

การประเมินการใช้ยาบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่  
สเตียรอยด์ชนิด selective cyclooxygenase-2  
inhibitors สำหรับผู้ป่วยนอกที่  
โรงพยาบาลราชวิถี

นาย กนก พลายบัว  
นางสาว กนกวรรณ ไสภากิติบุรณ

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร  
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
พ.ศ. 2549

# การประเมินการใช้ยาบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ชนิด selective cyclooxygenase-2 inhibitors สำหรับผู้ป่วยนอกที่ โรงพยาบาลราชวิถี

กนก พลายบัว, กนกวรรณ โสภากิติบุรณ

อาจารย์ที่ปรึกษา: ผศ.ดร.สุรภิจ นาทีสุวรรณ\*

\*ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ: ซีลีค็อกสิบ, อีโทริค็อกสิบ, การประเมินการใช้ยา

ยากลุ่ม COX-2 inhibitors เป็นยาที่มีข้อบ่งใช้ในการรักษาอาการปวดและการอักเสบโดยมีผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหารน้อยกว่ายาบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ทั่วไป (conventional NSAIDs) ปัจจุบันยากลุ่มนี้ได้รับความนิยมในการใช้ทางคลินิกอย่างมากและเป็นยาที่มีมูลค่าการใช้สูงติดอันดับต้น ๆ ในโรงพยาบาล วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้คือ การประเมินความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา โดยเน้นที่ความเสี่ยงของการเกิดอาการข้างเคียงในทางเดินอาหารและระบบหัวใจและหลอดเลือด การศึกษานี้เป็นการประเมินการสั่งใช้ยาแบบย้อนหลัง ประชากรที่ศึกษาคือ ผู้ป่วยที่เป็นโรคกระดูกข้อเสื่อมหรือข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับยากลุ่มดังกล่าว จากแผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลราชวิถี ในช่วงเวลาดังแต่เดือนมิถุนายน 2548 ถึง มิถุนายน 2549 โดยสุ่มผู้ป่วยกลุ่มนี้จำนวน 300 คนมาใช้ในการประเมิน ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษาส่วนใหญ่เป็นหญิง (ร้อยละ 86.3) และมีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 63.89 ปี พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 29.3 มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการข้างเคียงต่อทางเดินอาหารต่ำ และไม่มีความจำเป็นต้องได้รับยากลุ่ม COX-2 inhibitors ซึ่งหากเปลี่ยนไปใช้ยากลุ่ม conventional NSAIDs จะทำให้ประหยัดค่ารักษาพยาบาล 39,783.54 - 227,792.85 บาท/ผู้ป่วย 100 คน/ปีขึ้นกับชนิดของยาที่จะใช้แทน นอกจากนี้พบว่า ร้อยละ 41.57 ของผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการข้างเคียงต่อทางเดินอาหารต่ำยังได้รับยาป้องกันการเกิดอาการข้างเคียงต่อทางเดินอาหารโดยไม่จำเป็น ซึ่งทำให้เพิ่มค่าใช้จ่ายด้านยาขึ้น 1,168 - 119,820.74 บาท/ผู้ป่วย 100 คน/ปีขึ้นกับชนิดของยาที่ใช้ ในด้านของความปลอดภัย ผู้ป่วยร้อยละ 13.33 มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดอาการข้างเคียงต่อหัวใจและหลอดเลือด แต่ยังไม่ได้รับยากลุ่ม COX-2 inhibitors ซึ่งอาจไม่เหมาะสม จากผลการวิจัยนี้ พบว่า การสั่งใช้ยากลุ่ม COX-2 inhibitors ยังมีความไม่เหมาะสมอยู่ ซึ่งควรมีการปรับเปลี่ยนการใช้ยาเพื่อประหยัดค่ารักษาพยาบาลและเพิ่มความปลอดภัยในการใช้ยาให้กับผู้ป่วย

## Drug use evaluation of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in out patients at the Rajavithi hospital

Kanok plaibua, Kanokwan Sopakitiboon

Project advisor: Asst.Prof.Dr.Surakit Nathisuwan\*

\*Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

Keyword: Celecoxib, Etoricoxib, Drug use evaluation

COX-2 inhibitors are newer nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) which are associated with less gastrointestinal side effects than conventional NSAIDs. Presently, these agents have gained considerable popularity among clinicians and are now ranked at the top of medication budget of many institutions. Therefore, the objective of this study was to perform a drug use evaluation (DUE) of these agents with the focus on gastrointestinal (GI) and cardiovascular (CV) risks. This was a retrospective study conducted at the Out-patient Department of the Rajavithi Hospital. Patients with the diagnosis of osteoarthritis and rheumatoid arthritis who received these drugs during June 2005 - June 2006 served as our pool population. Among this population, 300 patients were randomly selected and data were extracted and analyzed accordingly. Overall, the study population were mostly female (86.3%) with an average age of 63.89 years old. We found that 29.3% of these patients were considered at low risk for GI adverse events. If these patients were switched from COX-2 inhibitors to conventional NSAIDs, the estimate cost saving would range from 39,783.54 - 227,792.85 baht/100 patient-year depending on the choice of agents. In addition, 41.57% of patients with low GI risk were prescribed gastroprotective agents which may unnecessarily increase the cost of treatment in the range of 1,168 - 119,820.74 baht/100 patient-year, depending on the choice of agents. In terms of safety, 13.33% of patients receiving COX-2 inhibitors were at high CV risk. These results indicate that there may be a room for improvement both in terms of cost-saving and safety aspects in the use of COX-2 inhibitors.

## กิตติกรรมประกาศ

โครงการพิเศษนี้สำเร็จลุล่วงตามความมุ่งหมายได้ด้วยความช่วยเหลือ คำแนะนำ ตลอดจนความรู้และความคิดเห็นที่เป็นประโยชน์ต่อโครงการนี้ จากอาจารย์ที่ปรึกษาโครงการ คือ ผศ.ดร.สุรกิจ นาทีสุวรรณ ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล เภสัชกรหญิง มนฤดี โพชนุกูล เภสัชกรหญิงอัมพร ฮั่นตระกูล และเภสัชกรหญิงเทียมจันทร์ สุนทรารชุน ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลราชวิถี รวมทั้งขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่ห้องเวชระเบียน โรงพยาบาลราชวิถี ที่อำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูลเพื่อทำการศึกษาวิจัยครั้งนี้

กนก พลายบัว

กนกวรรณ ไสภากิติบุญ

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	ก
Abstract	ข
กิตติกรรมประกาศ	ค
สารบัญ	ง
สารบัญตาราง	จ
สารบัญรูป	ฉ
สัญลักษณ์และคำย่อ	ช
บทนำ	1
ทบทวนวรรณกรรม	
- ส่วนที่ 1 การประเมินการใช้ยา	3
- ส่วนที่ 2 ข้อมูลของยากลุ่ม Selective COX-2 inhibitor	9
- ส่วนที่ 3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	22
วัตถุประสงค์และวิธีการวิจัย	23
ผลการศึกษาค่าการใช้ยากลุ่ม Selective COX-2 inhibitors	26
สรุปผลการศึกษา	38
วิจารณ์ผลการประเมินการใช้ยา	39
ข้อเสนอแนะและข้อจำกัดของการศึกษา	41
เอกสารอ้างอิง	42
ภาคผนวก	45

## สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	Summary of Single Dose (200 mg) Disposition Kinetics of Celecoxib in Healthy Subjects	11
2	Baseline patient characteristics	29
3	Concomitant use of Gastroprotective agent	31
4	Appropriateness of Selective COX-2 inhibitors Prescribing Based on Patient Gastrointestinal (GI) Risk level	32
5	Use of selective COX-2 inhibitors	33
6	Indication and Dose of selective COX-2 inhibitors	33
7	การประมาณค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาลที่ลดลงในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำเมื่อไม่ได้รับยาCelecoxib	34
8	การประมาณค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยที่ลดลงในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำเมื่อไม่ได้รับยา Celecoxib	35
9	ค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นของโรงพยาบาลในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำที่ได้รับ Gastroprotective agent ชนิดต่าง ๆ	36
10	ค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นของผู้ป่วยในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำที่ได้รับ Gastroprotective agent ชนิดต่าง ๆ	37

## สารบัญรูป

รูปที่		หน้า
1	โครงสร้างของยา celecoxib	10
2	โครงสร้างของยา etoricoxib	16

## สัญลักษณ์ และ คำย่อ

$\mu\text{g/ml}$	=	microgram/millitre
ACE	=	Angiotensin Converting Enzyme
ACR	=	American College of Rheumatology
AS	=	Akylosing Spondylitis
AllAs	=	Angiotensin II antagonists
AUC	=	Area Under the Curve
bid	=	twice a day
CHD	=	Coronary Heart Disease
CL/F	=	The apparent clearance
$C_{\text{max}}$	=	Peak plasma level
COX-1	=	cyclooxygenase-1
COX-2	=	cyclooxygenase-2
CV	=	Correlation Variation
CVD	=	Cardiovascular Disease
DRP	=	Drug Related Problem
DUE	=	Drug Use Evaluation
FAP	=	Familial Adenomatous Polyposis
Hr	=	hour
INR	=	International Normalised Ratio
L	=	Litre
L/hr	=	Litre/hour
mg	=	milligram
mg/dl	=	milligram/decilitre
mg/min	=	milligram/minute
ml/min	=	milliliter/minute
ng/ml	=	nanogram/millitre
NSAIDs	=	nonsteroidal anti-inflammatory drugs



## สัญลักษณ์ และ คำย่อ (ต่อ)

NYHA	=	Newyork Heart Association
OA	=	Osteoarthritis
PGs	=	Prostaglandins
qd	=	once a day
RA	=	Rheumatoid arthritis
$T_{max}$	=	<b>time to peak drug concentration</b>
USFDA	=	United State Food and Drug Administration
$V_{ss}/F$	=	volume of distribution
WOMAC	=	Western Ontario and McMaster Universities

Drug use evaluation of selective cyclooxygenase-2  
inhibitors in out patients at the Rajavithi hospital

Mister Kanok Plaibua  
Miss Kanokwan Sopakitiboon

A SPECIAL PROJECT SUBMITTED IN PARTIAL FULFILMENT  
OF THE REQUIREMENT FOR  
THE BACHELOR DEGREE OF SCIENCE IN PHARMACY  
FACULTY OF PHARMACY  
MAHIDOL UNIVERSITY

โครงการพิเศษ

เรื่อง การประเมินการใช้ยาบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ชนิด  
selective cyclooxygenase-2 inhibitors สำหรับผู้ป่วยนอกที่  
โรงพยาบาลราชวิถี

ลายเซ็น

.....

(นายกนก พลายบัว)

ลายเซ็น

.....

(นางสาวกนกวรรณ ไสภากิติบูรณ์)

ลายเซ็น

.....

(ผศ.สุรกิจ นาทีสุวรรณ)

อาจารย์ที่ปรึกษา

## บทนำ

การประเมินการใช้ยาเป็นกลไกในการประกันคุณภาพการรักษาด้วยยาอย่างเป็นระบบ เพื่อที่จะให้การใช้ยาเป็นไปอย่างเหมาะสม ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ ไม่ว่าจะการใช้นั้นจะเป็นการใช้ยาเพื่อการรักษา (Therapeutic Use) เพื่อการป้องกัน (Prophylactic Use) หรือใช้แบบคาดการณ์สาเหตุไปก่อน (Empirical Use) ปัจจุบันนี้ยาที่พัฒนาออกมาใช้ใหม่ มักมีราคาสูง และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับประโยชน์จะเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีลักษณะเฉพาะบางอย่าง

ยาระงับปวดลดไข้และยาต้านการอักเสบ(Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs หรือ NSAIDs) จัดเป็นยากลุ่มที่มีการใช้อย่างแพร่หลายมากที่สุดในโลก รวมทั้งในประเทศไทย และจัดเป็นยาที่แพทย์นิยมสั่งใช้เพื่อบรรเทาอาการอักเสบและลดอาการเจ็บปวด ยากลุ่มนี้มีประสิทธิภาพสูงในการออกฤทธิ์ต้านการอักเสบ แต่ไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียงเหมือนที่พบในยาสเตียรอยด์ กลไกการออกฤทธิ์ของ NSAIDs คือ ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase (COX) ซึ่งจะลดการสร้างสารเหนียวต่างๆซึ่งให้เกิดการอักเสบ(inflammatory mediators)ในร่างกาย โดยเฉพาะ prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) ต่อมามีการค้นพบ subtypes ของเอนไซม์ COX ได้แก่ COX-2 และ COX-3 ทำให้มีการคิดค้นและพัฒนายากลุ่มที่มีความจำเพาะเจาะจงในการยับยั้งเอนไซม์ COX-2 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการอักเสบ ยากลุ่มดังกล่าวได้แก่ ยากลุ่ม selective COX-2 inhibitors หรือมักเรียกย่อๆ ว่า coxibs จุดเด่นที่สำคัญของยากลุ่มนี้คือ มีฤทธิ์ลดอาการอักเสบได้ดีโดยและมีอาการข้างเคียงต่อทางเดินอาหารน้อยกว่ายา NSAIDs ชนิดดั้งเดิม อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงในระบบอื่นๆ ที่ไม่ใช่ระบบทางเดินอาหารและเกล็ดเลือดเช่น ไต ก็ยังคงเกิดขึ้นเช่นเดียวกันกับที่พบใน NSAIDs ชนิดเดิมทั่วไป ปัจจุบันมียาในกลุ่ม coxibs ทั้งหมด 6 ชนิด ได้แก่ celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib และ lumiracoxib

อย่างไรก็ตาม ข้อมูลประโยชน์ของยาในกลุ่ม coxibs ในเรื่องของอาการข้างเคียงต่อทางเดินอาหารที่น้อยกว่ายา NSAIDs ชนิดเดิม ส่วนใหญ่เป็นข้อมูลจากการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดอาการข้างเคียงดังกล่าว เช่น ผู้ป่วยที่ต้องใช้ยาเป็นระยะเวลานาน มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดอาการข้างเคียงจำนวนมาก ในขณะที่การใช้ยาในระยะสั้น หรือการใช้ยาในผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงหรือมีปัจจัยเสี่ยงน้อย ยังไม่ได้รับการศึกษาที่มากพอว่า จะให้ประโยชน์ที่เหนือกว่ายา NSAIDs ชนิดเดิมหรือไม่ ดังนั้นการใช้ยาในกลุ่ม coxibs ให้ได้รับประโยชน์อย่างคุ้มค่ากับค่ายาที่สูงกว่ายา NSAIDs ชนิดเดิม จึงอาจจะยังจำกัดอยู่ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดอาการข้างเคียงต่อทางเดินอาหาร

ในด้านของความปลอดภัย เมื่อปลายเดือนกันยายน พ.ศ. 2547 ได้มีการยุติการจำหน่ายยา rofecoxib โดยบริษัทผู้ผลิตเนื่องจากพบว่า ผู้ป่วยที่ใช้ยา rofecoxib มีอัตราการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายมากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติประมาณ 2.4 เท่า การศึกษาในระยะหลังต่อมาพบว่า อัตราการเกิดอาการข้างเคียงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดอาจเป็น class effects ของยาทั้งกลุ่ม coxibs และ NSAIDs ชนิดเดิม โดยทาง USFDA ได้ออกคำเตือนการใช้ยาดังกล่าวว่า ควรหลีกเลี่ยงหรือใช้ยาทั้งสองกลุ่มนี้อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และใช้ยาในขนาดที่ต่ำที่สุดที่ได้ผลและด้วยระยะเวลาที่สั้นที่สุดเท่าที่จำเป็น นอกจากนี้ยังพบอาการข้างเคียงที่เฉพาะเจาะจงกับยาบางชนิดโดยในเดือนเมษายน 2548 ทาง USFDA ได้ประกาศถอนยา valdecoxib ออกจากท้องตลาดเนื่องจากพบว่า ยาทำให้เกิดอาการข้างเคียงทางผิวหนังที่รุนแรงและในบางรายถึงเสียชีวิต ในปัจจุบันจึงมียากกลุ่ม coxibs ที่อยู่ในท้องตลาดจำนวน 4 ชนิดได้แก่ celecoxib, parecoxib, etoricoxib และ lumiracoxib โดยที่ยา parecoxib เป็นยาฉีดและเป็นอนุพันธ์ของยา valdecoxib

