดความเสี่ยงของยาแก้ปวดในการทำให้เกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารหรือ “โรคกระเพาะ” มีข้อแนะนำในการใช้ยาดังนี้

1. การรับประทานยาพร้อมอาหารหรือหลังอาหารทันทีช่วยลดการระคายเคืองกระเพาะอาหารได้บางส่วน
2. ไม่ใช้ยาในกลุ่มเอ็นเสดร่วมกันเอง และไม่ใช้ร่วมกับยาอื่นที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารได้เช่นกัน (ดังที่กล่าวข้างต้น) นอกจากนี้ยาด้านการแข็งตัวของเลือดหรือยากันเลือดเป็นลิ่มและยาต้านเกล็ดเลือดยังทำให้เสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดไหล (bleeding) หากมีแผลในกระเพาะอาหารเกิดขึ้น
3. หากจำเป็นต้องใช้ยาในกลุ่มเอ็นเสดเป็นเวลานานเพื่อรักษาโรคเรื้อรัง อาจใช้ยาชนิดที่เลือกยับยั้งหรือมีความเจาะจงในการยับยั้งเอนไซม์ชนิดค็อกซ์-2 เพราะมีความเสี่ยงที่จะทำให้เกิดโรคแผลในกระเพาะอาหารได้ต่ำกว่ากลุ่มที่ยับยั้งค็อกซ์-1 ได้ดี อย่างไรก็ตามยาเหล่านี้จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดได้

4. ผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคแผลในกระเพาะอาหาร หากจำเป็นต้องใช้ยาในกลุ่มเอ็นเสดเป็นเวลานาน 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. Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11:1061-75.
5. Varrassi G, Pergolizzi JV, Dowling P, Paladini A. Ibuprofen safety at the golden anniversary: are all NSAIDs the same? A narrative review. *Adv Ther* 2020; 37:61-82.
6. Chan FKL, Ching JYL, Tse YK, Lam K, Wong GLH, Ng SC, *et al.* Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiothrombotic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomised trial. *Lancet* 2017; 389:2375-82.
7. Qureshi O, Dua A. COX Inhibitors, updated: October 11, 2020. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549795/>. Accessed: November 30, 2020.