การใช้ยากกลุ่ม coxibs ให้ได้ประโยชน์อย่างคุ้มค่าและปลอดภัย ควรคำนึงถึงความเสี่ยงต่อการเกิดอาการข้างเคียงต่อทางเดินอาหารและความเสี่ยงต่อการเกิดอาการข้างเคียงอื่นๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดอีกด้วย การศึกษาในอดีตบางส่วนชี้ให้เห็นถึงปัญหาการใช้ยาที่ไม่เหมาะสม อย่างไรก็ตาม ข้อมูลส่วนใหญ่มักเป็นในเชิงการประเมินเพียงด้านเดียวได้แก่ ด้านความเสี่ยงต่อการเกิดอาการข้างเคียงต่อทางเดินอาหาร โดยยังไม่มีการศึกษาที่ประเมินในส่วนของความปลอดภัย ดังนั้นการศึกษานี้จึงต้องการประเมินความเหมาะสมของการใช้ยา selective COX-2 Inhibitors ทั้งในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาในผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลราชวิถีในปัจจุบัน เพื่อให้ทราบถึงข้อมูลพื้นฐานการใช้ยาในปัจจุบันและนำข้อมูลดังกล่าวไปใช้ในการส่งเสริมให้การใช้ยาเป็นไปอย่างเหมาะสม คุ้มค่าและปลอดภัยต่อไป

## บททวนวรรณกรรม

### ส่วนที่ 1 การประเมินการใช้ยา (Drug use evaluation, Drug usage evaluation, Drug utilization evaluation)<sup>1</sup>

#### คำนิยาม

การประเมินการใช้ยา หมายถึง กระบวนการประกันคุณภาพการใช้ยาที่ได้มีการวางแผนมาอย่างเป็นระบบและกระทำอย่างต่อเนื่องสม่ำเสมอ เพื่อให้การใช้ยาอย่างเหมาะสม ปลอดภัย และมีประสิทธิภาพ

#### ประโยชน์ของการประเมินการใช้ยา

1. เพื่อให้มีการสั่งใช้ยาอย่างถูกต้อง สมเหตุสมผล ทั้งในแง่ผลทางด้านคลินิก และความเหมาะสมของมูลค่าที่ใช้
2. เพื่อให้ผู้ป่วยได้ใช้ยาอย่างปลอดภัยมากขึ้น ทำให้มีการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ หรือปฏิกิริยาระหว่างยาที่อาจเกิดขึ้น ซึ่งอาจก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย เกิดความพิการ ส่งผลถึงความสูญเสียทางเศรษฐกิจต่อสังคม
3. การประเมินการใช้ยาจะช่วยลดค่าใช้จ่ายที่ไม่จำเป็น เนื่องจากการใช้ยาที่มีราคาแพงเกินความจำเป็น ระยะเวลาการใช้ยาไม่เหมาะสม นอกจากนี้ยังลดค่าใช้จ่ายที่เกิดจากปัญหาจากยา (Drug related problem ; DRP)
4. แกนหลักที่อยู่ในโครงการประเมินการใช้ยามีโอกาสนำความรู้ทางเภสัชกรรมทั่วไป ไอสถกรรมศาสตร์ (pharmacotherapy) ตลอดจนทักษะในการสื่อสารมาประมวลเข้าด้วยกันและประยุกต์ใช้อย่างเหมาะสม ซึ่งเป็นการใช้ความสามารถที่แตกต่างไปจากงานประจำที่กระทำอยู่ เป็นการเปิดบทบาทของเภสัชกรในการบริหารทางเภสัชกรรมให้มากขึ้น

#### รูปแบบของการประเมินการใช้ยา

##### 1. ลักษณะของการประเมินการใช้ยา

1.1 มีการกำหนดเกณฑ์ (Criteria) ในระบบการปฏิบัติ เพื่อใช้เป็นมาตรฐานสำหรับการประเมินการสั่งใช้ยาแต่ละชนิด สำหรับผู้ป่วยแต่ละประเภท ในเกณฑ์นี้ควรประกอบไปด้วย ข้อบ่งใช้ของยา ข้อห้ามใช้ เงื่อนไขในการตัดสินใจเลือกใช้ยา โดยอิงความสมเหตุสมผลทางด้านคลินิก ความเหมาะสมในเรื่องของมูลค่ายาที่ใช้ ขนาดและระยะเวลาการใช้ยาที่เหมาะสม วิธีการติดตามการใช้ยา พารามิเตอร์ที่เป็นตัวชี้วัดถึงคุณภาพการรักษา ตลอดจนการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยา

1.2 ควรจัดทำเป็นกระบวนการต่อเนื่อง นั่นคือเมื่อมีการประเมินยาใดขึ้นครั้งหนึ่งแล้ว ควรจัดให้มีการประเมินซ้ำอย่างสม่ำเสมอ เพื่อกำกับให้มีการใช้ยาด้วยประสิทธิภาพสูงสุด มิใช่ทำการ

ประเมินเพียงครั้งหรือสองครั้ง รายงานผลแล้วเลิกทำ การจัดทำโครงการที่ไม่ต่อเนื่องจะทำให้เกิดความพยายามใช้ยาให้ถูกต้องตามเกณฑ์ที่ตั้งขึ้นเฉพาะช่วงเวลาที่มีการประกาศหรืออยู่ในระหว่างการประเมินเท่านั้น เมื่อพ้นช่วงเวลาดังกล่าวไปพฤติกรรมการใช้ยาอาจจะกลับไปเป็นเช่นเดิมอีก ลักษณะเช่นนี้จะพบได้บ่อยกับการทำโครงการเป็นครั้งคราว ทำให้ขาดความต่อเนื่อง ดังนั้นการประเมินการใช้ยาที่มีประสิทธิภาพจึงควรทำเป็นโครงการต่อเนื่องมีการประเมินผลการรายงานผลแล้ววนกลับมาที่การปรับปรุงเกณฑ์ให้ทันสมัยเพื่อนำไปใช้ในการประเมินครั้งต่อไป

1.3 ควรมีระบบการจัดเก็บข้อมูล การสืบค้นข้อมูล การบันทึกข้อมูล ตลอดจนการวิเคราะห์ผลเปรียบเทียบกับเกณฑ์มาตรฐานอย่างเป็นระบบ และมีการนำเสนอรายงานผลต่อผู้บริหาร แพทย์ ผู้สั่งยาและเภสัชกรเสมอ ไม่ควรเก็บไว้ในแฟ้มเอกสารรายงานเท่านั้น

1.4 ควรมีการทำ Intervention แก่บุคลากรทางสาธารณสุข แทนที่จะเป็นการประเมินการสั่งใช้ยาเพียงอย่างเดียว ซึ่งอาจทำได้หลายวิธี เช่น จัดทำเกณฑ์และประกาศเกณฑ์ที่รวบรวมขึ้น จัดทำแบบขออนุมัติสั่งใช้ยา (drug approval form) จัดการอภิปรายเสนอความคิดเห็นต่อแพทย์เมื่อพบปัญหาการใช้ยาไม่เหมาะสมตามเกณฑ์ นำเสนอในรายงานการประชุมของคณะกรรมการเภสัชกรรม และการบำบัดนำเสนอบริษัทในจุลสารโรงพยาบาล เป็นต้น

## 2. ประเภทของการศึกษาเกี่ยวกับการประเมินการใช้ยา

### 2.1 การศึกษาเชิงปริมาณ (Quantitative study)

เป็นการศึกษาว่ามีการใช้ยาตัวใด กลุ่มใด ในปริมาณมากน้อยเพียงใด มีมูลค่าการใช้เท่าใด โดยยังไม่วิเคราะห์ถึงความเหมาะสมในการเลือกใช้

กระบวนการศึกษาเชิงปริมาณจะประกอบด้วย

- การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data collection)
- การรวบรวมข้อมูลและจัดจำแนกออกอย่างเป็นระบบ (Data organization)
- การนำเสนอรายงานผลวิเคราะห์ (Reporting)

ในอดีตที่ผ่านมา การศึกษาเชิงปริมาณส่วนมากสามารถกระทำได้ในฝ่ายเภสัชกรรมโดยลำพัง ไม่จำเป็นต้องอาศัยความร่วมมือจากสาขาวิชาอื่นมากนัก เนื่องจากการเก็บข้อมูลจากบัตรคงคลังซึ่งแสดงข้อมูลการสั่งซื้อยา และจากใบสั่งยา แต่จากข้อเท็จจริงของระบบการสั่งจ่ายยาในบางโรงพยาบาล พบว่า ปริมาณยาที่ระบุไว้ในใบสั่งยาอาจคลาดเคลื่อนจากความเป็นจริงที่ผู้ป่วยได้รับ และข้อมูลการเบิกจ่ายตามที่ระบุไว้ในบัตรคงคลังก็ไม่ได้บ่งบอกถึงปริมาณที่ผู้ป่วยใช้ไปจริง หรือ ปริมาณยาที่จ่ายไปจริงจากหน่วยจ่ายยาในขณะนั้น ดังนั้นในปัจจุบันจะเห็นว่าการศึกษาเชิงปริมาณเริ่มหันมาตรวจนับหรือคำนวณปริมาณยาที่ผู้ป่วยใช้ไปจากเวชระเบียนแทน ซึ่งจะทำให้ได้ข้อมูลที่ถูกต้องใกล้เคียงความเป็นจริงมากขึ้น แต่ในขณะเดียวกันมีข้อเสียคือ ใช้เวลาในการเก็บ

ข้อมูลมาก เกสซ์กรต้องอ่านเวชระเบียนได้และความสมบูรณ์ของข้อมูลจะขึ้นกับความสมบูรณ์ของการบันทึกลงเวชระเบียน

## 2.2 การศึกษาเชิงคุณภาพ (Qualitative study)

เป็นการนำเอากรณีการैयाในแต่ละกรณีมาวิเคราะห์ เปรียบเทียบกับเกณฑ์ที่ได้จัดทำไว้ก่อนหน้าแล้วศึกษาในแง่มุมดังต่อไปนี้

-ความถูกต้อง (Correctness) หมายถึง เลือกใช้ยาตรงตามข้อบ่งใช้ ไม่ใช้ยาในกรณีผู้ป่วยอยู่ในข้อห้ามใช้ของยา

-ความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา (Appropriateness) หรือ ความสมเหตุสมผล (Rationality) หมายถึง เลือกยาที่สมควรใช้เป็นอันดับแรก โดยคำนึงถึงหลักเกณฑ์ของยาเลือกใช้เป็นอันดับแรก (Drug of choice) ประกอบกับมูลค่ายา

-ความปลอดภัยในการใช้ยา (Safety) หมายถึง ในกรณีที่ยามีประสิทธิภาพเท่ากัน ควรเลือกยาที่มีอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่าหรือมีความรุนแรงน้อยกว่า

-ประสิทธิภาพของการใช้ยา (Effectiveness) หมายถึง ในกรณีที่ยามีราคาใกล้เคียงกันควรพิจารณาเลือกยาที่มีประสิทธิภาพดีกว่า

กระบวนการศึกษาเชิงคุณภาพจะประกอบด้วยกิจกรรมหลักดังนี้

-การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data collection) ซึ่งอาจจะเก็บรวบรวมได้จากเวชระเบียนของผู้ป่วย การสัมภาษณ์ผู้ป่วย การสั่งใช้ยาของแพทย์บันทึกการมาพบแพทย์

-การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis) ทำการเปรียบเทียบข้อมูลที่เก็บมาได้กับเกณฑ์ซึ่งได้จัดทำไว้ก่อนหน้าว่ามีความเบี่ยงเบนไปจากเกณฑ์มากน้อยเท่าใด

-การให้ Intervention เพื่อปรับปรุงข้อผิดพลาดที่เกิดขึ้น (Correction action) หรือเพื่อเป็นการให้ความรู้ที่ถูกต้อง (Education)

-การตอบกลับจากผู้สั่งใช้ยา (Prescriber's feedback) อาจมีทั้งการยอมรับแล้วแก้ไขตามหรือการไม่ยอมรับ ซึ่งอาจจะมีข้อเสนอแนะกลับมาพร้อมกันได้

-การประเมินผลซ้ำ (Re-evaluation) คือ กลับมาประเมินและปรับปรุงเกณฑ์ที่ตั้งไว้ใหม่ให้เหมาะสมขึ้นตามสถานการณ์ที่เปลี่ยนไปตลอดเวลาแล้วเริ่มต้นดำเนินการเก็บข้อมูลใหม่เป็นวงจรเช่นนี้ไปตลอด

## 3. รูปแบบของการประเมินการใช้ยาแบ่งตามเวลาในการทำ

### 3.1 การศึกษาประเมินการใช้ยาย้อนหลัง (Retro-spective DUE study)

เป็นการศึกษาหลังจากที่มีการสั่งใช้ยา และผู้ป่วยได้ใช้ยาไปเรียบร้อยแล้ว ผู้ที่ทำการประเมินจะนำเวชระเบียนหรือเอกสารการสั่งใช้ยาของผู้ป่วยมาทำการประเมิน



การศึกษานี้ในรูปแบบนี้จะเริ่มต้นสืบค้นข้อมูลจากใบสั่งยาซึ่งมีการสั่งใช้ยาที่ต้องการศึกษาตามช่วงเวลาที่กำหนด แล้วสืบหาชื่อผู้ป่วยที่ได้รับยา เลขที่โรงพยาบาล (Hospital number; HN) เพื่อไปติดตามข้อมูลที่บันทึกไว้ในเวชระเบียนผู้ป่วยอีกครั้งหนึ่ง ฉะนั้นแม้จะวิเคราะห์แล้วพบว่ามี ความไม่เหมาะสมในการสั่งยาแต่ไม่สามารถแก้ไขปัญหาที่เกิดขึ้นได้เนื่องจากผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลไปแล้ว เพียงแต่จดบันทึกข้อมูลเพื่อนำเสนอเป็นรายงานต่อไปเท่านั้น

3.2 การศึกษาประเมินการใช้ยาแบบควบคู่ (Concurrent DUE study) เป็นการศึกษาที่กระทำไปในขณะที่ผู้ป่วยยังใช้ยาอยู่ เป็นการศึกษาที่กระทำได้ดีคล้ายกับรูปแบบแรกคือ เริ่มจากใบสั่งยาที่มีการสั่งใช้ยา แล้วสืบหาผู้ป่วยที่ได้รับยาอยู่ขณะนั้น ทำการติดตามผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง

ข้อดีสำหรับการศึกษารูปแบบนี้ คือ สามารถติดตาม หรือสอบถามข้อมูลเพิ่มเติมได้ในกรณีที่ต้องการทราบข้อมูลเพิ่มเติม นอกจากนี้ยังสามารถติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้ และสามารถแก้ไขปัญหาที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างทำการศึกษา

3.3 การศึกษาประเมินการใช้ยาแบบไปข้างหน้า (Prospective DUE study) เป็นการเฝ้า มอง หรือระวังการสั่งยาที่เกิดขึ้นในอนาคต นั่นคือเริ่มสังเกตการณ์ ตั้งแต่แพทย์เริ่มสั่งใช้ยาให้ผู้ป่วย

การศึกษารูปแบบนี้จะช่วยแก้ไขปัญหที่เกิดขึ้นได้อย่างทันท่วงที เภสัชกรมีโอกาสฝึก ประมวลความรู้ทางด้านเภสัชกรรม แล้วนำมาประยุกต์ใช้กับปัญหาที่พบในผู้ป่วยแต่ละราย ได้ฝึก ทักษะการสื่อสารกับบุคลากรทางการแพทย์อื่นที่เกี่ยวข้อง เป็นการเปิดบทบาทการบริหารทางเภสัช กรรม และพร้อมกันนี้ยังเป็นแนวทางอ้อมไปสู่การให้ความรู้เกี่ยวกับการเลือกใช้ยาอย่างเหมาะสมแก่ บุคลากรทางสาธารณสุข ข้อดีอื่นๆ ได้แก่ สามารถติดตามข้อมูลของผู้ป่วยได้อย่างครบถ้วนมากขึ้น แต่ มีข้อเสียตรงที่สิ้นเปลืองกำลังคน คือเภสัชกร ในการเก็บข้อมูลและประเมินผล

#### 4. กลุ่มยาที่ควรทำการประเมินการใช้ยา

การกำหนดรายการหรือกลุ่มยาที่ต้องทำการประเมินมีความแตกต่างกันตามปัญหาที่เกิดขึ้น ในหน่วยงานนั้น ณ ช่วงเวลานั้น อย่างไรก็ตามยาหรือกลุ่มยาที่ควรนำมาทำการประเมินได้แก่

4.1 ยาที่มีปริมาณการใช้มากเกินไปจนความจำเป็นซึ่งประเมินได้จากจำนวนหน่วยที่ใช้ มูลค่า และแนวโน้มการใช้อย่างไม่เหมาะสม

4.2 ยาที่มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ง่ายหรือรุนแรง

4.3 ยาที่มีปฏิกริยากับยาอื่น แล้วทำให้เกิดอันตรายที่ร้ายแรง

4.4 ยาที่ควรระวังการใช้ในผู้ป่วยบางกลุ่ม เช่น ผู้สูงอายุ เด็ก สตรีมีครรภ์

4.5 ยาที่ถูกกำหนดโดยคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด

4.6 ยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) เช่น digoxin, aminophylline เนื่องจากมีอัตราเสี่ยงต่ออันตรายสูง

## 5. ขั้นตอนในการประเมินการใช้จ่าย (Steps of DUE program)

โปรแกรมการประเมินการใช้จ่ายเป็นการประกันคุณภาพ (Quality assurance; QA) ของการรักษาพยาบาลอันหนึ่ง ซึ่งโดยทั่วไปการประกันคุณภาพประกอบด้วยวงจรกิจกรรม 5 ขั้นตอน วงจรกิจกรรมของการประกันคุณภาพเริ่มต้นจาก

5.1 การกำหนดเกณฑ์มาตรฐานด้านคุณภาพ (Definition of quality or criteria) การกำหนดเกณฑ์มาตรฐานควรได้รับความร่วมมือจากผู้เชี่ยวชาญโดยทำการสืบค้นข้อมูลจากเอกสารทั้งในประเทศและต่างประเทศผสมผสานกับประสบการณ์การสั่งใช้จ่ายของผู้เชี่ยวชาญภายในประเทศ แล้วนำมารวบรวมเป็นเกณฑ์มาตรฐานที่เหมาะสมสำหรับโรงพยาบาลแต่ละแห่ง

5.2 ทำการประเมินคุณภาพตามเกณฑ์ที่วางไว้ (Quality assessment) ในแง่ของโครงสร้างการทำงานกระบวนการ ผลที่ได้ และการกำหนดตัวชี้วัดเพื่อประกอบการประเมิน

5.3 การแก้ไขโดยให้ความรู้เพื่อปรับเปลี่ยนพฤติกรรม (Correction action) เมื่อพิจารณาเปรียบเทียบกับเกณฑ์มาตรฐานที่ตั้งขึ้นแล้ว พบว่ามีสิ่งที่เบี่ยงเบนออกไป ต้องหาสาเหตุของความแตกต่างที่เกิดขึ้นแล้วดำเนินการแก้ไข เช่น กำหนดรูปแบบใหม่เพื่อปรับเปลี่ยนพฤติกรรม เปลี่ยนแบบแผนการทำงาน หรืออาจจะไม่เปลี่ยนแบบแผนการทำงาน แต่นำผู้ปฏิบัติงานมาชี้แจงถึงการปฏิบัติงานเสียใหม่ ซึ่งกระทำได้โดยการให้ความรู้ หรือออกระเบียบข้อบังคับ

5.4 การประเมินเกณฑ์ซ้ำ (Reassessment of quality) เนื่องจากสภาพแวดล้อมมีการเปลี่ยนแปลงอยู่ตลอดเวลา นอกจากนี้บุคลากรที่ปฏิบัติงานมีการเปลี่ยนแปลงได้เสมอ ดังนั้นจึงควรมีการประเมินเกณฑ์ที่ใช้อย่างสม่ำเสมอเพื่อให้เข้ากับสถานการณ์ปัจจุบันตลอดเวลา

5.5 ปรับปรุงเกณฑ์มาตรฐานให้เหมาะสมขึ้นตามสถานการณ์ (Redefinition of quality or criteria) แล้วย้อนกลับไปยังขั้นตอนที่ 1 ใหม่ วนไปเช่นนี้ จะทำให้เกิดการปรับปรุงคุณภาพขึ้นไปโดยลำดับ

โครงการประเมินการใช้จ่ายที่จะส่งผลดีในระยะยาวควรทำเป็นโครงการต่อเนื่อง นอกจากนี้ควรมีการทบทวนและการปรับปรุงเกณฑ์การใช้จ่ายให้ทันสมัยอยู่ตลอดเวลา แล้วทำการประเมินตามเกณฑ์ที่ปรับใหม่ ควรทำรายงานเสนอผู้ที่เกี่ยวข้องเป็นประจำในแต่ละช่วงตามความเหมาะสม

## 6. การพัฒนาเกณฑ์มาตรฐานประกอบการประเมินการสั่งใช้จ่าย

เกณฑ์ในการประเมินการใช้จ่ายใดๆ สามารถพัฒนาขึ้นได้โดยการรวบรวมจากข้อมูลในตำราทางการแพทย์ เอกสาร จากบริษัทผู้ผลิต แนวทางการประเมินการใช้จ่ายจากบริษัทอื่น เกณฑ์มาตรฐานขององค์กรที่ยอมรับกัน คณะกรรมการอาหารและยา เกณฑ์การใช้จ่ายที่กำหนดขึ้นโดยสมาคมแพทย์เฉพาะทาง และที่สำคัญคือ ต้องอาศัยประสบการณ์ของแพทย์เฉพาะทางของแต่ละโรงพยาบาลเป็นผู้ให้ความเห็นชอบเพื่อให้ได้เกณฑ์ที่มีความเหมาะสมกับโรงพยาบาลนั้นๆ

เกณฑ์ที่ดีในการประเมินการใช้ยาควรมีคุณสมบัติดังนี้

6.1 สามารถนำไปใช้ในโรงพยาบาลนั้นอย่างเหมาะสม (Usable)

6.2 มีความน่าเชื่อถือ (Reliable) ซึ่งมองจากกลุ่มผู้รับผิดชอบทำการร่างเกณฑ์ขึ้นมาและ

เอกสารอ้างอิงที่ใช้ประกอบ

6.3 มีความเกี่ยวข้องกับเรื่องที่จะทำ หรือตรงประเด็นที่ทำการศึกษาอยู่ (Relevant)

6.4 มีความสมเหตุสมผล (Reasonable)

## ส่วนที่ 2 ข้อมูลของยากลุ่ม Selective COX-2 inhibitor

เอนไซม์ cyclooxygenase เป็นเอนไซม์ที่มีความสำคัญในร่างกาย ซึ่งมี 2 isoform คือ cyclooxygenase 1 (COX-1) และ cyclooxygenase 2 (COX-2) โดย COX-1 เป็นเอนไซม์ซึ่งมีอยู่ในเซลล์เกือบทุกเซลล์ของร่างกาย โดยเฉพาะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหาร ไต เซลล์เยื่อบุหลอดเลือดและเกล็ดเลือด จะเกี่ยวข้องกับการรักษา homeostasis function ของร่างกาย เช่น ช่วยในการไหลเวียนเลือดที่เยื่อบุกระเพาะอาหาร ช่วยเพิ่มการหลั่งสารหลังเมือกในทางเดินอาหาร ช่วยการไหลเวียนเลือดที่ไต ช่วยการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด เป็นต้น ส่วน COX-2 เป็น inducible enzyme ที่ร่างกายจะสร้างเมื่อได้รับการกระตุ้นทำให้เกิดสาร prostaglandins (PGs) ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ ปวด และเกิดไข้ แต่ก็มีบางอวัยวะที่สร้าง COX-2 ได้แม้ในภาวะปกติ เช่น ที่รังไข่ มดลูก สมอง ไต และกระดูก เป็นต้น

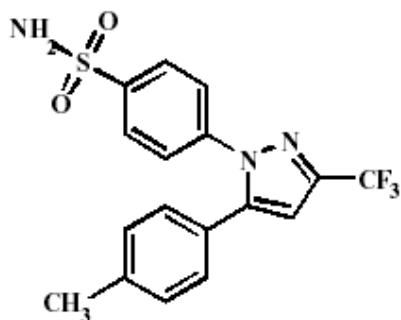
ยาบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) เป็นยาที่ใช้อย่างแพร่หลายมานานแล้วในการบรรเทาปวดและลดการอักเสบ โดยกลไกการออกฤทธิ์ของยานี้ได้ถูกค้นพบในปี 1971 คือ ยับยั้งการสร้าง PGs โดยออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase อย่างไม่จำเพาะเจาะจง ส่งผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ตามมา เช่น ผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหาร เป็นต้น ต่อมาจึงได้มีการพัฒนายา NSAIDs ที่เลือกยับยั้งเฉพาะเอนไซม์ COX-2 (selective COX-2 inhibitor) ซึ่งจากการศึกษาทั้ง in vitro และ in vivo พบว่า ค่าความเข้มข้นของยาในการยับยั้งเอนไซม์ทั้งสองชนิดในหลอดทดลองมีค่าต่างกัน 10 – 100 เท่า เมื่อเทียบกับ NSAIDs ทั่วไป และขนาดยาที่ใช้ทั่วไปในการบรรเทาปวดและลดการอักเสบนั้นจะมีฤทธิ์เลือกเฉพาะในการยับยั้งเอนไซม์ COX-2 ทำให้เกิดอาการข้างเคียงต่อเยื่อบุทางเดินอาหารและรบกวนการทำงานของเกล็ดเลือดต่ำกว่ายากลุ่มเดิม<sup>2</sup>

### Celecoxib<sup>3</sup>

เป็นยาบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ชนิดเลือกยับยั้งเฉพาะเอนไซม์ cyclooxygenase 2 (COX-2) โดยไม่มีผลกับเอนไซม์ cyclooxygenase 1 (COX-1) ทำให้มีอาการข้างเคียงในทางเดินอาหารน้อยกว่า แต่มีข้อเสีย คือ ไม่มีผลยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดจึงไม่มีฤทธิ์ในการเป็น cardioprotective agent

#### โครงสร้าง

Celecoxib มีโครงสร้างเป็น 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl] benzenesulfonamide และ a diaryl-substituted pyrazole (ดังรูป)



รูปที่ 1 โครงสร้างของยา celecoxib

สูตรโมเลกุลของ Celecoxib คือ  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$  และมีมวลโมเลกุลคือ 381.38

### 1.ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

1.1 กลไกการออกฤทธิ์ celecoxib เป็นยาบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ที่ยับยั้งอาการอักเสบ, แก่ปวด และลดไข้ จากการศึกษาในโมเดลสัตว์ทดลอง กลไกการออกฤทธิ์ของ celecoxib เชื่อว่าเนื่องจากการยับยั้งการสร้าง Prostaglandin(PGE2) ผ่านทางการยับยั้ง cyclooxygenase-2(COX-2) และที่ความเข้มข้นที่ใช้รักษาในคนพบว่าไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase-1(COX-1) ในแบบจำลองเนื้องอกที่ลำไส้ใหญ่ของสัตว์ทดลองพบว่า celecoxib ลดอัตราการเกิดและการแบ่งตัวของเนื้องอก

1.2 ผลต่อเกล็ดเลือด ในการศึกษาทางคลินิกโดยใช้อาสาสมัครปกติ ให้ยา celecoxib 800 mg ในครั้งแรก และตามด้วย 600 mg วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน (โดยเป็นขนาดยาที่สูงกว่าขนาดที่แนะนำในการรักษา) พบว่าไม่มีฤทธิ์ในการลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดหรือเพิ่ม bleeding time เพราะไม่มีผลต่อเกล็ดเลือด ดังนั้น celecoxib ไม่สามารถใช้แทน aspirin ในการป้องกันโรคทางหลอดเลือดหัวใจ และยังไม่รู้ว่าผลของ celecoxib ต่อเกล็ดเลือดจะมีผลเพิ่มปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคทางหลอดเลือดหัวใจหรือไม่

1.3 ผลต่อFluid retention การยับยั้งการสร้าง PGE2 อาจนำไปสู่การกักเก็บน้ำและโซเดียมผ่านทาง การเพิ่มการดูดกลับที่ไตบริเวณ thick ascending loop of Henle และบางส่วนของ distal tubule มี collecting ducts พบว่า PGE2 ยับยั้งการเกิดการกักเก็บน้ำ โดยออกฤทธิ์ต้านการทำงานของ antidiuretic hormone

## 2.เภสัชจลนศาสตร์

2.1 Absorption ระดับความเข้มข้นของยาสูงสุด(Peak plasma levels)ประมาณ 3 ชั่วโมงภายหลังรับประทานยา ภายใต้ภาวะที่ไม่มีอาหารพบว่าทั้ง peak plasma levels ( $c_{max}$ ) และ area under the curve (AUC) เป็นสัดส่วนโดยตรงกับขนาดของยาจนถึง 200 mg bid : ขนาดยาที่สูงกว่าพบว่าทั้ง  $c_{max}$  และ AUC เป็นสัดส่วนโดยตรงกับขนาดของยาน้อยกว่า ระดับยาจะคงที่เมื่อทานติดต่อกันเป็นระยะเวลา 5 วัน

### ตารางที่1 Summary of Single Dose (200 mg) Disposition Kinetics of Celecoxib in Healthy Subjects

Mean (%CV) PK Parameter Values				
$c_{max}$ , ng/mL	$t_{max}$ , hr	Effective $t_{1/2}$ , hr	$V_{ss}/F$ , L	CL/F, L/hr
705 (38)	2.8 (37)	11.2 (31)	429 (34)	27.7 (28)

Subjects under fasting conditions (n=36, 19-52 yrs.)

2.2 Food effect เมื่อทาน celecoxib ร่วมกับอาหารที่มีไขมันสูง จะทำให้เวลาในการให้ระดับความเข้มข้นของยาสูงสุดในพลาสมาเพิ่มขึ้น 1-2 ชั่วโมง พร้อมทั้งทำให้ AUC ของการดูดซึมเพิ่มขึ้น 10-20% ภายใต้สภาวะที่ไม่มีอาหาร ในขนาดยาที่มากกว่า 200 mg สัดส่วนการเพิ่มของ  $c_{max}$  และ AUC จะน้อย เนื่องจากยามี solubility ต่ำใน aqueous media การให้ยาร่วมกับยาลดกรดที่ประกอบด้วยอลูมิเนียมและแมกนีเซียมพบว่าจะลดความเข้มข้นของยาในเลือดโดย 37% ใน  $c_{max}$  และ 10 % ใน AUC ดังนั้นในขนาดยา 200 mg bid ไม่จำเป็นต้องทานพร้อมอาหาร แต่ในขนาดที่สูงกว่านี้ควรจะทานร่วมกับอาหารเพื่อเพิ่มการดูดซึม

2.3 Distribution ในอาสาสมัครสุขภาพดี celecoxib จับกับโปรตีนในเลือดประมาณ 97 % และในการศึกษาทางหลอดทดลองพบว่า ส่วนใหญ่จะจับกับอัลบูมิน และส่วนน้อยจับกับ  $\alpha_1$ -acid glycoprotein ค่า volume of distribution ที่แท้จริง ( $V_{ss}/F$ ) ประมาณ 400 L แต่ celecoxib จะไม่จับกับเซลล์เม็ดเลือดแดง

2.4 Metabolism celecoxib จะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดยผ่านเอนไซม์ cytochrome P450 2C9 ได้ 3 metabolite คือ alcohol, carboxylic acid และ glucuronide conjugate โดย metabolite เหล่านี้ไม่มีฤทธิ์ในการยับยั้ง COX-1 หรือ COX-2 คนไข้ที่มีความผิดปกติในเอนไซม์ cytochrome P450 2C9 จะต้องได้รับยาด้วยความระวังเนื่องจากมีโอกาสที่ว่าจะมีระดับสูงเกินไปในเลือด

2.5 Excretion celecoxib ถูกกำจัดโดยผ่านทางตับเป็นหลัก มีน้อยกว่า 3% ที่ขับออกทางปัสสาวะหรืออุจจาระในรูปเดิม ประมาณ 57 % ถูกขับออกมาทางอุจจาระ 27% ถูกขับออกมาทางปัสสาวะ พบว่า metabolite หลักทั้งในอุจจาระและปัสสาวะคือ carboxylic acid (73%) และมีปริมาณเล็กน้อยของ glucuronide พบในปัสสาวะ ค่าครึ่งชีวิตของยาภายใต้สภาวะที่ไม่มีอาหารประมาณ 11 ชั่วโมง ค่าการกำจัดยาในพลาสมามีประมาณ 500 ml/min

### 3. การศึกษาใน special population

คนชรา-ในคนที่มีอายุมากกว่า 65 ปี พบว่าระดับความเข้มข้นของยาสูงสุดในพลาสมาและปริมาณยาที่ถูกดูดซึมทั้งหมดมีปริมาณเพิ่มขึ้น 40 % และ 50 % ตามลำดับเมื่อเทียบกับคนวัยหนุ่มสาว ผู้หญิงวัยชราที่มีค่า  $c_{max}$  และ AUC ของ celecoxib สูงกว่าผู้ชายวัยชรา สำหรับการปรับขนาดยาในคนชราไม่มีจำเป็น อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 50 kg ควรเริ่มด้วยขนาดยาที่ต่ำสุด

เด็ก-ยังไม่มีผลการสำรวจการใช้ยา celecoxib ในผู้ป่วยอายุต่ำกว่า 18 ปี

เชื้อชาติ-จากการศึกษา meta-analysis ของเภสัชจลนศาสตร์ พบว่าค่า AUC ในคนดำจะสูงกว่าคน caucasians ประมาณ 40 %

Hepatic Insufficiency-การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยที่เป็น mild (Child-Pugh Class A) และ moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment พบว่าค่า AUC เพิ่มขึ้นประมาณ 40 และ 180 % ตามลำดับ เทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดี ดังนั้นควรลดขนาดยาประมาณ 50 % ของขนาดที่แนะนำในผู้ป่วยที่เป็น moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment

Renal Insufficiency-จากการศึกษาพบว่า ค่า AUC ของ celecoxib ลดลง 40% ในผู้ป่วยที่เป็น chronic renal insufficiency (GFR 35-60 ml/min) เมื่อเทียบกับอาสาสมัครที่ไตปกติ อย่างไรก็ตาม celecoxib ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่เป็น severe renal insufficiency

### 4. อาการไม่พึงประสงค์

จากการศึกษาทางคลินิกของ Celecoxib ก่อนจำหน่ายออกสู่ตลาด โดยผู้ป่วย 4,250 คนที่เป็น OA ,2100 คน ที่เป็น RA และ 1050 คนที่มีอาการปวดหลังการผ่าตัด ผู้ป่วยมากกว่า 8,500 คนได้รับยาขนาด 200 mg/วัน (100 mg bid หรือ 100 mg qd) และมีมากกว่า 400 คนที่ได้รับยาในขนาด 800 mg/วัน (400mg bid) ผู้ป่วยประมาณ 3,900 คน ได้รับยาเป็นเวลา 6 เดือน ประมาณ 2,300 คนได้รับยาเป็นเวลา 1 ปี และ 124 คนได้รับยาเป็นเวลามากกว่า 2 ปีหรือมากกว่า พบว่า อาการข้างเคียงจากการใช้ celecoxib ในการศึกษาผู้ป่วยข้ออักเสบ มีมากกว่าหรือเท่ากับ 2% จาก 12 controlled studies ผู้ป่วย OA หรือ RA ซึ่งร่วมทั้งกลุ่ม placebo และ positive control

ระบบทางเดินอาหาร

Abdominal pain	ร้อยละ 4.1
Diarrhea	ร้อยละ 5.6
Dyspepsia	ร้อยละ 8.8
Flatulence	ร้อยละ 2.2
Nausea	ร้อยละ 3.5

ระบบประสาทส่วนกลางและส่วนปลาย

Dizziness	ร้อยละ 2.0
Headache	ร้อยละ 15.8

ระบบทางเดินหายใจ

Pharyngitis	ร้อยละ 2.3
Rhinitis	ร้อยละ 2.0
Sinusitid	ร้อยละ 5.0
Upper respiratory tract infection	ร้อยละ 8.1

ระบบผิวหนัง

Rash	ร้อยละ 2.2
------	------------

ระบบอื่นๆ

Back pain	ร้อยละ 2.8
Peripheral edema	ร้อยละ 2.1
Injury-accidental	ร้อยละ 2.9
Insomnia	ร้อยละ 2.3

**5. ปฏิกริยาต่อกันระหว่างยา**

Celecoxib ถูกเปลี่ยนแปลงผ่านทางเอนไซม์ cytochrome P450 2C9 จากการศึกษาทางคลินิกพบว่ายา Celecoxib สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 2C9 ดังนั้นจึงสามารถเกิดปฏิกริยากับยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงโดย เอนไซม์ cytochrome P450 2C9

5.1 ACE-inhibitor มีรายงานว่า NSAIDs อาจจะทำให้ผลในการลดความดันโลหิตของยากลุ่ม ACE-inhibitor ลดลง ดังนั้นปฏิกริยานี้จึงควรจะได้รับพิจารณาได้ผู้ป่วยที่ได้รับยา celecoxib ร่วมกับยากลุ่ม ACE-inhibitor



5.2 Aspirin ยา celecoxib สามารถให้ร่วมกับยา aspirin ในขนาดต่ำ อย่างไรก็ตาม การให้ celecoxib ร่วมกับ aspirin อาจจะมีผลทำให้อัตราการเกิดแผลในทางเดินอาหารหรืออาการแทรกซ้อนอื่นๆ เพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยา celecoxib เพียงอย่างเดียว และเนื่องจากยา celecoxib ไม่มีผลต่อเกล็ดเลือด จึงไม่สามารถใช้แทนยา aspirin ในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดได้

5.3 Fluconazole การให้ยา fluconazole 200 mg qd ร่วมกับ celecoxib มีผลทำให้เพิ่มระดับยา celecoxib ในพลาสมา เนื่องจาก fluconazole ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 2C9 จึงควรให้ยา celecoxib ในขนาดแนะนำที่ต่ำที่สุดในผู้ป่วยที่ได้รับ fluconazole

5.4 Furosemide NSAIDs สามารถลดผลการขับปัสสาวะของ furosemide และ thiazide ในผู้ป่วยบางราย เนื่องมาจากการยับยั้งการสร้าง prostaglandin ที่ไต

5.5 Lithium จากการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่า ความเข้มข้นของ lithium ในพลาสมาเพิ่มขึ้นประมาณ 17 % ในคนที่ได้รับ lithium 450 mg bid ร่วมกับ celecoxib 200 mg bid เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ lithium เพียงอย่างเดียว ดังนั้นในคนที่ได้รับ lithium ควรจะติดตามระดับ celecoxib อย่างใกล้ชิดเมื่อได้รับหรือถอนยา celecoxib

5.6 Methotrexate ในการศึกษาผู้ป่วย RA ที่ได้รับยา methotrexate celecoxib ไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ methotrexate

5.7 Warfarin ฤทธิ์ anticoagulant ควรจะได้รับการติดตามโดยเฉพาะ 2-3 วันแรก หลังจากเริ่มได้รับยาหรือเปลี่ยนยา celecoxib ในผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin หรือยาที่มีคุณสมบัติคล้ายกัน เนื่องจากผู้ป่วยจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก จากการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับยา warfarin 2-5 mg พบว่า celecoxib ไม่ทำให้ฤทธิ์ในการเป็น anticoagulant เปลี่ยนแปลง โดยดูจาก prothrombin time อย่างไรก็ตามหลังจากการวางตลาดพบว่า มีกรณีที่เกิดเลือดออกอย่างรุนแรง, ผู้ป่วยบางรายเสียชีวิต โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ เนื่องจากการเพิ่มของ prothrombin time ในผู้ป่วยที่ได้รับ celecoxib ร่วมกับ warfarin

## 6. การศึกษาทางคลินิก

6.1 Osteoarthritis(OA) celecoxib สามารถลดอาการปวดได้เมื่อเทียบกับ Placebo อย่างมีนัยสำคัญ celecoxibได้รับการประเมินสำหรับการรักษา OA ที่เข่าและสะโพกในกลุ่ม placebo และในกลุ่มควบคุมในการทดลองทางคลินิกเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ในคนไข้OAที่ได้รับการรักษาด้วยcelecoxib 100 mg bid หรือ 200 mg qd มีผลเพิ่มคุณภาพชีวิตจากการใช้ดั่งบ่งชี้ของ

WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) ประกอบด้วยอาการปวด, ข้อแข็งและการทำงาน ใน3การศึกษาเป็นเวลา 12 สัปดาห์ของอาการปวดเนื่องจากOA ขนาดยา 100 mg bid และ 200 mg bid สามารถลดอาการปวดอย่างมีนัยสำคัญภายใน 24-48 ชั่วโมง ในขนาดยา 100 mg bid และ 200 mg bid พบว่าประสิทธิภาพของ celecoxib ใกล้เคียงกับ naproxen 500 mg bid นอกจากนี้ขนาดยา 200 mg bid ไม่มีข้อดีเหนือขนาดยา 100 mg bid และพบว่าการให้ยา celecoxib 100 mg bid หรือ 200 mg qd มีประสิทธิภาพเท่ากัน

6.2 Rheumatoidarthritis celecoxib สามารถลดอาการปวดและบวมของข้อเมื่อเทียบกับ placebo อย่างมีนัยสำคัญ celecoxibได้รับการประเมินสำหรับการรักษา RA ในกลุ่ม placebo และในกลุ่มควบคุมในการทดลองทางคลินิกเป็นเวลา 24 สัปดาห์ จากการศึกษานี้ celecoxib เหนือกว่า placebo โดยใช้ตัวบ่งชี้ของ ACR20(American College of Rheumatology) ประกอบด้วยอาการทางคลินิก,ผลทางห้องปฏิบัติการและการทำงาน ในขนาดยา 100 mg bid และ 200 mg bid พบว่าประสิทธิภาพของ celecoxib ใกล้เคียงกับ naproxen 500 mg bid ถึงแม้ว่า celecoxib 100 mg bid และ 200 mg bid ให้ประสิทธิภาพคล้ายกันแต่ในผู้ป่วยบางรายได้รับประโยชน์จากการใช้ยาขนาด 200 mg bid และพบว่ายาขนาด 400 mg ไม่มีข้อดีเหนือกว่าการใช้ยาขนาด 100-200 mg bid

6.3 Familial Adenomatous Polyposis (FAP) celecoxib สามารถลดจำนวนของ adenomatous colorectal polyps จากการศึกษาแบบ double-blind placebo-controlled ที่ทำในผู้ป่วย FAP โดยผู้ป่วย 58 คน พบว่า celecoxib ขนาด 400 mg bid สามารถลดจำนวนของ colorectal polyps ได้ 28% สำหรับขนาด 100 mg bid ลดได้ 12% และใน placebo ลดได้ 5% การลดลงของ polyps จากการใช้ celecoxib 400 mg bid จะเหนือกว่า placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระยะเวลา 6 เดือน (P=0.003) ดังรูป

6.4 Analgesia รวมทั้งอาการปวดประจำเดือน,อาการปวดเฉียบพลันหลังผ่าตัดในช่องปากและอาการปวดหลังการผ่าตัดกระดูกและข้อ celecoxib สามารถลดอาการปวดระดับปานกลางถึงรุนแรง พบว่ายา single dose ช่วยลดอาการปวดภายใน 60 นาที

## 7. ขนาดและวิธีการให้ยา

ควรมีการพิจารณาอย่างรอบคอบถึงประสิทธิภาพและปัจจัยเสี่ยงจากการใช้ celecoxib และนึกถึงการรักษาด้วยวิธีอื่นก่อนที่จะใช้ celecoxib โดยใช้ในขนาดที่ต่ำที่สุดและมีประสิทธิภาพในระยะเวลาที่สั้นที่สุดให้เหมาะสมกับเป้าหมายของผู้ป่วยแต่ละคน

7.1 Osteoarthritis สำหรับบรรเทาอาการของข้อเสื่อมแนะนำให้รับประทานยาในขนาด 200 mg/วัน อาจให้เพียงครั้งเดียวหรือแบ่งให้ 100 mg bid

7.2 Rheumatoid arthritis สำหรับบรรเทาอาการจากข้ออักเสบรูมาตอยด์แนะนำให้รับประทานยาในขนาด 100-200 mg bid

7.3 Ankylosing Spondylitis (AS) สำหรับบรรเทาอาการโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยึด แนะนำให้รับประทานยาในขนาด 200 mg od หรือ 100 mg bid ถ้าอาการไม่ดีขึ้นหลัง 6 สัปดาห์ ให้ทดลองทาน 400 mg od อาจจะได้ผลดีกว่า แต่ถ้าหลังจาก 6 สัปดาห์แล้วอาการยังไม่ดีขึ้นควรพิจารณาการรักษาด้วยวิธีอื่น

7.4 Acute Pain and Treatment of Primary Dysmenorrhea ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำคือ 400 mg ตามด้วย 200 mg ถ้าจำเป็น(ในวันแรก) ในวันถัดมาให้ 200 mg bid

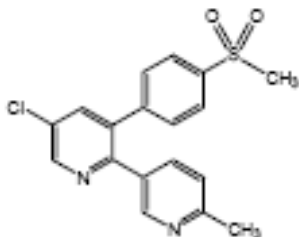
7.5 Familial adenomatous polyposis (FAP) การรักษา FAP ด้วยวิธีทั่วไปควรทำร่วมด้วยในขณะที่ได้รับยา celecoxib โดย celecoxib จะใช้เพื่อลดจำนวนของ adenomatous colorectal polyps ในผู้ป่วย FAP ขนาดยาที่แนะนำคือ 400 mg bid ร่วมกับอาหาร

#### Etoricoxib<sup>4</sup>

เป็นยาบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ชนิดเลือกยับยั้งเฉพาะเอนไซม์ cyclooxygenase-2 (COX-2) โดยไม่มีผลกับเอนไซม์ cyclooxygenase-1 (COX-1) ทำให้มีอาการข้างเคียงในทางเดินอาหารน้อยกว่า แต่ก็มีข้อเสีย คือ ไม่มีผลในการยับยั้งการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดจึงไม่มีฤทธิ์ในการเป็น cardioprotective agent

#### โครงสร้าง

Etoricoxib มีโครงสร้างเป็น 5-chloro-6'-methyl-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2,3'-bipyridine. ดังรูป



รูปที่ 2 โครงสร้างของยา etoricoxib

สูตรโมเลกุลของ Etoricoxib คือ  $C_{18}H_{15}ClN_2O_2S$

## 1. ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

กลไกการออกฤทธิ์ Etoricoxib เป็นยาบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ที่ยับยั้งอาการอักเสบ, แก้อาการปวด และลดไข้ เนื่องจากการยับยั้งการสร้าง Prostaglandin (PGE2) ผ่านทางการยับยั้ง cyclooxygenase-2 (COX-2) และจากการทดลองในหนู (rat) พบว่า etoricoxib ไม่ทำให้เกิดความพิการของทารกในครรภ์ และจากการทดลองในหนู (mice) พบว่า etoricoxib ไม่เป็นสารก่อมะเร็ง

## 2. เภสัชจลนศาสตร์

2.1 Absorption Etoricoxib มี bioavailability ประมาณ 100% เมื่อได้รับยา 120 mg 1 ครั้งต่อวัน เป็นระยะที่คงที่ (steady state) ระดับความเข้มข้นของยาสูงสุด (peak plasma levels) ประมาณ 1 ชั่วโมงหลังได้รับยาภายใต้ภาวะที่ไม่มีอาหาร ( $T_{max}$ ) และ area under the curve ( $AUC_{0-24hr}$ ) คือ 37.8  $\mu g \cdot hr/ml$  การกระจายของ etoricoxib เป็นสัดส่วนโดยตรงกับขนาดของยาที่ได้รับ

2.2 Food effect เมื่อทาน etoricoxib ขนาด 120 mg ร่วมกับอาหารที่มีไขมันสูง จะไม่ทำให้การดูดซึม etoricoxib ลดลง แต่อัตราการดูดซึมจะลดลง 36% ของ  $C_{max}$  และ  $T_{max}$  เพิ่มขึ้นเป็น 2 ชั่วโมง etoricoxib จับกับโปรตีนในเลือด 92% ในช่วงความเข้มข้น 0.05-5  $\mu g/ml$

2.3 Metabolism etoricoxib ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปแบบเดิมน้อยกว่า 1% ส่วนใหญ่เปลี่ยนรูปเป็นอนุพันธ์ 6'-hydroxymethyl ผ่าน CYP3A4 ในคน และในการทดลองพบว่า etoricoxib ถูกกระตุ้นผ่าน CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2, CYP2C19 แต่ไม่ได้มีการศึกษาเชิงปริมาณในคน มี metabolite ทั้งหมด 5 ตัว แต่ตัวที่สำคัญคือ 6'-hydroxymethyl ถูก oxidation ต่อเป็น 6'-carboxylic acid จาก metabolite ที่แสดงไม่มี metabolite ตัวใดยับยั้ง cyclooxygenase-1 (COX-1)

2.4 Excretion ในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับ etoricoxib 25 mg ทางหลอดเลือดดำที่มีรังสีระบุไว้ พบว่า 70% ของรังสีพบในปัสสาวะ, 20% พบในอุจจาระ และ etoricoxib น้อยกว่า 2% ไม่เปลี่ยนรูป

การกำจัด etoricoxib ผ่าน metabolism ส่วนใหญ่ผ่านไต และระดับความเข้มข้นของ etoricoxib ในเลือดจะคงที่หลังจากได้รับ etoricoxib ขนาด 120 mg วันละครั้งเป็นระยะเวลา 7 วัน และ etoricoxib มี half life ประมาณ 22 ชั่วโมง อัตราการกำจัดของเลือด ประมาณ 50 ml/min

### 3. การศึกษาใน special population

คนชรา-เภสัชจลนศาสตร์ของผู้ที่อายุ 65 ปีขึ้นไปใกล้เคียงกับเด็กและไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ

เพศ-เภสัชจลนศาสตร์ของ etoricoxib ใกล้เคียงกันระหว่างผู้หญิงและผู้ชาย

เชื้อชาติ-ไม่มีข้อมูลทางคลินิกที่สำคัญของเชื้อชาติกับความสัมพันธ์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ etoricoxib

Hepatic insufficiency-ผู้ป่วยที่เป็น mild hepatic insufficiency(Child-Pugh score 5-6) ได้รับ etoricoxib 60 mg 1 ครั้งต่อวัน มีค่าเฉลี่ยของ AUC เพิ่มขึ้น 16% เทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับยาขนาดเดียวกัน ผู้ป่วยที่เป็น moderate hepatic insufficiency(Child-Pugh score 7-9) วันเว้นวัน จะมีค่า AUC เฉลี่ย เท่ากับอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับ etoricoxib 60 mg 1 ครั้งต่อวัน และไม่มีข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย severe hepatic insufficiency(Child-Pugh score > 9)

Renal insufficiency-เภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยที่ได้รับ etoricoxib 120 mg ขนาดเดียว ในผู้ป่วย moderate to severe renal insufficiency และผู้ป่วยที่เป็นโรคไตระยะสุดท้ายที่ต้องทำการฟอกไต (haemodialysis) ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับอาสาสมัครสุขภาพดี

เด็ก-ไม่มีการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ ในเด็กอายุต่ำกว่า 12 ปี

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในวัยรุ่น อายุ 12-17 ปีจำนวน 16 คน น้ำหนัก 40-60 กิโลกรัม ที่ได้รับ etoricoxib 60 mg 1 ครั้งต่อวัน และในวัยรุ่นที่มีน้ำหนักมากกว่า 60 กิโลกรัม ได้รับ etoricoxib 90 mg 1 ครั้งต่อวัน จะมีเภสัชจลนศาสตร์ใกล้เคียงกับผู้ใหญ่ที่ได้รับ etoricoxib 90 mg 1 ครั้งต่อวัน

### 4. อาการไม่พึงประสงค์

ในการศึกษาทางคลินิกพบว่า etoricoxib มีการประเมินความปลอดภัยในผู้ป่วยประมาณ 4,800 คน โดยรวมผู้ป่วย OA, RA หรือ chronic low back pain ประมาณ 3,400 คน (ผู้ป่วยประมาณ 600 คน ที่เป็น OA, RA ได้รับการรักษาประมาณ 1 ปีหรือมากกว่า)

มากกว่าหรือเท่ากับ 1% ของผู้ป่วยที่ได้รับ etoricoxib ในการรักษา OA, RA, Chronic low back pain ที่ได้รับการรักษามากกว่า 12 สัปดาห์ พบ adverse effect มากกว่ายาหลอก ได้แก่ asthenia/fatigue, dizziness, lower extremity oedema, hypertension, dyspepsia, heart burn, nausea, headache, ALT increased, AST increased ซึ่งคล้ายกับผู้ป่วยที่เป็น OA, RA แล้วได้รับ etoricoxib 1 ปีขึ้นไป

ผู้ป่วย 7,111 คนเข้าศึกษาใน OA เปรียบเทียบการเกิด GI tolerability ของ etoricoxib 90 mg OD (1.5 เท่าของขนาดที่แนะนำในการรักษา OA) กับ diclofenac Na 50 mg 3 ครั้ง/วัน ระยะ

การศึกษา 9 เดือน พบ hypertension ใน etoricoxib มากกว่า diclofenac และ serious thrombotic cardiovascular events ใกล้เคียงกัน

ผู้ป่วย 3,100 คนได้รับ etoricoxib มากกว่าหรือเท่ากับ 60 mg 12 สัปดาห์หรือมากกว่า มีอัตราของ serious thrombotic cardiovascular events ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ etoricoxib มากกว่าหรือเท่ากับ 60 mg หรือ non-naproxen NSAIDs ไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม อัตราของ serious thrombotic cardiovascular events จะสูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับ etoricoxib เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ naproxen 500 mg 2 ครั้งต่อวัน

มีการศึกษาสำหรับ ankylosing spondylitis ผู้ป่วยได้รับ etoricoxib 90 mg OD มากกว่า 1 ปี จำนวน 126 คน พบ adverse profile คล้ายกับที่รายงานไว้ใน OA, RA และ chronic low back pain

ในการศึกษาสำหรับ acute gouty arthritis ผู้ป่วยได้รับ etoricoxib 120 mg OD 8 วัน พบ adverse profile คล้ายกับที่รายงานไว้ใน OA, RA และ chronic low back pain

ในการศึกษาสำหรับ acute analgesia ผู้ป่วยได้รับ etoricoxib 120 mg OD 1-7 วัน พบ adverse profile คล้ายกับที่รายงานไว้ใน OA, RA และ chronic low back pain

## 5. ปฏิกริยาต่อกันระหว่างยา

Warfarin ในอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วย warfarin เป็นระยะเวลาสั้นแล้วได้รับ etoricoxib 120 mg OD prothrombin time INR (International Normalised Ratio) จะเพิ่มขึ้นประมาณ 13% การควบคุมระดับมาตรฐานของค่า INR ควรทำเมื่อเริ่มต้นหรือเปลี่ยนการได้รับ etoricoxib โดยเฉพาะช่วง 2-3 วันแรก ในผู้ป่วยที่ได้รับ warfarin หรือยาในกลุ่มเดียวกับ warfarin

Rifampin การได้รับ etoricoxib ร่วมกับ rifampin จะเป็นการเพิ่มการ metabolism ที่ตับแล้วทำให้ plasma AUC ของ etoricoxib ลดลง 65%

Methotrexate มี 2 การศึกษาที่ศึกษาผลของ etoricoxib 60, 90, 120 mg OD 7 วัน ในผู้ป่วยที่ได้รับ methotrexate 1 ครั้งต่อสัปดาห์ ในขนาด 7.5 – 20 mg สำหรับรักษา rheumatoid arthritis etoricoxib 60, 90, 120 mg ไม่มีผลต่อ methotrexate plasma concentration (วัดด้วย AUC) อีกการศึกษาคือ etoricoxib 120 mg จะเพิ่ม methotrexate plasma concentration (วัดด้วย AUC) 28% และลด renal clearance ของ methotrexate 13% การควบคุมระดับ methotrexate-related toxicity พิจารณาเมื่อผู้ป่วยได้รับ etoricoxib ในขนาดที่มากกว่า 90 mg OD และได้รับ methotrexate ร่วมด้วย

Diuretics Angiotensin Converting Enzyme(ACE) Inhibitors และ Angiotensin II antagonists (AIIAs) มีรายงานเสนอว่ายากกลุ่ม NSAIDs รวมถึง selective COX-2 inhibitors อาจลดฤทธิ์ลดความดันของ diuretics ของ ACEinhibitors และ AIIAs จากปฏิกิริยานี้ควรพิจารณาในการให้ etoricoxib ร่วมกับ ACEinhibitors และ AIIAs ในผู้ป่วยบางรายเกี่ยวกับ renal function (เช่น ผู้ป่วยสูงอายุ หรือผู้ป่วยที่มี volume-depleted, ผู้ที่ได้รับ diuretic therapy) ที่กำลังรักษาด้วย NSAIDs, selective COX-2 inhibitors, ACEinhibitors, AIIAs อาจทำให้เกิดการเสื่อมลงของ renal function ในระยะยาว รวมถึงอาจเกิด renal failure ผลนี้สามารถย้อนกลับได้ ดังนั้นการใช้ยาร่วมกันควรระวัง โดยเฉพาะผู้สูงอายุ

Lithium รายงานเสนอว่า non-selective NSAIDs และ selective COX-2 inhibitors อาจเพิ่มระดับของ lithium ในเลือด จากปฏิกิริยานี้ควรพิจารณาในผู้ป่วยที่ได้รับ etoricoxib ร่วมกับ lithium

Aspirin ไม่มีหลักฐานว่าการใช้ aspirin ร่วมด้วย จะลดความเสี่ยงของ cardiovascular adverse events เกี่ยวกับ COX-2 inhibitors รวมถึง etoricoxib อย่างไรก็ตาม การให้ aspirin ในขนาดต่ำร่วมกับ etoricoxib ทำให้เพิ่มอัตราการเกิดแผลในกระเพาะอาหารหรืออาการแทรกซ้อนอื่นๆ เทียบกับการใช้ etoricoxib อย่างเดียว ที่ steady state etoricoxib 120 mg OD จะไม่มีผลต่อฤทธิ์ antiplatelet ของ aspirin ขนาดต่ำ (81 mg OD)

Oral Contraceptives การได้รับ etoricoxib 60 mg ร่วมกับ Oral Contraceptives ที่ประกอบด้วย ethinyl estradiol 35 mcg และ norethindrone 0.5 – 1 mg แบบ 21 วัน จะเพิ่ม steady state  $AUC_{0-24hr}$  ของ ethinyl estradiol 37% การได้รับ etoricoxib 120 mg ร่วมกับ oral contraceptives ประเภทเดียวกัน ทั้งการได้รับร่วมกันหรือแยกกันใน 12 ชั่วโมง จะทำให้เพิ่ม steady state  $AUC_{0-24hr}$  ของ ethinyl estradiol 50-60% การเพิ่มของความเข้มข้นของ ethinyl estradiol นั้นควรพิจารณาเพื่อเลือก Oral Contraceptives ที่เหมาะสมที่จะใช้ร่วมกับ etoricoxib ความเข้มข้นของ ethinyl estradiol สามารถเพิ่มอุบัติการณ์ของ adverse events เกี่ยวกับ Oral Contraceptives เช่น venous thrombo-embolic events ในผู้หญิงที่มีความเสี่ยง

Hormone Replacement Therapy การได้รับ etoricoxib 120 mg กับ Hormone Replacement Therapy ที่ประกอบด้วย conjugated estrogens (0.625 mg PREMARIN™) แบบ 28 วัน จะเพิ่ม mean steady state  $AUC_{0-24hr}$  ของ unconjugated estrone 41%, equilin 76% และ 17-beta-estradiol 22% ไม่มีการศึกษาผลของขนาดต่อเนื่องที่แนะนำของ etoricoxib (60 และ 90 mg) ผลของ etoricoxib 120 mg ต่อส่วนประกอบของ estrogenic ใน PREMARIN™ น้อยกว่าครึ่งหนึ่ง จากการสังเกตเหล่านั้น เมื่อได้รับ PREMARIN อย่างเดียว และขนาดเพิ่มขึ้นจาก 0.625

เป็น 1.25 mg แต่การเพิ่มขึ้นเหล่านี้ยังมีนัยสำคัญทางคลินิกยังไม่ทราบแน่ชัด และขนาดที่สูงกว่าของ PREMARIN ไม่มีการศึกษาในการใช้ร่วมกับ etoricoxib การเพิ่มขึ้นเหล่านี้ในความเข้มข้นของ estrogenic ควรได้รับการพิจารณาเมื่อเลือกใช้ postmenopausal hormone therapy สำหรับใช้กับ etoricoxib

## 6. ขนาดและวิธีการให้ยา

การได้รับ etoricoxib มีเพียงการรับประทานเท่านั้น และสามารถรับประทานพร้อมหรือไม่พร้อมอาหารก็ได้

- 6.1 Osteoarthritis ขนาดที่แนะนำคือ 60 mg 1 ครั้งต่อวัน
- 6.2 Rheumatoid arthritis ขนาดที่แนะนำคือ 90 mg 1 ครั้งต่อวัน
- 6.3 Ankylosing Spondylitis (AS) ขนาดที่แนะนำคือ 90 mg 1 ครั้งต่อวัน
- 6.4 Acute gouty arthritis ขนาดที่แนะนำคือ 120 mg 1 ครั้งต่อวัน ให้ใช้ในกรณีมีอาการเฉียบพลันและใช้ในการรักษาไม่เกิน 8 วัน
- 6.5 Analgesic
  - 6.5.1 Acute pain ขนาดที่แนะนำคือ 120 mg 1 ครั้งต่อวันให้ใช้ในกรณีมีอาการเฉียบพลันและใช้ในการรักษาไม่เกิน 8 วัน
  - 6.5.2 Chronic musculoskeleton pain ขนาดที่แนะนำคือ 60 mg 1 ครั้งต่อวัน

## 7. ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ etoricoxib ในผู้ป่วยต่อไปนี้

1. แพ้ส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์
2. ผู้ป่วย congestive heart failure (NYHA II-IV)
3. ผู้ป่วย established ischemic heart disease, peripheral artery disease และ/หรือ cerebrovascular disease (รวมถึงผู้ป่วยที่มีประวัติผ่าตัด coronary artery bypass หรือ ผ่าตัดตกแต่งหลอดเลือด (angioplasty))
4. ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจหรือหลอดเลือดใหญ่
5. ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ไม่สามารถควบคุมความดันได้



### ส่วนที่ 3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### 1. The Cost-Effectiveness of Cyclooxygenase-2 Selective Inhibitors in the Management of Chronic Arthritis<sup>10</sup>

จากการศึกษาความคุ้มค่าทางด้านประสิทธิภาพและราคาจากการใช้ selective COX-2 inhibitor ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเรื้อรัง โดยใช้ sensitivity analysis พบว่าการใช้ Coxibs แทน nonselective NSAIDs ในผู้ป่วยทั่วไปต้องเสียค่าใช้จ่ายเป็นเงิน 275,809 ดอลลาร์/ปี เพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น 1 ปี แต่ถ้าผู้ป่วยมีประวัติแผลในทางเดินอาหาร การใช้ Coxibs ต้องเสียค่าใช้จ่ายเพียง 55,803 ดอลลาร์/ปี เพื่อให้มีชีวิตรอดดีขึ้น 1 ปี

#### 2. การประเมินการใช้ยา Celecoxib ในโรงพยาบาลพระจอมเกล้า จังหวัดเพชรบุรี<sup>11</sup>

จากการประเมินการใช้ยา celecoxib ในโรงพยาบาลพระจอมเกล้า จังหวัดเพชรบุรี ตั้งแต่วันที่ 1 มิถุนายน 2546-31 พฤษภาคม 2547 พบว่า มีการสั่งใช้ยา celecoxib ให้กับผู้ป่วยจำนวน 373 คน คิดเป็นมูลค่า 2,513,820 บาท โดยพบว่า มีการส่งจ่ายยาตามแนวทางการใช้ยาของโรงพยาบาลร้อยละ 50.2 และไม่เป็นไปตามแนวทางการใช้ยาของโรงพยาบาลร้อยละ 49.8 ซึ่งพบว่า หากมีการสั่งใช้ยาตามแนวทางทุกครั้ง จะสามารถลดมูลค่าการใช้ยา celecoxib ลงได้ถึง 1,316,022 บาท

#### 3. Appropriateness of NSAID and COXib Prescribing for Patients With Osteoarthritis by Primary Care Physicians in Ontario<sup>12</sup>

การศึกษาของ CANOAR study ในผู้ป่วยที่เป็นโรคข้อเสื่อมและได้รับ NSAIDs จำนวน 5,459 คน พบว่า มีการส่งจ่ายยา Coxibs คิดเป็น 56% ของผู้ป่วยที่ได้รับการศึกษา ในจำนวนนี้ร้อยละ 85 เป็นผู้ที่มีประวัติของโรคในทางเดินอาหาร ร้อยละ 79 ได้รับยา warfarin ร่วมด้วยและร้อยละ 68 เป็นผู้ป่วย heart failure การใช้ COXib จะเพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินความรุนแรงของโรคข้อเสื่อมแล้วมีความรุนแรงมากขึ้นโดยไม่ได้คำนึงถึงอายุของผู้ป่วย นอกจากนี้พบว่า 58% ของใบสั่งยาจะคำนึงถึงความเหมาะสมในการจ่ายยาให้กับผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงในทางเดินอาหาร

## วัตถุประสงค์และวิธีการวิจัย

### รูปแบบการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงสำรวจ (survey research)

### สถานที่รวบรวมข้อมูล

ห้องเวชระเบียน โรงพยาบาลราชวิถี กรุงเทพมหานคร

### กลุ่มประชากรที่ศึกษา

ผู้ป่วยนอกที่ได้รับยา selective COX-2 inhibitors ที่โรงพยาบาลราชวิถี โดยผู้ป่วยต้อง  
ลักษณะดังต่อไปนี้

- อายุ 18 ปีขึ้นไป
- รับประทานยาแก้ปวดแอสไพริน โรงพยาบาลราชวิถี
- ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค osteoarthritis หรือ rheumatoid arthritis

#### การสุ่มตัวอย่าง

##### Sample Size (ขนาดตัวอย่าง)

ทำการสุ่มผู้ป่วยแบบย้อนหลังในช่วงเวลาตั้งแต่ เดือนมิถุนายน 2548 ถึง มิถุนายน 2549 ที่ได้รับยาจำนวน 300คน จากแผนกผู้ป่วยนอกที่เข้าลักษณะที่กำหนดทั้งหมด 2,155 คน โรงพยาบาลราชวิถี

##### Sampling Method (วิธีสุ่มตัวอย่าง)

โดยวิธี simple random sampling เรียงลำดับผู้ป่วยตามวันที่มารับการรักษาในช่วงเวลาตั้งแต่เดือนมิถุนายน 2548 ถึง มิถุนายน 2549 แล้วสุ่มผู้ป่วยทุกลำดับที่ 6

### ช่วงเวลาเก็บข้อมูล

ระหว่างเดือนสิงหาคมถึงเดือนกันยายน พ.ศ.2549

### เครื่องมือรวบรวมข้อมูล

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงสำรวจ (survey research)

แบบสำรวจการใช้ยาในกลุ่ม selective COX-2 inhibitor สำหรับเก็บรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยและการสั่งใช้ยา selective COX-2 inhibitor เพื่อนำมาประเมินความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา ประกอบด้วยส่วนหลักๆ 6 ส่วน คือ

1) ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ ชื่อ นามสกุล รหัสประจำตัวผู้ป่วย (HN) หมายเลขโทรศัพท์ที่ติดต่อได้ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง โรคประจำตัว สิทธิการรักษา แผนกตรวจ และประวัติการแพ้ยา ประวัติการสูบบุหรี่/ดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์

2) ข้อมูลการสั่งใช้ยาในกลุ่ม selective COX-2 inhibitor ได้แก่ ยาในกลุ่ม selective COX-2 inhibitor ที่ได้รับ ข้อบ่งใช้ ขนาดยา วิธีการใช้ยา จำนวนยาที่ได้รับ อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้น

3) ประวัติการได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs อื่นๆ ก่อนหน้านี้ ได้แก่ ยาในกลุ่ม NSAIDs ที่ได้รับ ข้อบ่งใช้ วิธีการใช้ยา จำนวนยาที่ได้รับ วันที่ผู้ป่วยได้รับยา

4) ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดอาการข้างเคียงต่อทางเดินอาหาร ได้แก่ มีอายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไป มีประวัติเป็นโรคแผลในทางเดินอาหาร ได้รับยา corticosteroids, antiplatelet, anticoagulant ใช้ยา NSAIDs ในขนาดสูงกว่าปกติ รวมถึงต้องใช้นSAIDs มากกว่า 1 ชนิด มีประวัติเป็นโรคทาง systemic อย่างรุนแรง ติดเชื้อ *Helicobacter pylori* ดื่มเหล้าเป็นประจำ หรือสูบบุหรี่

5) ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดอาการข้างเคียงทางระบบหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ ประวัติโรคความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดผิดปกติ เบาหวาน โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง โรคหลอดเลือดส่วนปลายตีบตัน

6) ค่าทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องดังต่อไปนี้

- Creatinine clearance
- Hb/Hct
- Serum albumin
- HDL

## วิธีดำเนินการวิจัย

1. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการประเมินการใช้ยา ข้อมูลยาในกลุ่ม selective COX-2 inhibitors งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการประเมินความเหมาะสมของการใช้ยาในกลุ่ม selective COX-2 inhibitors โดยสืบค้นจากหนังสือ ตำรา วารสาร และฐานข้อมูลทาง Internet ที่เกี่ยวข้อง

2. เตรียมเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย ได้แก่ แบบประเมินความเหมาะสมในการใช้ยา selective COX-2 inhibitors แบบเสนอโครงการวิจัยเพื่อขอรับการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมในคน

3. ยื่นเรื่องเสนอแก่คณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาลราชวิถี

4. ดำเนินการรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยนอกที่ได้รับยา selective COX-2 inhibitors จากโรงพยาบาลราชวิถี

5. สรุปผลและวิเคราะห์ข้อมูลที่ได้รับใช้โปรแกรม SPSS version 11.0 โดยคำนวณออกมาเป็นร้อยละ จากนั้นทำการวิจารณ์เปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้และหาสาเหตุที่ทำให้ได้ผลการประเมินดังกล่าว

6. เขียนรายงานโครงการพิเศษ

### แผนการดำเนินงาน

กิจกรรม	เดือน					
	พ.ค.	มิ.ย.	ก.ค.	ส.ค.	ก.ย.	ต.ค.
1. ขั้นตอนการเตรียมการ (Preparatory Phase) - ศึกษาหาข้อมูลและติดต่อเพื่อขออนุมัติดำเนินการ - เตรียมเครื่องมือในการวิจัย - ส่งคณะกรรมการจริยธรรม						
2. ขั้นตอนการปฏิบัติงาน (Implementation Phase) - เก็บข้อมูล						
3. ขั้นตอนการสรุปผลและวิเคราะห์ข้อมูล (Conclusion and Data Analysis)						
4. ขั้นตอนการเขียนรายงานโครงการพิเศษ						

## ผลการศึกษาการใช้ยากลุ่ม selective COX-2 inhibitors

### ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

การศึกษานี้จะเป็นผลจากการสำรวจการใช้ยากลุ่ม selective COX-2 inhibitors ในผู้ป่วยที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis) และโรคกระดูกข้อเสื่อม (Osteoarthritis) เท่านั้น พบว่า ผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่ม selective COX-2 inhibitors จำนวน 300 คน ส่วนใหญ่จะเป็นโรคข้อเสื่อม พบมากถึง 291 คน หรือร้อยละ 97 ของผู้ป่วยทั้งหมด(ตารางที่ 2) ในจำนวนนี้พบว่าผู้หญิงจะเป็นโรคข้อเสื่อมมากกว่าผู้ชาย พบถึง 254 คน หรือร้อยละ 87.3 ของจำนวนผู้ป่วยโรคกระดูกข้อเสื่อมทั้งหมด โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุมากกว่า 60 ปี พบร้อยละ 64 ของผู้ป่วยทั้งหมด

เมื่อศึกษาข้อมูลของโรคประจำตัวในผู้ป่วย พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 48.3 มีประวัติเป็นโรคประจำตัว โดยโรคประจำตัวที่พบมากที่สุดคือ ความดันโลหิตสูง ร้อยละ 29 รองลงมาคือ ไชมันในเลือดผิดปกติ และเบาหวาน พบร้อยละ 14.3 และ 10.3 ตามลำดับ

ในด้านสิทธิการรักษาของผู้ป่วย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้สิทธิของข้าราชการในการเบิกค่ารักษา ร้อยละ 78.33 จ่ายด้วยเงินสด ร้อยละ 19.67 และใช้สิทธิจากประกันสุขภาพถ้วนหน้า ( 30 บาท รักษาทุกโรค) ร้อยละ 2

### ความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนในระบบทางเดินอาหารและการได้รับยาป้องกันภาวะแทรกซ้อนในระดับความเสี่ยงต่าง ๆ

ความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนในระบบทางเดินอาหาร ประกอบด้วย<sup>8,9</sup>

- มีอายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไป
- ได้รับยา anticoagulant, antiplatelet หรือ corticosteroid ร่วมด้วย
- ได้รับยา NSAIDs มากกว่า 1 ชนิดหรือได้รับยาในขนาดสูง
- มีประวัติเป็นโรคแผลในทางเดินอาหารหรือผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 80 ปีขึ้นไป
- ติดเชื้อ *Helicobacter pylori*
- มีประวัติเป็นโรคทาง systemic อย่างรุนแรง
- ดื่มเหล้าเป็นประจำ หรือสูบบุหรี่

การจำแนกระดับความเสี่ยงจะแบ่งออกเป็น<sup>8</sup>

- Low risk (ไม่มีปัจจัยเสี่ยง)
- Moderate-risk (1-2 ปัจจัยเสี่ยง)

- High-risk (มากกว่า 3 ปัจจัยเสี่ยง หรือใช้ยา anticoagulant, antiplatelet, corticosteroid ร่วมด้วย)

- Very high-risk (มีประวัติของโรคแผลในทางเดินอาหาร)

ความเสี่ยงที่พบมากที่สุดคือ ผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป พบร้อยละ 49.3 รองลงมา คือ ผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปร่วมกับมีประวัติเป็นโรคแผลในทางเดินอาหาร

พบร้อยละ 4 ตามด้วยมีประวัติเป็นโรคแผลในทางเดินอาหารเท่ากับมีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปและมีประวัติเป็นโรคทาง systemic อย่างรุนแรง พบร้อยละ 2.7 นอกจากนี้พบว่าร้อยละ 29.3 ที่ผู้ป่วยไม่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนในทางเดินอาหารเนื่องจากไม่มีการบันทึกไว้ในเวชระเบียน

ในส่วนของระดับความเสี่ยงพบว่า ระดับความเสี่ยงที่พบมากที่สุด คือ moderate risk (1-2 ปัจจัยเสี่ยง) พบ 155 คน หรือร้อยละ 51.7 น้อยที่สุดคือ High-risk (มากกว่า 3 ปัจจัยเสี่ยง หรือใช้ยา anticoagulant, antiplatelet, corticosteroid ร่วมด้วย) พบ 22 คน หรือร้อยละ 7.3

ในส่วนของกรที่ได้รับยาเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนในระบบทางเดินอาหารจะจำแนกออกตามระดับความเสี่ยง<sup>13,14</sup> คือ

- Low risk ไม่จำเป็นต้องได้รับยาในกลุ่ม selective COX-2 inhibitor สามารถใช้เพียงแค่ NSAIDs ทั่วไปได้
- Moderate-risk ควรได้รับยาในกลุ่ม selective COX-2 inhibitor หรือ NSAIDs ทั่วไปร่วมกับยาลดกรด
- High-risk ควรได้รับยาในกลุ่ม selective COX-2 inhibitor ร่วมกับยาลดกรด
- Very high-risk ควรได้รับยาในกลุ่ม selective COX-2 inhibitor ร่วมกับยาลดกรด

จากตารางที่ 4 พบว่า ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงอยู่ที่ Low-risk และ Moderate-risk แล้วได้รับยาลดกรดพบถึงร้อยละ 35.67 ซึ่งไม่มีความจำเป็นและทำให้ค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลเพิ่มสูงขึ้น ถือว่าเป็นการใช้จ่ายแบบ Overuse ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงอยู่ที่ High-risk และ Very high-risk แต่ไม่ได้รับยาลดกรดพบถึงร้อยละ 8.33 ซึ่งอาจก่อให้เกิดอาการข้างเคียงในทางเดินอาหาร และพบว่า มีผู้ป่วย 2 คนที่เกิดอาการข้างเคียงในทางเดินอาหารเพราะไม่ได้รับยาลดกรด ถือว่าเป็นการใช้จ่ายแบบ Underuse

### ความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนในระบบหัวใจและหลอดเลือด

ความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนในระบบหัวใจและหลอดเลือดประกอบด้วย

1. ผู้ชายที่มีอายุตั้งแต่ 45 ปีขึ้นไป หรือผู้หญิงที่มีอายุตั้งแต่ 55 ปีขึ้นไป
2. มีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคทาง cardiovascular complication

3. มีระดับ HDL น้อยกว่า 40 mg/dl
4. ผู้ป่วยมีประวัติเป็นโรคความดันโลหิตสูง
5. สูบบุหรี่
6. มีโรคประจำตัวที่เป็น CHD –equivalent ได้แก่
  - 6.1 เบาหวาน
  - 6.2 Peripheral Vascular Disease
  - 6.3 Carotid stenosis

จากตารางที่ 2 พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีปัจจัยเสี่ยงอยู่ที่ 0-1 ปัจจัยเสี่ยง ร้อยละ 69.0 ของผู้ป่วยทั้งหมด และผู้ที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนในระบบหัวใจและหลอดเลือด จากการให้ยากลุ่ม selective COX-2 inhibitors เป็นระยะเวลานาน ได้แก่ ผู้ที่เป็น CHD –equivalent และ Established CHD พบร้อยละ 9.0 และ 4.33 ตามลำดับ

ตารางที่ 2 Baseline patient characteristics

Characteristics	Selective COX-2 inhibitors ( n=300 )
Age, mean (range) , y	63.89(31-88)
>60 y, %	64.00
>70 y, %	32.70
Men, %	13.70
Duration of use selective COX-2 inhibitors, mean(SD), month	12.13(15.27)
History of gastrointestinal bleeding and gastrointestinal ulcer, %	8.00
Tobacco use, %	0.30
Alcohol use, %	1.30
Concurrent medications, %	
Aspirin low dose	5.70
Corticosteroids	3.70
Anticoagulants	0.00
Concomitant use of acid suppression therapy total, %	39.70
H <sub>2</sub> antagonist use, %	15.00
Proton pump inhibitors use, %	21.00
Others use, %	3.70



ตารางที่ 2 Baseline patient characteristics (ต่อ)

Characteristics	Selective COX-2 inhibitors ( n = 300 )
Risk factors for gastrointestinal, % <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Low-risk (ไม่มีปัจจัยเสี่ยง) 29.30</li> <li>▪ Moderate-risk (1-2 ปัจจัยเสี่ยง) 51.70</li> <li>▪ High-risk (มากกว่า 3 ปัจจัยเสี่ยง หรือ ใช้ยา aspirin,steroids หรือwarfarin ร่วมด้วย - aspirin 5.67</li> <li>▪ Very high-risk (มีประวัติของโรค แผลในทางเดินอาหาร) 11.70</li> </ul>	
Comorbidities CVD Related <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hypertension 29.00</li> <li>▪ Dyslipidemia 14.30</li> <li>▪ CHD equivalent 9.00</li> <li>▪ Established CHD 4.33</li> <li>▪ Heart failure 0.33</li> <li>▪ 0-1 risk factor 69.00</li> <li>▪ <math>\geq 2</math> risk factors 17.30</li> </ul>	

ตารางที่ 3 Concomitant use of Gastroprotective agent

Characteristics	Selective COX-2 inhibitors
H <sub>2</sub> antagonist use ( n = 300 )	
Low - dose, %	10.00
Standard dose, %	5.30
Proton pump inhibitors use ( n = 300 )	
Standard dose, %	21.33
High - dose, %	6.67
H <sub>2</sub> antagonist use ( n = 46 )	
■ Cimetidine, %	0.00
■ Ranitidine, %	97.83
■ Famotidine, %	2.17
Proton pump inhibitors use ( n = 84 )	
■ Omeprazole, %	25.00
■ Esoprazole, %	13.11
■ Pantoprazole, %	5.96
■ Lansoprazole, %	44.03
■ Rabeprazole, %	11.90

**ตารางที่ 4 Appropriateness of Selective COX-2 inhibitors Prescribing Based on Patient Gastrointestinal (GI) Risk level**

Characteristic	ได้รับ Gastroprotective agent	H <sub>2</sub> antagonist	PPI
Low risk,คน(%) (N = 89)	37(41.57)	12(13.49)	23(25.84)
Moderate risk,คน(%) (N = 155)	66(42.58)	25(16.13)	41(26.45)
High risk,คน(%) (N = 22)	8(36.36)	3(13.64)	5(22.72)
Very high risk,คน(%) (N = 35)	20(57.14)	5(14.31)	15(42.86)

**ความเหมาะสมของขนาดยาและวิธีการรับประทาน**

พบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคข้อเสื่อม ได้ยา celecoxib ในขนาดยาและวิธีการรับประทานตรงตามที่องค์การอาหารและยากำหนด คือ 200 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร้อยละ 45.33 ของผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม ส่วนที่เหลือแบ่งเป็น ได้รับยา 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ร้อยละ 38.33 และได้รับยา 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หลังจากนั้นแพทย์จึงเปลี่ยนมาให้ยา 200 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร้อยละ 8

ยา etoricoxib พบว่า ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดและวิธีการรับประทานตรงตามที่องค์การอาหารและยากำหนดทุกราย คือ 60 มิลลิกรัม วันละครั้ง

มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งได้รับทั้งยา etoricoxib และ celecoxib แต่คนละช่วงเวลา ซึ่งก็พบว่าแพทย์ได้ให้ยาตรงตามขนาดและวิธีการรับประทานที่องค์การอาหารและยากำหนด

**ตารางที่ 5 Use of selective COX-2 inhibitors**

Characteristics	Selective COX-2 inhibitors ( n = 300 )
Celecoxib, %	94.7
Etoricoxib, %	3.3
Celecoxib + Etoricoxib, %	2
Celecoxib, %	
▪ 200 mg/day	47.33
▪ 400 mg/day	39.33
▪ 200 – 400 mg/day	8
Etoricoxib, %	
▪ 60 mg/day	3
Celecoxib + Etoricoxib, %	
▪ 200 mg/day + 60 mg/day	2.33

**ตารางที่ 6 Indication and Dose of selective COX-2 inhibitors**

Indication	Selective COX-2 inhibitors	Dose/day	% ( n = 300 )
OA	celecoxib	200 mg	45.33
		400 mg	38.33
		200 – 400 mg	8
	etoricoxib	60 mg	3
	celecoxib+etoricoxib	200 mg ,60 mg	2.33
RA	celecoxib	200 mg	2
		400 mg	0.67
OA+RA	celecoxib	400 mg	0.33

### การประมาณค่าใช้จ่ายที่เกิดจากการสั่งใช้ยาไม่เหมาะสม

จากตารางที่ 7 ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนในทางเดินอาหารต่ำ หากเปลี่ยนจาก celecoxib ไปใช้ conventional NSAIDs จะทำให้ประหยัดค่ารักษาของโรงพยาบาลประมาณ 39,000 บาท (Synflex®) ถึง 228,000 บาท (Diclofenac) ต่อปี ต่อผู้ป่วย OA หรือ RA ที่ได้รับ celecoxib หรือ etoricoxib 100 คน โดยใช้ราคาทุนของยาที่โรงพยาบาลราชวิถีซื้อเข้าในการคำนวณ

### ตารางที่ 7 การประมาณค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาล (ราคาทุน) ที่ลดลงในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำเมื่อไม่ได้รับยา Celecoxib

ชื่อยา	ค่าใช้จ่ายต่อคนต่อปี (บาท/คน/ปี)	ค่าใช้จ่ายในผู้ป่วย Low risk* (บาท/ปี/100คน)	ค่าใช้จ่ายของ โรงพยาบาลที่ลดลง* (บาท/ปี/100คน)
Celecoxib	8,059.20	236,134.56	-
Diclofenac	284.70	8,341.71	227,792.85
Ibuprofen	941.70	27,591.81	208,542.75
Naproxen	949.00	27,805.70	208,328.86
Brufen	1,784.85	52,296.11	183,838.46
Mobic	3,905.50	114,431.15	121,703.41
Nidol	4,372.70	128,120.11	108,014.45
Voltaren®	4,916.55	144,054.92	92,079.65
Synflex®	6,701.40	196,351.02	39,783.54

\*หมายเหตุ ค่าใช้จ่ายในผู้ป่วย Low risk (บาท/ปี/100คน) หมายถึง ค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนในทางเดินอาหารต่ำจำนวน 29.3 คนในผู้ป่วย OA, RA ทั้งหมด 100 คน ต่อปี

ค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาลที่ลดลง (บาท/ปี/100คน) หมายถึง ค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาลที่ลดลงในกรณีผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนในทางเดินอาหารต่ำจำนวน 29.3 คนในผู้ป่วย OA, RA ทั้งหมด 100 คน ต่อปี เปลี่ยนไปใช้ยาอื่นที่ไม่ใช่ celecoxib

จากตารางที่ 8 ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนในทางเดินอาหารต่ำ หากเปลี่ยนจาก celecoxib ไปใช้ conventional NSAIDs จะทำให้ประหยัดค่ารักษาของผู้ป่วยประมาณ 42,000 บาท (Synflex<sup>®</sup>) ถึง 228,000 บาท (Diclofenac) ต่อปี ต่อผู้ป่วย OA หรือ RA ที่ได้รับ celecoxib หรือ etoricoxib 100 คน โดยใช้ราคาขายแก่ผู้ป่วยในการคำนวณ

### ตารางที่ 8 การประมาณค่าใช้จ่ายของผู้ป่วย (ราคาขาย) ที่ลดลงในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำเมื่อไม่ได้รับยา Celecoxib

ชื่อยา	ค่าใช้จ่ายต่อคนต่อปี (บาท/คน/ปี)	ค่าใช้จ่ายในผู้ป่วย Low risk* (บาท/ปี/100คน)	ค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยที่ ลดลง*(บาท/ปี/100 คน)
Celecoxib	9,855.00	288,751.50	-
Diclofenac	1,095.00	32,083.50	256,668.00
Naproxen	1,460.00	42,778.00	245,973.50
Ibuprofen	1,642.50	48,125.25	240,626.25
Brufen	2,190.00	64,167.00	224,584.50
Mobic	4,927.50	144,375.75	144,375.75
Nidol	5,657.50	165,764.75	122,986.75
Voltaren <sup>®</sup>	6,296.25	184,480.13	104,271.38
Synflex <sup>®</sup>	8,395.00	245,973.50	42,778.00

\*หมายเหตุ ค่าใช้จ่ายในผู้ป่วย Low risk (บาท/ปี/100คน) หมายถึง ค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนในทางเดินอาหารต่ำจำนวน 29.3 คนในผู้ป่วย OA,RA ทั้งหมด 100 คน ต่อปี

ค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาลที่ลดลง (บาท/ปี/100คน) หมายถึง ค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยที่ลดลงในกรณีผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนในทางเดินอาหารต่ำจำนวน 29.3 คนในผู้ป่วย OA, RA ทั้งหมด 100 คน ต่อปี เปลี่ยนไปใช้ยาอื่นที่ไม่ใช่ celecoxib

จากตารางที่ 9 ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนในทางเดินอาหารต่ำที่ได้รับ gastroprotective agent ร่วมกับ celecoxib หรือ etoricoxib โดยไม่จำเป็น ก่อให้เกิดค่ารักษาที่เพิ่มขึ้นของโรงพยาบาล ประมาณปีละ 1,100 บาท (Ranitidine) ถึง 119,000 บาท (Rabeprazole) ต่อผู้ป่วย OA หรือ RA ที่ได้รับ celecoxib หรือ etoricoxib 100 คน โดยใช้ราคาทุนของยาที่โรงพยาบาลราชวิถีซื้อเข้าในการคำนวณ

**ตารางที่ 9 ค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นของโรงพยาบาล (ราคาทุน) ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำที่ได้รับ Gastroprotective agent ชนิดต่างๆ**

Gastroprotective agent	ค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นของโรงพยาบาล*(บาท/ปี)
H <sub>2</sub> antagonist use in low risk patient 4 % Ranitidine	1,168.00
Proton pump inhibitors use in low risk patient 7.67 % Rabeprazole	119,820.74
Lansoprazole	113,829.70
Esomeprazole	113,829.70
Omeprazole	3,359.46

หมายเหตุ ค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นของโรงพยาบาล หมายถึง ค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนในทางเดินอาหารต่ำที่เพิ่มขึ้นเมื่อได้รับ gastroprotective agent ชนิดต่าง ๆ จำนวน 4 คนในผู้ป่วย OA, RA ทั้งหมด 100 คน ต่อปี

จากตารางที่ 10 ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนในทางเดินอาหารต่ำที่ได้รับ gastroprotective agent ร่วมกับ celecoxib หรือ etoricoxib โดยไม่จำเป็น ก่อให้เกิดค่ารักษาที่เพิ่มขึ้นของผู้ป่วยประมาณปีละ 2,900 บาท (Ranitidine) ถึง 142,000 บาท(Rabeprazole) ต่อผู้ป่วย OA หรือ RA ที่ได้รับ celecoxib หรือ etoricoxib 100 คน โดยใช้ราคาขายแก่ผู้ป่วยในการคำนวณ

**ตารางที่10 ค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นของผู้ป่วย (ราคาขาย) ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำที่ได้รับ Gastroprotective agent ชนิดต่างๆ**

Gastroprotective agent	ค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นของผู้ป่วย*(บาท/ปี)
H <sub>2</sub> antagonist use in low risk patient 4 %	
Ranitidine	2,920.00
Proton pump inhibitors use in low risk patient 7.67 %	
Rabeprazole	142,777.05
Lansoprazole	135,778.18
Esomeprazole	135,778.18
Omeprazole	4,899.21

หมายเหตุ ค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นของผู้ป่วย หมายถึง ค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนในทางเดินอาหารต่ำที่เพิ่มขึ้นเมื่อได้รับ gastroprotective agent ชนิดต่าง ๆ จำนวน 4 คนในผู้ป่วย OA,RA ทั้งหมด 100 คน ต่อปี



## สรุปผลการศึกษา

การใช้ยากลุ่ม coxibs ยังมีความไม่เหมาะสมได้แก่

1. การใช้ยากลุ่ม coxibs โดยไม่จำเป็นในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการข้างเคียงต่อทางเดินอาหารต่ำและในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการข้างเคียงต่อทางเดินอาหารสูงที่ได้รับยา aspirin ร่วมด้วย
2. ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการข้างเคียงต่อทางเดินอาหารต่ำที่ได้รับ gastroprotective agent โดยไม่จำเป็น
3. ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการข้างเคียงต่อทางเดินอาหารสูงและสูงมากที่ไม่ได้รับ gastroprotective agent
4. มีผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนในระบบหัวใจและหลอดเลือดประมาณ 13 %
5. ค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาลจะลดลงในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำเมื่อเปลี่ยนจากยากลุ่ม coxibs ไปใช้ยากลุ่ม NSAIDs ตัวอื่น
6. ค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาลจะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำที่ได้รับ Gastroprotective agent ชนิดต่าง ๆ โดยไม่จำเป็น

## วิจารณ์ผลการประเมินการใช้ยา

จากผลการประเมินการใช้ยาในด้านความเหมาะสมในการสั่งจ่ายยาในกลุ่ม selective COX-2 inhibitor มีร้อยละ 29.3 ที่สั่งจ่ายอย่างไม่เหมาะสม เนื่องจากผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่ำในการเกิดภาวะแทรกซ้อนในระบบทางเดินอาหาร อาจมีสาเหตุมาจาก

1. ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดใช้สิทธิในการรักษาของข้าราชการ ทำให้การสั่งจ่ายยาในกลุ่ม selective COX-2 inhibitor กับผู้ป่วยจึงไม่ค่อยส่งผลกระทบต่อรายจ่ายของผู้ป่วย
2. ยาในกลุ่ม selective COX-2 inhibitor ได้รับการยอมรับว่าทำให้เกิดอาการแทรกซ้อนทางกระเพาะอาหารน้อย จึงนิยมใช้บรรเทาอาการปวดและอักเสบเป็นอันดับแรก ซึ่งอาจทำให้แพทย์ไม่คำนึงการใช้เกณฑ์ที่เหมาะสมในการประเมินผู้ป่วย

แต่อย่างไรก็ตามหากผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่ำในการเกิดภาวะแทรกซ้อนในระบบทางเดินอาหาร ก็ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่มนี้เพื่อก่อให้เกิดความคุ้มค่าทางด้านประสิทธิภาพและค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลมากที่สุด จากการพิจารณามูลค่าการใช้ celecoxib และ etoricoxib พบว่าจากจำนวนผู้ป่วย OA, RA ที่ได้รับ celecoxib และ etoricoxib ทั้งหมด 2,155 คน ต่อปี จะลดค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาลเนื่องจากผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำในการเกิดภาวะแทรกซ้อนในทางเดินอาหารที่ได้รับ celecoxib หรือ etoricoxib แทนการได้รับ NSAIDs (Voltaren) ลงประมาณ 2,250,000 บาทต่อปี และจะลดค่าใช้จ่ายเกินความจำเป็นจากผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำในการเกิดภาวะแทรกซ้อนในทางเดินอาหารที่ได้รับ H<sub>2</sub> antagonist (Ranitidine) ลงประมาณ 62,000 บาทต่อปี หรือถ้าได้รับ Proton pump inhibitors (Lansoprazole) จะลดค่าใช้จ่ายต่อปีได้ถึง 2,900,000 บาท

ในส่วนของความเหมาะสมของขนาดยาและวิธีการรับประทานพบว่า มีร้อยละ 38.33 ที่สั่งยาในขนาดสูง ซึ่งจากการศึกษาขนาดยาที่ใช้ในโรคข้อกระดูกเสื่อมพบว่า ขนาดยา 200 mg วันละครั้งมีประสิทธิภาพเท่ากับขนาดยา 200 mg วันละ 2 ครั้ง ดังนั้นการสั่งยาในขนาดสูงจะทำให้ผู้ป่วยต้องทานยามากขึ้น อาจส่งผลให้มี compliance ลดลง รวมถึงทำให้ค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลเพิ่มมากขึ้นด้วย

ในส่วนของความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนในทางเดินอาหารและความเหมาะสมในการจ่ายยาเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนในทางเดินอาหาร ซึ่งจะมี guideline ที่ได้รับการยอมรับ คือ guideline ของ NICE ( National Institute for Clinical Excellence ) และได้มีการศึกษาที่ทำการประเมินความเหมาะสมของการใช้ยาโดยใช้ guideline ของ NICE คือ การศึกษาของ K. Shemilt และคณะ ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคข้อกระดูกเสื่อม 100 คน ผลการศึกษาพบว่า มีร้อยละ 73 ได้รับยาในกลุ่ม selective COX-2 inhibitor ไม่ตรงตาม guideline ของ NICE<sup>10</sup> ซึ่งเมื่อเทียบกับ

โรงพยาบาลราชวิถีจะพบว่ามีเพียงร้อยละ 29.3 ซึ่งได้รับยาไม่ตรงตามเกณฑ์ที่กำหนด ส่วนความเหมาะสมในการจ่ายยาเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนในทางเดินอาหารพบว่า มีเพียงร้อยละ 23 ที่ได้รับยาลดกรดเหมาะสมตาม guideline ของ NICE ซึ่งเมื่อเทียบกับโรงพยาบาลราชวิถีพบว่า มีร้อยละ 41.57 ที่ได้รับยาแบบ Overuse จะทำให้ค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลเพิ่มมากขึ้น และมีร้อยละ 50.87 ที่ได้รับยาแบบ Underuse อาจทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อนในทางเดินอาหารได้เพราะยาในกลุ่ม selective COX-2 inhibitor ก็สามารถทำให้เกิดอาการข้างเคียงในทางเดินอาหารได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการใช้ในคนที่มีความเสี่ยงสูงและไม่ให้ยาเพื่อป้องกันอาการข้างเคียงในทางเดินอาหาร และเมื่อเราพิจารณาในผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin ร่วมด้วยพบว่ามีถึงร้อยละ 70.59 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin และไม่ได้รับยาลดกรดร่วมด้วย ซึ่งจากการศึกษาหลายการศึกษา เช่น CLASS Study<sup>11</sup> ได้แสดงให้เห็นว่าการที่ผู้ป่วยได้รับยา Aspirin ร่วมกับยากกลุ่ม selective COX-2 inhibitor ทำให้ประโยชน์ของยากกลุ่ม coxib ในด้านความปลอดภัยต่อทางเดินอาหารจะหมดไป ดังนั้นผู้ป่วยจึงควรที่จะได้รับยาลดกรดร่วมด้วย หรือผู้ป่วยอาจไม่มีความจำเป็นที่จะต้องได้รับยากกลุ่ม coxibs

เมื่อพิจารณาในด้านความปลอดภัยโดยจะเน้นที่ความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคหัวใจและหลอดเลือด พบว่า มีผู้ป่วยร้อยละ 13.33 ที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้แนะนำว่า ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยากกลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนนี้ และจากการศึกษาของ Scott D. Solomon และคณะ พบว่า ในผู้ที่ใช้ยา celecoxib เพื่อป้องกันโรค Colorectal Adenoma ต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 2.8 – 3.1 ปี ทั้งหมด 2035 คน มีผู้ที่ตายเนื่องจากโรคหัวใจและหลอดเลือด 16 คน จากผู้ป่วย 689 คน ที่ได้รับยา celecoxib 200 mg วันละ 2 ครั้ง , 23 คนจากผู้ป่วย 671 คนที่ได้รับยา celecoxib 400 mg วันละ 2 ครั้ง และ 7 คนจากผู้ป่วย 679 คน ที่ได้รับ Placebo (95% CI, 0.9-5.5 และ 1.4-7.8 เมื่อเทียบกับ Placebo ตามลำดับ) จะพบว่า เมื่อเพิ่มขนาดยาของ celecoxib มากขึ้นจะทำให้มีความเสี่ยงในการตายเนื่องจากโรคหัวใจและหลอดเลือดมากขึ้น<sup>12</sup> ดังนั้นบุคลากรทางสาธารณสุขจึงควรที่จะมีการประเมินผู้ป่วยอย่างรอบคอบรวมทั้งชี้แจงน้ำหนักให้ตระหนักรู้ถึงความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด กับประโยชน์ที่ผู้ป่วยได้รับจากการใช้ยาในกลุ่มนี้

## ข้อเสนอแนะและข้อจำกัดของการศึกษา

### ข้อเสนอแนะ

การประเมินการสั่งใช้ยาในโรงพยาบาลควรจัดเป็นกระบวนการต่อเนื่อง นั่นคือ เมื่อมีการประเมินการใช้ยาครั้งใดครั้งหนึ่งแล้วควรจัดให้มีการประเมินซ้ำอย่างสม่ำเสมอ เพื่อกำกับให้มีการใช้ยาอย่างมีประสิทธิภาพสูงสุด และควรมีการปรับปรุงเกณฑ์ให้ทันสมัยเพื่อนำมาประเมินครั้งต่อไป นอกจากนี้ควรเผยแพร่ความสำคัญและประโยชน์ที่ได้รับจากการประเมินการใช้ยาแก่แพทย์และบุคลากรทางสาธารณสุขอื่นๆ และร่วมกันรวบรวมความคิดเห็นหาแนวทางแก้ไขปัญหา

### ข้อจำกัด

1. นโยบายของโรงพยาบาลราชวิถีกำหนดให้การสั่งใช้ยา Etoricoxib มีความเข้มงวดมากขึ้น โดยจะต้องมีการประเมินภาวะของผู้ป่วยก่อนที่จะใช้ยานี้ เนื่องจากเป็นยาใหม่จึงกังวลถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่จะเกิดกับผู้ป่วย ทำให้แพทย์ไม่ค่อยนิยมสั่งยาตัวนี้ส่งผลให้ข้อมูลของการใช้ยา Etoricoxib มีน้อย นอกจากนี้ทางโรงพยาบาลราชวิถีจะไม่ให้จ่ายยากลุ่ม COXib ในผู้ป่วยที่ใช้สิทธิจากประกันสุขภาพถ้วนหน้า (30 บาทรักษาทุกโรค) ซึ่งถ้าได้มีการสำรวจข้อมูลของผู้ป่วยในกลุ่มนี้อาจจะได้ผลที่ตรงข้ามกับผลจากการศึกษาครั้งนี้ เช่น มีผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับยากลุ่ม COXib แต่แพทย์ไม่สามารถจ่ายยากลุ่มนี้ให้ได้ เป็นต้น
2. เนื่องจากการประเมินความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาครั้งนี้เป็นการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง จึงเกิดข้อจำกัดในด้านการบันทึกข้อมูลของผู้ป่วย ทำให้มีข้อมูลบางส่วนไม่ได้รับการบันทึกไว้ เช่น ประวัติการดื่มเหล้า สูบบุหรี่ ประวัติครอบครัว เป็นต้น ทำให้ผลที่ได้ในเรื่องความเสี่ยงของระบบทางเดินอาหาร และระบบหัวใจและหลอดเลือดอาจไม่สมบูรณ์
3. สัดส่วนผู้ป่วยที่เป็น OA กับ RA มีความแตกต่างกันเนื่องจากผู้ป่วย RA มีจำนวนน้อยกว่าและวิธีการศึกษาทำแบบสุ่ม จึงทำให้สัดส่วนผู้ป่วยต่างกัน

## เอกสารอ้างอิง

1. เฉลิมศรี ภูมมางกูรม, กฤติกา, บรรณาธิการ. โอสถกรรมศาสตร์. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: นิเวไทย มิตรการพิมพ์(1996), 2547:259-75
2. Bruce N. Cronstein. Cyclooxygenase-2-selective inhibitors: Translating pharmacology into clinical utility. Cleaveland Clinical Journal of Medicine 2002 ;69:13-19
3. Pfizer. Celebrex<sup>®</sup>(celecoxib) Professional Product. 2005; Available from: [http://pfizer.com/pfizer/download/uspi\\_celebrex.pdf](http://pfizer.com/pfizer/download/uspi_celebrex.pdf) [Accessed 2006 Oct 10].
4. Merck Sharp & Dohme Limited electronic. Arcoxia<sup>®</sup>. electronic Medicines Compendium; 2005.Available from: <http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/displaydoc.asp?DocumentID=8734#PRODUCTINFO>. [Accessed 2006 Oct 10]
5. Spiegel BM, Targownik L, Dulai GS. The Cost-Effectiveness of Cyclooxygenase-2 Selective Inhibitors in the Management of Chronic Arthritis. Ann Intern Med. 2003;138:795-806.
6. วรณี กীরติเดชากรม, ปริญดา พิธีธรรมานนท์. การประเมินการใช้จ่าย Celecoxib ในโรงพยาบาล พระจอมเกล้า จังหวัดเพชรบุรี. ข่าวสารด้านยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพ ปีที่7 ฉบับที่ 4. 2547 :หน้า 7-10.
7. Sebaldt RJ, Petrie A, Goldsmith CH. Appropriateness of NSAID and Coxib Prescribing for Patients With Osteoarthritis by Primary Care Physicians in Ontario: Results From the CANOAR Study. Am J Manag Care. 2004;10:742-50.
8. Chan F.K.L., Graham D.Y. Prevention of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Gastrointestinal Complications - Review and Recommendations Based on Risk Assessment. Aliment Pharmacol Ther 2004;19:1051-1061
9. Angel L., Angel F. NSAID-induced gastrointestinal damage: Current clinical management and recommendations for prevention. ChJ of Digestive 2006; 7; 127-133.
10. Shemilt K., Airley R., Clareburt C. An evaluation of the impact of NICE guidelines regarding cox-2 selective inhibitors on GP prescribing. Int J Pharm Pract 2002 ; 10(suppl):R78.
11. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A. 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.

12. Scott D. Solomon, John J.V. McMurray, Marc A. Pfeffer. Cardiovascular Risk Associated with Celecoxib in a Clinical Trial for Colorectal Adenoma Prevention. N Engl J Med 2005;352.

ภาคผนวก

แบบสำรวจการใช้ยาในกลุ่ม selective COX-2 inhibitor

ผู้เก็บข้อมูล \_\_\_\_\_ วันที่เก็บข้อมูล \_\_\_\_\_

## แบบสำรวจการใช้ยาในกลุ่ม selective cox-2 inhibitor

### 1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

(1) ชื่อผู้ป่วย \_\_\_\_\_ HN \_\_\_\_\_  
 เพศ  ชาย  หญิง  
 อายุ \_\_\_\_\_ ปี น้ำหนัก \_\_\_\_\_ kg ส่วนสูง \_\_\_\_\_ cm BMI \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

### โรคประจำตัวของผู้ป่วย

- Peptic ulcer
  - Gastric ulcer
  - Duodenal ulcer
  - Esophageal ulcer
- GERD
- ZES
- Hypertension
- Diabete mellitus
- Renal insufficiency(SCr \_\_\_\_\_)
- Hepatic insufficiency(Child-Pugh score \_\_\_\_\_)
- COPD / ASTHMA
- Cardiovascular disease
  - Myocardial infarction
  - Congestive heart failure
  - Unstable angina
- Family history or premature CVD
- Stroke / TIA
- Dyslipidemia
- ตั้งครรภ์ ไตรมาสที่ \_\_\_\_\_
- ให้นมบุตร



- สูบบุหรี่
- ดื่มเหล้า
- อื่นๆ(ระบุ)\_\_\_\_\_

สิทธิการรักษา

- 30 บาท
- ประกันสังคม
- เบิกจากราชการ
- อื่นๆ\_\_\_\_\_

แผนกตรวจ\_\_\_\_\_

(2) ประวัติการแพ้ยา

- ไม่มี
- มี(ระบุ)\_\_\_\_\_

โดยได้รับการลงบันทึกจาก\_\_\_\_\_

- ต้องเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลนาน\_\_\_\_\_วัน
- เป็น OPD case

- ไม่มีข้อมูล

(3) ยาและอาหารเสริมที่ใช้เป็นประจำ

---



---



---



---



---

2. ยากลุ่ม selective cox-2 inhibitor ที่สั่งใช้

วันที่ผู้ป่วยได้รับยา \_\_\_\_\_

Celecoxib 200 mg (Celebrex®)	Etoricoxib (Arcoxia®)
<input type="checkbox"/> Osteoarthritis <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 100 mg OD</li> <li><input type="checkbox"/> 200 mg OD</li> <li><input type="checkbox"/> อื่นๆ.....</li> </ul> <input type="checkbox"/> Rheumatoid arthritis <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 100 mg bid</li> <li><input type="checkbox"/> 200 mg bid</li> <li><input type="checkbox"/> อื่นๆ.....</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Osteoarthritis <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 60 mg OD</li> <li><input type="checkbox"/> อื่นๆ.....</li> </ul> <input type="checkbox"/> Rheumatoid arthritis <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 90 mg OD</li> <li><input type="checkbox"/> อื่นๆ.....</li> </ul>

3. ได้รับยาลดกรดร่วมด้วยหรือไม่

ไม่ได้รับ

ได้รับ

ชื่อยาลดกรด	วันที่ได้รับยา	วิธีกิน	จำนวนที่ได้รับ
<input type="checkbox"/> Cimetidine			
<input type="checkbox"/> Ranitidine			
<input type="checkbox"/> Famotidine			
<input type="checkbox"/> Omeprazole			
<input type="checkbox"/> Esoprazole			
<input type="checkbox"/> Pantoprazole			
<input type="checkbox"/> Lansoprazole			
<input type="checkbox"/> Rabiprazole			

## 4. เกณฑ์การประเมินความเสี่ยงต่อการเกิด GI complication

หลักเกณฑ์	ใช่/ไม่ใช่
1. มีอายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไป 2. มีประวัติเป็นโรคแผลในทางเดินอาหาร 3. รับประทาน corticosteroids, antiplatelet, anticoagulant ร่วมด้วย(ระบุ) 4. ใช้น้ำ NSAIDs ในขนาดสูงกว่าปกติ รวมถึงต้องใช้น้ำ NSAIDs มากกว่า 1 ชนิด 5. ติดเชื้อ <i>Helicobacter pylori</i> 6. มีประวัติเป็นโรคทาง systemic อย่างรุนแรง เช่น renal failure , myocardial infarction etc. (ระบุ) 7. ต้มเหล้าเป็นประจำ หรือสูบบุหรี่	

## ระดับความเสี่ยงของผู้ป่วย\*\*

- Low-risk (ไม่มีปัจจัยเสี่ยง)
- Moderate-risk (1-2 ปัจจัยเสี่ยง)
- High-risk (มากกว่า 3 ปัจจัยเสี่ยง หรือใช้น้ำ aspirin, steroids หรือ warfarin ร่วมด้วย)
- Very high-risk (มีประวัติของโรคแผลในทางเดินอาหาร)

## 5. ประวัติการเข้ารับการรักษาด้วยอาการแทรกซ้อนทางกระเพาะอาหารหลังได้รับยา กลุ่ม selective cox-2 inhibitor หรือ NSAIDs

ไม่มี

มี จากยา กลุ่ม

COX-2 inhibitor

ชื่อยา \_\_\_\_\_

NSAIDs

วิธีกิน \_\_\_\_\_

ระยะเวลาที่ได้รับยา \_\_\_\_\_

6. อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา กลุ่ม selective cox-2 inhibitor

- Vascular disorders eg. Hypertension , Cerebrovascular accident
- Metabolism and Nutrition disorders eg. Edema /Fluid retention
- Cardiac disorders eg. Myocardial infarction , congestive heart failure , unstable angina
- Immune system disorders eg. angioedema
- Gastro-intestinal disorders eg. Abdominal pain , heart burn , ulceration or bleeding of stomach or intestine
- Psychiatric disorder eg. Anxiety , depression
- Liver disorder
- Kidney disorder
- Chest pain
- Thrombosis

7. เกณฑ์การประเมินความเสี่ยงต่อการเกิด cardiovascular complication

- อายุ ชาย  $\geq 45$  ปี หญิง  $\geq 55$  ปี
- ประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคทาง cardiovascular complication
- HDL  $< 40$  mg/dl
- HTN
- สูบบุหรี่
- CHD –equivalent
  - DM
  - PVD
  - Carotid stenosis